



T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KEDİLERDE FELİNE CORONAVİRUS (FCoV)
ENFEKSİYONU'NUN KALSİYUM METABOLİZMASI VE
ADENOZİN DEAMİNAZ (ADA) ENZİMİ ÜZERİNER ETKİSİ**

Veteriner Hekim Hasan Barış CENGİZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Danışman
Prof. Dr. Halil İbrahim GÖKCE**

BURDUR-2019



T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KEDİLERDE FELİNE CORONAVİRUS (FCoV)
ENFEKSİYONU'NUN KALSİYUM METABOLİZMASI VE
ADENOZİN DEAMİNAZ (ADA) ENZİMİ ÜZERİNER ETKİSİ**

Hasan Barış CENGİZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Halil İbrahim GÖKCE

Bu araştırma Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğü tarafından 0540-YL-18 proje numarası ile desteklenmiştir.

BURDUR-2019

KABUL ve ONAY

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Hasan Barış CENGİZ tarafından *Prof.Dr.Halil İbrahim GÖKCE* yönetiminde hazırlanan *Kedilerde Feline Coronavirus (FCoV) Enfeksiyonu'nun Kalsiyum Metabolizması ve Adenozin Deaminaz (ADA) Enzimi Üzerine Etkisi* başlıklı tez çalışması jüri üyeleri olarak tarafımızdan okunmuş; kapsamı ve niteliği açısından İç Hastalıkları Anabilim Dalında *Yüksek Lisans Tezi* olarak oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Sınavı Tarihi 12.12.2019

(imza)
Unvanı, Adı ve Soyadı
Kurumu
Başkan

Doç. Dr. Muri Marmak
Mak. Vet. Fak.
İç Hast. AB Dalı

(imza)

Unvanı, Adı ve Soyadı
Kurumu
Jüri

Prof. Dr. H. İbrahim Gökçe
Mak. Vet. Fak.
İç Hast. AB Dalı

(imza)

Unvanı, Adı ve Soyadı
Kurumu
Jüri

Doç. Dr. Mustafa Kabay
A.Ü. Veteriner Fakültesi
İç Hastalıklar A.D.

ONAY

Bu tez, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Lisans Üstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu 23/08/2019 Tarih ve ...35...sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

(imza)
Unvanı, Adı ve Soyadı
Müdür
Sağlık Bilimleri Enstitüsü



ÖNSÖZ

Kedilerde Coronaviruslar gastrointestinal ve solunum sistemini etkileyen hastalıklara neden olmaktadır. Feline Enteric Coronavirüs (FECV) kedilerde hafif gastrointestinal bozukluklara neden olmakta olup Feline İnfeksiyöz Peritonitis Virüsü (FİPV) yaş formda peritonitis, pleural ve abdominal efüzyona neden olurken, kuru formda ise çeşitli organlarda pyogranulomatoz lezyonlarla karakterize çok daha ağır hastalık tablosuna neden olmaktadır. FİPV'nin sebep olduğu feline infeksiyöz peritonitis (FİP) özellikle genç ve yaşlı kedilerde oldukça bulaşıcı ve öldürücü seyretmektedir. Birçok hastalık durumunda kalsiyum (Ca) metabolizmasının etkilendiği ve hastalıklara bağlı olarak kan Ca düzeylerinin arttığı belirlenmiştir. Özellikle tümoral veya granulomatöz oluşumlarda, kanser olgularında kan Ca seviyesinin önemli düzeyde arttığı ve bu artışın diagnostik öneminin olduğu vurgulanmaktadır. Kedilerde FİP enfeksiyonunda karaciğer, böbrek gibi birçok organda granulomatöz lezyonlar gelişmekte olup bu hastalıkta Ca düzeyi ile ilgili herhangi bir çalışma yoktur. Adenozin deaminaz (ADA-1) insanlarda ve havanlarda özellikle lenfosit kökenli hücrel immun yanıtın yeterliliğinin ölçülmesinde kullanılmakta olup FİP'li kedilerde ADA ile ilgili herhangi bir çalışma yoktur. Bu nedenle sunulan bu çalışmada FİP'li kedilerde Ca metabolizmasının nasıl etkilendiğinin ortaya konulması ve hücrel immun yanıtın ADA-1 ölçülerek durumunun belirlenmesi araştırmanın konusunu oluşturmaktadır. Ayrıca çalışmada karaciğer ve böbrekleri ilgilendiren bazı biyokimyasal analizlerle tam kan sayımları yapılacak ve olası organ yetmezlikleri ortaya konulacaktır.

TEŞEKKÜR

Mesleki anlamda geliŐmemde yardımlarını esirgemeyen, baŐtan bugüne kadar desteğini hiç esirgemeyen annem Őermin GİTMEN, ablam Gülseren ŐEFKATLİOęLU, veteriner hekim olmamda desteği büyük olan dedem Merhum Hasan GİTMEN ve ananem Merhume Bilgi GİTMEN , örnek toplamamda yardımcı olan hayat arkadaşım Veteriner Hekim Melike YURDUSEVER, yol arkadaşım Veteriner Hekim Mehmet Akif KAHRAMAN öte yandan danışman hocam Prof. Dr. Halil İbrahim GÖKCE olmak üzere, yine emeği ve destekleri için Doç. Dr. Nuri MAMAK ve Dr. Öğretim Üyesi Ramazan YILDIZ hocalarıma ve diğer anabilim dalı hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.



ETİK BEYAN

'Kedilerde Feline Coronavirus (FCoV) Enfeksiyonu'nun Kalsiyum Metabolizması ve Adenozin Deaminaz (ADA) Enzimi Üzerine Etkisi' başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Hasan Barış CENGİZ

16.06/2019

KAYNAKLAR	viii
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Etimoloji	2
1.2. Epidemiyoloji	3
1.3. Etiyoloji	3
1.4. Klinik Bulgular	4
1.5. Laboratuvar Bulguları	7
1.6. İyileşim	8
1.7. Tedavi	8
1.8. Kuvvama	9
1.9. İmmünite (A)	10
2.18. Feline İyileşim (FIF)	12
2.1. Feline İyileşim İyileşim (FIF)	12
2.1.1. Feline İyileşim İyileşim (FIF)	12
2.1.2. Kalsiyum	13
2.1.3. Kalsiyum	14
2.1.4. Kalsiyum ve Kalsiyum (Mg)	14
2.1.5. Adenozin Deaminaz (ADA)	14
3. YÖNTEM	16
3.1. Hayvan Materyali	16
3.2. Feline İyileşim İyileşim İyileşim İyileşim	17
3.3. Klinik Bulgular	17
3.4. Ken Ürünüyle İyileşim	17
3.5. Laboratuvar Analizleri	18
3.5.1. Fizyolojik Analizler	18
3.5.2. Biyokimyasal Analizler	18
3.6. İyileşim Analizi	19
4. İNCELEME	20
4.1. Klinik Bulgular	20
4.2. Biyokimyasal Bulgular	23
4.3. Biyokimyasal Bulgular	25

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI	
KABUL ve ONAY SAYFASI	i
ÖNSÖZ	ii
TEŞEKKÜR	iii
BEYAN SAYFASI	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar	vii
ŞEKİLLER	viii
SİMGELEr ve KISALTMALAR DİZİNİ	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xiii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Etiyoloji	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Patogenez	5
2.4. Klinik Bulgular	6
2.5. Laboratuvar Bulguları	7
2.6. Tanı	8
2.7. Tedavi	8
2.8. Korunma	9
2.9. Kalsiyum(Ca)	10
2.10. Paratroid Hormon (PTH)	11
2.11. Paratriod hormon benzeri peptid (PTHrP)	12
2.12. D ₃ Vitamini	12
2.13. Kalsitonin	13
2.14. Fosfor(P) ve Magneyum (Mg)	14
2.15.Adenozin Deaminaz (ADA-1)	14
3.GEREÇ ve YÖNTEM	16
3.1. Hayvan Materyali	16
3.2. Feline infeksiyöz peritonitli kedilerin belirlenmesi	17
3.3. Klinik Muayeneler	17
3.4. Kan Örneklerinin Alınması	17
3.5. Laboratuvar analizleri	18
3.5.1.. Hematolojik Analizler	18
3.5.2. Biyokimyasal Analizler	18
3.6.İstatistiksel Analiz	19
4. BULGULAR	20
4.1. Klinik Bulgular	20
4.2. Hemagram Bulgular	23
4.3. Biyokimyasal Bulgular	25

5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	34
KAYNAKLAR	36
ÖZGEÇMİŞ	44



TABLÖLAR

Tablo 4.1. Sağlıklı ve FİP'li kedilerin klinik muayene bulguları,	21
Tablo 4.2. Felin infeksiyöz peritonitli(FİP) ve sağlıklı kedilerin hemogram bulgular.	24
Tablo 4.3. Felin infeksiyöz peritonitli (FİP) ve sağlıklı kedilerin biyokimyasal bulguları	25
Tablo 4.4. Kontrol, kuru form ve yaşı form felin infeksiyöz peritonitli (FİP) kedilerin biyokimyasal analiz sonuçları	26
Tablo 4.5. Felin infeksiyöz peritonitli (FİP) ve sağlıklı kedilerin ADA-1 ve kalsiyum metabolizması ile ilgili analiz bulguları	27
Tablo 4.6. Sağlıklı, yaşı ve kuru form felin infeksiyöz peritonitli (FİP) kedilerin ADA-1 ve kalsiyum metabolizması ile ilgili analiz bulguları	27

ŞEKİLLER

- Şekil 4.1.** Yaş form FİP'li kedi. Karın boşluğunda sıvı birikimi mevcut. **21**
- Şekil 4.2.** Kuru form FİP'li kedi. Karaciğerde granülatöz üremeler (oklar) mevcut. **22**
- Şekil 4.3** Kuru form FİP'li kedi. Karın boşluğunda granülatöz üreme (oklar) mevcut. **22**



SİMGELER ve KISALTMALAR

%	Yüzde
°C	Santigrat derece
µl	Mikro litre
A	Albümin
A/G	AlbüminGlobülin oranı
Ab	Antikor
ADA	Adenozin deaminaz
Ag	Antijen
α1-AGP	Alpha-1-acid glycoprotein
ALP	Alkaleen fosfotaz
ALT	Alanin aminotransferaz
BUN	Kan üre nitrojen
CRP	C-reaktif protein
dk	Dakika
dl	Desilitre
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
FCoV	Feline coronavirus
FECV	Feline enteric coronavirus
FİPV	Feline infeksiyöz peritonitis virüs
FİP	Feline infeksiyöz peritonit
FIV	Feline immunodefisiensi virüsü
fl	Femtolitre
FLeV	Felin leukoma virüsü
G	Globulin
gr	Gram
GRA	Granulosit
HCT	Hematokrit
HGB	Hemoglobin
IFAT	İndirekt floresan antikor testi
KREA	Kreatinin
L	Litre
LDH	Laktat dehidrojenaz
LYM	Lenfosit
MCV	Ortalama eritrosit hacmi
MCH	Ortalama eritrosit hemoglobini
MCHC	Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
mg	Miligram
MID	Monosit
MSS	Merkezi sinir sistemi
PCR	Polimeraz zincir reaksiyon
Pg	pikogram
PLT	Trombosit
RBC	Total eritrosit
SAA	Serum amiyloid A
TB	Total bilirubin

TP
U
WBC

Total protein
Ünite
Total lökosit



ÖZET

Kedilerde Feline Coronavirus (FCoV) Enfeksiyonu'nun Kalsiyum Metabolizması ve Adenozin Deaminaz (ADA) Enzimi Üzerine Etkisi

Araştırmanın amacı FCoV ile enfekte ve FİP belirtileri gösteren kedilerde enfeksiyonun Ca metabolizmasını nasıl etkilediğinin ve hücresel immün yanıtın yeterliliğinin belirlenmesidir. Ayrıca Ca metabolizmasındaki ve ADA-1 düzeylerindeki değişimlerin diagnostik bir öneminin olup olmadığının ortaya çıkarılması da hedeflenmiştir. Bunlara ek olarak bazı biyokimyasal ve hematolojik analizlerle enfeksiyonun organ veya sistemler üzerindeki etkisinin ortaya konulması da amaçlanmıştır. Birçok hastalık durumunda kalsiyum (Ca) metabolizmasının etkilendiği ve hastalıklara bağlı olarak kan Ca düzeylerinin arttığı belirlenmiştir. Özellikle tümoral veya granülomatöz oluşumlarda, kanser olgularında kan Ca seviyesinin önemli düzeyde arttığı ve bu artışın diagnostik öneminin olduğu vurgulanmaktadır. Kedilerde FİP enfeksiyonunda karaciğer, böbrek gibi birçok organda granülomatöz lezyonlar gelişmekte olup bu hastalıkta Ca düzeyi ile ilgili herhangi bir çalışma yoktur. Adenozin deaminaz (ADA-1) insanlarda ve havanlarda özellikle lenfosit kökenli hücresel immün yanıtın yeterliliğinin ölçülmesinde kullanılmakta olup FİP'li kedilerde ADA ile ilgili herhangi bir çalışma yoktur. Bu nedenle sunulan bu çalışmada FİP'li kedilerde Ca metabolizmasının nasıl etkilendiğinin ortaya konulması ve hücresel immün yanıtın ADA-1 ölçülerek durumunun belirlenmesi araştırmanın konusunu oluşturmaktadır. Ayrıca çalışmada karaciğer ve böbrekleri ilgilendiren bazı biyokimyasal analizlerle tam kan sayımları yapılacak ve olası organ yetmezlikleri ortaya konulacaktır. Bu çalışmada Yaşam Veteriner Kliniği (Konyaaltı/Antalya) getirilen corona pozitif, FIV ve FeLV negatif non-efüziv ve efüziv form kriterlerinin taşıyan 20 adet FİP'li kedi ile 10 adet corona, FIV, FeLV negatif sağlıklı kedi çalışmaya dahil edilmiştir. 20 kedinin 10 tanesi efüziv 10 tanesi non-efüziv olarak belirlenmiştir. Bu hayvanların klinik muayeneleri yapılarak, solunum sayısı, vücut ısısı, kalp frekansı değerleri kayıt altına alındı. Bu hayvanların tam kan sayımları ve bazı biyokimyasal parametreleri analiz edildi. FİP'li kedilerin hücresel immün durumunu belirlemek için ADA-1 düzeyleri ölçüldü. FİP'li kedilerin sadece solunum sayıları kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş olup ($p<0,01$) kalp frekansı ve rektal derecelerinde istatistiksel olarak önemli farklar belirlenmemiştir. Yapılan hematolojik analizler sonucunda FİP'li kedilerin total lökosit (WBC) ($p<0,01$), granulosit ($p<0,01$) ve monosit ($p<0,01$) sayılarında kontrol grubuna göre önemli düzeyde artışlar belirlendi. Ayrıca FİP'li kedilerin total eritrosit ($p<0,01$) ve lenfosit sayıları ($p<0,05$) ile HGB konsantrasyonları ($p<0,05$) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı. Biyokimyasal analizler sonucunda FİP'li kedilerin ALT ($p<0,01$), LDH ($p<0,05$), ALP ($p<0,05$), TB ($p<0,01$), TP ($p<0,05$) ve G ($p<0,001$) değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, A ($p<0,05$) ve A/G ($p<0,001$) oranının ise daha düşük olduğu saptandı. Kuru formda bulunan kedilerin BUN, TP, A, G değerlerinin Yaş formda bulunan kedilerin değerlerine göre daha yüksek, A/G oranının ise daha düşük olduğu belirlendi. Yapılan analizler sonucunda FİP'li kedilerin ADA-1 ($p<0,001$), PTH ($p<0,01$), PTHrP ($p<0,001$) ve P ($p<0,01$) düzeyleri kontrol grubu kedilerin değerlerine göre önemli düzeyde yüksek olduğu

belirlendi. Kesim noktaları dikkate alındığında FİP'li kedilerin %60'ında ADA-1 ve %25'inde PTHrP düzeylerinde artışlar belirlenmiştir. PTH, kalsitonin ve D3 vitamini artışları ise sadece birer kedide belirlenmiştir. Bununla birlikte FİP'li kedilerin kalsitonin ve vitamin D3, Ca seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte iki grup arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark belirlenemedi. Sonuç olarak FİP'li kedilerde hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde değişimler belirlenmiş ve bu değişimlerin kuru ve ıslak formu arasında fark göstermediği ortaya konulmuştur. FİP'li kedilerin tanısında ADA-1 ve Ca seviyelerindeki artışın tanıda etkili bir parametre kabul edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Adenozin Deaminaz (ADA), Biyokimya, Calcitrol (1,25 dihydroxyvitamin D3), Feline Coronavirus (FCoV), Hematoloji, Kalsitonin (CT), Kalsiyum (Ca), Kedi, Magnezyum (Mg), Fosfor (P), Paratriod Hormon (PTH), Paratriod hormon related-peptid (PRTp).

ABSTRACT

The Effect of Feline Coronavirus (FCoV) Infection of Cats on Calcium Metabolism and Adenosine Deaminase (ADA) Enzyme

The purposes of the study are to determine how the infection affect Ca metabolism in cats infected with FCoV and to determine the efficiency of cellular immune response in these cats. It is also targeted at revealing whether the variations in Ca metabolism and adenosine deaminase (ADA-1) levels have a diagnostic significance or not. In addition to these, the study aims to determine the effects of the infection on the organs or systems duo to some biochemical and haematological analyses. It is determined that calcium (Ca) metabolism is affected in several disease and its blood concentrations increases due to these diseases. It is highly asserted that especially in tumoral or granulomatous formations and cancer cases, blood Ca level significantly increases which has a diagnostic importance. In in cats with feline infectious peritonitis (FIP), granulomatous lesions develop in several organs such as liver and kidney. However there is no study on Ca level and its metabolism concerning the disease. Adenosine deaminase is especially used for determining the efficiency of cellular immune response both in people and animals. On the other hand, up to date, there is no study on ADA in cats with FIP. Therefore, the subject of the study is revealing how Ca metabolism is affected in cats with FIP and defining the status of cellular immune responses by measuring ADA-1 as a sign of activated cellular immune response. Furthermore, in the study some biochemical analyses related to liver and kidney and hematologic analysis were performed in order to reveal possible organ failure. Twenty cats which were brought to Yasam Veterinary Clinic (Antalya) with FIP having criteria of FIP positive, feline immunodeficiency virus (FIV) and feline leucoma virus (FeLV) negative cats were used as study grup. These cats were divided into two groups equally dry (n=10) and wet form (n=10) FIP. In the study, 10 clinically healthy Coronavirus, FIV and FeLV negative cats were also used as control group. The cats were clinically examined and their respiration rate, body temperature and heart rate were recorded. Complete blood cell count and some biochemical parameters of these animals were analysed. ADA-1 levels were determined in order to define cellular immune status of cats with FIP. In cats with FIP, only respiratory rates were found to high compared to that of the control group ($p<0,01$), whilst there were no statistically significant differences between heart frequency and rectal degrees. As a result of haematological analysis, total leucocyte (WBC) ($p<0,01$), granulocyte ($p<0,01$) and monocyte ($p<0,01$) values of cats with FIP showed significant rises when compared to the control group. In addition to that, total erythrocyte ($p<0,01$) and lymphocyte ($p<0,05$) counts and hemoglobin (HGB) concentrations ($p<0,05$) were significantly lower than those of control group. Results of the biochemical analyses showed that, there were statistically significant increases in alanine aminotransferase (ALT) ($p<0,01$), lactate dehydrogenase (LDH) ($p<0,05$), alkaline phosphatase (ALP) ($p<0,05$), total bilirubin (TB) ($p<0,01$), total protein (TP) ($p<0,05$) and globulin (G) ($p<0,001$) levels of cats with FIP when compared to those obtained from control group. Whereas, albumin (A) ($p<0,05$) and A/G ($p<0,001$) ratios were found to be significantly lower in cats with FIP than that of control cats. BUN, TP, A, and G values of cats with dry form FIP were higher than cats with wet

form FIP, whereas their A/G ratio were found to be lower than that of cats in wet form. As a result of the analyses, ADA-1 ($p<0,001$), parathyroid hormone (PTH) ($p<0,01$), parathyroid hormone-related peptide PTHrP ($p<0,001$) and phosphorus (P) ($p<0,01$) levels of cats with FIP were significantly higher than the cats in the control group. When cut-off values is considered, increases in ADA-1 and PTHrP values were determined in 60% and 25% of cats with FIP, respectively. On the other hand, increase in PTH, calcitonin and D3 vitamin were obtained in only one cat each. Additionally, calcitonin, vitamin D3 and Ca levels were found to be high in cats with FIP compared to those of control cats, but there were no statistically significance between these groups. Consequently, it is found out that there were changes in haematological and biochemical parameters within cats with FIP and it was asserted that the changes do not show difference in dry or wet form of FIP. It is thought that, the increase in ADA-1 can be used to determine the status of the cellular immune responses and possible organ damages in cats with FIP. On the other hand, the diagnostic value of Ca levels in cats with FIP and, especially differentiation of dry and wet form of FIP is found to be very limited.

Keywords: Adenosine Deaminase (ADA), Biochemistry, Calcium (Ca), Calcitonin (CT), Calcitriol (1,25 Dihydroxy vitamin D3), Cat, 25 hydroxyl D vitamin (25 OH D), Feline Coronavirus (FCoV), Feline infectious peritonitis (FIP), Haematology, Magnesium (Mg), Phosphor (P), Parathyroid Hormone (PTH), Parathyroid hormone related-peptide (PTHrP).

1. GİRİŞ

Coronavirüsler hayvanlarda hafiften dereceden son derece şiddetli ve öldürücü hastalık tablosuna kadar değişen solunum yolu enfeksiyonları ve enteritise neden olurlar. Ayrıca bazı Coronavirus enfeksiyonlarında ensefalitis, hepatitis ve serozitis de şekillenir (Addie ve ark., 2009, Al-Muhairi ve ark., 2016; Decaro ve Buonavglia 2011, Dhama ve ark., 2014, Elliot 2016, Fehr ve ark.2015, Licritia ve ark. 2014, Navarro ve ark., 2017, Oma ve ark., 2016, Pedersen, 2014, Pusterla ve ark.,2016, Pratelli ve ark 2009, , Saif ve Heckert 1990). Coronaviruslar insanlarda solunum yolu problemi olan Middle East Respiratory Sendrome (MERS) ve Severe Acute Respiratory Sendrome (SARS) enfeksiyonları gibi hastalıklara neden olmaktadır (Mackay ve Arden. 2015).

Coronavirüsler, kedilerde ise gastrointestinal ve solunum sistemini etkileyen hastalıklara neden olmaktadır. Kedilerde feline enteric coronavirus (FECoV) hafif ve çoğu zaman kendiliğinden iyileşen gastroenteritise neden olurken, FECoV'un mutasyonu sonucu oluştuğu düşünülen feline enfeksiyöz peritonitis virusu (FİPV) ise son derece bulaşıcı ve öldürücü bir enfeksiyona neden olmaktadır. Coronavirusların mutasyon yeteneğinin güçlü olması nedeniyle hem hayvan türleri arasında bulaşma mümkün olmakta hem de hafiften çok şiddetli derecelere kadar değişen hastalık tablolarına sebep olmaktadır (Addie ve ark., 2009; Belouzard ve ark., 2012; Li ve ark., 2018; Pedersen, 2009-2014).

FİPV tarafından oluşturulan FİP enfeksiyonları özellikle immun sistemi zayıflamış çok genç veya yaşlı kedilerde enfeksiyona neden olmakta olup bu hayvanlarda yaş veya kuru form şeklinde bir hastalık tablosuna neden olur. Yaş formunda kedilerde pleuritis ve peritonitis ile birlikte göğüs veya karın boşluğunda proteinden zengin altın sarısı renginde efüzyonlara neden olmaktadır. Kuru formunda ise çeşitli organlarda yaygın granulatöz veya piyogranulatöz lezyonlar gelişmektedir (Addie ve ark., 2009; Bell ve ark., 2006, Belouzard ve ark., 2012; Jinks ve ark., 2016; Oğuzoğlu ve ark., 2010; Sharif ve ark., 2009, Taharaguchi ve ark., 2012).

Birçok hastalık durumunda kalsiyum (Ca) metabolizmasının etkilendiği ve hastalıklara bağlı olarak kan Ca düzeylerinin arttığı veya düştüğü belirlenmiştir. Özellikle tümoral veya granulatöz oluşumlarda, kanser olgularında kan Ca seviyesinin önemli düzeyde arttığı ve bu artışın diagnostik öneminin olduğu vurgulanmaktadır (Fierer ve ark.2012; Hojmomenion, 2016; Negri ve ark., 2014; Sharma 2000, Soofi ve ark., 2004; Van Raalte ve ark., 2015). Kedilerde FIP enfeksiyonunda, karaciğer, böbrek gibi birçok organda granulatöz lezyonlar gelişmekte olup bu hastalıkta Ca düzeyi ve kan Ca dengesini sağlayan faktörlerle ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanılamamıştır.

Adenozin deaminaz (ADA-1) insanlarda ve havanlarda özellikle T-lenfosit kökenli hücrel immun yanıtın yeterliliğinin ölçülmesinde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda hücrel immun yanıtın aktivasyonuna bağlı olarak kan ADA seviyelerinin arttığı buna karşın immun sistemin baskılandığı durumlarda ise seviyesinin düştüğü rapor edilmiştir (Atta ve ark., 2014; Da Silva ve ark., 2017, Ellah ve ark., 2004; Grosskopf ve ark., 2017; Hankana ve ark., 2007; Rodriques ve ark., 2012). Dolayısı ile kan ADA seviyelerin birçok hastalıkta diyagnostik markır olarak kullanılabileceği ifade edilmektedir (Afrasiabian ve ark., 2013; Atta ve ark., 2014). Bununla birlikte kedilerde ADA seviyeleri ve bu nun diyagnostik önemi ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanılamamıştır.

Sonuç olarak, bu araştırmada FIP’li kedilerde Ca metabolizmasının nasıl etkilendiğinin ortaya konulması ve hücrel immun yanıtın ADA-1 ölçülerek durumunun belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca çalışmada karaciğer ve böbrekleri ilgilendiren bazı biyokimyasal analizlere ek olarak tam kan sayımları da yapılacak ve olası hemotolojik değişiklikler ve organ yetmezlikleri ortaya konulacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Etiyoloji

Coronavirüsler tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir. Pozitif polariteli oldukları için RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimi içermezler, ancak genomlarında bu enzimi kodlarlar. Yüzeylerinde çubuksu uzantıları vardır. Bu çıkıntılarının Latince'deki "corona", yani "taç" anlamından yola çıkılarak bu virüslere Coronavirus (taçlı virüs) ismi verilmiştir. Coronavirüsler, Coronaviridae ailesi içinde yer alırlar. Zarflı ve tek sarmallı RNA virüsleridir, başlıca dört türde sınıflandırılırlar: Alfa-, Beta-, Gama- ve Delta Coronavirüsler. İnsanlarda Coronavirus'un neden olduğu hastalık spektrumu basit soğuk algınlığından ciddi akut solunum sendromuna (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) kadar değişkenlik gösterebilmektedir. İnsan ve hayvanlarda çeşitli derecelerde respiratuvar, enterik, hepatik, nefrotik ve nörolojik semptomlar göstermektedir (Fehr ve Perlman, 2015; Mackay ve Arden, 2015; Murphy 1994).

Feline coronavirüs (FCoV), Alphacoronavirus cinsinde yer almakta olup tip I ve tip II olmak üzere iki srotipi mevcuttur. Kedilerin FİP enfeksiyonu çoğunlukla sero tip I tarafından oluşturulmaktadır (Benetka ve ark., 2004; Shiba ve ark., 2007). Doğal kedi enfeksiyonlarında ise Coronavirüsler genellikle hafif gastroenterik enfeksiyonlara neden olan feline enterik Coronavirus (FCoV) ve çok daha bulaşıcı ve öldürücü sistemik enfeksiyonlara neden olan feline infeksiyöz peritonitis virüsü (FİPV) şeklinde bulunur (Addie ve ark., 1995; Carlson ve Macintire, 2006; Pedersen, 2009-2014).

2.2. Epidemiyoloji

Kedilerde Coronavirus enfeksiyonları çoğunlukla subklinik seyreden ve önemsiz düzeyde gastroenteritislere ve çok daha bulaşıcı ve öldürücü seyreden FİP enfeksiyonlarına neden olurlar. Bununla birlikte enfekte olan veya klinik olarak iyileşen kediler ömür boyu taşıyıcı olmakta ve sürekli diğer kediler için enfeksiyon kaynağı oluşturmaktadırlar. Ayrıca bu kedilerde Coronavirüslerin mutasyon

yeteneğinin yüksek olması nedeniyle FİP enfeksiyonlarının gelişme riski artmaktadır (Addie ve ark., 2009, Pedersen, 2009-2014; Vennema ve ark., 1998). FİP enfeksiyonu sadece kedilerde değil çita, aslan leopar gibi diğer yabani kedigillerde de rapor edilmiştir (Addie ve ark., 1990; Heeney ve ark., 1990; Pedersen ve ark., 2014). Enfeksiyon her yaş grubu kedide görülmekle birlikte yaş form daha çok 12 aylığın altındaki kedilerde ve kuru form da yoğun olarak 10 yaştan büyük kedilerde daha fazla görülmektedir (Addie ve ark., 2009; Carlson ve Macintire, 2006; Pedersen, 2014). Özellikle immun sistemi baskılanmış, kötü bakım ve beslenme şartlarında bulunan, kalabalık halinde barındırılan ve sokağa serbest giriş çıkış olan kedilerde daha yüksek oranda görülmektedir. Kedilerde immun sistemi zayıflatan FLeV ve FİV enfeksiyonlarının veya paraziter enfestasyonların varlığı kedilerde FİP enfeksiyonunun gelişmesini kolaylaştırmaktadır. Ayrıca barınaklarda taşıyıcı kedilerin bulunması enfeksiyon oranı daha da artırmaktadır. Sokak kedilerinin büyük bir çoğunluğunun seropozitif ve taşıyıcı olduğu saptanmış olup bu kediler enfeksiyonun yayılmasında önemli roller oynamaktadırlar. Sokak kedilerinde ev kedilerine göre ve erkek kedilerde de dişi kedilere göre FİP enfeksiyonu daha fazla görülmektedir (Addie ve ark., 2009, Carlson ve Macintire, 2006; Pedersen, 2014; Wotrthing ve ark., 2012).

Enfekte kediler ağız ve burun salgıları ve dışkıları ile virusları çevreye saçarak kedilerin barınak, yem ve ekipmanlarını kontamine ederler. Dolayısı ile bulaşma inhalasyon ve enfekte yemlerle olmaktadır (Addie ve ark., 2009, Carlson ve Macintire, 2006; Pedersen, 2009-2014).

Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda Cronavirus'un kedilerdeki seroprevalansı %30-%90 arasında değişmekte olup seropozitif kedilerde her zaman FİP gelişme olasılığı vardır (Bell ve ark., 2006, Sharif ve ark., 2009, Oğuzoğlu ve ark., 2010, Taharaguchi ve ark., 2012, Jinks ve ark., 2016). Türkiyede kedilerde yapılan yapılan araştırmalarda FİP'in seroprevalansının %70'e kadar ulaştığı rapor edilmiştir (Dokuzeylül ve ark., 2016; İleri, 2013; Oğuzoğlu ve ark., 2010, Tekelioğlu ve ark., 2015).

2.3. Patogenez

Coronaviruslar belli dokulara tropizm gösterirler ve bu yüzden virusun bağlanması daha komplike mekanizmalarla olmaktadır. Viral replikasyon için viral membran ile hücre membranının füzyonu öncelikli olup, asidik endozom veya plazma membranında gerçekleşebilir. **Coronavirusun konak hücreye bağlanması, S protein ile reseptörleri arasındaki etkileşime bağlıdır.** Birçok Coronavirus, peptidazları hücre reseptörü olarak kullanır. (Addie ve ark., 2009, Fehr ve Perlman 2015; Pedersen, 2014; Shang ve ark 2017).

Felin enterik Coronavirus (FCoV), evcil kedilerde hafif veya asemptomatik bir enfeksiyona neden olur, ancak sürekli enfeksiyon sırasında mutasyon, FCoV'u FIPV suşuna dönüştürür ve bu ölümcül bir hastalığın gelişmesine yol açar (Addie ve ark., 2009, Pedersen, 2014).

Coronaviruslar oro-nazal yolla alındıktan sonra öncelikli olarak tonsiller, farinks epitelinde çoğalır ve burulara solunum sistemi, bağırsaklara ve daha sonra kan yolu ile tüm organlara yayılır (Addie ve ark., 2003, De Groot-Mijnes ve ark., 2006 ,Lutz ve ark., 2002).

Kedi infeksiyöz peritoniti (FIP), insan Coronavirus enfeksiyonlarına benzerlik göstermekte olup bu olgularda da ıslak ve kuru formlar mevcuttur. FIPV'u makrofaj tropiktir ve anormal sitokin ekspresyonuna ve lenfosit tükenmesine neden olarak ölümcül hastalığa neden olmaktadır (Mihindukulasuriya ve ark. 2008). Daha önce yapılan deneysel bir çalışmada, intravasküler lökositler içerisinde ve vaskülit lezyonlarındaki hücreler arasında FCoV antijeninin görülmesi, enfekte olmuş monositin FIP lezyonlarının gelişimine aracılık ettiğini ortaya koymuştur (, Addie ve ark., 2009, Pedersen, 2014, Weiss ve Scott 1981). Morfolojik olarak vaskülit de makrofajlar baskın olarak damarların etrafında bulunurken, nötrofiller ve T lenfositler daha az sayıda bulunur. B hücreleri de granulomatoz yapının etrafındaki makrofajları çevrelediği belirlenmiştir (Sharma, 2000). Vaskülitte beraber fibröz ve proteinden zengin sıvılar hücre duvarlarından hücre dışına sızmaktadır. FIP klinik form olarak kuru yani non-effusive ve yaş yani effusive olarak ikiye ayrılmaktadır.

Hücresel bağışıklık yetersizliği ile birlikte güçlü humoral yanıt effuziv forma neden olmaktadır (Addie ve ark., 2009, Pedersen, 2014). Damar endotel hücrelerinde antikor-antijen kompleksleri oluşurken enfekte monositlerin endotel dokuya yapışması sonucu vaskulitis gelişmekte ve proteinden zengin sıvı damar dışına çıkmaktadır. Dokulara virusla enfekte monositlerin girmesi sonucu da antikolar daha fazla makrofaj ve nötrofili bölgeye toplayarak perivaskuler piyogranulomatoz bir yangının oluşmasına neden olmaktadır (Addie ve ark., 2009, Carlson ve Macintire, 2006; Pedersen, 2014; Sharma 2000). Kuru formda daha çok organlarda pyagranulomatoz yangılar görülürken, yaş (ıslak) formda ise daha çok proteinden zengin sıvıların sızması sonucu effüzyonlar görülmektedir (Addie ve ark., 2009, Pedersen, 2014; Sharma 2000).

2.4. Klinik Bulgular

Klinik FİP genellikle genç kedilerde yaş form ve 10 yaşın üstündeki kedilerde ise kuru form olarak seyretmektedir (Addie ve ark., 2009, Carlson ve Macintire, 2006; Pedersen, 2014). Bununla birlikte 2 aylık olan kedi yavrularında da ölüm nedeni olarak FİP enfeksiyonu rapor edilmiştir. Kedilerde FİP enfeksiyonunun inkübasyon süresi değişkendir ve bu hayvanın immun durumu, yaşı ve aldığı virüs suşuna bağlı olarak değişmelerle birlikte 2-14 gün arasında değiştiği bildirilmektedir (Pedersen 2009-2014). Ayrıca FİP enfeksiyonu yetişkin kedilerde yıllarca kronik formda seyredebilmektedir (Carlson ve Macintire, 2006; Pedersen, 2009, 2014). FİP kedilerde klinik olarak yaş ve kuru form şeklinde seyretmekte olup her iki formda da antibiyotiklere cevap vermeyen ateş ve kilo kaybı görülür (Addie ve ark., 2009, Meli ve ark. 2004, Pedersen, 2014).

Yaş form peritonitis ya da pleuritis ile ya da her ikisi ile birden karakterizedir ve bu organ veya sistemler özgü, solunum güçlüğü, sık solunum, pleura veya karın boşluğunda sıvı toplanması, abdominal gerginlik, halsizlik, anoreksi ve zayıflama gibi klinik bulgular gelişir (Addie ve ark., 2009, Carlson ve Macintire, 2006; Pedersen, 2014). Yaş formda yaygın bir vaskulit söz konusu olduğunda damar dışına proteinden zengin altın sarısı renginde sıvı sızar (Addie ve ark., 2009, Carlson ve Macintire, 2006; Pedersen, 2014).

Kuru formda beyin, göz, karaciğer, böbrekler, akciğerler, pleura, periton, bağırsaklar gibi birçok organda granulatöz veya piyogranulatöz lezyonlar gelişmekte ve bu lezyonların etkilediği sistem veya organlara göre klinik bulgular değişmektedir (Addie ve ark., 2009, Carlson ve Macintire, 2006; Pedersen, 2014; Takano ve ark., 2009). Bu formda aralıklı ateş ve iştahsızlık haftalarca devam edebilir. Klinik muayenede anterior uveitis, chorioretinitis, böbreklerde düzensizlik, dehidrasyon, anüri, mesenterik lenf nodüllerinde büyüme, hepatitis belirlenmiştir (Addie ve ark., 2009, Takano ve ark., 2009). Özellikle yavru kedilerde ikterus ve orta derecede anemi geliştiği de bildirilmektedir (Lutz ve ark., 2002 Pedersen, 2014-2009). Sindirim sisteminin etkilenmesi sonucu mukuslu ve kanlı dışkılama görülebilir (Addie ve ark., 2009; Pedersen, 2014). Kedilerin bir kısmında nörolojik belirtiler şekillenir. Belirtiler genellikle sinir sisteminde etkilenen bölgeyi, meningitis ya da ostrüktif hidrosefalusu yansıtır. Bu hayvanlarda ataksi, inkordinasyon, nistagmus, sinirsel nöbetler, reflekslerin kaybı, paraparesis, vestibular ataksi gibi nörolojik bulgular gözlenir (Addie ve ark., 2009; Ishida ve ark., 2004; Marioni-Henry ve ark., 2004; Pedersen, 2014; Riss, 2018). Kuru formda, gözde uveitis, chorioretinitis ve iriste granulatöz lezyonların geliştiği bildirilmektedir (Addie ve ark., 2009, Baydar ve ark., 2014, Carlson ve Macintire, 2006; Eröksüz ve ark., 2014; İlkowska ve ark., 2017).

2.5. Laboratuvar Bulguları

Yapılan çalışmalarda FİP'in her iki formunda da lösitosis, nötrofili, trombositopeni ve lenfositopeni geliştiği bildirilmektedir. Ayrıca bu hayvanlarda orta dereceli bir anemi gelişebilmektedir (Addie ve ark., 2009; Aytuğ, 2008; 2009; Carlson ve Macintire, 2006; Pedersen, 2014). FİP'li kedilerde yapılan araştırmalara total protein düzeyinde, total bilirubin, kan azotu, ALT ve ALP düzeylerinde artışlar belirlenirken albümin konsantrasyonu ve albümin/globülin oranlarında düşüşler saptanmıştır (Addie ve ark., 2009; Aytuğ, 2008; Barr ve ark., 1995, Carlson ve Macintire, 2006; Jeffery ve ark., 2012; Pedersen, 2009,2014).

2.6. Tanı

FİP'li kedilerde tanıyı tek bir test temelinde kesinleştirmek mümkün değildir. Klinik bulgular, laboratuvar bulguları ve serolojik ve antijen tarama testlerinin birlikte değerlendirilmesi önemlidir. Kedilerin nerdeyse %90'ı seropozitif olduğundan ve birçoğu taşıyıcı olduklarından yapılan testlerle FİP ile ilgili klinik bulgular örtüşmelidir (Addie ve ark., 2009, Carlson ve Macintire, 2006; Pedersen, 2014, Soma ve ark., 2017). Günümüzde FCoV teşhisi için antijenik ve serolojik hızlı test kitleri ve PCR yöntemi kullanılmaktadır (Addie ve ark., 2009, Carlson ve Macintire, 2006; Pedersen, 2014). Hızlı test kitleri kedilerin dışkılarından Feline Corona Virus antijenleri ve tam kan, serum veya plazmalarında Feline Corona Virus antikollarının kalitatif tespiti için geliştirilmiş immunokromatografik bir testtir. **Test hassasiyeti: %96 Test Spesifiklik: % 97,9** olarak belirtilmektedir (Addie ve ark., 2009, Carlson ve Macintire, 2006; Pedersen, 2014). Ancak bu testler sonucunda Coronavirus seropozitifliği veya antijeni testpit edilir ve kedilerin FİP olduğunu göstermez. Ayrıca pleural veya peritoneal efüzyonda protein artışının tespitine dayanan Rivolta testi de FİP'li kedilerde kullanılmaktadır. Bu test spesifik olmamakla birlikte testte negatif sonuç alınması FİP olasılığının elimine edilmesini sağlar. RT-PCR testi ise FİP'li kedilerin kesin teşhisi için kullanılan bir test olup spesifite ve sensivitesi oldukça yüksektir (Addie ve ark., 2009, Barker ve ark., 2017; Carlson ve Macintire, 2006; Pedersen, 2014; Simmons ve ark., 2004).

2.7. Tedavi

FİP enfeksiyonu kronik seyirli ve oldukça öldürücü bir hastalık olup günümüzde hale yeterli bir tedavi protokolü oluşturulamamıştır. Hastalığın teşhisinin oldukça güç olması, virusun mutasyon yeteneğinin güçlü olması ve enfeksiyonun özellikle immun sistemi zayıflamış çok genç veya yaşlı kedilerde görülmesi tedavi şansını daha da düşürmektedir. Tedavi le yapılan çalışmalarda birçok ilaç denenmiş ve henüz hala tam anlamıyla tedavide etkili bir ilaç ya da ilaç kombinsyonları saptanamamıştır. Bu nedenle uygulanan tedavi prensipleri daha çok destekleyici ve semptomatik uygulamaları kapsamaktadır. Bu uygulamalar yaş fomda toraks veya abdomenden sıvı alınması ve yangı giderici olarak intrathorakal veya intraabdomnal

deksametazon uygulamaları, dehidre hayvanlarda sıvı tedavisi, solunum güçlüğü olanlarda oksijen uygulamaları ve gelişebilecek sekonder bakteriyel enfeksiyonlara karşı geniş spektrumlu antibiyotik uygulamaları şeklindedir. Ayrıca siklofasamid ve prednizolon gibi immun sistem baskılayıcıları da FİP'li kedilerin tedavisinde kullanılmış olup bu uygulamalar bazı araştırmacılar tarafından önerilirken bazıları tarafından ise immun sistemde daha fazla zafiyet oluşturduğu öne sürülerek önerilmemektedir (Carlson ve Macintire, 2006; Hartmann ve Ritz, 2008; İshid ve ark., 2004; Pedersen, 2014). FİP ile ilgili olarak birçok çalışma yapılmış ve çeşitli ilaçlar denenmiş olup bu çalışmalarda oldukça farklı sonuçlar elde edilmiştir (Carlson ve Macintire, 2006; Hartmann ve Ritz, 2008; İshid ve ark., 2004; Kang ve Park., 2011; Pedersen, 2014). Bu çalışmalarda deneysel olarak GS-441524 nükleosid analogu etkili bulunurken ayrıca klorambusil, feline interferon omega, insan rekombinant interferon alfa ve bunların deksemetason veya prednisolonla kombinasyonları denenmiş ve umut verici sonuçlar elde edilmiştir (Carlson ve Macintire, 2006; Murphy ve ark., 2018). Ayrıca FİP'li kedilerde propentofilin ile yapılan bir çalışmada kedilerin sağ kalım süresinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken tek bir kedide yapılan bir başka çalışmada ise propentofilin ve insan rekombinant interferon alfa kullanılmış ve kedinin tamamen iyileştiği ifade edilmiştir (Carlson ve Macintire, 2006; Fischer ve ark., 2011; Kang ve Park., 2011).

2.8. Korunma

Günümüzde kedilerde uygulanan FCoV aşıları hala tartışma konusu olup bu aşılarda tam korunma sağlanamamaktadır. Kedilerde FCoV enfeksiyonlarından korunmada hayvanlarda sters yaratacak unsurların en aza indirilmesi, bakım besleme, ve barınak temizliğinin düzenli ve yeterli düzeyde yapılması, hasta hayvanların ayrı yerlerde tutulması, kedilere düzenli olarak testler yapılarak enfeksiyonun izlenmesi ve taşıyıcıların sağlıklı hayvanlarda uzaklaştırılması oldukça önemlidir (Addie ve ark., 2009, Aytuğ, 2008; Carlson ve Macintire, 2006; Pedersen, 2014). Barınaklar 1/30 oranında sulandırılmış çamaşır suyu ile dezenfekte edilebilir. Aşı yapılmadan önce kedilerin antikor durumlarının test edilmesi gerektiği ve pozitif çıkan hayvanlarda ise aşının hiçbir faydasının olmadığı ifade edilmektedir.

Günümüzde modifiye canlı FCoV aşısı mevcut olup bu aşı 16 haftalıktan büyük kedilere intranasal yolla uygulanmaktadır. İlk aşılama 16 haftalıkken ve ikinci aşılam ise 3-4 hafta sonra yapılmakta ve daha sonraki yıllarda yılda tek doz olarak önerilmektedir. Kediler kalabalık olarak barındırılıyor ve FİP riski mevcutsa aşı yapılması özellikle tavsiye edilmekte olup, eğer kedi ev ortamında yaşıyor ve diğer kedilerle temas ihtimali yoksa aşının yapılması önerilmeyebilir. Aşının gebe, enfekte ve immun sistemi zayıf olan kedilerde yapılması önerilmemektedir (Addie ve ark., 2009, Aytuğ, 2008; Carlson ve Macintire, 2006; Pedersen, 2014).

2.9. Kalsiyum (Ca)

Kalsiyum plazmada proteine bağlı, iyonize (serbest) ve organik asitlere bağlı olarak bulunur. Kalsiyumun yaklaşık %99'u kemiklerde bulunur ve ihtiyaç halinde plazmaya serbest bırakılır. Kalsiyum Emilimi ilk olarak duodenumda gerçekleşmektedir. Total ve iyonize kalsiyum düzeyleri serum albümin, kreatinin, fosfat ve pH düzeyleri ile ilişkilidir (Kher ve ark., 2007). Kalsiyumun kanda denge halinde tutulması bağırsaklar, börekler ve kemikler tarafından sağlanır ve bu dengeyi paratiroid hormonu, 1,25 dihidroksivitamin D3 ve kalsitonin hormone düzenler (Peacock, 2010). Kalsiyum iyonları kas-sinir uyarılabilirliği, kan pıhtılaşması, salgılama olayları, zarın bütünlüğü ve plazma zarından taşınma, enzim tepkimeleri, hormon ve nörotransmitter salınması ve hormon etkisi, kemiğin mineralizasyonunu gibi birçok önemli fizyolojik ve biyokimyasal olayları düzenler (Jurutka ve ark., 2001; Kahverengi, 2007; Kher ve ark., 2007; Peacock, 2010; Potts ve ark., 2007).

Hayvanlarda kan Ca seviyeleri birçok faktörden etkilenmekte olup hastalık durumlarında kanda artış veya azalışlar olur. Hiperkalsemi, kedilerde nadir olarak görülmesine rağmen klinik açıdan önemli bir elektrolit bozukluğudur. Normal serum Ca değeri kedilerde 8-11 mg/dl'dir ve bu değer üstüne çıkan hayvanlar hiperkalsemik olarak değerlendirilmektedir (Finora, 2003; Savary ve ark., 2000; Vasilopoulos ve Mackin, 2003). Eğer serum Ca değeri 18 mg/dl'nin üstüne çıkarsa hayvan kritik bir biçimde hasta olarak kabul edilir (Schenk ve Chew, 2008). Hayvanlarda hiperkalsemi normalde primer hiperparatiroidizm (PHPT) veya malignitenin neden olduğu yaygın bir hastalıktır. Genelde vitamin D

intoksikasyonlarında, sistemik mikoz gibi granüloamatöz hastalıklarda, akut veya kronik böbrek yetmezliğinde, osteomyelitiste, hiperalbuminemide, hipoadrenokortikozimde ve tümörle ilişkili durumlarda şekillenmektedir (Bergman, 2007; Finora, 2003; Schenk ve Chew, 2008). Savary ve ark.'ının kedilerde 2000 yılında yaptıkları retrospektif bir çalışmada hiperkalseminin en önemli nedenleri arasında renal hastalıklar, ürolitiazis ve tümöral durumların olduğunu saptanmışlardır. Ayrıca kedilerde hiperkalseminin nedenlerinden bir tanesinde idiopatik hiperkalsemi olarak belirtilmektedir (Schenk ve Chew, 2008). Hiperkalsemi kedilerde birçok hastalık durumunda ortaya çıkmakla birlikte özellikle tümürlü kedilerin 1/3'ünde tespit edilmiş ve diyagnostik öneminin olabileceği vurgulanmıştır (Bergman, 2007; Finora, 2003). Hipokalseminin temel nedenleri arasında ise PTH eksikliği (kalıtsal veya edinilmiş hipoparatiroidizm), D vitamini eksikliği (Diyet yetersizliği veya malabsorpsiyon, yetersiz güneş ışığı ve yetersiz metabolizma, karaciğer ve böbrek hastalığı), artmış kalsiyum kompleksi (akut pankreatit, tümör lizis sendromu) yer almaktadır (Drüeke ve Lacour,2007; Gardner JD ve ark.,2014).

2.10. Paratroid Hormon (PTH)

PTH kan kalsiyum (Ca) ve fosfat (PO_4^{-3}) düzeyini kontrol altında tutan bir hormon olup paratiroid bezinden salgılanır. Bu hormonun genel eylemi, plazma kalsiyum düzeylerini arttırmak ve fosfat düzeylerini düşürmektir. Kanda Ca düzeyi düştüğünde paratriod bezi tarafından salgılanır ve kemiklerden kana Ca verilmesini, bağırsaklarda D_3 vitamininin aktive ederek Ca emilmesini ve böbreklerden ise Ca geri emilimini uyarır. PTH böbreklerde 1,25 dihidroksi D vitamini üretimini artırırken böbreklerden fosfat'ın geri emilimini azaltır (Azpiazu ve ark. 2017). Kronik Mg eksikliği PTH salgılanmasını baskılar. Düşük kalsitriol seviyesi PTH sentezini engeller. Yapılan bir çalışmada kan kalsiyum seviyesi yüksek olan sarkoidozlu bazı hastalarda parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) tespit edilmiş olup bu protein kan PTH seviyesinden bağımsız olarak ve PTH gibi uyarım sağlayarak kan Ca seviyesini yükselttiği ileri sürülmüştür (van Raalte ve ark., 2015).

2.11. Paratriod hormon benzeri peptid (PTHrP)

PTHrP'nin ekspresyonu, ilgili dokudan bağımsız olarak enfeksiyöz granülomların bir özelliğidir ve PTHrP ekspresyonunun normal granümatöz immün yanıtın bir parçası olduğu varsayılmaktadır. Granümatöz enfeksiyonlarda yüksek miktarda PTHrP üretiminin hiperkalsemiye neden olduğu ifade edilmektedir (Fierer ve ark., 2012; van Raalte ve ark., 2015). PTHrP, hemen hemen tüm dokular tarafından düşük konsantrasyonlarda üretilmekte olup bunun fizyolojik rolü tam olarak anlaşılamamıştır. PTHrP üretimi en sık göğüs, akciğer (skuamoz), baş ve boyun (skuamoz), böbrek, mesane, serviks, rahim ve yumurtalık karsinomlarında görülmektedir. Tümör dokularında ektojik 1-alfa hidroksilaz aktivitesi PTH hareketini taklit eden humoral faktörlerin salgılanması, genellikle paratiroid hormonu ile ilişkili peptid'in (PTHrP) primer tümör tarafından salgılanmasıyla ilişkilendirilmektedir (Fierer ve ark., 2012; Van Raalte ve ark., 2015). PTHrP kanser durumunda kan Ca seviyesini yükselterek hiperkalsemiye neden olmaktadır (Donovan 2015).

2.12. D₃ Vitamini

Hayvanlarda kolekalsiferol vitamin D₃ ve bitkisel ergokalsiferol vitamin D₂ beraberce D vitamini oluşturur. Bu iki vitamini derideki ultraviyole ışınlarla birlikte 7-dehidroksikolesterolden üretilen D₃ vitamini eşit halde dağılır ve karaciğerlerde hidroksilasyona uğrayarak 25 hidroksivitamin D'ye (kalsidiol) dönüştürülür. İhtiyaca bağlı olarak 25 hidroksivitamin D'nin bir kısmı da böbreklerde hidroksilasyona uğrayarak 1,25 dihidroksivitamin D'ye (kalsitriol) dönüşür. Ancak kediler deride yeterince D vitamini üretemezler ve D vitamini ihtiyacın gıdalarla karşılamak durumundadırlar. Kanda yüksek düzeyde P bulunması D vitamini aktivasyonunun düşürmektedir (Fuss ve ark., 1992, Negri ve ark., 2014 Soofi ve ark., 2004,).

D vitamini bağırsaklardan kalsiyum emilimini arttırmaktadır. D vitamini kalsiyum kontrolünü 3 şekilde yapmaktadır.

1-Bağırsak hücre epitellerinde; Vit. D3 kalsiyum girişini uyararak bağırsaktaki trans epitel kalsiyum naklini uyarır.

2-Böbrekte; Vit. D3 aynı zamanda taşıyıcı protein yardımı ile renal tübüller tarafından kalsiyumun tekrar emilimini uyarır.

3- Kemikler Vit D'nin bulunduğu yerlerdir. D3, PTH ve kalsitonin (CT), kalsiyum ve fosfatın kana rezorpsiyonu teşvik etmek veya inhibe etmek için birbirleriyle etkileşime girer. Vit. D3, serum kalsiyum seviyesini arttırmak için kemiklerden kalsiyum mobilizasyonunu artırır (Fuss ve ark., 1992, Negri ve ark., 2014 ,Soofi ve ark., 2004).

Yapılan çalışmalarda, D vitamini 1,25-dihidroksivitamin D'nin (1,25 (OH) 2D) aktif metabolitinin aşırı üretilmesi sarkoidoz ve diğer granümatöz hastalıklarda tanımlanmıştır. 1,25 (OH) 2D'nin dolaşımdaki yüksek konsantrasyonları, muhtemelen artmış kemik rezorpsiyonuna bağlı artmış bağırsak emilimine neden olarak ve hiperkalsemi ve / veya hiperkalsiüriye neden olmaktadır. 1,25 (OH) 2D'nin bu anormal üretimi, sarkoidozda olağanüstü olmayan, ancak tüberkülozda nadiren görülen granümatöz süreçlerin genel bir fenomeni gibi gözükmektedir. Bununla birlikte, bu anormallikler granümatöz süreçlerde patognomonik olarak kabul edilmemektedir, çünkü lenfomalar gibi diğer hastalıklarda da tarif edilmiştir (Fuss ve ark., 1992,Negri ve ark., 2014 Soofi ve ark., 2004). Langerhans hücreli granümatozisin hiperkalsemi ile ilişkili olarak 1,25-dihidroksi vitamin D artışı gözlemlenmiştir (Al-Ali ve ark. 2002).

2.13. Kalsitonin

Kalsitonin hormonu kanda Ca seviyesi yükseldiğinde tiroid bezinden salgılanır. Temel fonksiyonu ise kemiklere Ca ve fosfatın bağlanmasını artırarak kan Ca seviyesini düşürmek ve ayrıca kemiklerin yıkımını engelleyerek kana Ca ve fosfatın salınımını azaltmaktır. Gastro intestinal sistemde Ca emilimi ile ilgili etkisi yoktur. Böbreklerde Ca ve fosfatın tubuler geri emilimini azaltarak klirensi artırıcı etki gösterir (Allen ve Bhimji 2017).

2.14. Fosfor (P) ve Magnezyum (Mg)

Fosfor, Ca'dan sonra vücutta en fazla bulunan temel bir mineral olup yoğun olarak kemik ve dişler bulunur. Bu nedenle kemik ve dişlerle ilgili problemlerde kandaki seviyesi yükselir. Dolayısı ile kemik kanseri, osteoporosis, böbrek hastalıkları, tyroid hastalıkları ve aşırı diyetle alınması sonucunda hiperfosfotemi şekillenebilir. Fosfor seviyesi PTH ve D vitamini tarafından kontrol edilir ve kandaki seviyesi diyetle alınan, bağırsaklardan emilen ve böbreklerden atılan miktarına bağlı olarak değişir. Kronik böbrek yetmezliklerinde kandaki fosfor seviyesi yükselir (Brooks, 2007).

Magnezyum protein ve DNA sentezi, oksidatif fosforilasyon, kemik oluşumu için bir kofaktör olarak görev veren, hücre içi sinyal gibi birçok önemli fonksiyonları yerine getirir. (Whang ve ark,1994) Paratiroid hormonu ve magnezyumun serum seviyeleri karmaşık bir şekilde birbirine bağlıdır. Düşük magnezyum seviyeleri paratiroid hormon salgılanmasını uyarırken, çok düşük serum konsantrasyonları paradoksal bir blok oluşturur. Bu blok, ciddi hipomagnezemi hastalarında klinik olarak alakalı hipokalsemiye yol açar (Broek,2013 Vetter ve Lohse 2002). Kronik böbrek yetmezliklerinde ise kan Mg düzeyinde yükseliş veya düşüşler şeklinde anormallikler olduğu belirlenmiştir.

2.15. Adanozin Deaminaz (ADA-1):

Adanozin deaminaz (ADA) yoğun olarak T-lenfositler ve monositlerden üretilir ve bunun kandaki konsantrasyonları hücrel immunitenin aktif olduğu durumlarda artarken buna karşın hücrel immünitenin baskılandığı, T ve B lenfosit sayılarının düştüğü durumlarda da kandaki seviyesi azalmaktadır. ADA lenfositler üzerinde farklılaşma, çoğalması ve olgunlaşma gibi etkileri yanında aynı zamanda trombosit, makrofaj ve monositlerin olgunlaşmasında da rol oynadığı ifade edilmektedir (Atta ve ark., 2014, Climent ve ark., 2009; Hankana ve ark., 2007, Rodriques ve ark., 2012.). İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda birçok hastalıkta ADA seviyesi yüksek bulunmuş olup bunun diyagnostik belirteç olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir (Afrasiabian ve ark., 2013, Altuğ ve ark., 2008, Atakişi ve ark., 2006, Atta

ve ark., 2014, Baba ve ark., 2008., Da Silva ve ark., 2017; Ellah ve ark., 2004, Konaş ve Salmanoğlu, 2006 ,Liao ve ark., 2012.). Ayrıca yangının Şiddeti ile kan ADA aktivitesi arasında korolesyon belirlenmiş olup bu yangıya bağlı artmış T-lenfosit ve monosit aktivasyonuna bađlanmıŐtır (Atta ve ark., 2014; Hankana ve ark., 2007,Niraula ve ark., 2018;Rodriques ve ark., 2012.). Kedilerde feline immunodefisiensi virüs (FIV) enfeksiyonunda ADA seviyesinin arttığı belirlenmiş olup (Hankanga ve ark., 2007). FİP olgularında ADA ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıŐtır.



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali

Bu araştırmada, hayvan sahipleri tarafından sinirsel semptomlar, solunum problemi, ishal, kilo kaybı, halsizlik, durgunluk, karın ve göğüs boşluğunda sıvı birikimi gibi Antalya'da yer alan Yaşam Veteriner Kliniği'ne getirilen kediler kullanılmıştır. Bu kedilere FCoV antijen ve atikor testleri yanında FeLV ve FIV testleri de uygulanarak sadece FCoV antijen veya antikor pozitif ve belirtilen klinik semptomları gösteren farklı ırk, yaş ve cinsiyette olan kediler çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca klinik olarak sağlıklı ve uygulanan tüm hızlı test kitlerinde pozitif olan farklı ırk, yaş ve cinsiyette 10 kedi çalışmaya dahil edilerek kontrol grubu oluşturulmuştur.

Ayrıca klinik olarak FİP şüpheli ve hızlı test kitlerinde FİP pozitif olan ve ölen kedilere nekropsi uygulanmış ve makroskopik bulgular kayıt altına alınmıştır. Nekropsi sonucunda karın veya göğüs boşluğunda Rivalta testi pozitif proteinden zengin altın sarısı sıvı bulunan kediler yaş form FİP'li (n=5) ve sinirsel semptom gösteren, FCoV testi pozitif olan ve makroskopik granülamatoz lezyonlar belirlenen kediler (n=10) ise kuru form FİP'li olarak değerlendirilmiştir. Bunlara ek olarak yaşamaya devam eden (n=5), solunum güçlüğü, göğüs veya karın boşluğunda sıvı birikimi olan ve rivalta testi pozitif olan kediler de yaş form FİP olarak kabul edilmiş ve çalışmaya dahil edilmiştir. Kuru form ile yaş form arasında analiz edilen biyokimyasal ve hematolojik parametrelerde olası farklılıkları ortaya çıkarabilmek için KF (n=10) ve YF (n=10) FİP'li kedilerden iki grup oluşturulmuştur.

Kontrol grubu (10 sağlıklı kedi)

Deneme grubu (FİP'li 20 kedi).

Kuru form FİP (10 kedi)

Yaş form FİP (10 kedi).

3.2. Feline İnfeksiyöz Peritonitli (FİP) Kedilerin Belirlenmesi

FİP şüpheli kedilere (solunum güçlüğü, kilo kaybı, halsizlik, durgunluk, karın ve göğüs boşluğunda sıvı birikimi, sinirsel belirtiler) FCoV Ag, FCoV Ab, FLeV Ab ve FIV Ab hızlı test kitleri önerilen prosedürlerine uygun olarak uygulandı. Antijen testi dışkıdan yapılırken antikor testleri K3 EDTA'lı kan örnekleri ile yapıldı. Testler sonucunda kasette çift çizgi olan örnekler pozitif olarak kabul edildi ve sadece FCoV antikor veya antijen yönünden pozitif olanlar çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu ise bütün testlerde negatif olan kedilerden oluşturuldu. Çalışmada FİP şüpheli klinik semptom göstermeyen ve FCoV ile birlikte FLeV veya FIV pozitif olan kediler çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. Klinik Muayeneler

Kliniğe getirilen kedilerin ile ilgili hayvan sahiplerinden anemnez bilgileri alınarak, kedilerle ilgili yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hayvan sahibi tarafından belirlenen klinik bulgular (iştah, kusma, ishal, kilo kaybı, solunum güçlüğü, sinirsel belirtiler vb) kayıt altına alınmıştır. Daha sonra tüm kedilere rutin klinik muayene yapılmış ve kalp frekansı, solunum sayısı, rektal ısı, solunum tipi, akciğer oskultasyon bulguları, sinirsel bulgular ve karın veya göğüs boşluğunda sıvı birikimi varlığı kayıt altına alınmıştır. Peritoneal sıvının karakteri rivalta deneyi uygulanarak belirlenmiştir.

3.4. Kan Örneklerinin Alınması

Kedilerin tamamından kan örnekleri K₃EDTA'lı ve antikoagulantsız tüplere (BD vacutainer, İNGİLTERE) alındı. antikoagulantsız kan örnekleri 4°C'de 5000 rpm d 20 dk santrifüj edildi ve elde edilen serum örnekleri çiftli örnekler halinde kullanılmaya kadar -80 °C'de bekletildi. K₃EDTA'lı kan örnekleri ise 15 dakika içinde hemogram analizleri için kullanıldı.

3.5. Laboratuvar Analizleri

3.5.1. Hematolojik Analizler

K3EDTA'lı kan örneklerinde total ve diferansiyal leukosit sayısı (WBC), eritrosit sayısı (RBC), hemoglobin (Hb) konsantrasyonu, hematokrit yüzdesi (%Hct), ortalama eritrosit volümü (MCV), ortalama eritrosit hemoglobin (MCH), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu MCHC ve trombosit sayısı kan sayım cihazı ile belirlendi (Midray BC 2800 Vet).

3.5.2. Biyokimyasal Analizler

Serum örneklerinde kedi spesifik ELISA test kitleri kullanılarak adenozin deaminaz (ADA-1), paratiroid hormon (PTH), paratiroid hormon benzeri peptid (PTHrP), kalsitonin, D3 vitamini (Vit D3) düzeyleri ölçüldü. Kedi spesifik ADA-1 (SunRed, Shanghai, ÇİN), PTH (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, ÇİN), PTHrP (SunRed, Shanghai, ÇİN), kalsitonin (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, ÇİN) ve Vit D3 (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, ÇİN) ELISA test kitleri üretici firmanın önerdiği prosedürlere göre uygulandı ve örneklerin optikal dansiteleri (OD) ELISA okuyucusunda (MR-96A, Minray, ÇİN) 450 nm dalga boyunda okundu. Standart solüsyonlar 2 kat sulandırmalar olacak şekilde 1/128 katsayısına kadar sulandırıldı ve elde edilen (optikal dansite) OD değerleri ile Excel programında standart curve grafiği çizildi. Bu grafikte curve fit doğrusu çizilip y eksenini için formül oluşturuldu. Her bir parametre için ayrı ayrı elde edilen bu formüller test edilen serumlardaki ADA-1, PTH, PTHrP, kalsitonin ve Vit D3 değerlerinin hesaplanmasında kullanıldı.

Ayrıca toplanan serum örneklerinde kalsiyum (Ca), magnezyum (Mg) ve fosfor (P) ölçümleri otomatik biyokimya cihazı ile ölçüldü (Abbott Architect Ci8200 Biyokimya cihazı, ABD). Bunlara ek olarak karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını belirlemek için serum total protein (TP), albümin (A), kan üre nitrojen (BUN), kreatinin düzeyleri ve alanine aminotranferase (ALT), laktat dehidrojenaz (LDH) ve alkaline fosfataz (ALP) aktiviteleri fotometrik yöntemle ölçüldü (Abbott Architect

Ci8200 Biyokimya cihazı, ABD). Ayrıca her hayvan için total protein değerinde albümin değeri çıkarılarak globülin değerleri elde edildi. Elde edilen değerler kullanılarak her bir kedi için albümin/globülin (A/G) oranları hesaplandı.

3.6. İstatistiksel Analizler

Elde edilen verilere Kolmogorov Smirnov testi uygulanarak normal dağılıp gösterip göstermediği belirlendi. Normal dağılım gösteren parametrelerden FİP'li kedilere ait parametreler ile kontrol grubuna ait parametreler bağımsız t testi ile karşılaştırıldı. Ayrıca yaş formda bulunan FİP'li kedilerden elde edilen parametreler ile kuru formdaki ve kontrol grubundaki kedilerden elde edilen parametreler arasındaki istatistiksel farklılıklar ise One Way Anova (posthoc Duncan) ile değerlendirildi.

Analizler sonucunda elde edilen veriler ortalama ve ortalamanın standart sapması (Ortalama±Standart sapma) olarak verildi. İstatistiksel analizler sonucunda $p < 0,05$ olması, karşılaştırılan gruplar arasında anlamlı farklılıkların olduğu şeklinde değerlendirildi. İstatistiksel analizlerin gerçekleştirilmesinde SPSS 21.0 for Windows® paket programı kullanıldı.

Çalışmada FİP'li kedilerde kaç hayvanda artış veya azalış olduğunu belirlemek için, FİP'li kedilerin her parametresi için ortalama değerine, kontrol grubundaki kedilerin ilgili analizlerinden elde edilen ortalamaların 2 standart sapması eklenerek FİP'li kediler için kesim noktası (cut-off) oluşturuldu. Bu kesim noktaları üzerinde veya altında kalan hayvanların değerleri analiz edilen o parametre için yüksek veya düşük olarak değerlendirildi (Knowles ve ark. 2000, Inyoung ve ark. 2004, Rastowici ve ark. 2011, Sharma ve Jain 2013, Sing 2006).

4. BULGULAR

Çalışmada kullanılan FİP'li kedilerin yaş ortalaması $26,5 \pm 41,35$ ay olup bu grup 9'u dişi ve 11 adeti de erkek kedilerden oluşmuştur. Kontrol grubunda yer alan kedilerin yaş ortalaması ise $38,5 \pm 35,4$ ay (minimum 0,4-maksimum 8 yaş) iken bu grup 5 erkek ve 5 dişi kediden oluşturulmuştur. Kuru form FİP'li olan kedilerin yaş ortalaması $23,90 \pm 50,98$ ay iken (minimum 0,4-maksimum 13 yaş) yaş formdaki kedilerin yaş ortalaması ise $29,77 \pm 40,04$ ay (minimum 0,7-maksimum 11 yaş) olarak belirlenmiştir. Yapılan bu çalışmada örnek sayısı az olmakla birlikte her iki FİP formunda hem çok genç hemde çok yaşlı kedilerde görülebildiği belirlenmiştir. Kuru fom FİP 6 adet dişi (%60) ve 4 adet erkek (%40) kedide belirlenirken, yaş form FİP ise 3 adet dişi (%30) ve 7 adet erkek kedide (%70) belirlenmiştir.

4.1. Klinik Bulgular

Yapılan klinik muayenede yaş form FİP'li olan kedilerde solunum güçlüğü, öksürük, burun akıntısı, iştahsızlık, durgunluk, ishal, kilo kaybı, karın veya göğüs boşluğunda rivalta testi pozitif olan proteinden zengin altın sarısı renge sınırlı birikimi gibi bulgular belirlenmiştir. Yaş formda bulunan kedilerin 3 adetinde (%30) ishal, tamamında (%100) abdominal sıvı birikimi ile birlikte abdominal, yüzeysel ve sık solunum belirlenmiştir. Kuru formda yer alan kedilerde ise iştahsızlık, durgunluk, kilo kaybı, halsizlik, inkordinasyon, opistatonus, özellikle arka kısımda paresis veya paralysis gibi bulgular saptanmıştır. Bu kedilerden 2'sinde (%20) dışkılamamanın olmadığı 4'ünde (%40) ise ishal olduğu belirlenirken bu kedilerin 8 tanesinde (%80) sinirsel belirtilerin olduğu saptanmıştır. FİP'li kedilerin sadece solunum sayıları kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş olup ($p<0,01$) kalp frekansı ve rektal derecelerinde istatistiksel olarak önemli farklar belirlenmemiştir (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Sağlıklı ve FİP'li kedilerin klinik muayene bulguları, (Ortalama \pm Standard sapma)

Parametreler	Kontrol Grubu (n=10)	FİP'li Grup (n=20)	p değeri
Rektal ısı (°C)	38,1 \pm 0,36	38,52 \pm 0.62	0,067
Solunum sayısı (x/dk)	14,8 \pm 2,34	29,2 \pm 4.65	0,001
Kalp frekansı (x/dk)	175,7 \pm 8,71	181,0 \pm 9.27	0,14

Ölen kedilere uygulanan nekropsi sonucunda yaş form FİP'li kedilerde karın ve göğüs boşluğunda Rivalta testi pozitif proteinden zengin bol miktarda sıvı belirlenmiştir (Şekil 4.1.). Kuru formda karaciğer, akciğer, pleura, periton ve bağırsaklarda yaygın şekilde granülomatöz oluşumlar tespit edildi (Şekil 4.2).



Şekil 4.1. Yaş form FİP'li kedi. Karın boşluğunda sıvı birikimi mevcut.



Şekil 4.2. Kuru form FİP'li kedi. Karaciğerde granülatöz üremeler (oklar) mevcut.



Şekil 4.3. Kuru form FİP'li kedi. Karın boşluğunda granülatöz üreme (oklar) mevcut

4.2. Hemogram Bulguları

Yapılan hematolojik analizler sonucunda FİP'li kedilerin total lökosit (WBC) ($p<0,01$), granulosit ($p<0,01$) ve monosit ($p<0,01$) sayılarında kontrol grubuna göre önemli düzeyde artışlar belirlendi. Ayrıca FİP'li kedilerin total eritrosit ($p<0,01$) ve lenfosit sayıları ($p<0,05$) ile HGB konsantrasyonları ($p<0,05$) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı (Tablo 4.2). Elde edilen hematolojik bulgular değerlendirildiğinde FİP'li kedilerde granulosit ve monosit kaynaklı lökositosis, lenfositopeni ve aneminin geliştiği belirlenmiştir.



Tablo 4.2. Felin infeksiyöz peritonitli(FİP) ve sağlıklı kedilerin hemogram bulguları (Ortalama ± Standart sapma)

Parametreler	Kontrol (n=10)	FİP (n=20)	p değeri
WBC (x10⁹/L)	13,21±1,52	21,16±10,44	0,003
LYM (%)	37,81±4,79	20,52±10,27	0,001
MID (%)	4,66±0,79	6,13±2,07	0,009
GRA (%)	58,46±5,96	72,28±11,85	0,001
LYM (x10⁹/L)	4,97±0,76	3,81±2,06	0,03
MID (x10⁹/L)	0,61±0,12	1,21±0,72	0,001
GRA (x10⁹/L)	7,76±1,54	15,89±9,85	0,001
RBC (x10¹²/L)	9,20±1,21	7,65±1,27	0,004
HGB (g/dl)	11,26±2,33	9,32±1,88	0,03
HCT (%)	42,2±4,94	38,59±7,55	0,12
MCV (fl)	44,45±2,70	43,27±4,45	0,38
MCH (pg)	13,53±1,3	13,65±1,19	0,81
MCHC (g/dl)	31,85±3,54	30,67±2,57	0,36
PLT (x10⁹/L)	342,2±110,22	349,75±202,1	0,89

WBC: total lökosit, LYM: lenfosit, MID: monosit, GRA: granulosit, RBC: eritrosit, HGB: hemoglobin, HCT: hemotokrit, MCV: alyuvar ortalama çapı, MCH: ortalama eritrosit hemoglobini, MCHC: ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, PLT: trombosit

4.3. Biyokimyasal bulgular

Biyokimyasal analizler sonucunda FİP'li kedilerin ALT ($p<0,01$), LDH ($p<0,05$), ALP ($p<0,05$), TB ($p<0,01$), TP ($p<0,05$) ve G ($p<0,001$) değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, A ($p<0,05$) ve A/G ($p<0,001$) oranının ise daha düşük olduğu saptandı (Tablo 4.3). Kuru formda bulunan kedilerin BUN, TP, A, G değerlerinin Yaş formda bulunan kedilerin değerlerine göre daha yüksek, A/G oranının ise daha düşük olduğu belirlendi (Tablo 4.4.).

Tablo 4.3. Feline infeksiyöz peritonitli (FİP) ve sağlıklı kedilerin biyokimyasal bulguları (Ortalama \pm Standart sapma).

Parametreler	GRUPLAR			p değeri
	Kontrol (n=10)	FİP (n=20)	En-düşük- En yüksek	
BUN (mg/dl)	23,80 \pm 2,57	25,90 \pm 7,80	13-44	0,28
KREA (mg/dl)	1,19 \pm 0,27	1,1 \pm 0,32	0,8-2,62	0,47
ALT (U/L)	34,30 \pm 10,43	117,70 \pm 58,00	53-284	0,001
LDH (U/L)	133,20 \pm 75,48	200,85 \pm 103,55	88-476	0,05
ALP (U/L)	34,20 \pm 13,79	53,90 \pm 39,85	9-163	0,05
TB (mg/dl)	0,06 \pm 0,03	0,60 \pm 1,10	0,03-4,0	0,043
TP (g/dl)	7,03 \pm 0,38	8,57 \pm 2,14	5,5-14	0,005
A (g/dl)	2,72 \pm 0,26	2,41 \pm 0,47	1,6-3,28	0,031
G (g/dl)	4,13 \pm 0,40	6,16 \pm 2,03	3,3-11,48	0,001
A/G	0,63 \pm 0,10	0,42 \pm 0,15	0,21-0,75	0,001

BUN: kan üre nitrojen, CREA: kreatinin, ALT: alanine aminotranferase, LDH: Laktat dehidrojenaz, ALP: alkaline fosfataz, TB: total bilirubin, TP: total protein, A: albümin, G: globülin, A/G: albümin/globülin.

Tablo 4.4. Kontrol, kuru form ve yaş form felin infeksiyöz peritonitli (FİP) kedilerin biyokimyasal analiz sonuçları (Ortalama ± standart sapma).

Parametreler	Kontrol (n=10)	Kuru form (n=20)	Yaş form
BUN (mg/dl)	23,80±2,57 ^{ab}	29,00±8,65 ^a	22,80±5,69 ^b
KREA (mg/dl)	1,19±0,27 ^a	1,19±0,41 ^a	1,02±0,19 ^a
ALT (U/L)	34,30±10,43 ^a	134,40±68,74 ^a	101,00±41,91 ^a
LDH (U/L)	133,20±75,48 ^a	199,30±123,25 ^a	202,40±86,26 ^a
ALP (U/L)	34,20±13,79 ^a	65,90±48,24 ^b	41,9±26,56 ^{ab}
TB (mg/dl)	0,06±0,03 ^a	0,48±1,23 ^a	0,71±1,01 ^a
TP (g/dl)	7,03±0,38 ^a	9,78±1,98 ^b	7,37±1,58 ^a
A (g/dl)	2,72±0,26 ^a	2,63±0,78 ^a	2,19±0,47 ^b
G (g/dl)	4,13±0,40 ^a	7,15±2,03 ^b	5,18±1,56 ^a
A/G	0,63±0,10 ^a	0,39±0,12 ^b	0,45±0,17 ^b

BUN: kan üre nitrojen, CREA: kreatinin, ALT: alanine aminotranferase, LDH: Laktat dehidrojenaz, ALP: alkaline fosfataz, TB: total bilirubin, TP: total protein, A: albümin, G: globülin, A/G: albümin/globülin.

Aynı satırda farklı harf bulunması gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu göstermekte olup anlam derecesi olarak $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Yapılan analizler sonucunda FİP'li kedilerin ADA-1 ($p<0,001$), PTH ($p<0,01$), PTHrP ($p<0,001$) ve P ($p<0,01$) düzeyleri kontrol grubu kedilerin değerlerine göre önemli düzeyde yüksek olduğu belirlendi. Kesim noktaları dikkate alındığında FİP'li kedilerin %60'ında ADA-1 ve %25'inde PTHrP düzeylerinde artışlar belirlenmiştir. PTH, kalsitonin ve D3 vitaminindeki artışları ise sadece birer kedide belirlenmiştir. Bununla birlikte FİP'li kedilerin kalsitonin ve vitamin D3, Ca seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte iki grup arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark belirlenemedi (Tablo 4.5.). Kuru form ve yaş form FİP'li kedilerden elde edilen bu parametrelerde ise iki grup arasında herhangi bir istatistiksel fark belirlenememiştir (Tablo 4.6.).

Tablo 4.5. Felin infeksiyöz peritonitli (FİP) ve sağlıklı kedilerin ADA-1 ve kalsiyum metabolizması ile ilgili analiz bulguları.

Parametre	Kontrol (n=10)	FİP (n=20)	En düşük- En yüksek	P değeri
ADA-1 (ng/ml)	2,38±0,67	4,04±1,00	2,53-6,37	0,001
PTH (ng/L)	21,35±5,77	27,10±5,39	14,27-32,84	0,015
PTHrP (pg/ml)	110,53±32,31	159,89±33,35	110,49-203,29	0,001
Kalsitonin (ng/L)	179,47±46,58	203,32±34,26	142,63-297,29	0,173
Vit. D3 (ng/L)	36,32±15,57	47,84±13,06	27,27-72,53	0,062
Ca (mg/dl)	9,60±0,45	9,94±0,98	9,1-12,1	0,199
Mg (mg/dl)	2,38±0,17	2,25±0,24	1,83-2,78	0,121
P (mg/dl)	4,53±0,54	5,28±0,78	3,9-6,9	0,005

ADA-1: Adenozin deaminaz, PTH: Paratriod hormon, PTHrP: Paratriod hormon benzeri protein, Vit D3: 1.25-dihidroksi vitamin D3, Ca: kalsiyum, Mg: magnezyum, P: fosfor.

Tablo 4.6. Sağlıklı, yaş ve kuru form felin infeksiyöz peritonitli (FİP) kedilerin ADA-1 ve kalsiyum metabolizması ile ilgili analiz bulguları.

Parametre	Kontrol (n=10)	Kuru Form (n=10)	Yaş form (n=10)
ADA-1 (ng/ml)	2,38±0,67 ^a	3,89±1,03 ^b	4,20±1,00 ^b
PTH (ng/L)	21,35±5,77 ^a	26,86±4,24 ^b	27,34±6,58 ^b
PTHrP (pg/ml)	110,53±32,31 ^a	163,1±19,06 ^b	156,68±27,27 ^b
Kalsitonin (ng/L)	179,47±46,58 ^a	210,95±37,42 ^a	195,68±30,80 ^a
D3 (ng/L)	36,32±15,57 ^a	49,90±10,44 ^b	45,79±15,54 ^{ab}
Ca (mg/dl)	9,60±0,45 ^a	10,24±1,12 ^a	9,59±0,76 ^a
Mg (mg/dl)	2,38±0,17 ^a	2,26±0,32 ^a	2,25±0,18 ^a
P (mg/dl)	4,53±0,54 ^a	5,13±0,50 ^{ab}	5,44±1,00 ^b

ADA-1: Adenozin deaminaz, PTH: Paratriod hormon, PTHrP: Paratriod hormon benzeri protein, Vit D3: 1.25-dihidroksi vitamin D3, Ca: kalsiyum, Mg: magnezyum, P: fosfor. Gruplar arasındaki istatistiksel anlam derecesi harflerle belirtilmiştir. Aynı satırda farklı harf bulunması gruplar arasında istatistiksel olarak fark olduğunu ($p < 0,05$) göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Feline enfeksiyöz peritonitis hemen hemen her yaş grubu kedilerde görülen coronaviruslar tarafından oluşturulan viral bir enfeksiyon olup özellikle immun sisitemi baskılanmış kedilerde daha sık görülmektedir (Addie ve ark., 2009; Pedersen, 2014). Coronaviruslar sağlıklı ve enfeksiyonu atlattığı olan kedilerin çoğunda bulunmakta olup bu kediler coronaviruslar için rezervuar görevi görmekte ve diğer sağlıklı kediler için risk oluşturmaktadırlar (Addie ve ark., 2009; Pedersen, 2014). Coronavirusların mutasyon yeteneğinin yüksek olması nedeniyle basit FECV ile enfekte olan kedilerde çok daha şiddetli ve öldürücü olan FİP enfeksiyonu gelişebilmektedir (Addie ve ark., 2009; Belouzard ve ark., 2012; Li ve ark., 2018; Pedersen, 2009-2014). Bununla birlikte enfekte kedilerin teşhisi, FECV ile FİPV'nun ayrımının yapılması dolayısı ile FİP'in teşhis son derece güçtür. Ayrıca FİP enfeksiyonunun tedavisinin oldukça güç olması ve kedilerde yapılan aşılamaların yeterince koruma sağlayamaması gibi olumsuz faktörlerden dolayı FİP enfeksiyonu kediler için hala önemli bir ölüm nedeni ve çözülmesi gereken bir problem olarak önemini korumaktadır (Addie ve ark., 2009; Belouzard ve ark., 2012; Li ve ark., 2018; Pedersen, 2009-2014). Dolayısı ile FİP ile ilgili olarak teşhis, tedavi ve patogeneze yönelik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kedilerde FİP enfeksiyonu yaş ve kuru form olarak seyretmekte olup yaş formunda pleuritis veya peritonitis gelişmekte ve vaskulitise bağlı olarak karın ve göğüs boşluğunda proteinden zengin sıvı toplanması olmaktadır. Diğer taraftan kuru formunda ise çeşitli organlarda granuloitöz veya piyogranulomatöz lezyonlara rastlanmaktadır (Addie ve ark., 2009, Carlson ve Macintire, 2006; Pedersen, 2014; Takano ve ark., 2009).

FİP'li kedilerde yapılan çalışmalarda hematolojik değişimler olduğu ve bu kedilerde lökositosis, lenfositopeni, eritrositopeni ve orta dereceli anemi rapor edilmiştir (Addie ve ark., 2009; Aytuğ, 2008; 2009; Carlson ve Macintire, 2006; Pedersen, 2014). Yapılan mevcut çalışma da da daha önce yayınlanan çalışmalara benzer sonuçlar elde dilmiş olup FİP'li kedilerde granulositosis ($p<0,01$) ve monositosis ($p<0,01$) kökenli lökositosis ($p<0,01$) belirlenirken ayrıca FİP'li kedilerde lenfosit sayısının ($p<0,05$), eritrosit sayısının ($p<0,01$) ve HBG konsantrasyonunun ($p<0,05$) sağlıklı olanlara göre önemli derecede düşük olduğu ve bu kedilerde orta dereceli bir anemi tablosunun geliştii belirlenmiştir. Bu değişikliklerin nedeni ise FİP'in kronik seyirli olması ve hemapoetik sistemin bundan etkelenmesi ve kedilerde yaygın olan strese bağlı lökosit sayısındaki artışlar olabilir (Addie ve ark., 2009; Carlson ve Macintire, 2006; De Groat ve ark., 2005; Patrineri ve ark., 2002; Pedersen, 2014). Ayrıca FİP'li kedilerde yapılan çalışmalarda T-lenfosit sayılarının düştüğü saptanmış olup bu çalışmada belirlenen lenfositopeni T-lenfosit sayısındaki düştüştan kaynaklanmış olabilir (Addie ve ark., 2009; De Groat ve ark., 2005; Patrineri ve ark., 2002).

FİP'li kedilerde yapılan çalışmalarda total bilirubin, BUN, ALT, ALP, total protein, globülin ve düzeylerinde artışlar belirlenirken albümin düzeyinde ve A/G oranlarında ise düşüşler belirlenmiştir. Bu çalışmalarda BUN düzeyinin artışı glomerular fonksiyon bozukluğuna ve karaciğer enzimlerindeki artışlar ise yangıya bağlı olarak ortaya çıkmış olabileceği ileri sürülmüştür. Total protein düzeyindeki artış globülin sentezindeki artışa, hipoalbuminemi ise vaskulitise bağlı damarlarda proteinden zengin sıvı kaçışına ve böbreklerden geri emiliminin bozulmasına bağlanmıştır (Addie ve ark., 2009; Aytuğ, 2008; Barr ve ark., 1995, Carlson ve Macintire, 2006; Jeffery ve ark., 2012; Pedersen, 2009,2014).Yapılan mevcut bu çalışmada ise FİP'li kedilerde ALT ($p<0,01$), LDH ($p<0,01$), ALP ($p<0,05$), TB ($p<0,01$), TP ($p<0,05$) ve G düzeylerinde önemli artışlar belirlenirken A ($p<0,05$) ve A/G ($p<0,001$) oranlarında ise sağlıklı kedilere göre önemli düşüşler belirlenmiştir. Bu sonuçlar FİP'li kedilerde hem böbreklerin hem de karaciğerin enfeksiyondan negatif yönde etkilendiğini göstermektedir. Kuru form ve yaş formda bulunan FİP'li kedilerin biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldığında kuru formda bulunan

kedilerin BUN, TP ve globulin düzeyleri yaş formdakilere göre daha yüksek bulunurken buna karşın A/G oranları ise kuru formda daha düşük olarak belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar kuru form FİP olgularında böbreklerin daha fazla etkilendiğini, bu kedilerde daha fazla globulin sentezlendiğini ve globülin artışına bağlı olarak da A/G oranlarının daha fazla düştüğünü ortaya koymaktadır. Ayrıca yaş formdaki kedilerde ise albümin ve TP düzeyleri kuru formda yer alan FİP’li kedilere göre daha düşük olduğu belirlenmiş olup bunda yaygın olarak görülen proteinden zengin efüzyonlar yoluyla kayıplardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

FİP’li kedilerde hematolojik parametrelerde değişimler belirlenmiş olup lenfositlerdeki ve özellikle T-lenfositlerdeki sayısal düşüşler rapor edilmiştir. Ayrıca FİP olguları immun durumu zayıf kedilerde daha fazla görülmektedir. Kedilerin büyük bir kısmının seropozitif olduğu ve bu kedilerin seropozitif olmasına rağmen FİP enfeksiyonuna yakalanabildiği bildirilmiştir. Bununla birlikte hücrel immun yanıtın kedilerin coronavirus enfeksiyonlarından korunmada humoral immun yanıtın daha önemli olduğu vurgulanmıştır (Addie ve ark., 2009; De Groat ve ark., 2005; Patrineri ve ark., 2002). FİP’li kedilerde T-lenfosit kökenli hücrel immun yanıtın durumu ile ilgili çalışmalar son derece yetersizdir.

Adenozin deaminaz (ADA-1), adenozini inozine indirgeyerek kan adenozin düzeyini kontrol eden bir enzim olup yoğun olarak monosit ve özellikle T-lenfositlerden üretilir (Climent ve ark., 2009). ADA-1 yetersizliğinde B, T ve doğal öldürücü lenfositlerin gelişimi ve fonksiyonları olumsuz yönde etkilenmekte ve bu nedenler ADA-1, T-lenfosit aktivasyonu ve hücrel immun yanıtın bir markırı olarak kabul edilmektedir (Atta ve ark., 2014; Baganhs ve ark., 1990; Hankana ve ark., 2007, Hirschhorn ve Candotti, 2006; Patıroğlu ve ark., 2016; Rodriques ve ark., 2012; Sauer ve Aiuti 2009). Yapılan çalışmalarda ADA-1 seviyesinin T-lenfosit kökenli hücrel immun yanıt aktivasyonuna sonucu artığı buna karşın immun sistemi baskılanmış olanlarda ise düştüğü bildirilmiştir (Atta ve ark., 2014; Ellah ve ark., 2004; Da Silva ve ark., 2017; Grosskopf ve ark., 2017; Hankana ve ark., 2007; Rodriques ve ark., 2012). Ayrıca yapılan başka birçok çalışmada, ADA’nın hipoksi ve yangıya bağlı olarak arttığı ve bu artışın yangının şiddetine bağlı olarak değiştiği belirlenmiştir. Bu çalışmalarda, ADA düzeyindeki artışın aynı zamanda doku ve

organ hasarının bir belirteci olarak da kullanılabileceği ileri sürülmüştür (Atta ve ark., 2014; Baba ve ark., 2008; Dikensay ve ark., 2002, , Niraula ve ark., 2018 Saghiri ve ark., 2012). Yapılan mevcut bu çalışmada ise, ADA-1 düzeyi FİP'li kedilerde kontrol kedilerin ADA-1 düzeylerine göre önemli derecede yüksek bulunmuş olup bu artış FİP'li kedilerde T-lenfosit kökenli hücrel immunitenin aktif olduğunu göstermektedir. Ayrıca bu çalışmada FİP'li kedilerde belirlenmiş olan BUN, ALT, LDH, ALP, TB düzeyindeki artışlarla albümin düzeyindeki düşüşler dikkate alındığında ADA-1 düzeyindeki artışlar başta karaciğer ve böbrekler olmak üzere birçok organ veya dokuda aynı zamanda doku ve organ hasarınında gelişmiş olabileceğini göstermektedir. Mevcut bu çalışmada elde edilen sonuçlar ışığında FİP'li kedilerde ADA-1 enziminin enfeksiyonun tanısında, hücrel immün yanıtın durumunun saptanmasında, gelişen yangının şiddetinin belirlenmesinde ve ayrıca doku ve organ hasarının belirlenmesinde kullanılabileceğini ifade edebiliriz.

İatrojenik nedenler dışında, hiperkalseminin en yaygın nedenleri hiperparatiroidizm ve malignitedir ki bu iki durumun, olguların yaklaşık %90'undan sorumlu olduğu bildirilmektedir. Sarkoidoz tüberküloz gibi granümatöz bozukluklar, vitamin D intoksikasyonu, süt-alkali sendromu, lityum, tiazid diüretikleri, kemiğin paget hastalığı, alüminyum entoksikasyonu, familial hipokalsiürik hiperkalsemi, vitamin A entoksikasyonu ve adrenal yetmezlik nadir nedenlerdir (Baran ve Aronin, 2008). Birçok hastalık durumunda, kalsiyum (Ca) metabolizmasının etkilendiği ve hastalıklara bağlı olarak kan Ca düzeylerinin arttığı veya düştüğü belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda özellikle tümoral veya granümatöz oluşumlarda, kanser olgularında kan Ca seviyesinin önemli düzeyde arttığı ve bu artışın diagnostik öneminin olduğu vurgulanmaktadır (Fierer ve ark.2012; Hojmomenion, 2016; Negri ve ark., 2014; Sharma 2000, Soofi ve ark., 2004; Van Raalte ve ark., 2015). Bilindiği gibi FİP'in kuru formu karaciğer, böbrek ve diğer bir çok organda granülatöz veya pyogranülatöz lezyonlara neden olmakta (Addie ve ark., 2009; Pedersen, 2014) ve bu lezyonların kan Ca seviyesini etkileyip etkilemediği ise bilinmemektedir. Yapılan bu çalışmada ise, FİP'li kedilerde Ca seviyesi kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun nedeni ise hastalık süreç ve

şiddetine bağlı olarak bazı hayvanlarda artış belirlenirken bazı hayvanlarda ise Ca değerlerinin normal sınırlarda saptanmış olmasıdır. Ayrıca kuru formda granümatöz veya piyogranümatöz lezyonların görüldüğü FİP olgularında Ca artışının olup olmadığı araştırılmış ve yaş formdaki kediler ile kuru formdaki kedilerin Ca sevipleri arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır. Dolayısı ile FİP'li kedilerde, kan Ca seviyesi önemli düzeyde artmamakta olup diaygnostik önemi yoktur.

Yapılan çalışmalarda granümatöz enfeksiyonlarda yüksek miktarda PTHrP üretiminin hiperkalsemiye neden olduğu ifade edilmektedir (Fierer ve ark., 2012; van Raalte ve ark., 2015). Yapılan başka bir çalışmada ise kan kalsiyum seviyesi yüksek olan sarkoidozlu bazı hastalarda PTHrP tespit edilmiş olup bu proteinin kan PTH seviyesinden bağımsız olarak ve PTH gibi uyarım sağlayarak kan Ca seviyesini yükselttiği ileri sürülmüştür (van Raalte ve ark., 2015). Yapılan bu çalışmada ise FİP'li kedilerin PTH ($p<0,01$) ve PTHrP düzeyleri kontrol grubu kedilerin değerlerine göre önemli düzeyde yüksek olduğu belirlendi. FİP'li kedilerde PTH ve PTHrP ($p<0,01$) düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte bu artışların FİP'li kedilerin Ca seviyelerinde istatistiksel düzeyde artışlara neden olmadığı belirlenmiştir. Bununla birlikte FİP'li kedilerin tamamında PTH ve PTHrP düzeylerinde artışlar saptanamamış olup bunda enfeksiyonun şiddeti ve sürecinin etkili olduğu düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda, D vitamini 1,25-dihidroksivitamin D'nin (1,25 (OH) 2D) aktif metabolitinin aşırı üretilmesi sarkoidoz ve diğer granümatöz hastalıklarda tanımlanmıştır. Kalsitonin hormonu kanda Ca seviyesi yükseldiğinde tiroid bezinden salgılanır (Allen ve Bhimji 2017). Yapılan mevcut çalışmada, FİP'li kedilerin kalsitonin ve D3 vitamini düzeyleri kontrol grubunda yer alan sağlıklı kedilerin değerlerine yakın bulunmuş ve istatistiksel bir farklılık belirlenememiştir. Bu sonuçlar aynı zamanda FİP'li kedilerde Ca seviyesinin önemli düzeyde değişmediğini de desteklemektedir.

Kemik kanseri, osteoporosis, böbrek hastalıkları, tiroid hastalıkları ve P'un diyetle aşırı alınması sonucunda hiperfosfotemi şekillenebileceği ifade edilmektedir

(Brooks, 2007). Fosfor seviyesi PTH ve D vitamini tarafından kontrol edilir ve kandaki seviyesi diyetle alınan, bağırsaklardan emilen ve böbreklerden atılan miktarına bağlı olarak değişir. Kronik böbrek yetmezliklerinde kandaki fosfor seviyesi yükselir (Brooks, 2007). FİP’li kedilerde yapılan çalışmalarda böbreklerde glomerular filtrasyonun bozulduğu belirlenmiş olup her ne kadar bu çalışmada FİP’li kedilerin BUN ve kreatinin değerleri kontrol grubu değerlerine göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı olmasada bu yükseliş böbrek fonksiyonlarının etkilendiğini göstermektedir. Ayrıca bu parametrelerde hayvanların bir kısmında yükseliş olması FİP’li kedilerde ortalamayı düşürmekte ve istatistiksel olarak farklılığın oluşmamasına neden olmaktadır. Dolayısı ile FİP’li kedilerdeki P düzeyindeki artış FİP’li kedilerde daha önceki çalışmalarda rapor edilmiş olan glomerular filtrasyonun bozulmasından kaynaklanmış olabilir (Addie ve ark., 2009; Aytuğ, 2008; Pedersen, 2014).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- FİP'li kedilerde lökositöz belirlenmiş olup lökositöz monosit ve granulosit sayılarındaki artıştan kaynaklanmaktadır. Ayrıca bu kedilerde lenfopeni belirlenmiştir.
- 2- Yapılan hematolojik analizler sonucu FİP'li kedilerde RBC ve HGB düzeylerinde önemli düşümler belirlenmiş olup bu kedilerde orta derecede aneminin geliştiği saptanmıştır.
- 3- FİP'li kedilerde albümin, A/G oranı düşerken, globulin, TP düzeyleri, ALT, ALP, LDH, TB düzeyleri artmıştır. Bu artışlar FİP'li kedilerde karaciğerin negatif yönde etkilenmiş olduğunu ortaya koymaktadır.
- 4-Bu çalışma ile ilk defa FİP'li kedilerde ADA-1 düzeyinin yükseldiği ortaya konulmuş olup bu yükseliş T-lenfosit aktivasyonu ve organ yıkımlanmaları ile ilişkili olabilir.
- 5- ADA-1 düzeyindeki artış FİP'li kedilerde T-lenfosit kökenli hücrel immun yanıtın tespitinde kullanılabilir.
- 6- Çalışmada FİP'li kedilerde PTH, PTHrP ve P düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunurken, Ca, Mg, kalsitonin ve D3 vitamini düzeyleri ise kontrol grubuna benzer olarak bulunmuştur.

7- Bu parametreler dikkate alındığında yaş form ile kuru form FİP'li kediler arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır. Dolayısı ile FİP'li kedilerde kan Ca seviyesi granülatöz oluşumlardan etkilenmemiştir.

8- FİP'li kedilerde PTH ve PTHrP düzeyindeki artışa rağmen kan Ca seviyesi önemli düzeyde artmamış olup FİP'li kedilerde Ca'un diyagnostik amaçlı kullanımı sınırlıdır.

9- Bununla birlikte FİP'li kedilerde Ca seviyeleri ve Ca metabolizması ile ilgili çalışmaların daha çok sayıda FİP'li kedide yapılarak elde edilen sonuçların desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

Addie D, Belák S, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Frymus T, Gruffydd-Jones T, Hartmann K, Hosie MJ, Lloret A, Lutz H, Marsilio F, Pennisi MG, Radford AD, Thiry E, Truyen U, Horzinek MC (2009): Feline infectious peritonitis. ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg.* **11**(7):594-604.

Addie DD, Jarrett O (1990): A study of naturally occurring feline coronavirus infections in kittens. *Vet Rec.* **15**;130(7):133-7.

Addie DD, Paltrinieri S, Pedersen NC (2004): Second international feline coronavirus/feline infectious peritonitis symposium. Recommendations from workshops of the second international feline coronavirus/feline infectious peritonitis symposium. *J Feline Med Surg.* **6**(2):125-30.

Addie DD¹, Schaap IA, Nicolson L, Jarrett O. (2003) Persistence and transmission of natural type I feline coronavirus infection. *J Gen Virol.* Oct;**84**(Pt 10):2735-44.

Addie, D.D., Toth, S., Murray, G.D. and Jarrett, O. (1995). Risk of feline infectious peritonitis in cats naturally infected with feline coronavirus. *Am. J. Vet. Res.* **56**: 429- 434.,)

Afrasiabian S, Mohsenpour B, Bagheri KH, Sigari N, Aftabi K (2013): Diagnostic value of serum adenosine deaminase level in pulmonary tuberculosis. *J Res Med Sci.* **18**(3), 252–254.

Al Muhairi S, Al Hosani F, Eltahir YM, Al Mulla M, Yusof MF, Serhan WS, Hashem FM, Elsayed EA, Marzoug BA, Abdelazim AS (2016): Epidemiological investigation of Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camel farms linked with human infection in Abu Dhabi Emirate, United Arab Emirates. *Virus Genes,* **52**,848–854.

Al-Ali H, Yabis AA, Issa E, Salem Z, Tawil A, Khoury N, Fuleihan Gel-H. (2002): Hypercalcemia in Langerhans' cell granulomatosis with elevated 1,25 dihydroxyvitamin D (calcitriol) level. *Bone,* **30**(1),331-4.

Allen E, Bhimji SS. (2017): Anatomy, Neck, Thyroid. StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017 Jun-.2017 Dec* **13**.

Atakisi E, Karapehlivan M, Atakisi O, Kontas T, Marasli S (2006): Adenosin deaminase and biochemical liver functions tests in the dermatophytic cattle. *Bull Vet Inst Pulawy* **50**, 481-483.

Atta S, Kassem A, Elhadidi A, El Esawy H (2014): The diagnostic value of adenosine deaminase activity in pulmonary tuberculosis: Comparison between sputum and serum. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, **64**(1), 1103-107.

Aytuğ Nilüfer (2008): Kedi Enfeksiyonları 1: Zorlayan Tanı; Kedilerin Enfeksiyöz Peritonitisi, *Uludag Univ. J. Fac. Vet. Med*, **27**(1-2): 11-17.

Azpiazu D, Gonzalo S, González-Parra E, Egido J, Villa-Bellosta R (2017): Role of pyrophosphate in vascular calcification in chronic kidney disease. *Nefrologia*.

Baba K, Hoosen AA, Langeland N, Dyrhol-Riise AM (2008): Adenosine Deaminase Activity Is a Sensitive Marker for the Diagnosis of Tuberculous Pleuritis in Patients with Very Low CD4 Counts. *PLoSone*, **3**(7), 1-5.

Baran DT, Aronin N. (2008) Disorders of mineral metabolism. In: Irwin RS, Rippe JM, eds. Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins:1287-93.

Barker EN, Stranieri A, Helps CR, Porter EL, Davidson AD, Day MJ, Knowles T, Kipar A, Tasker S.(2017): Limitations of using feline coronavirus spike protein gene mutations to diagnose feline infectious peritonitis *Vet Res.***5**,48(1), 60.

Barr MC, Olsen CW, Scott FW, (1995): Feline viral diseases. In: Ettinger SJ Feldman EC eds. *Veterinary internal medicine* 4th ed. Philadelphia: saunders, **1995**:409-439.

Baydar S, Eröksüz Y, Timurkan MÖ, Eröksüz H (2014): Feline Infectious Peritonitis with Distinct Ocular Involvement in A Cat in Turkey. *Kaf. Univ. Vet. Derg*, **20**(6), 961-965.

Bekiroğlu yılmaz E (2016): Renal tübüler Hastalıklar Kursu, Ankara.

Bell ET, Toribio JA, White JD, Malik R, Norris JM (2006): Seroprevalence study of feline coronavirus in owned and feral cats in Sydney, *Australia. Aust Vet J.* **84**(3),74-81.

Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, Whittaker GR (2012): Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. *Viruses*, **4**(6):1011-33.

Benetka V, Kubber-Heiss A, Kolodziejek J, Nowotny N, Hofmann-Parisot M, Mostl K. (2004). Prevalence of feline coronavirus types I and II in cats with histopathologically verified feline infectious peritonitis. *Vet Microbiol* **99**:31- 42.,

Bergman JP, (2007): Paraneoplastic syndromes. Withrow, S.J., Vail, D.M. eds. Withrow & MacEwen's *Small Animal Clinical Oncology Fourth Edition*. Missouri: Saunders, pp. 77-95.

Brooks W. (2007): Calcium Phosphorus Balance in Dogs and Cats <https://veterinarypartner.vin.com/default.aspx?pid>

Carlson KJ and Macintire DK (2006). Feline infectious peritonitis. *Emergency and Critical Care Medicine*, **8** (1): 1-11.

Climent N, Martinez-Navio JM, Gil C, Garcia F, Rovia C, Hurtado C, Miralles L, Gatell JM, Gallart T, Mallo J, Luis C, Franco R (2009): Adenosine deaminase enhances T-cell response elicited by dendritic cells loaded with inactivated HIV. *Immunology and Cell Biology*, **87**, 634–639.

Çakıroğlu D, Meral Y, Kazancı D, İşler N (2007): Bir Aslanda (Panthera Leo) Feline Enfeksiyöz Peritonitis Olgusu, *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*, **13** (2): 195-198.

Da Silva AS, Baldissera MD, Bottari NB, Gabriel ME, Rhoden LA, Piva MM, Christ R, Stedille FA, Gris A, Morsch VM, Schetinger MR, Mendes RE (2017): Oxidative stress and changes in adenosine deaminase activity of cattle experimentally infected by *Fasciola hepatica*. *Parasitology*. **144**(4), 520-526.

Da Silva AS, Fausta GC, Grando TH, Cadore CA, Pimentel VC, Jaques JA, Schetinger MRC, Lopes STA, Monteiro SG, Leal MLR (2013): Activities of enzyme adenosine deaminase in serum of lambs experimentally infected with *Haemonchus contortus* and treated with selenium and copper. *African Journal of Microbiology Research*, **7**(20), 2283-2287.

Decaro N, Buonavoglia C (2011) : Canine Coronavirus: Not Only an Enteric Pathogen *Vet Clin Small Anim*. **41**, 1121–1132.

De Groot-Mijnes JD¹, van Dun JM, van der Most RG, de Groot RJ. (2005) Natural history of a recurrent feline coronavirus infection and the role of cellular immunity in survival and disease. *J Virol*. Jan;**79**(2):1036-44.

Dhama K, Pawaiya KRVS, Chakraborty S, Tiwari R, Saminathan M, Verma AK (2014): Coronavirus Infection in Equines: A Review *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances*, **9** (3), 164-176.

Dokuzeylul, B, Kayar A, Or ME (2016): Prevalence of systemic disorders in cats with oral lesions. *Veterinarni Medicina*, **61**,(4): 219–223.

Donovan PJ¹, Achong N, Griffin K, Galligan J, Pretorius CJ, McLeod DS (2015) : PTHrP-mediated hypercalcemia: causes and survival in 138 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. **100**(5):2024-9.

Drüeke TB (2017): Lanthanum carbonate as a first-line phosphate binder: the "cons". *Jul-Aug*; **20**(4):329-32.

Ellah MRABD, Nishimori K, Goryo M, Okada K, Yasuda J (2004): Serum adenosine deaminase activity in bovine liver diseases, *J. Vet. Med. Sci*, **66**(11), 1421-1422.

Elliott P (2016): Coronavirus in Dogs, Symptoms and Treatment. Petful, <http://www.petful.com/pet-health/>.

Erel O, Kocyigit A, Gurel MS, Bulut V, Seyrek A, Ozdemir Y (1998): Adenosine deaminase activities in sera, lymphocytes and granulocytes in patients with cutaneous leishmaniasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* **93**(4):491-4.

Eröksüz BY, Timurkan MÖ, Eröksüz H (2014): Feline Infectious Peritonitis with Distinct Ocular Involvement in A Cat in Turkey. *Kafkas Univ Vet Fak Derg.*, **20**(6), 961-965.

Fehr AR, Perlman S (2015): Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Methods Mol Biol.* **1282**, 1–23.

Fierer J, Burton DW, Haghghi P, Deftos LJ (2012): Hypercalcemia in disseminated coccidioidomycosis: expression of parathyroid hormone-related peptide is characteristic of granulomatous inflammation *Clin Infect Dis.* 2012 Oct;**55**(7):e61-6.

Finora K, (2003): Common paraneoplastic syndromes. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, **18** (2), 123-126

Fischer Y¹, Ritz S, Weber K, Sauter-Louis C, Hartmann K.(2011)Randomized, placebo controlled study of the effect of propentofylline on survival time and quality of life of cats with feline infectious peritonitis. *J Vet Intern Med.* 2011 Nov-Dec;**25**(6):1270-6. doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.00806.x. Epub Oct 12.

Fuss M, Pepersack T, Gillet C, Karmali R, Corvilain J. Clin (1992): Rheumatol Calcium and vitamin D metabolism in granulomatous diseases. *Clin Rheumatol.*1992 Mar;**11**(1):28-36.

Gardner LM, MacIntyre CR. (2014): Unanswered questions about the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). *BMC Res Notes.* Jun **11**;7:358. doi: 10.1186/1756-0500-7-358

Grosskopf HM, Schwertz CI, Machado G, Bottari NB, Da Silva ES, Gabriel ME, Lucca NJ, Alves MS, Schetinger MRC, Morsch VM, Mendes RE, Da Silva AS (2017): Cattle naturally infected by *Eurytrema coelomaticum*: Relation between adenosine deaminase activity and zinc levels. *Research in Veterinary Science* **110**, 79-84.

Gutiérrez AM, De La Cruz-Sánchez E, Montes A, Sotillo J, Gutiérrez-Panizo C, Fuentes P, Tornel PL, Cabezas-Herrera J (2017): Easy and non-invasive disease detection in pigs by adenosine deaminase activity determinations in saliva. *Journal of Plos one* **8**, 1-15.

Hankanga C, Kobayashi S, Yamada Y, Momota Y, Tomizawa N, Sato R, Yasuda J (2007): Adenosine deaminase activity in cats infected with feline immunodeficiency virus. *J Vet Med Sci.* **69**(9):881-885.

Hajmomenian H (2016): Hypercalcemia Associated with Diffuse Large B Cell Lymphoma *Proceedings of UCLA Healthcare* **20**.

Heeney JL¹, Evermann JF, McKeirnan AJ, Marker-Kraus L, Roelke ME, Bush M, Wildt DE, Meltzer DG, Colly L, Lukas J (1990): Prevalence and implications of feline coronavirus infections of captive and free-ranging cheetahs (*Acinonyx jubatus*). *J Virol.* May;**64**(5):19

Hartmann K, Ritz S, Egberink H, (2008): Effect of feline interferon-omega on the survival time and quality of life of cats with feline infectious peritonitis **21**(6):1193-7.

Ikowska NZ, 'dzior-Czapula KP, Lewczuk B, Mikulska-Skupien E, Przybylska-Gornowicz B, 'skał KK, and 'lkowski HZ (2017): Feline Infectious Peritonitis: Immunohistochemical Features of Ocular Inflammation and the Distribution of Viral Antigens in Structures of the Eye. *Veterinary Pathology*, **54**(6), 933-944.

Ishida T, Shibanaı A, Tanaka S, Uchida K, Mochizuki M (2004): Use of recombinant feline interferon and glucocorticoid in the treatment of feline infectious peritonitis. *J Feline Med Surg.* **6**(2):107-9.

İleri HA (2013): Türkiye’de evcil kedilerde Feline coronavirüs enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve moleküler karakterizasyonu, *Viroloji anabilim dalı doktora tezi, Ankara üniversitesi sağlık bilimleri enstitüsü.*

Jeffery U, Deitz K and Hostetter S (2012). Positive predictive value of albumin: globulin ratio for feline infectious peritonitis in a mid-western referral hospital population. *J Feline Med Surg.* **14**(12); 903-905.

Jinks MR, English RV, Gilger BC (2016): Causes of endogenous uveitis in cats presented to referral clinics in North Carolina. *Vet Ophthalmol*, **1**, 30-7.

Kang M.H, Park H.M (2011): Successful management of feline infectious peritonitis with human recombinant interferon-alpha and pentoxifylline in a cat *Journal of Veterinary Clinics* **28**(4):427-430

Kher K., H. William Schnaper, Sudesh Paul Makker (2007): Clinical Pediatric Nephrology, *Second Edition informa UK 2007* :37-60.

Kontas T, Salmanoglu B (2006): Tumor necrosis factor- α , adenosine deaminase and nitric oxide levels in cattle babesiosis before and after treatment. *Bull Vet Inst Pulawy*, **50**,485–487.

Li C, Liu Q, Kong F, Guo D, Zhai J, Su M, Sun D (2018) Circulation and genetic diversity of Feline coronavirus type I and II from clinically healthy and FIP-suspected cats in China.

Liao YJ, Wu CY, Lee SW, Lee CL, Yang SS, Chang CS, Lee TY (2012): Adenosine deaminase activity in tuberculous peritonitis among patients with underlying liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* **18**(37), 5260-5.

Licitra BN, Duhamel GE, Whittaker GR (2014) : Canine Enteric Coronaviruses: Emerging Viral Pathogens with Distinct Recombinant Spike Proteins. *Viruses*, **6**, 3363-3376.

Lutz, H., Gut, M., Leutenegger, C.M., Schille, I., Wiseman, A., Meli, M. (2002): Kinetics of FCoV infection in kittens born in catteries of high risk for FIP under different rearing conditions. Second International Feline Coronavirus /FIP Symposium (SIFFS), Glasgow, Scotland.

Mackay IM, Arden KE (2015): MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission. *Virol J.* **12**, 222.

Marioni-Henry K, Vite CH, Newton AL, Van Winkle TJ (2004): Prevalence of diseases of the spinal cord of cats. *J Vet Intern Med*, **18**, 851-858.

Meli M, Kipar A, Müller C, Jenal K, Gönczi E, Borel N, Gunn-Moore D, Chalmers S, Lin F, Reinacher M, Lutz H (2004): High viral loads despite absence of clinical and pathological findings in cats experimentally infected with feline coronavirus (FCoV) type I and in naturally FCoV-infected cats. *J Feline Med Surg*.**6**(2):69-81.

Mihindikulasuriya KA, Wu G, St Leger J, Nordhausen RW, Wang DJ (2008): Identification of a novel coronavirus from a beluga whale by using a panviral microarray. *J Virol*. **82**(10):5084-8.

Murphy BG¹, Perron M², Murakami E², Bauer K¹, Park Y², Eckstrand C¹, Liepnieks M¹, Pedersen NC(2018) The nucleoside analog GS-441524 strongly inhibits feline infectious peritonitis (FIP) virus in tissue culture and experimental cat infection studies. *Vet Microbiol*.Jun;**219**:226-233. doi: 10.1016/j.vetmic.2018.04.026

Navarro R, Nair R, Peda A, Aung MS, Ashwinie GS, Gallagher CA, Malik YS, Kobayashi N, Ghosh S (2017): Molecular characterization of canine parvovirus and canine enteric coronavirus in diarrheic dogson the island of St. Kitts: First report from the Caribbean region. *Virus Res*. **5**;240:154-160.

Negri AL, Rosa Diez G, Del Valle E, Piulats E, Greloni G, Quevedo A, Varela F, Diehl M, Bevione P (2014): Hypercalcemia secondary to granulomatous disease caused by the injection of methacrylate: a case series.; *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014 Jan **11**(1):44-8.

Niraula A, Wang Y, Godbout JP, Sheridan JF.(2018): Corticosterone Production during Repeated Social Defeat Causes Monocyte Mobilization from the Bone Marrow, Glucocorticoid Resistance, and Neurovascular Adhesion Molecule Expression. *J Neurosci*. Feb 28;**38**(9):2328-2340.

Oğuzoğlu TÇ, Sahna KC, Ataseven VS, Muz . (2010): Prevalence of feline coronavirus (FCoV) and feline leukemia virus (FeLV) in Turkish cats. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, **57**, 271-274.

Oma VS, Trávén M, Alenius S, Myrmel M, Stokstad M (2016): Bovine coronavirus in naturally and experimentally exposed calves; viral shedding and the potential for transmission. *Virol J*. 2016; **13**: 100.

Peacock M (2010): Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. Suppl **1**:S23-30

Pedersen NC (2014): An update on feline infectious peritonitis: virology and immunopathogenesis. *Vet J*. 2014 Aug;**201**(2):123-32.

Pedersen NC (2014): An update on feline infectious peritonitis: diagnostics and therapeutics. *Vet J*. 2014 Aug;**201**(2):133-41.

Praelli A, Martella V, Elia G, Rerrceste M, Guarda F, Capucchio MT, Carmichael LE, Buonavoglia C (2001): Severe enteric disease in an animal associated with acute infection by canine adeno virus type 1 and canine coronavirus. *J. vet. Med.*, **48**, S, 385.

Pratelli A, Yesilbag K, Siniscalchi M, Yalcın E, Yılmaz Z (2009): Prevalence of feline coronavirus antibodies in cats in Bursa province, Turkey, by an enzyme-linked immunosorbent assay. *J Feline Med Surg*.**11**(10), 881-4.

Pusterla N, Kooijman LJ, Mapes SM, (2016): Development of an equine coronavirus-specific enzyme-linked immunosorbent assay to determine serologic responses in naturally infected horses. *J Vet Diagn Invest*.**2016 Jul**;**28**(4):414-8.

Rissi, D.R. (2018): A retrospective study of the neuropathology and diagnosis of naturally occurring feline infectious peritonitis. *J. Vet. Diagn. Invest.* **30**: 392-399.]

Rodrigues DSLF, Oliveira, MEF, Teixeira PPM, Cavalcante IJM, Vale MR (2012): Adenosine deaminase activity as a biochemical marker of inflammatory response in goats infected by caprine arthritis–encephalitis virus. *Small Ruminant Research*, **108**(1–3), 120-126.

Saif LJ, Heckert RA, Hoblet KH, Agnes AG (1990): A longitudinal study of bovine coronavirus enteric and respiratory infections in dairy calves in two herds in Ohio. *Vet Microbiol*.**22**(2-3):187-201.

Savary KC, Price GS, Vaden SL, (2000): Hypercalcemia in cats: a retrospective study of 71 cases (1991-1997). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **14**, 184-189.

Shang J, Zheng Y, Yang Y, Liu C, Geng Q, Tai W, Du L, Zhou Y, Zhang W, Li F (2017): Cryo-EM structure of porcine delta coronavirus spike protein in the pre-fusion state. *J Virol*.

Sharif S, Arshad SS, Hair-Bejo M, Omar AR, Zeenathul NA, Hafidz MA (2009): Prevalence of feline coronavirus in two cat populations in Malaysia. *J Feline Med Surg*. **11**(12), 1031-4.

Sharma OP (2000): Hypercalcemia in granulomatous disorders: a clinical review. *Curr Opin Pulm Med*.**6**(5):442-7.

Schenck PA, Chew DJ, (2008): Hypercalcemia: A quick reference. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, **38**, 449-453.

Shiba N, Maeda K, Kato H, Mochizuki M, Iwata H. (2007). Differentiation of feline coronavirus type I and II infections by virus neutralization test. *Vet Microbiol* **124**:348-352.),

Simmons G, Reeves JD, Rennekamp AJ, Amberg SM, Piefer AJ, Bates P. (2004) : Characterization of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV) spike glycoprotein-mediated viral entry. *Proc Natl Acad Sci.* **101**(12):4240-5.

Soma T, Saito N, Kawaguchi M, Sasai K. (2018) : Feline coronavirus antibody titer in cerebrospinal fluid from cats with neurological signs. *J Vet Med Sci.* **80**(1): 59–62.

Soofi A, Malik, Khan J, Muzaffar S (2004): Severe hypercalcemia in tuberculosis. *J Pak Med Assoc.* **54**(4):213-5.

Taharaguchi S, Soma T, Hara M (2012): Prevalence of feline coronavirus antibodies in Japanese domestic cats during the past decade. *J Vet Med Sci.* **74**(10):1355-8.

Takano, T., Azuma, N., Satoh, M., Toda, A., Hashida, Y., Satoh, R., Hohdatsu, T. (2009): Neutrophil survival factors (TNF-alpha, GM-CSF, and GCSF) produced by macrophages in cats infected with feline infectious peritonitis virus contribute to the pathogenesis of granulomatous lesions. *Arch Virol* **154**(5), 775-81.

Teklioglu BK, Berriatua E, Turan N, Helps CR, Kocak M, Yilmaz H (2015): A retrospective clinical and epidemiological study on feline coronavirus (FCoV) in cats in Istanbul, Turkey. *Prev Vet Med.* **119**(1-2), 41-7.

Tennant BJ, Gaskell RM, Jones RC, Gaskell CJ (1993): Studies on the epizootiology of canine coronavirus. *Vet Rec*, **132**, 7-11.

Van Raalte DH, Beishuizen C, Stradmeijer MD, Houtenbos I, ten Kate RW(2015): Malignant cutaneous lesions. *BMJ Case Rep.* 28 July, 1-2.

Vasilopoulos RJ, Mackin A, 2003a: Humoral hypercalcemia of malignancy: pathophysiology and clinical signs. *Compendium*, **25**(2), 122-128.

Vasilopoulos RJ, Mackin A, 2003b: Humoral hypercalcemia of malignancy: diagnosis and treatment. *Compendium*, **25**(2), 129-136.

Vennema H, Poland A, Foley J, Pedersen NC. (1998). Feline infectious peritonitis viruses arise by mutation from endemic feline enteric coronaviruses. *Virology* **243**:150-157.

Verma SK, Dubey AL, PA, Tewerson SL, Sharma D (2008): Adenosine Deaminase (ADA) Level in Tubercular Pleural Effusion. *Lung India*, **25**(3): 109-110.

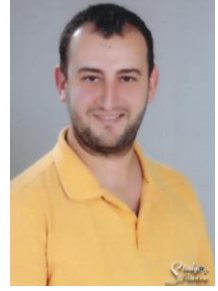
Vetter T, Lohse MJ. (2002): Magnesium and the parathyroid. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* Jul;**11**(4):403-10.

Weiss RC, Scott FW.(1981) Pathogenesis of feline infectious peritonitis: pathologic changes and immunofluorescence. *Am J Vet Res. Dec*;**42**(12):2036-48.

Worthing, K., Wigney, D., Dhand, N., Fawcett, Q.A., McDonagh, P., Malik, K.R., Norris, J. (2012) Risk factors for feline infectious peritonitis in Australian cats. *J. Feline Med. Surg.* **14**, 405-412.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Hasan Barış CENGİZ
Doğum Yeri ve Yılı : ANTALYA 1987
Medeni Hali : Bekar
Yabancı Dili : İngilizce
Uyruğu : T.C
Telefon No : 05553354545
Elektronik Posta : hasanbaris07@gmail.com
İletişim Adresi : Atatürk Bulvarı Arapsuyu mah.
Özen Apt. No:65/A-1



Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl): Üniversite 2004 - 2009

Lisans: Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl (Mesleki Deneyim):

1. Akdeniz Hayvan Hastanesi (2009-2010)
2. Pozitif Veteriner Kliniği (2011-2011)
3. Işıklar Veteriner Kliniği (2011-25.06.2012)
4. Yaşam Veteriner Kliniği (02.07.2012-halen)

