



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

**FELİNE İNFEKSİYÖZ PERİTONİTLİ KEDİLERDE ADENOZİN
DEAMİNAZ VE C REAKTİF PROTEİNİN DİAGNOZTİK
ÖNEMİ**

Vet. Hek. Mehmet Akif KAHRAMAN

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

**Feline İnfeksiyöz Peritonitli Kedilerde Adenozin Deaminaz ve C
Reaktif Proteinin Diagnostik Önemi**

Mehmet Akif KAHRAMAN

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 0539-YL-18 proje numarası ile desteklenmiştir.

BURDUR-2019

KABUL ve ONAY

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Mehmet Akif KAHRAMAN tarafından Prof.Dr.Halil İbrahim GÖKCE yönetiminde hazırlanan *Feline İnfeksiyöz Peritonitli Kedilerde Adenozin Deaminaz ve C Reaktif Proteinin Diagnostik Önemi* 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

12/07/2019

(imza)
Unvanı, Adı ve Soyadı
Kurumu

Doç. Dr. Nur. MAMAK
MAKÜ vet. Fak.
iç. hast. A.P.

(imza)
Unvanı, Adı ve Soyadı
Kurumu

Jüri

Prof. Dr. H. İbrahim Gökçe
MAKÜ vet Fak.
iç hastalıkları A.P.

(imza)
Unvanı, Adı ve Soyadı
Kurumu

Jüri

Doç. Dr. Mustafa KABU
A.K.U Veteriner Fakültesi
iç hastalıkları A.P.

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 29/08/2019 Tarih ve 35...sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

(imza)
Unvanı, Adı ve Soyadı
Müdür



ÖNSÖZ

Kedilerde Coronaviruslar (FCoV) gastroenteritise ve Feline infeksiyöz peritonitis'e (FİP) neden olmaktadır. Feline enteric coronavirus'lar (FECV) gastroenteritit olguları genellikle hafif seyirli bir enfeksiyon tablosuna neden olurken bu virusun mutasyonu sonucu kedilerde çok daha bulaşıcı ve öldürücü olan FİP enfeksiyonları gelişmektedir. Enfekte ve sağlıklı kedilerin büyük bir kısmı taşıyıcı olmakta ve immun sistemleri zayıfladığı durumlarda FİP enfeksiyonu gelişebilmektedir. Bu enfeksiyon özellikle immun sistemi baskılanmış çok genç, çok yaşlı, stres altında, kalabalık ortamlarda barındırılan ve bakım beslenmesi iyi olmayan kedilerde daha fazla görülmektedir. Coronavirüsün mutasyon yeteneğinin güçlü olması, kedilerin hastalık belirtisi göstermeden uzun süre rezarvuar görevi görmesi, kedilerin virüsü dışkı ve salgılarıyla çevreye saçmaları bu hastalığın kediler arasında yaygın olmasına neden olmaktadır. Günümüzde FİP enfeksiyonlarının kesin teşhisinin ve tedavisinin oldukça güç olması ve mevcut aşuların yeterince koruma sağlayamaması bu hastalığın günümüzde hala kediler için ciddi bir problem olarak devam etmesine neden olmaktadır. Bu nedenle kedilerde FİP enfeksiyonu ile ilgili tanı, tedavi ve patogenezi ile ilgili çalışmalar hala yetersiz olup mevcut bu çalışma ile de FİP'li kedilerde ADA-1 ve CRP gibi parametrelerin diyagnostik öneminin ortaya çıkarılması hedeflenmiştir. Ayrıca yapılan hematolojik ve biyokimyasal analizlerle hastalığın patogenezinin aydınlatılmasına katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

TEŞEKKÜR

Mesleki anlamda geliŐmemde yardımlarını esirgemeyen baŐta danışman hocam Prof. Dr. Halil İbrahim GÖKCE olmak üzere, yine emeği ve destekleri için sevgili eŐim Vet. Hek. Esra KAHRAMAN 'a ve Öğr. Gör. Semire KALPAKÇI YOKUŐ'a özellikle bu güne gelmemde emeği olan aileme teŐekkürlerimi sunarım.



ETİK BEYAN

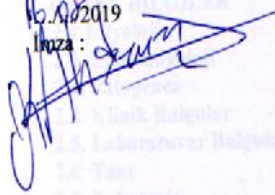
'Feline İnfeksiyöz Peritonitli Kedilerde Adenozin Deaminaz ve C Reaktif Proteinin Diagnostik Önemi' başlıklı tez çalışmamdaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. H. İbrahim GÖKCE danışmanlığında Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığımı beyan ederim.

İÇİNDEKİLER

Mehmet Akif KAHRAMAN

No: 2019

İmza :



1. Giriş

2. Klinik Bulgular

3. Laboratuvar Bulguları

3.1. Tanı

3.2. Nöbetler

3.3. Tedavi

3.4. Karşılaşma

3.5. Adenozin Deaminaz (ADA)

3.6. C reaktif protein (CRP)

4. GEREK ve YETERLİ

4.1. Hayvan Materyali

4.2. Feline İnfeksiyöz Peritonitli Kedilerin Belirlenmesi

4.3. Klinik Bulgular

4.4. Laboratuvar Analizleri

4.4.1. Kan Örneklerinin Alınması

4.4.2. Hemogram

4.4.3. Biyokimyasal Analizler

4.4.4. Adenozin Deaminaz (ADA) Analizi

4.4.5. C Reaktif Protein (CRP) Analizi

4.5. İstatistiksel Analiz

5. BULGULAR

5.1. Klinik Bulgular

5.2. Hematolojik Bulgular

5.3. Biyokimyasal Analiz Sonuçları

6. YAKIŞIMA

7. SONUÇ ve ÖNERİLER

KAYNAKLAR

ÖZGEÇMİŞ

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI	i
KABUL ve ONAY	ii
ÖNSÖZ	iii
TEŞEKKÜR	iv
ETİK BEYAN	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar	vii
ŞEKİLLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	x
ÖZET	xii
ABSTRACT	1
1.GİRİŞ	3
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Etiyoloji	5
2.2. Epidemiyoloji	6
2.3. Patogenez	8
2.4. Klinik Bulgular	10
2.5. Laboratuvar Bulguları	10
2.6. Tanı	12
2.7. Nekropsi:	12
2.8. Tedavi	13
2.9. Korunma	14
2.10. Adenozin Deaminaz (ADA)	16
2.11. C reaktif protein (CRP)	19
3.GEREÇ ve YÖNTEM	19
3.1. Hayvan Materyali	19
3.2. Feline infeksiyöz peritonitli kedilerin belirlenmesi	20
3.3. Klinik Muayeneler	20
3.4.Laboratuvar Analizleri	20
3.4.1. Kan Örneklerinin Alınması	20
3.4.2. Hemogram	21
3.4.3. Biyokimyasal Analizler	21
3.4.4. Adenozin Deaminaz (ADA-1) Analizi	22
3.4.5. C Reaktif Protein (CRP) Analizi	23
3.5.İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR	24
4.1. Klinik Bulgular	30
4.2. Hematolojik Bulgular	31
4.3. Biyokimyasal Analiz Sonuçları	37
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	47
KAYNAKLAR	58
ÖZGEÇMİŞ	

TABLULAR

Tablo 4.1.	Sağlıklı ve FİP'li kedilerin klinik muayene bulguları,	30
Tablo 4.2.	Felin enfeksiyöz peritonitli (FİP) ve sağlıklı kedilerin hemogram bulguları	31
Tablo 4.3.	Felin enfeksiyöz peritonitli(FİP) ve sağlıklı kedilerin biyokimyasal bulguları	32
Tablo 4.4.	FİP'li kedilerde biyokimyasal parameterlerde artış veya düşüş gösteren kedi sayısı	33
Tablo 4.5.	Yaş form ve kuru form felin enfeksiyöz peritonitli (FİP) kedilerin biyokimyasal bulguları	34
Tablo 4.6.	Felin enfeksiyöz peritonitli (FİP) ve sağlıklı kedilerin serum adenzin deaminaz (ADA-1), C reaktif protein (CRP) ve Albumin (A) değerleri	35
Tablo 4.7.	Yaş form ve kuru form felin enfeksiyöz peritonitli (FİP) kedilerin serum adenzin deaminaz (ADA-1), C reaktif protein (CRP) ve Albumin (A) değerleri	35
Tablo 4.8.	Kontrol ve yaş form felin enfeksiyöz peritonitli kedilerde serum ve periton sıvısı adenzin deaminaz (ADA-1) ve C reaktif protein (CRP) düzeyleri	36

ŞEKİLLER

Şekil 4.1.	Hızlı test kiti FCoV Ag (-), FCoV Ab (-), FeLV Ag (-), FIV Ab (-). Sağlıklı kedilerin seçiminde kullanılan test sonuçları	25
Şekil 4.2.	Hızlı test kiti. FCoV Ag (-), FCoV Ab (+), FeLV Ag (-), FIV Ab (-). FİP'li kedilerin seçiminde kullanılan test (FCoV AB (+) sonuçları	25
Şekil 4.3.	Hızlı test kiti. FCoV Ag (-), FCoV Ab (+). FİP'li kedilerin seçiminde kullanılan test sonuçları.	26
Şekil 4.4.	Hızlı test kiti. FCoV Ag (+), FCoV Ab (+). FİP'li kedilerin seçiminde kullanılan test sonuçları.	26
Şekil 4.5.	Yaş form FİP'li 1 yaşlı kedi. Karın boşluğunda sıvı birikimi mevcut	27
Şekil 4.6.	Yaş form FİP'li 1 yaşlı kedi. Radyografide karın boşluğunda Sıvı birikimi mevcut	27
Şekil 4.7.	Yaş form FİP'li 1 yaşlı kedi. Karın boşluğunda sıvı birikimi Mevcut	28
Şekil 4.8.	Kuru form FİP'li kedi. Peritonda granülatöz üremeler mevcut	28
Şekil 4.9.	Kuru form FİP'li kedi. Mide ve bağırsaklar üzerinde granülatöz üremeler mevcut.	29
Şekil 4.10.	Kuru form FİP'li kedi. Karaciğerde granülatöz üremeler Mevcut	29
Şekil 4.11.	Kuru form FİP'li kedi. Akciğer ve pleurada granülatöz üremeler mevcut.	30

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	Alkale fosfat
ALT	Alanin aminotransferaz
BUN	Kan üre nitrojen
CRP	C-reaktif protein
Dk	Dakika
DI	Desilitre
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FCoV	Feline coronavirus
FECV	Feline enteric coronavirus
FIPV	Feline infeksiyöz peritonitis virüs
FIP	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
MID
MSS
PCR
Pg
PLT
RBC
SAA
TB
TP
U
WBC

Miligram
Monosit
Merkezi sinir sistemi
Polimeraz zincir reaksiyon
pikogram
Trombosit
Total eritrosit
Serum amiyloid A
Total bilirubin
Total protein
Ünite
Total lökosit



ÖZET

Feline İnfeksiyöz Peritonitli Kedilerde Adenozin Deaminaz ve C Reaktif Proteinin Diagnostik Önemi

Bu çalışmada feline infeksiyöz peritonitis'li (FİP) kedilerde serum adenozin deaminaz (ADA-1) ve C reaktif protein (CRP) düzeyleri, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerdeki değişimler belirlenerek FİP'li kedilerde hücrel immun yanıtın durumunun tespiti, akut faz yanıtın belirlenmesi ve olası organ yetmezliklerinin ortaya konulması amaçlanmıştır. Ayrıca bu çalışma ile FİP'li kedilerde ilk defa ölçülmüş olan ADA-1 ve CRP düzeylerinin FİP'li kedilerde diyagnostik öneminin belirlenmesi hedeflenmiştir. FİP enfeksiyonu özellikle immun sistemi zayıf çok genç ve çok yaşlı kedilerde daha çok görülmekte olup hasta kedilerin teşhisi de oldukça güçtür. Sağlıklı veya hastalığı atlatan kedilerin büyük bir çoğunluğu taşıyıcı olmakta ve diğer kedilere hastalığı sürekli bulaştırmaktadır. Aynı zamanda coronavirusların güçlü mutasyon yeteneği nedeniyle virüsü taşıyan kedilerde immun sistemleri zayıfladığı durumlarda şiddetli ve öldürücü olan FİP enfeksiyonu gelişebilmektedir. Bu kedilerde hücrel immun yanıt daha önemli olup humoral yanıtın yüksek olduğu kedilerde FİP enfeksiyonunu daha kolay geliştiği ileri sürülmüştür. Dolayısı ile FİP'li kedilerde hücrel immun yanıtın durumunu ortaya çıkaracak ve hastalığın teşhisine yönelik prognostik indikatörlerle ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu amaçla, çalışmada FİP şüpheli ve klinik olarak sağlıklı kedilere hızlı test kitlerinden felin coronavirus (FCoV) antikor ve antijen, felin immunodeficiency (FİV) antikor ve feline leukoma virüs (FLeV) antijen hızlı test kitleri uygulanmıştır. Testler sonucunda, sadece FCoV antikor veya antijen pozitif olan 20 adet kedi ile klinik olarak sağlıklı ve bütün test kitlerinde negatif olan 10 adet sağlıklı kedi çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca FİP'li kediler klinik bulgular, radyografi ve nekropsi bulgularına göre kuru form (n=10) ve yaş form (n=10) FİP'li olarak gruplandırılmıştır. Bu kedilerden K3EDTA'lı ve aktivatör jelli antikogulantsız tüplere kan alınarak K3EDTA'lı kanlarla hematolojik analizler yapılırken antikogulantsız kan örneklerinden elde edilen serumlar ile biyokimyasal analizler yapılmıştır. Ayrıca kuru formdaki kedilerin serum örneklerinde ve yaş form FİP'li kedilerin hem serum hem de peritoneal efüzyon örneklerinde ADA-1 ve CRP düzeyleri kedi spesifik ELISA ile belirlenmiştir. Yapılan hematolojik analizler sonucunda FİP'li kedilerde lökopeni ($p<0,001$), granulositozis ($p<0,001$), monositozis ($p<0,001$), lenfositopeni ($p<0,001$) ve eritrositopeni ($p<0,001$) belirlenmiştir. Lökositozis, granülosit ve monosit artışı kaynaklı olup ayrıca bu hayvanlarda orta düzeyde anemi belirlenmiştir. Biyokimyasal analizler sonucunda ise FİP'li kedilerin ALT ($p<0,01$), LDH ($p<0,01$), ALP ($p<0,01$); TP ($p<0,01$), globulin ($p<0,01$) düzeyleri kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek bulunurken FİP'li kedilerin albümin ($p<0,01$) ve A/G oranları ($p<0,01$) ise önemli düzeyde düşük bulundu. Kuru formda bulunan kedilerin TP ve G değerleri yaş formda bulunan kedilere göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$). FİP'li kedilerin ADA-1 ($p<0,001$) ve CRP ($p<0,001$) düzeyleri kontrol grubunda yer alan kedilerin değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Yaş formda yer alan kedilerin hem serum hem de peritoneal efüzyon örneklerinde yüksek düzeyde ADA-1 ve CRP tespit edilmiş olup bu iki parametrenin hem serum hem de efüzyon düzeylerindeki

artışta pozitif korelasyon belirlendi. Yapılan alışmada FİP’li kedilerin bir kısmında analiz edilen parametrelerde önemli değişimler olurken bir kısmında ise sağlıklı kedilere benzer değerler elde edilmiştir. Bunun muhtemel nedenleri kedilerin farklı yaş grubunda bulunması, hastalık süreç ve şiddetinin farklı olmasından kaynaklandığı dşnlmektedir. Bununla birlikte FİP’li kedilerde analiz edilen parametrelerde enfeksiyona bağlı olarak değişim olabileceği gibi, bu kedilerde normal değerlerinde elde edilebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak, FİP enfeksiyonu kedilerde lenfositopeni, eritrositopeni, granulositozis ve monositozis kaynaklı lkositozis’i de içeren hematolojik değişimlere neden olmaktadır. Ayrıca bu enfeksiyon kedilerde hiperproteinemi, hiperglobinemi ve hipoalbuminemiye neden olarak karaciğer veya böbrek fonksiyonlarını da negatif yönde etkilemektedir. T-lenfosit aktivasyonu ve yangısal durumlarda artan ADA-1 ve pozitif akut faz protein olan CRP düzeylerindeki artış ve buna karşın negatif akut faz protein olan albümin düzeyindeki düşüş FİP’li kedilerde akut faz yanıtın oluştuğunu göstermektedir. ADA-1 düzeyindeki artış FİP’li kedilerde T-lenfosit kaynaklı hücresel immün yanıtın aktif olduğunu göstermektedir. Çalışmada FİP’li kedilerde serum ve peritoneal efüzyon ADA-1 ve CRP düzeylerindeki artışlar ve aralarında tespit edilmiş olan pozitif korelasyon, bu parametrelerin kedilerin FİP enfeksiyonunun tanısında kullanılabileceğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Adenozin deaminaz (ADA-1), Biyokimya, C reaktif protein (CRP), Feline Coronavirus (FCoV), Feline infeksiyöz peritonitis (FİP), Hematoloji, Kedi.

ABSTRACT

Diagnostic Importance of Adenosine Deaminase and C Reactive Protein in Cats with Feline Infectious Peritonitis

The study aims at determining status of cellular immune response, acute phase response and revealing possible organ failure by defining serum adenosine deaminase (ADA-1) and C reactive protein (CRP) levels and variations in hematologic and biochemical parameters in cats with feline infectious peritonitis (FIP). Furthermore, the study targets at identifying diagnostic importance of adenosine deaminase (ADA-1) and C Reactive protein (CRP) levels which were measured first time in cats with FIP. FIP infection is more common in kittens and old cats with weak immune system including a difficulty in identifying the cats having the disease. Most of the healthy cats or the one that recovered from the disease carry it and continuously infect other cats. Additionally, in the event that immune systems of the cats that carry the disease become weak, FIP infection which is severe and vital can be developed because of the strong mutation skills of coronavirus. Cellular immune response is more important within these cats and it is asserted that FIP infection can develop easier when humoral response is high. Therefore, studies to reveal the status of cellular immune response and prognostic indicators in cats with FIP are needed in order to diagnose the disease. In the study, cats with suspect of FIP or clinically healthy cats were subjected to feline coronavirus (FCoV) antibody and antigen, feline immunodeficiency (FIV) antibody and leukaemia virus (FLeV) antibody rapid test kits. As a result of the tests, 20 cats that are only FCoV antibody or antigen positive and 10 clinically healthy cats of which all test kits are negative were included to the study. In addition to that, cats with FIP were grouped as dry form (n=10) FIP and wet form (n=10) FIP according to clinical, radiography and necropsy findings. Blood samples were collected into tubes with K3EDTA without anticoagulant. Blood samples with K3EDTA were used for hematologic analysis, whilst blood samples were used to separate sera and then used for biochemical analyses. ADA-1 and CRP levels in serum samples obtained from both cats with dry and wet form FIP and in peritoneal effusion samples of cats with wet form FIP were measured, using cat-specific ELISA. As a result of haematological analyses, leucopenia ($p<0,001$), granulocytosis ($p<0,001$), monocytosis ($p<0,001$), lymphocytopenia ($p<0,001$) and erythrocytopenia ($p<0,001$) were determined in cats with FIP. Leucocytosis was resulted from the increases in granulocytes and monocytes. A moderate anaemia was determined in these animals. The biochemical analyses showed that ALT ($p<0,01$), LDH ($p<0,01$), ALP ($p<0,01$), TP ($p<0,01$) and globulin ($p<0,01$) levels of cats with FIP were significantly high, whilst albumin ($p<0,01$) and A/G rates ($p<0,01$) of cats with FIP were significantly low compared to those of cats in the control group. TP and G values of cats with dry form of FIP were significantly higher than cats with wet form of FIP ($p<0,05$). ADA-1 ($p<0,001$) and CRP ($p<0,001$) levels of cats with FIP were found to be significantly higher than those of cats in control group. High levels of ADA-1 and CRP were obtained in both serum and peritoneal effusion samples of the cats with wet FIP with a positive correlation of two parameters in serum and effusion levels. Whilst, significant

variations took place in some of the analysed parameters in cats with FIP, some parameters showed similarities with the values of healthy cats. The possible reason to that might be explained by different age groups of the cats used in the study and process and severity of the disease. Additionally, analysed parameters can be changed according to the infection in cats with FIP, it must be considered that normal values can also be found in cats with FIP.

As a conclusion, FIP infection causes hematologic variations including lymphocytopenia, erythrocytopenia and leucocytosis which is resulted from granulocytosis and monocytosis. In addition to that, the infection negatively affects liver and kidney functions by causing hyperproteinaemia, hyperglobulinemia and hypoalbuminemia within cats. T lymphocyte activation, increase in ADA-1 and CRP which is positive acute phase protein that rises in inflammatory cases besides the decrease in albumin levels, a negative acute phase protein indicates the development of acute phase response in cats with FIP. The increase in ADA-1 levels is indicate the presence of activated cellular immune response resulted from T lymphocyte activation. The determination of increases in serum and peritoneal effusion of ADA-1 and CRP levels and the presence of positive correlation between them demonstrate that these parameters can be used to diagnose FIP infection in cats.

Keywords: Adenosine deaminase (ADA-1), Biochemistry, Cat, C reactive protein (CRP), Feline Coronavirus (FCoV), Feline infectious peritonitis (FIP), Haematology.

1. GİRİŞ

Coronavirüsler hem insan hem de hayvanlarda hafiften şiddetli dereceye kadar değişen enterik, respiratorik veya sistemik enfeksiyonlara neden olmaktadır. Bu virüsün eskiden beri insanlarda ve hayvanlarda hafif gastrointestinal ve solunum sistemi enfeksiyonlarına neden olduğuna inanılırdı. Ancak yapılan araştırmalar, Coronavirusların sağlıklı hayvan ve insanlarda bile bulunduğu ve enfekte olan hastaların uzun süre virüsü saçtıkları ve çoğu zaman da taşıyıcı olarak kaldıklarını ortaya çıkarmıştır (Dhama ve ark., 2014; Licitra ve ark., 2014; Lim ve ark., 2016; MacLachlan ve Dubovi, 2016; Pedersen, 2014; Saif, 2009; Yesilbağ ve ark., 2004). Ayrıca bu virüsün yüksek mutasyon yeteneğine sahip olduğu ve virüs taşıyan hayvanlarda mutasyona uğrayarak daha şiddetli ve ölümcül hastalıklara da neden olabildiği ortaya konulmuştur (Saif, 2009). Yapılan moleküler çalışmalarda, hayvan türlerinden izole edilen Coronavirus suşlarının yüksek oranda genetik benzerlik gösterdiği ve farklı kaynaktan mutasyon sonucu oluşmuş olabileceği ileri sürülmektedir. Böylece mutasyon sonucu aynı hayvanda veya başka hayvan türünde ve hatta insanda şiddetli ölümcül hastalıklara neden olan yeni Coronavirus suşları gelişmektedir (Guan ve ark., 2003; Fouchier ve ark., 2003; Saif, 2009). Mutasyon sonucu yeni suşların ortaya çıkması ile birlikte Orta doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS) Ağır akut solunum yolu yetersizliği sendromu (SARS) ve Domuz salgını ishali virüsü (PEDV) gibi şiddetli ve öldürücü salgın hastalıkları ortaya çıkarmaktadır. (Niederwerder ve Hesse, 2018; Saif, 2009; Stavriniades ve Guttman, 2004). Farklı türlerden izole edilen Coronavirus suşları arasında yüksek düzeyde genetik benzerlik belirlenmiş ve bir türden izole edilen suşların aynı zamanda farklı hayvan türleri ve hatta insanları da enfekte edebildiği ileri sürülmüştür (Guan ve ark., 2003; Fouchier ve ark., 2003, Saif, 2009). Coronavirusların, mutasyona uğraması ile yeni suşların ortaya çıkması, benzer suşların farklı hayvanları da enfekte edebilmesi, MERS ve SARS virüsü gibi bazı virüslerin zoonoz özelliğinin olması ve PEDV gibi geniş çaplı salgın ve ölümlere neden olması, aşılamaların yeterince korunma sağlayamaması ve hastaların tedavisinin oldukça güç olması gibi olumsuz faktörler nedeniyle Coronavirus enfeksiyonları günümüzde hala hem insanlar hem de hayvanlar için önemini korumaktadır.

Kedilerde Coronavirus enfeksiyonları, Feline enterik coronavirus (FECV) ve feline enfeksiyöz peritonitis virüs'ü (FİPV) tarafından oluşturulmaktadır. Bunlarda FECV kedilerde hafif gastroenteritlere neden olurken bu virüsün mutasyona uğraması sonucu olduğu düşünülen FİPV ise son derece öldürücü feline enfeksiyöz peritonitis'e (FİP) neden olmaktadır (Theil, 2007). FİP enfeksiyonu özellikle immun sistemi baskılanmış çok genç, çok yaşlı, stres altında kalabalık ortamlarda barındırılan veya bakım beslemesi iyi olmayan kedilerde daha fazla görülmektedir. Bu enfeksiyon. genç ve yaşlı kedilerde ve immun sistemi baskılanmış olanlarda önemli bir ölüm nedenidir (Thiel, 2007). Virüs klinik olarak sağlıklı kedilerin ve enfeksiyonu geçirmiş hayvanların büyük bölümünde bulunur. Özellikle sokak kedileri veya kalabalık halde barındırılan kedilerin büyük bölümü, virüs için taşıyıcı ve seropozitif olmaktadır. İmmun sistemi güçlü olan bu kedilerde enfeksiyon oluşmama, buna karşın immun sistemi zayıf olan hayvanlarda ise FİP gelişebilmektedir. Kalabalık durumda barındırılan kedilerde, aynı kedi popülasyonu içinde aynı suşla veya farklı suşlarla tekrar tekrar Coronavirus enfeksiyonlarının oluşabildiği ortaya konulmuştur. Sokak kedilerinin serbest dolaşmaları, aşısız olmaları, çoğunun taşıyıcı olması, enfekte kedilerin uzun süre dışkı ve salgılarla virüsü çevreye saçmaları nedeniyle Coronavirus enfeksiyonları kedi popülasyonları arasında kolay yayılabilmektedir. Coronavirusların mutasyon yeteneğinin yüksek olması, kedilerin hasta olmadan uzun süre virüs için rezervuar görevi görmesi ve mutasyonla birlikte patojenitesinin değişmesi bu virüsün önemini daha da artırmıştır. Ayrıca uygulanan aşılar virüsün mutasyona uğraması nedeniyle yeterince koruma sağlayamamaktadır. Ne yazık ki günümüzde hala FİP'in kesin teşhisi ve tedavisi yeterince yapılamamaktadır.

Bu çalışmada, FİP pozitif olarak belirlenmiş olan kedilerde ADA-1 düzeyleri ölçülerek hücrel immun yanıtın durumu C-reaktif protein (CRP) ölçülerek de yangısal sürecin şiddetinin ortaya konulması amaçlanmıştır. Ayrıca FİP'li kedilerde yapılan hematolojik ve biyokimyasal analizlerle de olası organ fonksiyon bozukluklarının belirlenmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Etiyoloji

Coronavirüsler geniş bir konakçı aralığına sahip olup kanatlı ve memeli türlerinde solunum ve / veya intestinal enfeksiyonlara neden olmaktadır (Addie ve ark., 2009; Fehr ve Perlman, 2015; Lim ve ark., 2016; Pedersen, 2014). Ribonükleik asit (RNA) içeren virüsler grubunda yer alan coronavirüslerin evrimi ve ortaya çıkışı geniş RNA genomları arasındaki mutasyonlar ve rekombinasyonlar ile olduğu düşünülebilir (Gorbalenya ve ark., 2006; Licitra ve ark., 2013; Vennema ve ark., 1998). Coronaviruslar tarafından oluşturulan ve 2003 yılında belirlenen şiddetli akut solunum yolu sendromu (SARS) ve 2012'de belirlenen Orta Doğu solunum yolu sendromu (MERS) olguları bu virüsün mutasyon yeteneğinin ve farklı konakçılar arasında geçiş potansiyelinin olduğunu göstermiştir (Calza ve ark., 2003; Lim ve ark., 2016; Zaki ve ark., 2012).

Coronaviruslar, Nidovirales takımı içerisinde, Coronaviridae ailesi, Coronavirinae alt ailesinde yer almaktadır. Coronavirinae alt ailesi içinde kanatlılarda hastalık yapan enfeksiyöz bronşitis virüs, domuzlarda bulaşıcı gastroenteritis virüs, köpeklerde coronavirüs, kedilerde feline coronavirüs, tavşanlarda miyokarditis etkeni, sıçanlarda sialodakriadenitis virüs ve farelerin hepatitis virüsü gibi etkenler bulunur (Addie ve ark., 2009; Fehr ve Perlman, 2015; Murphy 1999). Coronavirinae alt ailesinde bulunan Coronavirüs cinsi ise alfa- beta-gama coronavirüs olmak üzere 3'e ayrılır. Alfa Coronavirüsler içinde köpek, kedi, domuz, yarasa ve insanların Coronavirüsleri bulunmaktadır. Beta Coronavirüsler içinde fare, sıçan, sığır, at, yarasa ve insanların SARS virüsü ile ilişkili olan yarasa, misk kedisi, gelincik ve porsuk Coronavirüs etkenleri bulunur (Murphy 1994, Fehr ve Perlman, 2015).

Feline coronavirüs (FCoV), Alpha Coronavirus cinsinde yer almakta olup spike proteininin serolojik ve genetik özellikleri ile tanımlanan iki serotipten oluşur. Serotip I FCoV'ler (FCoV I) oldukça yaygındır ve FİP enfeksiyonundan %80 oranında sorumludur (Addie ve ark., 2009; Benetka ve ark., 2004; Alazawy ve ark.,

2012). Serotip II FCoV'ler (FCoV II) ise *in vitro* ortamda daha kolay ürediklerinden dolayı daha detaylı olarak çalışılmıştır fakat bu serotip daha az yaygındır (Benetka ve ark., 2004; Fiscus ve Teramoto, 1987; Horzinek ve ark., 1982; Shiba ve ark., 2007).

FCoV doğada FECV ve Feline infeksiyöz peritonit virüs (FİPV) olmak üzere iki formda bulunur. FECV enfeksiyonu asemptomatiktir veya sadece hafif gastrointestinal klinik semptomlara neden olur. FİPV ise ateş, anoreksi, kilo kaybı gibi ölümcül semptomlara neden olur (Addie ve ark., 2009; Pedersen, 2014). (FCoV) morfolojik olarak ise 2 ye ayrılmıştır. Bunlar tip 2 FCoV suşları, S gen analizi yönünden canin suşları ile E geni analiz yönünden tip 1 feline suşlarının genomlarının homolog rekombinasyon sonucu tip 2 feline suşlarının ortaya çıktığı ifade edilmektedir (Vennema ve ark., 1998). FCoV Serotip 1 ve 2 prevalans olarak farklı coğrafi bölgelerde farklılık gösterebilir, fakat bunların patojenik potansiyellerinde belirgin farklılıklar yoktur (Lin ve ark., 2009; Pedersen, 2014). Tip 2 FCoV enfeksiyonu tip 1 FCoV enfeksiyonuna göre daha az yaygındır. Tip 1 FCoV enfeksiyonu Avrupa ve Amerika'da %80-%95 oranında prevalansa sahiptir (Alazawy ve ark., 2012; Benetka ve ark., 2004).

Çin'de Kasım 2015 ile Ocak 2018 yılları arasında kısmi S genleri ve tanımlanan FCoV suşlarının genetik evrimini analiz etmek için yapılan bir araştırmada tip 1 FCoV %95 ve tip 2 FCoV ise %4 oranında bulunmuştur (Li ve ark., 2018).

Yapılan araştırmalar sonucunda, birçok araştırmacı FİPV'ün, FECV mutasyonu sonucu oluştuğunu ileri sürmektedir. Bu araştırmalarda mutasyona uğrama ihtimalinin yaklaşık %5 civarında olduğu ve çoğunlukla genç hayvanlarda oluştuğu ifade edilmiştir (Licitra ve ark., 2014; Pedersen, 2009; 2014). Bu mutasyonlar viral spike geninde, 3c ve 7b genlerinde oluştuğu tesbit edilmiştir (Vennema ve ark., 1998). Mutasyonlara etki eden faktörler arasında, hayvanın yaşı, hayvanın ırkı, hayvanın FCoV virüsüne karşı immun durumu, feline immunodefisiensi virüsü (FIV) ve felin leukoma virüsü (FLeV) gibi immunsupressif hastalıkların varlığı, hayvanın yaşadığı ortam, bulunduğu ortamdaki enterik

Coronavirüs suşu, cerrahi girişimler ve gebelik gibi stres faktörleri yer almaktadır (Addie ve ark., 2009; Lutz ve ark., 2009; Pedersen 2009; 2014).

2.2. Epidemiyoloji

FİP virüsü enfekte kedilerin salya, gaita ve idrarları aracılığıyla sağlıklı hayvanlara bulaştırılır. FİP virüsü oro-nazal yolla alınır (Addie ve ark., 2009, Pedersen, 2014). FİP enfeksiyonunda mutant virüsün diğer kedilere bulaşması konusunda farklı görüşler bulunmaktadır. Vennema ve ark. (1998), FİP virüsüyle enfekte kedilerin, hem FİP virüsünü hem de FECV saçabildiklerini, FECV ise; duyarlı kedilerde enfeksiyona neden olarak FİP enfeksiyonu gelişimi için predispozisyon oluşturduğu, FİP virüsünün ise sağlıklı kedilerde enfeksiyona neden olmadığını ve dolayısıyla “FİP virüsü, kediden kediye bulaşmaz” görüşünü bildirmelerine karşın; Addie ve ark. (1996), FİP virüsünün de duyarlı hayvanlarda enfeksiyona neden olabildiğini ortaya koymuştur.

Hastalık yalnızca evcil kedilerde değil çita, jaguar, aslan, dağ aslanı ve leoparlarda da gözlenmektedir (Heeney ve ark., 1990). Kedilerde FİP insidensi 1/5000 oranındadır. FİP özellikle 2 yaş altı ve 10 yaş üstü kedilerde daha sık görülmektedir. Bu enfeksiyonun, genç kedilerde yaşlılara oranla; erkek kedilerde dişi kedilere oranla daha fazla görüldüğü belirlenmiştir (Addie ve ark., 2009; Pedersen, 2014; Worthing ve ark., 2012). Kalabalık barınaklarda barındırma, sokağa giriş çıkışın olması ve taşıyıcı kedilerin bulunması önemli risk faktörlerini oluşturur. Stres, kötü bakım ve besleme şartları, parazitik enfestasyonlar, FeLV ve FİV gibi enfeksiyonların varlığı hastalık çıkışını artırmaktadır. Ayrıca FİP enfeksiyonunun Bengals, Birmans ve Himalayans ırkı gibi saf ırk kedilerde daha fazla görüldüğü belirtilmektedir (Addie ve ark., 2009; Lutz ve ark., 2009; Pedersen, 2009; Sharif ve ark., 2009).

Enfekte kediler dışkı, oro-nazal sekresyonlar ile virüsü çevreye bulaştırırlar. Bulaşma inhalasyon veya kontamine gıdalarla olmaktadır. Enfekte kediler taşıyıcı olabilmekte ve virüsleri enfeksiyon döneminde, aralıklarla veya hayatları boyunca saçmaktadırlar (Addie ve ark., 2009; Pedersen 2009).

Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda, ev kedilerinin %30'u ve sokak kedilerinin ise %90'ı Coronavirus taşıdığı belirtilmiş olup bu kedilerde FİP gelişme olasılığının her zaman mevcut olduğu ileri sürülmektedir (Bell ve ark., 2006; Jinks ve ark., 2016; Oguzoglu ve ark., 2010; Sharif ve ark., 2009; Taharaguchi ve ark., 2012). Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise FCoV enfeksiyonu prevalansının %16 ile %70 arasında değiştiği saptanmıştır (Dokuzeylül ve ark., 2016; İleri, 2013; Oğuzoğlu ve ark., 2010; Pratelli ve ark., 2009; Sharif ve ark., 2010; Tekelioğlu ve ark., 2015). Ayrıca yapılan çalışmalarda kedilerde hem FCoV tip I hem de tip II tarafından FİP oluşturulduğu hatta FİP pozitif kedilerin bazılarında her iki tip FCoV'un izole edildiği ortaya konulmuştur (Addie ve ark., 2009; Li ve ark., 2018).

2.3. Patogenez

FCoV'un, FECV ve FİPV olmak üzere iki biyotipi mevcut olup FİPV enfeksiyon sırasında FECV'lerin genetik mutasyonlardan kaynaklandığını ve virüsün enterositlerinden hareketli monosit/makrofajlara geçerek sistemik yayılıma neden olduğu ileri sürülmektedir (Addie ve ark., 2009; Chang ve ark., 2010; Fehr ve Perlman, 2015; Licitra ve ark., 2014; Pedersen ve ark., 1981; Pedersen, 2014; Vennema ve ark., 1998). FCoV'ların patogenezinde en önemli virülens faktörü makrofajları enfekte edebilme yeteneğidir (Rottier ve ark., 2005, Tasker, 2018; Theil, 2007).

FECV'u bağırsak epitellerine yerleşir ve hafif ishale karakterizedir. Genç hayvanlarda 3-4 gün süren ishale neden olurken yetişkin kedilerde ise asemptomatik olarak seyrederek. Coronavirüs kalın bağırsak ileum ve rektum epiteline affinite duyar (Herrewegh ve ark., 1997). Kan damarlarında ve lenf nodüllerinde görülmesine rağmen semptomlar sindirim sistemi semptomları ile sınırlı kalmaktadır (Meli ve ark., 2004; Vogel ve ark., 2010).

FİPV alındıktan sonra tonsiller, farenks epitelyumu, solunum mukozası ve bağırsaklarda çoğalır. Etken alındıktan sonra 24 saat içinde çoğalarak ince bağırsaklara ve 2 hafta içinde de kalın bağırsaklara ve tüm organlara ulaşır.

Makrofajlarda bulunan virüs kan dolaşımı ile vücuda yayılır (Addie ve ark., 2003; De Groot-Mijnes ve ark., 2006; Fehr ve Perlman, 2015; Lutz ve ark., 2002).

FİP lezyonları, vücut boşluklarında protein bakımından zengin efüzyon ile lokalize veya dissemine fibrinöz, piyogranülomatöz veya granülomatöz inflamasyon ile karakterizedir (Addie ve ark., 2009; Kibar ve ark., 2005; Pedersen, 2014; Poland ve ark., 1996; Vennema ve ark., 1998) ;. Bu lezyonlara sıklıkla FİP'in tipik bir işareti olarak kabul edilen granülomatöz veya nekrotizan flebit ve veya periflebit eşlik eder (Bauer ve ark., 2013; Kibar ve ark., 2005; Pedersen, 2014; Poland ve ark., 1996; Vennema ve ark., 1998).

Feline infeksiyöz peritonitis'de efuziv (Yaş-wet) ve nonefuziv (Kuru-dry) formlarda gelişmektedir. Non-efuziv formda göz, beyin, böbrek ve karaciğerde pyogranulomatoz veya granulomatoz lezyonlar ve tüm organlarda yangılar oluşturmaktadır. Efuziv formda immun kompleks vaskülitise bağlı olarak pleural boşluk, peritoneal boşluk, perikardiyal aralık ve böbreklerde subkapsular aralığa proteince zengin sıvı sızar. Antijen-antikor kompleksinin kılcal damarda yağunlaşması ve bu bölgeye, enfekte monosit, makrofaj ve trombositlerin yığılması sonucu şekillenen yangı ve dissemine intravaskuler koagülasyonun (DIC) vaskulitisin en önemli nedeni olduğu ileri sürülmektedir (Addie ve ark., 2009; Fehr ve Perlman, 2015; Pedersen, 1995; 2009; 2014).

FİP'li kedilerde yapılan analizler interleukin-12 (IL-12) ve İnterferon gama (INF- γ) düzeylerinin ve T ve B lenfosit sayılarının düştüğünü ortaya koymuştur (Addie ve ark., 2009; Kiss ve ark., 2004; Paltrinieri ve ark., 1998). FİP enfeksiyonunda hücrel immun yanıt humoral yanıtla göre daha koruyucu olduğu ifade edilmekte olup hücrel immun yanıtı güçlü olan kedilerde FİP'in gelişmediği buna karşı humoral immun yanıtın güçlü olduğu kedilerde ise FİP'in geliştiği ileri sürülmektedir. Bu nedenle FECV'ye karşı oluşan antikorların FİP için koruyucu olmadığı ve hatta ölümcül bile olabildiği düşünülmektedir (Addie ve ark., 2009). Yapılan deneysel bir çalışmada, rekombinant aşı ile aşılanan ve mutant FİPV verilen kediler 7 gün sonunda şiddetli klinik semptom gösterirken, aşılınmayan kedilerde ise verilen mutant FİPV'ye karşı ancak 28 gün sonra şiddetli klinik semptom

göstermiştir. Bu durum, aşılı kedilerde hem aşuların her zaman yeterli düzeyde koyucu olamadığı hem de aşılamanın daha şiddetli FİP enfeksiyonlarına zemin hazırlayabileceği görüşünü ortaya çıkarmaktadır. (Vennema, 1990).

Kedilerde maternal antikolar 5-6 haftalık yaşa kadar FCoV'a karşı immunité sağlamaktadır. Maternal antikor seviyeleri 6-8 haftalık yaştan itibaren düşmekte olup, bu dönemden sonra tespit edilemez (Addie ve Jarrett, 1992, Addie ve ark., 2009). FECV'a karşı oluşan antikolar enfeksiyonu takip eden 14-21. Günleri arasında tespit edilmeye başlar. Virüsün sindirim kanalında enfeksiyon meydana getirmesi sebebiyle bu antikolar çoğunlukla İmmunoglobulin (IgA) yapısındadırlar ve sistemik antikor titresi genellikle düşük kalır. FECV'a karşı oluşan antikor titrelerinin hastalığın patogenezi belirlediği yönünde çalışmalar bulunmaktadır. Antikolar organizmada bulunmasına rağmen, persiste enfeksiyona bağılı olarak virüsün 300 güne kadar saçılmaya devam ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Addie ve ark., 1997; Herrwegh ve ark., 1997).

2.4. Klinik Bulgular

FİP enfeksiyonunda inkübasyon süresi değışken olmakla birlikte deneysel olarak yapılan bir çalışmada inkübasyon süresinin 2-14 gün arasında olduğı saptanmıştır (Pedersen, 2009, 2014). İlk semptomlar, dalgalı ateş, iştahsızlık, kilo kaybı ve durgunluk olup ayrıca etkilenen organ veya sisteme özgü semptomlar gelişir. Özellikle 6 ay 5 yaş arası ve 10 yaşın üzerindeki kedilerde klinik belirtiler daha net olarak ortaya çıkar (Addie ve ark., 2009; Carlson ve Macintire, 2006; Pederson 2009, 2014).

Virüs vücuda girdikten sonra önce farenks, tonsiller ve solunum yollarında çoğalarak üst solunum yolu semptomları oluşturur. Bağırsaklarda virüsün üremesi ile birlikte ateş, kusma ve mukoid bir ishale tablosu ortaya çıkar. FİP enfeksiyonu kedilerde yaş (efuziv-Wet) ve kuru (non-efuziv-dry) form olmak üzere iki formda seyreder. Yaş form 5 yaşın altındaki, kuru form ise 10 yaşın üzerindeki kedilerde daha fazla görülmektedir (Addie ve ark., 2009; Carlson ve Macintire, 2006; Pedersen 2014).

Yaş formda yaygın bir vaskülitis görülür. Bu formda damar geçirgenliği bozulduğu için karın ve göğüs boşluğunda proteinden zengin sıvı birikimi söz konusudur (Addie ve ark., 2009; Pedersen ve ark., 1981). Palpasyonda abdominal gerginlik, hidrops asites ve karın boşluğunda ağrısız fluktasyon hissedilir. Sıvı, altın sarı renkte, berrak ve musinöz karakterdedir. Sıvının diyaframa yaptığı basınç sonucu, kedilerde nefes almakta zorluk, hırıltılı solunum ve ayrıca erkek hayvanlarda skrotal büyüme görülebilir. Yavru kedilerde ölüm plöritis, hepatitis ve bronşitis sonucu olur. Antijen antikor kompleksi eklemlerde toplanması sonucu synovitis ve topallık görülebilir (Addie ve ark., 2009; Pedersen 2014).

Kuru form genellikle 10 yaş ve üzeri kedilerde görülmekte olup bu formda çeşitli organlarda granulatöz veya pyogranulatöz lezyonlar gelişir. Lezyonlar plöral ve peritoneal dokulardan paraneşime doğru ilerlediği için bu form paraneşimatöz form olarak da bilinir. Organlarda biriken yangı hücreleri, lokal doku nekrozuna ve fonksiyon bozukluğuna neden olur ve bu bölge zamanla pyogranulatöz lezyona dönüşür (Addie ve ark., 2009; Takano ve ark., 2009). Makroskobik olarak organın paraneşim dokusundan gri-beyaz renkte nodüller görülür. Bu formda böbrekler ve mezenterik lenf yumruları daha fazla etkilenirken karaciğer ve diğer lenf yumruları ise daha az oranda etkilenirler. Sekum ve kolonun etkilenmesi sonucu kuru form için tipik olan ülseratif kolitis gelişir. Dışkı, mukus ve kan ile kaplı olabilir. Plöranın ve akciğerin paraneşimatöz lezyonlarının ilerlemesi ve perikardı etkilemesi sonucu kalp krizi şekillenebilir. Merkezi sinir sistemi (MSS) bulguları FİP'li kedilerin %10'unda belirlenmiş olup bu daha çok 2 yaş altı kedilerde sık görülür (Addie ve ark., 2009; Marioni-Henry ve ark., 2004). Medulla spinalisin etkilendiği durumlarda ön ayaklarda hissizlik, inkoordinasyon bozukluğu, aşırı duyarlılık, ataksi ve tremorlar görülebilir. Beynin choroid ve ependima tabakalarının etkilenmesine bağlı hidrosefalus gelişebilir. Serebeller-vestibular lezyonlar sonucu kafanın yana yatması, nistagmus, kendi etrafında dönme görülür (Addie ve ark., 2009; Holliday, 1971; Marioni-Henry ve ark., 2004). Kuru formda, gözde uveitis ve chorioretinitis sonrası iriste renk değişikliği, iristeki granulatöz lezyonlar ve pupilde şekil değişikliği görülebilir (Addie ve ark., 2009; Baydar ve ark., 2014; İkowska1 ve ark., 2017). Ayrıca anhidrozis, miyosiz, enaftalmus, pitozis, heteroktomi ve horner sendromu da

FİP'te önemli bulgular arasında yer almaktadır (Pedersen, 2009). MSS lezyonları sıklıkla leptomeninges, ventriküller, koroid pleksus ve bazen de nöroparenşimde gözlenir (Foley ve ark., 1998; Mesquita ve ark., 2016; Slauson ve Finn, 1972). Klinik semptomlar lezyonun formuna ve organ dağılımına bağlı olarak değişir ve santral sinir sistemi lezyonları olan olgularda, vakaların %85'inde depresyon, ataksi ve nöbetler gibi nörolojik semptomlar görülür (Riss, 2018). Kedilerde FİP olgularında her iki formda da ateş ve kilo kaybı yaygın olan bulgulardan olup ayrıca 2 yaşından küçük bazı kedilerde ikterus ve anemiye de rastlanabilmektedir (Addie ve ark., 2009; Lutz ve ark., 2002).

2.5. Laboratuvar Bulguları

Hem kuru hem yaş formda total lökosit sayılarında genellikle yükseliş mevcutken bazen düşüşler de belirlenebilmektedir. Nötrofil sayısı belirgin olarak yükselirken lenfosit sayısı ise düşmektedir. Nötrofil sayısındaki artış kedilerde sık görülen stress lökogram sonucu olduğu ifade edilmektedir. Ayrıca FİP'li kedilerin çoğunda orta derecede anemi gelişmekte olup aneminin kedilerde kronik enfeksiyonlarda sık karşılaşılan bir durum olduğu belirtilmektedir (Addie ve ark., 2009; Carlson ve Macintire, 2006; Pedersen, 2014). FİP'li kedilerde gamma globulin artışına bağlı olarak total protein artışı belirlenmiş olup hiperglobulinemi yaş form FİP'li kedilerin %50'sinde ve kuru form FİP'li kedilerin %70'inde saptanmıştır. Albumin düzeyi ise FİP'li olguların çoğunda düşük olup Albümin Globülin oranı (A/G) ise genellikle 0,8'in altındadır (Addie ve ark., 2009; Aytuğ, 2008; Jeffery ve ark., 2012; Pedersen, 2014). Ayrıca FİP'li kedilerde hiperbilirubinemi, azotemi, kreatinin, ALT ve ALP düzeylerinde artışlar saptanmıştır. Bunlara ek olarak FİP'li kedilerde yapılan çalışmalarda akut faz proteinlerden alpha-1-acid glycoprotein (α 1-AGP) ve serum amiloid A (SAA) düzeylerinde önemli artışlar belirlenmiştir. Beyin omirilik sıvısında protein ve leukosit sayısı artmıştır. Peritoneal sıvı analizinde ise sıvı açık-koyu sarı renkli yapışkan ve yoğundur. Çoğunlukla fibrin parçaları içerir ve yoğunluğu 1017-1047 arasındadır (Addie ve ark., 2009; Aytuğ, 2008; Barr ve ark., 1995; Carlson ve Macintire, 2006; Duthie ve ark., 1997; Meli ve ark., 2004, Pedersen, 2009,2014).

2.7. Tanı

Coronaviruslar (FCoV), genellikle patojenik değildirler ya da bazı olgularda sadece hafif ishale neden olabilirler. FECV ve FİPV birbirlerinden morfolojik ya da antijenik olarak ayrılması son derece güç olduğundan FİP'in tanısı çok zordur. Olası tanı, klinik bulgular, seroloji, immunoflorasan ve immunohistokimyasal yöntemlerle makrofaj ve dokularda antijen tespiti gibi yöntemlerden yararlanılarak yapılabilmektedir. Tanıyı kesinleştirmek tek bir test temelinde mümkün olmadığından klinik bulgular, laboratuvar bulguları ve serolojik test sonuçları birlikte değerlendirilmelidir. Kedilerde FCoV belirlenmesi kedilerin FİP olduğunu doğrulamazken aynı zamanda negatif olması da FİP ihtimalini elimine etmez. Ayrıca seropozitif olan kediler FİP olamayacağı gibi hiçbir zaman da FİP'e yakalanmayabilir. Bununla birlikte seronegatif kedilerde ise FİP gelişebilmektedir (Addie ve ark., 2009). Bununla birlikte 5 ay boyunca FCoV antikoru ve dışkıda Coronavirüs RNA'sı negatif olan kediler Coronavirüs yönünden negatif olarak değerlendirilir (Addie ve ark., 2009; Carlson ve Macintire, 2006; Fehrl ve Perlman, 2015; Kass 1995, Pedersen, 2014).

FCoV teşhisi için doku kültürü, ELISA, IFAT, VN ve PCR kullanılmakta olup ayrıca dışkı ve biyolojik sıvılarda uygulanan teşhise yönelik hızlı test kitleri mevcuttur. Ayrıca kliniklerde fazla spesifik olmamakla birlikte rivalta testi de bu amaçla kullanılmaktadır (Addie ve ark., 2009; Aytuğ, 2008; Carlson ve Macintire, 2006; Fehrl ve Perlman, 2015; Sharif ve ark., 2010; Pedersen, 2014).

Yapılan çalışmalarda A/G oranlarının total protein ve globülin düzeylerine göre daha yüksek düzeyde diyagnostik özellik taşıdığı belirtilmektedir. A/G oranının >0,8 olması kedide yüksek ihtimalle FİP olmadığı buna karşın A/G oranının <0,4 olması durumunda ise kedinin yüksek ihtimalle FİP pozitif olduğu ileri sürülmektedir (Addie ve ark., 2009; Aytuğ, 2008; Jeffery ve ark., 2012; Sharif ve ark., 2010). FİP'li kedilerde enfeksiyonun şiddeti ve etkilenen organa bağlı olarak karaciğer enzimleri ve kreatinin düzeylerinde artış olmakla birlikte bu parametrelerin diagnostik önemi düşüktür. Ancak hemoliz olmadan karaciğer enzimlerinde artış ile

birlikte hiperbilirubineminin de olması FİP şüphesini artırdığı ifade edilmektedir (Addie ve ark., 2009).

Göğüs ve karın boşluğunda oluşan berrak, sarı renkli, proteinden zengin ve yapışkan karakterdeki efüzyonların diagnostik özelliği hematolojik bulgulardan daha güçlüdür. Bununla birlikte efüzyonlu kedilerin yarıdan fazlasının FİP olmadığı rapor edilmektedir (Addie ve ark., 2009). Bununla birlikte efüzyondaki protein değerini belirlemeye yönelik olan Rivalta testi FİP'li kedilerde tanı amaçlı olarak kullanılmaktadır. Bu testte FİP'li kedilerde %86 oranında pozitif ve %96 oranında da negatif tahmin etme gücünün olduğu ifade edilmektedir (Addie ve ark., 2009; Aytuğ, 2008).

2.8. Nekropsi

Nekropsi bulguları klinik bulgular ile eşleştirilerek değerlendirilmelidir. Peritoneal ve plöral organlarda yangısal lezyonlar, pyelogramulatöz değişiklikler, efüzyon ve fibrin birikimi mevcuttur. Yaş formda, karın ve göğüs boşluğunda steril, proteinden zengin sıvı birikimi söz konusudur. Kuru formda, efüzyon görülmez. Özellikle akciğer, karaciğer ve böbrekte granulatöz ve pyogramulatöz lezyonlar saptanır Ayrıca bu lezyonlara gözde de rastlanmaktadır (Addie ve ark., 2009, Pedersen, 2014).

2.9. Tedavi

FİP için uygulanan etkin bir tedavi ya da korunma yöntemi yoktur. Tedavideki temel amaç destekleyici tedavi ile hastalığın oluşturduğu yangısal cevabı hafifletmektir. Toraks ve abdomende fazla miktarda sıvı birikimi olan kedilerde thorakosentez ve abdominalsentez önerilmekte olup bu işlemlerden sonra sıvı birikimi kayboluncaya kadar intraabdominal veya intrathorakal olarak günde bir defa 1mg/kg dozunda deksametazon uygulamasının yararlı olduğu ifade edilmektedir (Addie ve ark., 2009; Carlson ve Macintire, 2006; Ishid ve ark., 2004). Solunum güçlüğü olan kedilere 100ml/kg/dk oranında oksijen verilmesi önerilmektedir. İmmun sistem baskılandığı için gelişebilecek bakteriyel enfeksiyonları önlemek

amacı ile 8 saat aralıklarla 10-20mg/kg dozunda oral ampisilin verilebilir. Kedilerde FİP de gelişen vaskulitisin nedenleri arasında antijen-antikor kompleksinin oluşumunun da rol aldığı düşünüldüğünden bu hayvanlara immun sistem baskılayıcı ilaçların uygulanmasında faydalı olacağı ileri sürülmektedir. Bu amaçla oral 2 mg/kg dozunda prednizlone günde 1 defa, siklofosfamid 2,5mg/kg dozunda haftada 4 gün oral ve klorambusil 20mg(kg/m² oral günde 2 defa 3 hafta boyunca uygulanmaktadır. Antiviral olarak Ribavarin yararlı bulunmuş ancak toksisitesi oldukça yüksek olduğunda önerilmemektedir (Addie ve ark., 2009; Carlson ve Macintire, 2006; Pedersen, 2014). Son zamanlarda bir nükleosit analogu GS-441524 ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir (Murphy ve ark., 2018). Ayrıca yapılan çalışmalarda immunomodülatör olarak insan interferon alfa yüksek dozda 104-106 IU/kg subkutan veya düşük dozda 1-50 IU/kg oral olarak günde bir defa uygulanması önerilmektedir. Bununla birlikte özellikle rekombinant kedi interferon omega uygulamaları yararlı bulunmuş olup bu başlangıçta 1 İU/kg subkutan olarak gün aşırı daha sonra ise haftada bir olarak deksematazon veya prednizolonla birlikte kombine edilmesinden iyi sonuçlar elde edilmiş, bu daha çok kedilerin ömürlerini uzatmaya yönelik olmuştur (Addie ve ark., 2009; Carlson ve Macintire, 2006). FİP'li bir kedide yapılan tedavi çalışmasında pentoksifiline (10-15mg/kg, günde 2 defa oral) ve insan rekombinant interferon alfa (150 İU oral 24 saat arayla) uygulanmış ve oldukça başarılı sonuç elde edilmiştir (Carlson ve Macintire, 2006; Kang ve Park, 2011).

2.10. Korunma

Öncelikli olarak FİP'li kedilerdeki stress minimuma indirilmeli, iyi bir beslenme ve bakım sağlanmalı, barınak ve kafesler temiz tutulmalı ve düzenli olarak dezenfekte edilmelidir. Yavrular virüsü genellikle maternal antikor seviyelerinin düştüğü dönemde alırlar. Kalabalık olarak barındırılan kedilerde yavrular 10 haftalık olunca FİP için serolojik olarak test edilmeli ve bu testler her 3 ayda bir 16 aylık oluncaya kadar tekrarlanarak gruptaki FİP enfeksiyonunun durumu ortaya çıkarılmalı ve takip edilmelidir. Ayrıca seropozitif olan kedilerde aşuların bir faydasının olmadığı da ileri sürülmektedir (Addie ve ark., 2009, Aytuğ, 2008; Carlson ve Macintire, 2006; Pedersen, 2014).

Kediler için modifiye; canlı mutant Coronavirus suşu için üretilmiş intranasal aşılar, mevcut olup bu kedilere 16 haftalıkken birinci aşılama ve 3 veya 4 hafta sonrada ikinci aşılama yapılmaktadır. Daha sonraki yıllarda yıllık tek doz olarak aşılamalara devam edilmelidir. Ancak bu aşılar 16 haftalığın altındaki kedi yavrularında, gebelerde, enfekte olanlarda ve immun sistemi zayıf olan kedilerde önerilmemektedir (Addie ve ark., 2009, Aytuğ, 2008; Carlson ve Macintire, 2006; Pedersen, 2014).

2.11. Adenozin Deaminaz (ADA)

ADA pürin yıkım yolunda adenozin ve 2 - deoksiadenozinin sırasıyla inozin ve 2 -deoksiinozine dönüşümünü katalize eden bir enzimdir. Yoğun olarak lenfosit ve monositlerden özellikle de T lenfositlerden üretilir. İki farklı ADA mevcut olup bunlardan ADA-1 daha çok lenfoid dokularda bulunurken ADA-2 ise makrofaj ve monositlerde bulunur. ADA-1 enzimi lenfositlerin farklılaşması, çoğalma ve olgunlaşmasında görev alır ve aktive olmuş T lenfositlerde ve monositlerde yüksek düzeyde bulunur. ADA-2 ise trombosit, monosit ve makrofajların olgunlaşmasında rol alır (Climent ve ark., 2009). ADA-1 yoğun olarak T lenfositlerde bulunduğundan artışı T lenfosit aktivasyonunun veya cell-mediated immun yanıtın bir markırı olarak kabul edilir. ADA-1 yetersizliğinde ise B, T ve doğal öldürücü lenfositlerin gelişimi ve fonksiyonları bozular. Ayrıca düşük ADA düzeyi adenozin ve metabolitlerinin yüksek düzeyde birikimine neden olmakta ve bu yüksek adenozin aktivitesi ise immun sistemi baskılamaktadır. Sonuç olarak ADA düzeyinin düşük olması hem hücrel hem de humoral immuniteyi baskılamaktadır (Atta ve ark., 2014; Baganhs ve ark., 1990; Hankana ve ark., 2007, Hirschhorn ve Candotti, 2006; Patroğlu ve ark., 2016; Rodriques ve ark., 2012; Sauer ve Aiuti 2009).

Adenozin antiinflamatuvar ve immunmoregülatör bir molekül olup bunun kandaki yarılanma ömrü son derece kısadır ve ekstraselüler sıvılardaki konsantrasyonu ADA tarafından inozin'e indirgenerek düzenlenir (Kohno ve ark., 2015; Lapa ve ark., 2012; Spicuzza ve ark., 2006). Adenozin ve onun metaboliti olan inozin'in ekstraselüler konsantrasyonları işemi, hipoksi yangı ve travma gibi

durumlarda hızla artmaktadır. Adenozin'in yangı doğurucu IL-1 β ve TNF- α gibi sitokinlerin üretimini baskılayarak anti inflamatuvar etki göstermektedir (Hasko ve ark., 2000, 2008, 2013). Yapılan çalışmalar hem adenozin'in hem de inozin'in yangıyı baskılayarak doku yıkımlanmasını engellediği ve bu yolla akut akciğer yıkımlanması, renal işemiye bağlı yıkımlanma ve bağırsaklarda oluşan yıkımlanmaları, vasküler endotelyum ve diğer doku yıkımlanmalarını engellediği saptanmıştır (Hasko ve ark., 2000, 2008, 2013; Lapa ve ark., 2012; Spicuzza ve ark., 2006). Ancak adenozin'in bu etkileri konsantrasyonlarına ve bağlandığı reseptörlere göre değişmektedir. Adenozin normal düzeylerde antienflamatuvar ve doku koruyucu etki gösterirken yüksek düzeylerde ise CD4 ve CD8 fonksiyonlarını baskılayarak IL-2 ve INF- γ üretimlerini de düşürdüğü bildirilmektedir (Hasko ve ark., 2008, 2013).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda, AIDS, Tüberküloz, Romatoid arthrit, lupus erytamatozis, septik perikarditis, Brucellosis ve Behçet hastalığı gibi birçok olguda kan ADA-1 düzeyinin arttığı belirlenmiştir (Atta ve ark., 2014; Hankana ve ark., 2007; Rodriques ve ark., 2012). Özellikle insanlarda tüberküloz hastalığındaki ADA-1 artışının %100 sensitivite ve %99 oranında spesifitede diagnostik bir biyomarkır olarak değerlendirilebileceği vurgulanmıştır (Afrasiabian ve ark., 2013; Baba ve ark., 2008; Canpolat ve ark., 2006; Dikensay ve ark., 2002; Erel ve ark., 1998; Liao ve ark., 2012; Saghiri ve ark., 2012; Verma ve ark., 2008). Ayrıca nazal polipli ve pleural efüzyon olan hastalarda serum ADA düzeyi sağlıklı olanlara göre yüksek bulunmuştur (Nagayasu ve ark., 2018; Uruç, 2005). ADA düzeyinin artması ile yangının şiddeti arasında direkt korelasyon belirlenmiş olup bu artışın aktive olmuş T lenfosit ve monosit varlığını gösterdiği bildirilmektedir (Atta ve ark., 2014; Niraula ve ark., 2018). Buna karşın immün sistemin baskılandığı ve T lenfosit sayısının düşük olduğu hastalıklarda ise ADA aktivitesinin düştüğü rapor edilmiştir (Antonioli ve ark., 2012; Baba ve ark., 2008, Patiroğlu ve ark., 2016). Dolayısı ile ADA birçok hastalıkta hücrel immün yanıtın durumunun belirlenmesinde ve hatta bu hastalıkların teşhisinde bir markır olarak kullanılmaktadır (Afrasiabian ve ark., 2013; Atta ve ark., 2014; Liao ve ark., 2012; Niraula ve ark., 2018).

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda ise sığırlarda bovine leukosis, fasiolosis, karaciğer hastalıklarında, theileriosis, babesiosis, caprine arthritis ensefalitis virüs enfeksiyonlarında ve fungal hastalıklarda ADA-1 düzeyinin arttığı saptanmıştır (Altuğ ve ark., 2008; Atakişi ve ark., 2006; Da Silva ve ark., 2017; Ellah ve ark., 2004, Kontaş ve Salmanoğlu, 2006; Rodriques ve ark., 2012). Ayrıca solunum ve gastroentestinal problemi olan domuzlarda yapılan bir çalışmada hem serum hem de saliva ADA-1 düzeyinin arttığı saptanmıştır (Guttierez ve ark., 2017). Kedilerde yapılan bir çalışmada ise feline immunodefisiensi virüs (FIV) enfeksiyonunda ADA-1 seviyesinin arttığı saptanmış olup bu artış T-lenfosit veya hücrel immünite aktivasyonuna bağlanmıştır (Hankanga ve ark., 2007). Bununla birlikte yapılan bazı çalışmalarda ise kuzularda *Hemoncus contortus* enfestasyonunda ve sığırlarda *Eurytrema coelomaticum* enfeksiyonunda serum ADA-1 düzeylerinin hücrel immün yanıtın baskılanması veya lenfositopeniye bağlı olarak düştüğü de ortaya konulmuştur (Da Silva ve ark., 2013; Grosskopf ve ark., 2017).

Yapılan çalışmalarda, ADA'nın yangı ve hipoksi durumlarında arttığı ve bu artışın yangının şiddeti ile paralellik gösterdiği ve bu artışın doku ve organ yıkımlanmalarına işaret edebileceği vurgulanmıştır (Atta ve ark., 2014; Baba ve ark., 2008; Dikensay ve ark., 2002; Niraula ve ark., 2018; Saghiri ve ark., 2012). Hücrel immünitenin arttığı durumlarda ADA-1 aktivitesi artmakta, hücrel immünitenin zayıfladığı durumlarda ise ADA-1 aktivitesi azalmaktadır (Antonioli ve ark., 2012; Baba ve ark., 2008, Da Silva ve ark., 2013, Grosskopf ve ark., 2017; Patiroğlu ve ark., 2016). Sonuç olarak özellikle hücrel immün yanıtın durumunun, yangısal sürecin ve organ hasarlarının belirlenmesinde ADA-1 düzeyleri biyomarkır olarak önerilmektedir (Afrasiabian ve ark., 2013; Baba ve ark., 2008; Hankanga ve ark., 2007; Liao ve ark., 2012; Nagayasu ve ark., 2018; Niraula ve ark., 2018; Saghiri ve ark., 2012).

2.11. C reaktif Protein (CRP):

Akut faz proteinleri sistemik yangısal cevaba karşılık olarak karaciğerden üretilen proteinlerdir. Yangı sırasında bunların bir kısmının serum konsantrasyonları artarken (pozitif akut faz proteinler) bir kısmının ise albumin gibi serum

konsantrasyonları düşer (negatif akut faz proteinler). Akut faz proteinlerinin kan konsantrasyonları ve diagnostik önemleri hayvan türlerine göre değişmektedir. C-reaktif protein kediler için orta derecede diagnostik öneme sahip bir pozitif akut faz proteindir (Gökce ve Bozukluhan, 2009).

İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda, CRP'nin bakteriyel, viral, fungal, paraziter hastalıklarda, kanser ve tümöral olgularda düzeylerinin arttığı ve serum CRP konsantrasyonları ile hastalığın şiddeti ve tedaviye cevabı arasında mükemmel bir korelasyonu olduğu belirlenmiştir (Büyükberber ve Sevinç, 2003; Gökce ve Bozukluhan, 2009; Kodama ve ark., 1999; Morley ve Kushner 1982; Santolaya ve ark., 1994). Plöral efüzyon bulunan insanlarda serum ve plöral sıvı CRP ve ADA düzeyleri yüksek bulunmuştur. Serum ve plöral sıvıdaki ADA aktivitesindeki artışın malignat karakterdeki tüberküloz ile nonspesifik pyotoraks'ın ayırımında oldukça yararlı olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca serum CRP artışı ile pleural sıvı CRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Kim ve ark., 1988). Bir başka çalışmada ise, reumatoid artiritli hastalarda serum CRP ve ADA düzeyleri yüksek bulunmuş ve yangısal sürecin belirlenmesinde ve tedavinin takibinde serum CRP ve ADA düzeylerinin biyokimyasal markır olarak kullanılmasının yararlı olacağı vurgulanmıştır (Nalesnik ve ark., 2011; Rani ve ark., 2006; Sridevi ve ark., 2018). Ayrıca meningitisli insanlarda serebrospinal sıvıda CRP ve ADA düzeylerinin önemli düzeyde arttığı ve bu iki parametrenin pyojenik meningitisin nonpyojenik veya viral meningitilerden ayırımında kullanılabileceği ortaya konulmuştur (Bahatnagar ve ark., 2008; Belagavi ve Shalini, 2011).

İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda hücrel immun yanıtın aktive olduğu veya baskılandığı hastalıklarda ADA-1 düzeyinin değiştiği ve bu değişimin özellikle tüberküloz gibi hastalıkların teşhisinde diagnostik bir markır olarak kullanılabileceği vurgulanmaktadır (Atta ve ark., 2014; Baba ve ark., 2008; Nalesnik ve ark., 2011; Niraula ve ark., 2018; Rani ve ark., 2006; Saghiri ve ark., 2012, Sridevi ve ark., 2018). Ayrıca CRP yangısal sürecin belirlenmesinde oldukça iyi bir markır olarak belirtilmektedir (Gökce ve Bozukluhan 2009; Nalesnik ve ark., 2011; Rani ve ark., 2006; Sridevi ve ark., 2018). Kedilerde yüksek düzeyde öldürücü olarak seyreden FİP olgularında özellikle hücrel immun cevabın durumu net olarak

bilinmemektedir. Akut faz proteinler ise hastalığın şiddetinin belirlenmesi, hastalık sürecinin belirlenmesi, prognozun tayini ve tedavi sürecinin izlenmesinde kullanılmaktadır. Ayrıca bu proteinler hayvan türlerine göre değişmekle birlikte diagnostik ve prognostik markır olarak kullanılabilirler (Gökce ve Bozukluhan, 2009). FİP'li kedilerde ADA-1 ile ilgili daha önce yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanmamış olup bu çalışma FİP'li kedilerde ADA-1 düzeyinin ölçülmesi ve öneminin ortaya konulması açısından son derece önemlidir.

Özet olarak bu çalışmada, klinik bulgularla ve hızlı test kitleri ile desteklenen ve FİP pozitif olarak kabul edilen kedilerde serum ADA-1 ve CRP düzeyleri hematolojik ve biyokimyasal parametrelerdeki değişimler belirlenerek;

1-ADA-1 parametreleri kullanılarak olası hücrel immun yanıt aktivasyonu veya baskılanmasının belirlenmesi,

2- CRP ve albümin düzeyleri ile hem yangısal süreç hem de akut faz yanıtın belirlenmesi,

3-ADA ile CRP arasındaki ilişkinin ve diagnostik öneminin ortaya konulması,

4- Kan hücrelerindeki özellikle lenfositlerdeki değişimlerin ortaya konulması ve ADA-1 ile ilişkisinin saptanması,

5- Biyokimyasal analizlerle özellikle enfeksiyonun karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına olası etkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali

Bu araştırmanın materyalini Antalya’da bulunan Ametist veteriner kliniğine solunum problemi, kilo kaybı, halsizlik, durgunluk, sinirsel semptomlar, karın ve göğüs boşluğunda sıvı birikimi gibi semptomlarla getirilen kediler oluşturmuştur. Bu kedilere hızlı FCoV antijen ve antikor, FeLV ve FIV antikor testleri uygulandı. Bu kedilerden sadece FCoV antikor veya antijen pozitif olan farklı yaş ve cinsiyette 20 kedi (Deneme grubu) ve bu testler yönünden negatif olan 10 adet sağlıklı kedi (Kontrol grubu) çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma grubundaki kediler her grupta 10 kedi olmak üzere KF ve YF FİP’li kedilerden oluşturulmuştur.

3.2.Feline İnfeksiyöz Peritonitli Kedilerin Belirlenmesi

Çalışmada kilo kaybı, halsizlik, durgunluk, sinirsel belirtiler, solunum güçlüğü, karın ve göğüs boşluğunda sıvı birikimi olan kedilere FCoV Ag, FCoV Ab, FLeV Ab ve FIV Ab testleri uygulandı. Kısaca bu kedilerden dışkı örneği sıvıya alınıp test kiti sıvısı içinde iyice çözdürüldükten sonra bundan test kaseti çukurcuğuna 3 damla damlatılıp sonuçlar 10 dk içinde negatif (tek çizgi) veya pozitif (çift çizgi) olarak okundu (Figüre 1.1). Yine bu kedilerden toplana EDTA’lı kan örnekleri FCoV Ab, FIV ve FLeV Ab test kasetlerine önce birer damla kan daha sonra da üzerine serum dilüsyon solüsyonunda üçer damla damlatıldı ve sonuçlar 10 dk içinde FCoV Ag testinde olduğu gibi değerlendirildi (Fig 1.2.) Testler sonucunda sadece FCoV Ag veya Ab yönünden pozitif çıkan 20 kedi deney grubuna dahil edildi. Bütün testler aynı zamanda klinik olarak sağlıklı kedilere de uygulandı ve tüm testlerden negatif çıkan 10 kedi kontrol grubunda yer aldı. FCoV pozitif 20 adet kedi 10 adeti kuru form (KF) ve 10 adeti de yaş form (YF) FİP olacak şekilde seçildi. Uygulanan hızlı test kitlerine ek olarak kuru form FİP’li kediler nekropsi bulguları ile ve yaş form FİP’li kediler ise göğüs boşluğu veya karın boşluğunda hacimli sıvı varlığı ve bu sıvıların rivalta testi pozitif olması ile teyit edildi.

3.3. Klinik Muayeneler

FCoV Ag veya Ab testlerinde pozitif olan ve klinik sağlıklı bu testlerde negatif olan kedilere rutin klinik muayeneler uygulanarak kalp ve solunum sayısı, rektal ısı, solunum tipi, akciğer oskultasyon bulguları, göğüs ve abdominal röntgen bulguları kayıt altına alındı. Ayrıca kedilerden abdominal efüzyon alınarak Rivalta deneyi uygulandı. Ölen hayvanlara nekropsi uygulanarak makroskopik bulgular kayıt altına alındı.

Karın boşluğunda veya göğüs boşluğunda hacimli sıvı bulunan, solunum güçlüğü, akciğer problemi semptomları ve rivalta deneyi pozitif olan kediler Yaş form (YF) FİP'li olarak kabul edilirken, sinirsel semptom gösteren ve nekropside granülmatöz makroskopik bulgular belirlenmiş olan kediler de Kuru form (KF) FİP'li olarak kabul edildi.

3.3.Laboratuvar Analizleri

3.3.1. Kan Örneklerinin Alınması

Gruplarda bulunan tüm kedilerden vena sefenadan kan örnekleri K3EDTA'lı ve aktivatör jelli antikoagülanlı tüplere alındı (BD vacutainer, İNGİLTERE). K3EDTA'lı kan örneklerinden hemen tam kan sayımı yapıldı. Antikoagülanlı kan örnekleri serum elde etmek için 5000rpm de 10 dk santrifüj edildi ve elde edilen serum örnekleri dublikate olarak kullanılmaya kadar ependorf tüplerde -80°C'de saklandı.

3.3.2. Hemogram

Tüm kedilerin K3EDTA'lı venöz kan örneğinden total lökosit (WBC), lenfosit (LYM), monosit (MID), granulosit (GRA), eritrosit (RBC), trombosit (PLT) sayıları ile lenfosit yüzdesi (%LYM), monosit yüzdesi (%MID) ve granulosit yüzdesi (%GRA) belirlendi. Bunlara ek olarak, bu kan örneklerinde hematokrit yüzdesi (%HTC), ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini

(MCH), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) ve eritrosit dağılım genişliği de belirlendi (Midray BC 2800 Vet).

3.3.3. Biyokimyasal Analizler

Toplanan serum örneklerinde kedi spesifik serum adenosin deaminaz (ADA-1) enzimi ve C reaktif protein (CRP) ölçümleri ticari ELISA kitleri kullanılarak önerilen prosedüre uygun olarak yapıldı. Ayrıca serum örneklerinde total protein (TP), albümin (ALB), Alanine aminotransferaz (ALT), Laktat dehidrojenaz (LDH) Gammaglutamyl transferase (GGT), Alkaline fosfataz (ALP), total bilirubin, direkt bilirubin (konjuge), üre ve kreatinin düzeyleri fotometrik yöntemle ölçüldü (Abbott Architect Ci8200 Biyokimya cihazı, ABD). Ayrıca serum ve abdominal efüzyon ADA (SunRed, Shanghai, ÇİN) ve CRP (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, ÇİN) düzeyleri ticari olarak mevcut olan kedi spesifik ELISA test kitleri ile belirlendi. Direkt bilirubin veya indirekt bilirubin bu değerlerin total bilirubinden ayrı ayrı çıkarılması ile elde edildi. Globulin (G) düzeyi ise total proteinden albümin (A) miktarının çıkarılması ile elde edildi ve elde edilen verilerle albümin/globülin (A/G) oranları hesaplandı.

3.3.4. Adenozin Deaminaz (ADA-1) Analizi

Serum ve abdominal efüzyon ADA-1 analizleri duyarlılığı 0,075ng/ml olan kedi spesifik ELISA test kitleri yapıldı. Test üretici firmanın önerdiği prosedüre uygun olarak gerçekleştirildi.

Kısaca standart solüsyonu (24ng/ml) 1:2 katları olacak şekilde 1:128 (0,1875ng/ml) katsayısına kadar sulandırıldı. Dondurulmuş serum ve abdominal efüzyonlar oda ısısında çözülünceye kadar bekletildi. Daha sonra her örnekten ikili çalışılacak şekilde ELISA playtinin kuyucuklarına 50µl standart sulandırmalardan ya da 40µl test örneği ve 10µl biotinli anti-ADA antikoru eklendi. Blank kuyucuklarına ise sadece 100µl sulandırma solüsyonu eklendi. Daha sonra bütün kuyucuklara 50µl streptoavidin-HRP eklenerek playtin üstü kapatıldı ve 37°C'de 1 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra playtler 5 defa yıkama solüsyonu ile yıkandı. Yıkama işleminden sonra tüm kuyucuklara 50µl substrat solüsyonu A ve 50µl

substrat solüsyonu B eklenerek pleytlerin üstü kaplandı ve karanlık ortamda 37°C'de 10 dakika inkübe edildi. Bu işlemden sonra, reaksiyonu durdurmak için her kuyucuğa 50µl durdurma solüsyonu eklendi ve 10 dk içinde kuyucukların optikal dansiteleri (OD) 450 nm dalga boyunda ELISA okuyucuda (MR-96A, Minray, ÇİN) belirlendi.

Teste elde edilen standart sulandırmalara ait OD değerleri Excel programında standart curve grafiğine aktararak curve fit doğrusu çizildi ve y eksenini için formül oluşturuldu. Daha sonra oluşturulan bu formül ile test örneklerindeki ADA-1 düzeyleri ng/ml olarak hesaplandı. Test örneklerindeki ADA-1 düzeyleri $R^2=0,9964$, $y=6,1746x-0,7602$ formülü kullanılarak hesaplandı.

3.3.5. C Reaktif Protein (CRP) Analizi

FİP'li kedilerden toplanan serum ve peritoneal efüzyonlardaki CRP düzeylerini belirlemek için duyarlılığı 0,12mg/L-60mg/L olan kedi spesifik CRP ELISA test kiti (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, ÇİN) kullanıldı. ELISA testi üretici firmanın önerdiği prosedüre uygun olarak yapılmış olup ADA-1 için uygulanan inkübasyon ve yıkama prosedürleri bu test içinde kullanıldı. Standart solüsyonu (64mg/L) 1:2 katsayısı olacak şekilde 1:128 aralığına kadar sulandırılarak 32mg/L ile 0,5mg/L aralığında standart sulandırma solüsyonları elde edildi. Daha sonra bu solüsyonlardan standart test kuyucuklarına 50µl ve örnek kuyucuklarına ise 40µl test örneği ve 10µl biotinli feline anti-CRP antikorunu eklendi ve ADA testinde açıklandığı gibi inkübe edildi ve yıkama işlemi yapıldı. Daha sonra her kuyucuğa 50µl substrat solüsyonu A ve 50µl substrat solüsyonu B eklenerek karanlık ortamda 37°C'de 10 dk inkübe edildi. Bu işlemlerden sonra her kuyucuğa 50µl reaksiyon durdurma solüsyonu eklenerek kuyucukların OD değerleri 450 nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda (MR-96A, Minray, ÇİN) belirlendi.

Standart sulandırmalarda elde edilen OD değerleri ile Excel programında standart curve grafiği çizildi. Oluşturulan curve fit doğrusu kullanılarak elde edilen $R^2=0,9934$, $y=32,325x+0,0159$ formülü ile test örneklerindeki CRP düzeyleri belirlendi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov testi ile saptandı. Normal dağılım gösteren parametrelerden FİP’li kedilere ait serum analiz parametreleri ile kontrol grubuna ait olan veriler arasındaki istatistiksel anlamlar bağımsız t test ile analiz edildi. Ayrıca yaş formda bulunan FİP’li kedilerin serum analizlerinden elde edilen parametreler ile kuru formdaki ve kontrol grubundaki kedilerin serum analizlerinden elde edilen parametreler arasındaki istatistiksel farklılıklar ise; One Way Anova (posthoc Duncan) ile değerlendirildi. Bunlara ek olarak yaş formda bulunan FİP’li kedilerin serum analizlerinden elde edilen ADA-1 ve CRP değerleri ile bu kedilerin peritoneal sıvı analizlerinden elde edilen ADA-1 ve CRP değerleri bağımsız t testi ile karşılaştırıldı.

Çalışmada elde edilen her bir parametre ortalama ve ortalamanın standart sapması (Ortalama±Standart sapma) olarak verildi. Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda $p < 0,05$ olması durumunda, karşılaştırılan gruplar arasında anlamlı farklılıkların olduğu kabul edildi. İstatistiksel analizlerin gerçekleştirilmesinde SPSS 21.0 for Windows® paket programı kullanıldı.

Çalışmada bireysel artış veya azalışları belirlemek için FİP’li kedilere ait her bir parametre için o parametreye ait kontrol grubu ortalama değerine 2 standart sapma eklenerek o analiz için kesim noktaları (cut-off) oluşturuldu. FİP’li her kediye ait ilgili parametrenin bu kesim noktasından yüksek veya düşük olması analiz edilen parametre için o hayvanda artış veya düşüş olarak kabul edildi (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 $18,89 \pm 21,31$ ay olup bu grup 11 adeti dişi ve 9 adetinde erkek kedilerden oluşturuldu. Kontrol grubunda yer alan kedilerin yaş ortalaması ise $19,8 \pm 15,27$ ay olup bu grubunda 6 adetini dişi 4 adetini de erkek kediler oluşturdu. Hem yaş form hem de kuru form FİP en genç kedi olarak 2 aylık kedilerde belirlenirken en yaşlı olarak da kuru formda 6 yaş ve yaş form da 3 yaşlı kedide belirlenmiştir.

4.1. Klinik Bulgular

Çalışmada farklı yaş ve cinsiyette solunum güçlüğü, kilo kaybı, halsizlik, durgunluk, iştahsızlık, peritoneal veya pleural sıvı birikimi ve sinirsel semptomlar bulunan kedilere FCoV antijen ve antikor, FLeV ve FİV antikor hızlı test kitleri uygulanarak tüm testlerden negatif olan (Resim 4.1) klinik olarak sağlıklı 10 kedi ve sadece FCoV antijen veya antikor pozitif olanlar FİP şüpheli 10 kedi (Resim 4.2,-3-4) çalışmaya dahil edildi. Bu kedilerin 10 adetinde (Yaş form) solunum problemi ile birlikte (dispne, yaş raller), klinik muayenede (Resim 4.5) radyografide (Resim 4.6) veya nekropside (Resim 4.7) göğüs veya karın boşluğunda bol miktarda sıvı birikimi olduğu tespit edildi. Bu kedilerden peritoneal sıvı örnekleri alınarak Rivalta testi uygulandı ve bu testin pozitif olduğu görüldü. FCoV hızlı test kiti pozitif ve kaşeksi, halsizlik ve sinirsel semptomlar (yürümede ve ayakta durmada güçlük, inkoordinasyon, opistatonus, özellikle arka kısımda parezis veya paralizis) bulunan 10 kedi ise Kuru form FİP'li olarak kabul edildi ve bu ölen veya hayvan sahibinin isteği ile ötenazi yapılan kedilerde nekropsi bulguları (n=10) ile teyit edildi. Bu kedilerin nekropsisinde periton (Resim 4.8), mide ve bağırsaklar (Resim 4.9) karaciğer (Resim 4.10), akciğer ve plöra üzerinde granulatöz lezyonlar tespit edildi (Resim 4.11). Sağlıklı (n=10) ve çalışmaya dahil edilen tüm FİP'li kedilerin solunum sayısı, kalp frekansı ve rektal ısıları Tablo 4.1 verilmiştir. FİP'li kedilerin solunum sayılarındaki artış ($p<0,01$) hariç bu iki grup arasında diğer parametreler yönünden herhangi bir istatistiksel bir fark bulunamadı (Tablo 4.1).



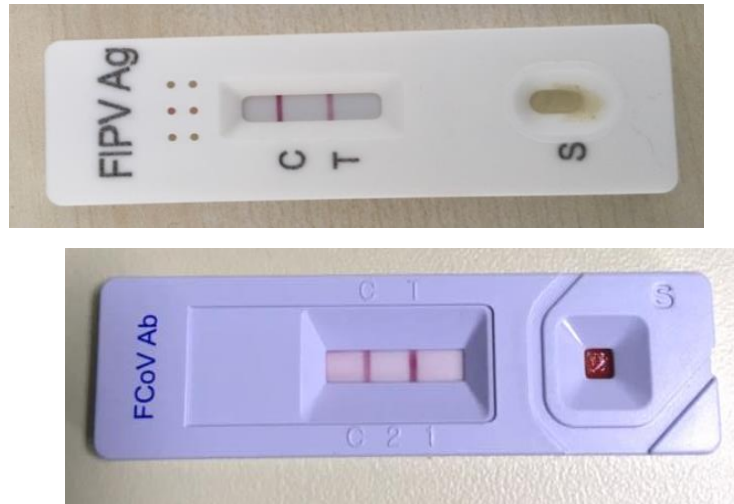
Şekil 4.1 Hızlı test kiti. FeLV Ag (-), FİV Ab (-), FCoV Ag (-), FCoV Ab (-),. Sağlıklı kedilerin seçiminde kullanılan test sonuçları.



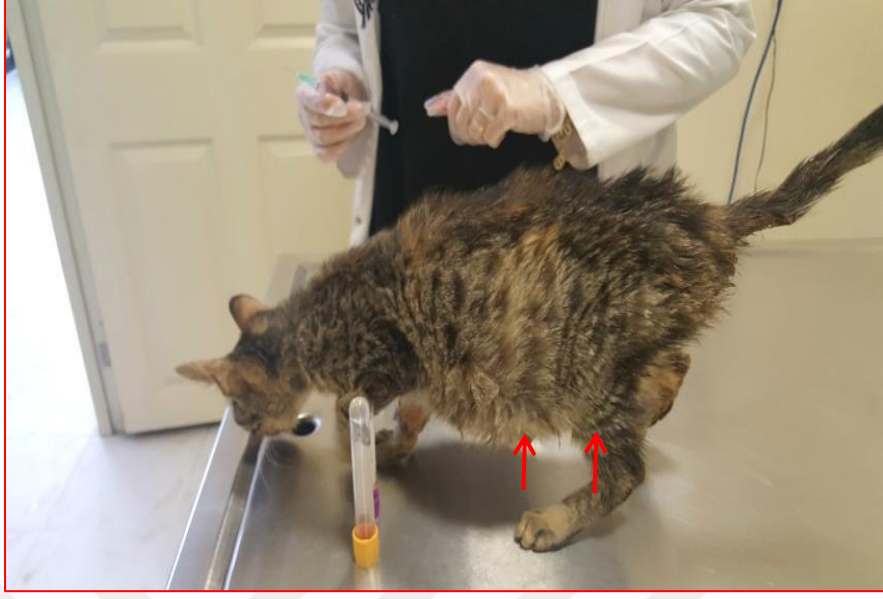
Şekil 4.2 Hızlı test kiti. FCoV Ag (-), FCoV Ab (+), FeLV Ag (-), FİV Ab (-). FİP'li kedilerin seçiminde kullanılan test (FCoV AB (+)) sonuçları.



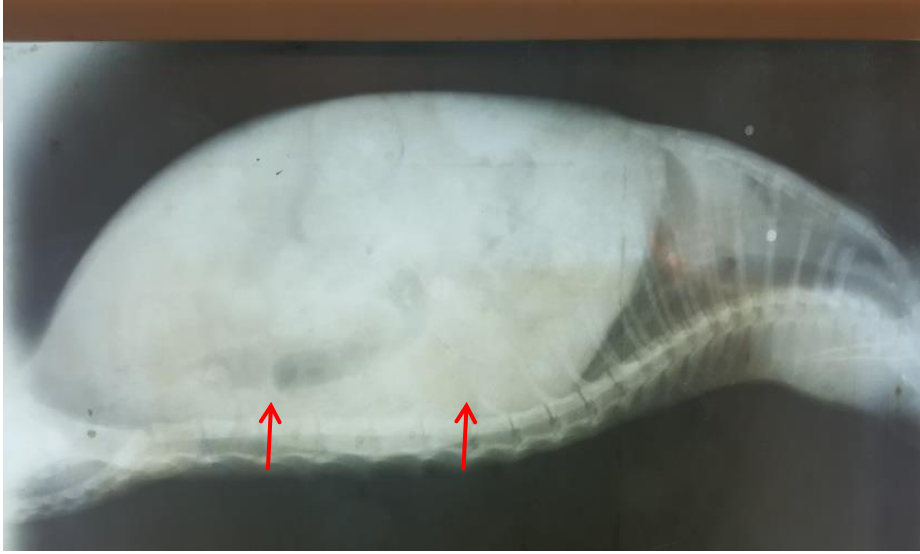
Şekil 4.3 Hızlı test kiti. FCoV Ab (+), FCoV Ag (-). FİP'li kedilerin seçiminde kullanılan test sonuçları.



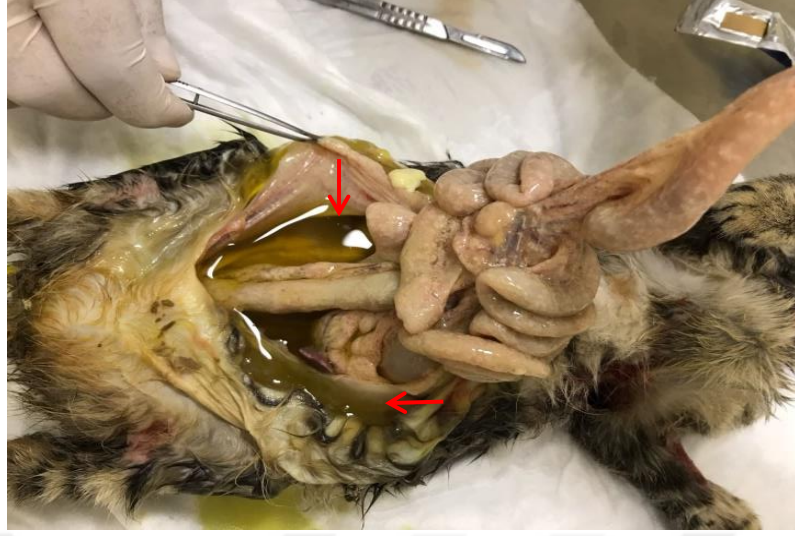
Şekil 4.4 Hızlı test kiti. FCoV Ag (+), FCoV Ab (+). FİP'li kedilerin seçiminde kullanılan test sonuçları.



Şekil 4.5 Yaş form FİP'li 1 yaşlı kedi. Karın boşluğunda sıvı birikimi mevcut.



Şekil 4.6 Yaş form FİP'li 1 yaşlı kedi. Radyografide karın boşluğunda sıvı birikimi mevcut.



Şekil 4.7 Yaş form FİP'li 1 yaşlı kedi. Karın boşluğunda sıvı birikimi mevcut.



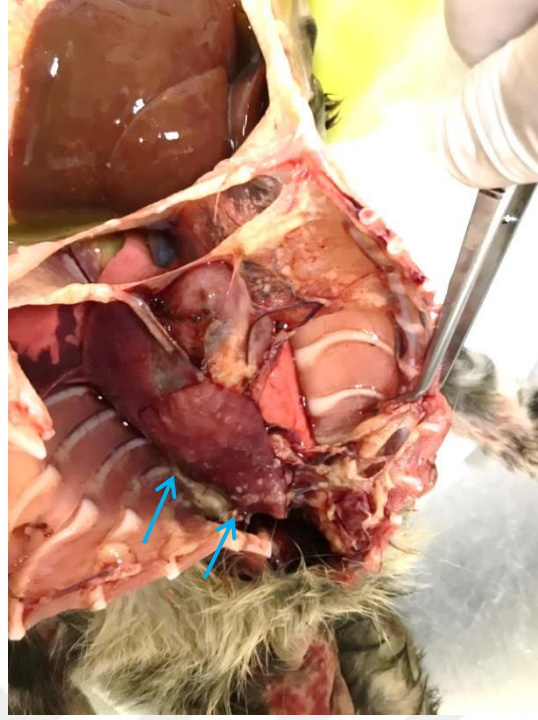
Şekil 4.8 Kuru form FİP'li kedi. Peritonda granülatöz üremeler mevcut.



Şekil 4.9 Kuru form FİP'li kedi. Mide ve bağırsaklar üzerinde granülamatöz üremeler mevcut.



Şekil 4.10 Kuru form FİP'li kedi. Karaciğerde granülamatöz üremeler mevcut.



Şekil 4.11 Kuru form FİP'li kedi. Akciğer ve plörada granülatöz üremeler mevcut.

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)	38.49 \pm 0.45	38.28 \pm 0.60	0.29
Solunum sayısı (x/dk)	18.2 \pm 2.85	24.78 \pm 4.54	0.01
Kalp frekansı (x/dk)	182.8 \pm 39.51	185.2 \pm 3.19	0.34

4.2. Hematolojik Bulgular

FİP'li kedilerde yapılan hematolojik analizlerde total lökosit (WBC) ($p<0,001$), nötrofil ($p<0,001$) ve monosit sayıları ($p<0,001$) kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunurken, FİP grubuna ait lenfosit ($p<0,01$) ve eritrosit (RBC) ($p<0,001$) sayılarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük olduğu saptanmıştır (Tablo 4.1.). FİP'li kedilerde granulosit kaynaklı lökositosis ve orta dereceli anemi tablosunun olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.2.)

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 (x10 ⁹ /L)	7.73±3.12	20.62±9.36	0.001
LYM (%)	38.69±4.97	23.64±8.82	0.001
MID (%)	3.78±0.71	12.5±4.49	0.001
GRA (%)	55.71±5.99	60.99±10.62	0.09
LYM (x10 ⁹ /L)	3.05±1.46	5.26±3.63	0.02
MID (x10 ⁹ /L)	0.28±0.1	2.59±1.41	0.001
GRA (x10 ⁹ /L)	4.17±1.41	12.17±5.53	0.001
RBC (x10 ¹² /L)	8.75±1.18	5.22±2.28	0.001
HGB (g/dl)	10.89±2.14	8.84±3.59	0.06
HCT (%)	37.95±11.49	31.37±12.94	0.17
MCV (fl)	44.2±3.70	44.00±3.09	0.88
MCH (pg)	12.58±3.17	14.06±1.34	0.18
MCHC (g/dl)	31.72±1.06	31.53±1.65	0.7
PLT (x10 ⁹ /L)	426.4±214.38	393.55±162.07	0.67

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

4.3. Biyokimyasal Analiz Sonuçları

FİP'li ve sağlıklı kedilerin biyokimyasal analizleri sonucunda FİP'li kedilerin ALT (p<0,01), LDH (p<0,01), ALP (p<0,01) TP(p<0,01), globülin (p<0,05) değerlerinde kontrol grubuna göre önemli düzeylerde artışlar belirlenmiştir (Tablo 4.3.1). Buna karşın FİP'li kedilerin albümin (p<0,01) ve albümin/globülin (p<0,01) oranlarında ise kontrol grubuna göre önemli düşüşler saptanmıştır (Tablo 4.3.1). Her parametre için ayrı ayrı belirlenen kesim noktası (cut-off) değerlerine göre analiz

edilen değerlerde bazı hayvanlarda artış veya azalış görölürken bazı hayvanların değerlerinin ise normal sınırlar içinde olduğu saptanmıştır (Tablo 4.3.2).

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

Parametreler	Kontrol (n=10)	FİP (n=20)	En düşük-En yüksek	p değeri
BUN (mg/dl)	25.10 \pm 2.23	24.85 \pm 6.08	13-38	0.9
KREA (mg/dl)	1.17 \pm 0.28	0.90 \pm 0.29	0.68-1.47	0.065
ALT (U/L)	50.20 \pm 12.94	74.55 \pm 27.66	41-153	0.014
LDH (U/L)	141.00 \pm 57.76	217.35 \pm 88.12	115-385	0.008
ALP (U/L)	27.20 \pm 6.71	53.9 \pm 39.85	19-164	0.009
TB (mg/dl)	0.05 \pm 0.01	0.28 \pm 0.54	0.04-2.27	0.08
TP (g/dl)	7.33 \pm 0.73	8.71 \pm 1.48	6.4-14.1	0.003
A (g/dl)	2.70 \pm 1.88	2.34 \pm 0.41	1.1-2.9	0.015
G (g/dl)	4.63 \pm 0.73	5.67 \pm 1.42	3.7-8.6	0.039
A/G	0.59 \pm 0.09	0.43 \pm 0.12	0.23-0.67	0.001

BUN: kan üre nitrojen, KREA: 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. FİP’li kedilerde biyokimyasal parametrelerde artış veya düşüş gösteren kedi sayısı

Parametreler	FİP’li Grup (n=20) Parametrede değişim olan hayvan sayısı (%)
BUN (mg/dl)	4/20 (%20)
ALT (U/L)	7/20 (%35)
LDH (U/L)	7/20 (%35)
ALP (U/L)	11/20 (%55)
TB (mg/dl)	13/20 (%65)
TP (g/dl)	6/20 (%30)
A (g/dl)	7/20 (%35)
G (g/dl)	6/20 (%30)
A/G	7/20 (%35)

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

Kuru form ile yaş form FİP’li kedilerin biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılmasında ise sadece kuru formda bulunan kedilerin total protein ve globülin değerleri yaş formda bulunanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p<0,05$) analiz edilen diğer parametrelerde iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklar bulunamamıştır (Tablo 4.3.3).

Tablo 4.5. Yaş form ve kuru form felin infeksiyöz peritonitli (FİP) kedilerin biyokimyasal bulguları (Ortalama ± Standart sapma)

Parametreler	Kontrol (n=10)	Kuru form (n=10)	Yaş form (n=10)
BUN (mg/dl)	25.10±2.23 ^a	25.00±7.45 ^a	24.70±4.76 ^a
KREA (mg/dl)	1.17±0.28 ^a	0.99±0.26 ^{ab}	0.81±0.30 ^b
ALT (U/L)	50.20±12.94 ^a	75.30±23.84 ^b	73.80±32.34 ^b
LDH (U/L)	131.00±52.10 ^a	217.35±88.12 ^b	218.00±90.67 ^b
ALP (U/L)	27.20±6.71 ^a	75.00±45.91 ^b	48.60±25.03 ^{ab}
TB (mg/dl)	0.05±0.01 ^a	0.12±0.05 ^b	0.43±0.74 ^{ab}
TP (g/dl)	7.33±0.73 ^a	9.35±1.84 ^b	8.07±1.18 ^a
A (g/dl)	2.70±1.88 ^a	2.47±0.27 ^{ab}	2.21±0.49 ^{bc}
G (g/dl)	4.63±0.73 ^a	6.28±1.04 ^b	5.06±1.52 ^a
A/G	0.59±0.09 ^a	0.40±0.09 ^b	0.46±0.14 ^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.

Gruplar arasındaki istatistiksel anlam derecesi harflerle belirtilmiş olup, aynı satırda farklı harf bulunması gruplar arasında istatistiksel anlamı ($p<0,05$) göstermektedir.

FİP'li ve kontrol grubunda yer alan kedilerin serum ADA-1, CRP ve albümin analizleri sonucunda FİP'li kedilerin serum ADA-1 ($p<0,001$) ve CRP ($p<0,001$) düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu, buna karşın albümin ($p<0,01$) konsantrasyonunun ise önemli düzeyde düşük olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.3.4). FİP'li kedilerin serum ADA-1 ve CRP düzeylerindeki artışlar ile pozitif korelasyon mevcut iken bu parametreler ile albümin düzeyindeki düşüşler arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Hesaplanan kesim noktalarına göre her parametre için artış veya azalışlar belirlenmiş, buna göre FİP'li kedilerin %70'inde (14/20) ADA-1 düzeyinde artış belirlenirken bu artışların 6 adetinin kuru formdaki (6/10, %60) ve 8 adetinin de (8/10, %80) yaş formdaki kedilerde olduğu saptanmıştır. FİP'li kedilerin serum CRP düzeyleri dikkate alındığında ise 13 kedide (%65) CRP düzeyinde artışlar belirlenmiş olup bu artışların 5 tanesi (5/10, %50) kuru formda ve 8 adetinin ise (8/10, %80) yaş

formda olan kedilerde olduğu tespit edilmiştir. ADA-1 ve CRP düzeyindeki artışlar incelendiğinde yaş formda olan kedilerde daha fazla sayıdaki hayvanda artışların olduğu görülmektedir.

Tablo 4.6. Felin infeksiyöz peritonitli (FİP) ve sağlıklı kedilerin serum adenozin deaminaz (ADA-1), C reaktif protein (CRP) ve Albumin (A) değerleri (Ortalama \pm Standart sapma)

Parametre	Kontrol (n=10)	FİP	En düşük-En yüksek	p değeri
ADA-1 (ng/ml)	2.53 \pm 0.75	4.40 \pm 0.80	2.49-5.12	0.001
CRP mg/L	1.75 \pm 0.36	2.67 \pm 0.44	1.9-3.53	0.001
A (g/dl)	2.70 \pm 1.88	2.34 \pm 0.41	1.1-2.9	0.015

ADA-1: Adenozin deaminaz, CRP: C reaktif protein, A: Albumin.

Çalışmada yaş formda bulunan kedilerin ADA-1 düzeyleri ($p < 0,05$) kuru form bulunan kedilere göre önemli düzeyde yüksek bulunmuştur. Yaş formdaki kedilerin CRP düzeyleri kuru formdaki kedilere göre yüksek olmakla birlikte bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artışlar saptanamamıştır (Tablo 4.3.5)

Tablo 4.7. Yaş form ve kuru form felin infeksiyöz peritonitli (FİP) kedilerin serum adenozin deaminaz (ADA-1), C reaktif protein (CRP) ve Albumin (A) değerleri. (Ortalama \pm Standart sapma)

Parametre	Kontrol (n=10)	Kuru Form (n=10)	Yaş form (n=10)
ADA-1 (ng/ml)	2.53 \pm 0.75 ^a	4.04 \pm 0.63 ^b	4.75 \pm 0.82 ^c
CRP (mg/L)	1.75 \pm 0.36 ^a	2.57 \pm 0.34 ^b	2.77 \pm 0.51 ^b
A (g/dl)	2.70 \pm 1.88 ^a	2.47 \pm 0.27 ^{ab}	2.21 \pm 0.49 ^{bc}

ADA-1: Adenozin deaminaz, CRP: C reaktif protein, A: Albumin.

Gruplar arasındaki istatistiksel anlam derecesi harflerle belirtilmiş olup, aynı satırda farklı harf bulunması gruplar arasında istatistiksel anlamı ($p < 0,05$) göstermektedir.

Yaş formda bulunan 10 kedide yapılan serum ve peritoneal efüzyon ADA-1 ve CRP analizleri sonucunda her iki parametreninde hem serum hem de peritoneal

efüzyonlarda yüksek düzeyde bulunduğu ve ADA-1 düzeyindeki artış ile CRP düzeylerindeki artışların paralellik gösterdiği belirlenmiştir.

Tablo 4.8. Kontrol ve yaş form felin enfeksiyöz peritonitli kedilerde serum ve periton sıvısı adenzin deaminaz (ADA-1) ve C reaktif protein (CRP) düzeyleri (Ortalama \pm Standart sapma)

Parametre	Kontrol serum (n=10)	Yaş form serum (n=10)	Yaş form periton sıvısı (n=10)
ADA-1 (ng/ml)	2.53 \pm 0.75 ^a	4.75 \pm 0.82 ^b	4.92 \pm 0.70 ^b
CRP mg/L	1.75 \pm 0.36 ^a	2.77 \pm 0.51 ^b	2.64 \pm 0.52 ^b

Gruplar arasındaki istatistiksel anlam derecesi harflerle belirtilmiş olup, aynı satırda farklı harf bulunması gruplar arasında istatistiksel anlamı (p<0,05) göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Coronavirüsler mutasyon yeteneği güçlü olan hayvanlar arasında hatta türden türe kolayca yayılım gösterme özelliği güçlü olan virüslardır (Guan ve ark., 2003; Fouchier ve ark., 2003; Pedersen, 2014, Saif, 2009). Coronavirüslerle enfekte olan canlılar uzun süre etkenleri saçmakta ve çoğu ömür boyu taşıyıcı olmaktadırlar (Dhama ve ark., 2014; Licitra ve ark., 2014; Lim ve ark., 2016; MacLachlan ve Dubovi, 2016; Pedersen, 2014; Saif, 2009; Vogel ve ark., 2010; Yeşilbağ ve ark., 2004). Bu nedenle popülasyonlar arasında kolayca bulaşmakta ve immun sistemi zayıf olan çok genç ve yaşlı insan ve hayvanlarda ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır (Addie ve ark., 2009; Lim ve ark., 2016; Niederwerder ve Hesse, 2018; Pedersen, 2014; Saif, 2009; Stavriniides ve Guttman, 2004).

Coronavirüsler kedilerde basit gastroentestinal enfeksiyonlara neden olabildiği gibi yüksek derecede bulaşıcı ve öldürücü FİP gibi enfeksiyonlara da neden olabilmektedir (Addie ve ark., 2009; Lutz ve ark., 2009; Pedersen, 2014; Theil, 2007). Kedilerin çoğu FCoV için seropozitif ve taşıyıcı olup bu kedilerden özellikle immun sistemi zayıf, çok genç ve çok yaşlı olanlarda FİP gelişmektedir (Addie ve ark., 2009; Lutz ve ark., 2009; Pedersen, 2014; Vogel ve ark., 2010). Coronavirüslerin mutasyon yeteneğinin güçlü olması, mutasyona uğrayarak türler arasında geçiş yapabilmesi, çok şiddetli ve öldürücü yeni enfeksiyonlara yol açabilmesi bu virüslerin önemli özellikleridir (Addie ve ark., 2009; Licitra ve ark., 2014; Pedersen, 2014). Enfekte ve hatta sağlıklı kedilerin Coronavirüsler için taşıyıcı olması ve rezervuar görevi görmesi, FİP'in tedavisinin çok güç olması, aşılamların yeterli düzeyde korunma sağlayamaması, enfeksiyonun kedilerde her zaman ortaya çıkabilecek olması, teşhisinin zor olması ve enfeksiyonun kediler arasında oldukça yaygın seyretmesi nedeniyle FİP kediler için çözülmesi gereken önemli bir problem olarak gündemini korumaktadır (Addie ve ark., 2009; Pedersen, 2014; Sharif ve ark., 2009, 2010).

Yapılan çalışmada hızlı test kitleri pozitif olan FİP'li kedilerde çeşitli derecelerde anoreksi, halsizlik kilo kaybı gibi bulgular yanında kuru formda olanlarda lenf yumrularında büyüme, ataksi, inkordinasyon, nistagmus, arka kısımda

paresis ve paralysis, ayağa kalkmada ve harekette güçlük gibi belirtiler saptanırken yaş formda olanlarda ise abdominal gerginlik, karın boşluğunda ve göğüs boşluğunda sıvı birikimi, sık solunum ve solunum güçlüğü gibi bulgular belirlenmiştir. Kuru formdaki kedilerin bazılarında ikterus saptanırken her iki formdaki kedilerin bazılarında ise mukozalarda solgunluk ile karakterize anemi belirlenmiştir. Yaş formdaki kedilerin radyografi incelemelerinde karın ve göğüs boşluğunda bol miktarda sıvı olduğu saptandı (Resim 4.1.6). Bu sıvı ile yapılan Rivalta testinin pozitif olduğu tespit edildi. Ölen veya ötenazi yapılan FİP'li kedilerin nekropsisinde yaş formda karın ve göğüs boşluğunda altın sarısı rengine yapışkan karakterde bol miktarda sıvı ve peritonit bulguları tespit edilmiştir (Resim 4.1.7). Kuru formdaki kedilerde ise nekropside iç organlarda granulatöz üremeler belirlenmiştir (Resim 4.1.8, 9,10,11). Bu çalışmada elde edilen klinik ve nekropsisi bulgularının FİP'li kedilerde rapor edilen bulgulara benzer olduğu anlaşılmıştır (Addie ve ark., 2009; Pedersen, 2014; Sharif ve ark., 2009). FİP'li kedilerle yapılan çalışmalarda yaş formun 2 yaş altı ve kuru formun ise 10 yaş üstündeki kedilerde yoğun olarak görüldüğü ifade edilmekle birlikte bu çalışmada 2 aylık kedilerde hem kuru hem yaş form gözlemlenmiştir. (Addie ve ark., 2009; Pedersen, 2014; Worthing ve ark., 2012). Dolayısı ile çalışmada elde edilen bulgular hem yaş hem de kuru form FİP olgularının 2 aylık gibi çok genç kedilerde de görülebildiğini ortaya koymaktadır.

Bu çalışmada yapılan hematolojik analizlerde elde edilen veriler daha önce FİP'li kedilerde rapor edilen bulgulara benzer olup çalışmaya dahil edilen kedilerde granulosit ($p<0,001$) ve monosit ($p<0,001$) kaynaklı lökositosis ($0,001$) belirlenirken ayrıca lenfositopeni ($p<0,001$) ve eritrositopeni ($p<0,01$) de belirlenmiştir (Tablo 4.1.2). Kedilerde belirlenmiş olan lökositosisin kedilerde stress lökogramına bağlı olarak geliştiği ve aneminin ise kedilerde kronik hastalıklarda yaygın bir bulgu olduğu öne sürülmüştür (Addie ve ark., 2009; Carlson ve Macintire, 2006; De Groat ve Rak., 2005; Patrineri ve ark., 2002; Pedersen, 2014).

Serum BUN ve kreatinin düzeylerindeki artışlar böbrek yetmezliklerini belirlenmesinde kullanılmakta olup serum BUN düzeyinin artması protein yıkımının artması durumlarında yükselir. Kreatinin ise böbreklerde

glomerular filtrasyonun aksadığı durumlarda serumda yükselmektedir. Yapılan mevcut çalışmada ise bazı hayvanlarda BUN düzeyinde artışlar belirlenmiş olup bu da muhtemelen yangıya bağlı protein yıkımlanması sonucunda ortaya çıkmaktadır (Kaneko, 1997). ALT yoğun olarak karaciğer hücrelerinde bulunmakta olup daha düşük oranlarda kalp, kas, böbrek ve pankreasta da bulunmaktadır. Kandaki düzeyinin artması karaciğer paranzim hasarını veya safra kanalı tikanıklıklarını göstermektedir. LDH ise; karaciğer, kalp, böbrekler, iskelet kası ve eritrositlerde yüksek miktarda bulunur. Kan seviyesi karaciğer hasarı, kas nekrozu ve eritrositlerin yıkımlanması sonucu artar. ALP enzimi; karaciğer, bağırsak, böbrek ve kemik hücrelerinde yoğun olarak bulunmaktadır. Kandaki seviyesi karaciğer safra kanalı yangılarında ve safra durgunluğunda, bağırsak ve böbrek hasarlarında, kemik yıkımlanmaları ve kemik aktivitesinin arttığı durumlarda yükselmektedir. Yavru kedilerde kemik aktivitesinin yüksek olmasından dolayı kandaki seviyeleri yetişkin hayvanlardan daha yüksektir (Kaneko, 1997). Hemoliz olmadan karaciğer enzimlerindeki artışlar ile birlikte total bilirubin düzeyindeki artış FİP'de karaciğer fonksiyonlarının etkilendiğine işaret olduğu ifade edilmektedir (Addie ve ark., 2009). göstermektedir. Ayrıca hiperbilirubinemi ile birlikte ikterusun görülmesi karaciğer nekrozuna işaret ettiği rapor bildirilmiştir (Addie ve ark., 2009).

Yapılan mevcut çalışmada ise FİP'li kedilerin serum ALT ($p<0,01$), LDH ($p<0,01$) ve ALP ($p<0,01$) düzeyleri sağlıklı hayvanlara göre önemli düzeyde yüksek bulunmuştur. Ayrıca FİP'li kedilerin bir kısmında (%65) TB düzeylerinde artışlar saptanmıştır. FİP'li kedilerde karaciğer enzimlerindeki artışlar enfeksiyonun şiddeti ve etkilediği organa göre değiştiği belirlenmiştir (Addie ve ark., 2009; Pedersen, 2014). Yapılan bu çalışmada karaciğer enzimlerindeki artışlar ve TB düzeyindeki artışlar FİP'li kedilerin bazılarında belirlenmiş olup bu durum karaciğerin tüm FİP'li kedilerde etkilenmemiş olabileceğini ortaya koymaktadır.

Total protein, 39egativ ve globülinlerin toplamından oluşmakta olup bunlar karaciğer tarafından üretilirler. Kan 39egativ düzeyi karaciğer yetmezliklerinde, uzun süre açıklarda ve aşırı protein kaybına neden olan enteropati, nefropati, nefritis ve nefrotik sendrom gibi olgularda düşmektedir. Globulin düzeyleri ise genellikle

kronik hastalıklarda artmaktadır (Kaneko, 1997). FİP'li kedilerde yapılan çalışmalarda total protein ve globulin düzeyinde artış belirlenirken albumin düzeyinde ise düşüşler saptanmıştır (Addie ve ark., 2009; Jeffery ve ark., 2012; Hartmann ve ark., 2003; Pedersen, 2014). FİP'li kedilerde belirlenen hipoalbuminin nedeni ise böbreklerden oluşan kayıp ve vücut boşluklarına sızan proteinden zengin sıvı olduğu ileri sürülmektedir (Addie ve ark., 2009). Mevcut çalışmada daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde FİP'li kedilerin total protein ($p<0,01$) ve 40egative ($p<0,05$) değerleri sağlıklı kedilere göre yüksek, 40egativ ($p<0,01$) değerleri ise düşük olarak belirlenmiştir. Albumin/40egative oranları ($p<0,01$) ise sağlıklı kedilere göre önemli düzeyde düşük bulunmuş olup FİP'li kedilerin tamamının $A/G < 0,8$ iken 8 (%40) kedinin ise $A/G < 0,4$ olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda A/G oranının diyagnostik öneminin total protein ve globülinden daha yüksek olduğu ifade edilmiş olup bu çalışmalarda $A/G > 0,8$ ise bu kedilerin yüksek ihtimalle FİP olmadığı buna karşın $A/G < 0,4$ ise kedilerin büyük ihtimalle FİP olabileceği şeklinde yorumlamalar yapılmıştır (Addie ve ark., 2009; Aytuğ, 2008; Hartmann ve ark., 2003; Jeffery ve ark., 2012; Pedersen 2014; Sharif ve ark., 2010). Dolayısı ile çalışmada elde edilen A/G oranları da kedilerin FİP olabileceklerini desteklemektedir. Kuru form FİP'li kedilerde total protein ve 40egative düzeyleri yaş formdaki kedilere göre daha yüksek bulunmuş olup bu durum karaciğerin 40egative sentezleme gücünün etkilenmediğini göstermektedir. Bununla birlikte hipoalbuminin gelişmesinde daha önce rapor edildiği gibi bazı kedilerde proteinden zengin efüzyonlar ve böbrek yetmezlikleri rol oynamış olabilir (Addie ve ark., 2009). Ancak yapılan bu çalışmada hem yaş formdaki efüzyonlu kedilerde hem de kuru formdaki efüzyon olmayan kedilerde 40egativ düzeyi düşük olarak belirlenmiştir. Ayrıca FİP'li kedilerin kreatinin ve BUN düzeyleri dikkate alındığında böbrek fonksiyonlarında ciddi düzeyde etkilenmediği ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle hipoalbuminin nedenleri arasında daha önce ifade edildiği gibi vaskulitise bağlı proteinden zengin afüzyonlarla kayıp ve böbreklerden glomerular filtrasyonun bozulması sonucu kayıp (Addie ve ark., 2009) yanında karaciğerin 40egativ sentezleme yeteneğinin de 40egative yönde etkilenmesinin yer alabileceği düşünülmektedir.

Adenozin deaminaz yoğun olarak T lenfositlerde bulunur ve kanda yüksek olması T-lenfosit aktivasyonunu veya cell-mediated immun yanıtın aktif olduğunu gösterir. ADA-1 yetersizliğinde B, T ve doğal öldürücü lenfositlerin gelişimi ve fonksiyonları bozulur ve aynı zamanda immun sistemi baskılayan adenozin ve metabolitlerinin yüksek düzeyde birikmesine neden olur (Atta ve ark., 2014; Baganhs ve ark., 1990; Hankana ve ark., 2007, Hirschhorn ve Candotti, 2006; Patiroğlu ve ark., 2016; Rodriques ve ark., 2012; Sauer ve Aiuti 2009). Adenozin etkisi konsantrasyonuna ve bağlandığı reseptöre göre değişmekle birlikte konsantrasyonu ADA tarafından inozine indirgenerek kontrol altında tutulur. Hipoksi, işemi, yangı ve travma gibi durumlarda adenozin ve inozin'in düzeyi artmakta olup adenozinin normal düzeylerde antienflamatuvar ve doku koruyucu etki gösterirken yüksek düzeyleri ise doku ve organ hasarına neden olmaktadır (Atta ve ark., 2014; Baba ve ark., 2008; Dikensay ve ark., 2002, Niraula ve ark., 2018; Saghiri ve ark., 2012). İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda ADA-1 düzeyinin birçok hastalıkta arttığı ve özellikle insanlarda tüberkülozda yüksek duyarlılık ve spesifiteye sahip bir diyagnostik markır olarak kullanılabileceği rapor edilmiştir (Afrasiabian ve ark., 2013; Altuğ ve ark., 2008; Atakişı ve ark., 2006; Atta ve ark., 2014; Baba ve ark., 2008, Canpolat ve ark., 2006, Da Silva ve ark., 2017; Ellah ve ark., 2004, Hankana ve ark., 2007; Kontaş ve Salmanoğlu, 2006; Liao ve ark., 2012; Rodriques ve ark., 2012; Saghiri ve ark., 2012, Verma ve ark., 2008). Bu çalışmalarda ADA düzeyinin artması ile yangının şiddeti arasında direkt korelasyon belirlenmiş olup bu artışın aktive olmuş T lenfosit ve monosit varlığını, doku ve organ hasarını gösterdiği ifade edilmiştir (Atta ve ark., 2014; Baba ve ark., 2008; Dikensay ve ark., 2002; Niraula ve ark., 2018; Saghiri ve ark., 2012). Dolayısı ile özellikle T-lenfosit kaynaklı hücrel immun yanıtın durumunun, yangısal sürecin ve organ hasarlarının belirlenmesinde ADA-1'in biyomarkır olarak kullanılabileceği ileri sürülmektedir (Afrasiabian ve ark., 2013; Baba ve ark., 2008; Hankanga ve ark., 2007; Liao ve ark., 2012, Nagayasu ve ark., 2018; Niraula ve ark., 2018; Saghiri ve ark., 2012). Yapılan mevcut bu çalışmada ise ilk defa FİP'li kedilerde ADA-1 düzeyinin arttığı belirlenmiştir ($p<0,001$). ADA-1 düzeyindeki artış FİP'li kedilerin %70'inde belirlenirken yaş formdaki kedilerde (%80) kuru formdakilere (%60) göre daha çok sayıda kedide artışlar belirlenmiştir. Ayrıca yaş formdaki kedilerin ADA-1

düzeyleri kuru formdakilere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir. Çalışmada kedilerin çoğunda (%70) ADA-1 düzeyinde artış belirlenirken bazılarında ise artışın olmaması muhtemelen hastalık süreç ve şiddetine bağlı olduğunu düşünülmektedir. Ayrıca bu sonuçlar yaş formdaki kedilerde hastalık şiddetinin ve yangısal cevabın kuru forma göre daha şiddetli geçtiğini göstermektedir. Buna ek olarak, yaş form FİP'li kedilerde serum ve peritoneal efüzyondaki ADA-1 düzeylerindeki artışlarla serumdaki artışların paralellik gösterdiği saptanmıştır. FİP'li kedilerde belirlenmiş olan ADA-1 düzeyindeki artışlar daha önce başka hastalıklarda rapor edildiği gibi aktive olmuş T-lenfosit ve monosit varlığını dolayısı ile aktive hücrel immun yanıtı göstermektedir (Atta ve ark., 2014; Niraula ve ark., 2018). Ayrıca ADA-1 düzeyi birçok hastalıkta doku ve organ hasarının bir göstergesi olarak kabul edilmekte olup bu nedenle FİP'li kedilerdeki ADA-1 düzeyindeki artışlar da gelişen doku veya organ hasarını işaret ediyor olabilir (Afrasiabian ve ark., 2013; Baba ve ark., 2008; Hankanga ve ark., 2007; Liao ve ark., 2012, Nagayasu ve ark., 2018; Niraula ve ark., 2018; Saghiri ve ark., 2012).

CRP ise pozitif bir akut faz protein olup akut faz yanıtı cevap olarak karaciğerde üretilmektedir. Kandaki düzeyleri yangının şiddetine bağlı olarak artmakta olup viral ve bakteriyel hastalıkların teşhisinde ve hastaların iyileşme süreçlerinin takibinde kullanılmaktadır. Albumin ise bilindiği gibi sadece karaciğerden sentezlenen ve akut faz yanıtta konsantrasyonu düşen negatif bir akut faz proteindir. Daha çok karaciğerin sentez fonksiyonlarının belirlenmesinde kullanılmaktadır. Akut faz yanıt dışında, kronik karaciğer ve böbrek hastalıklarında ve enteropatilerde kandaki konsantrasyonları düşmektedir (Büyükberber ve Sevinç, 2003; Gökce ve Bozukluhan, 2009; Kaneko, 1997; Kodama ve ark., 1999; Morley ve Kushner 1982; Santolaya ve ark.,1994). Yapılan çalışmalarda reumatoid artiritli hastalarda serum ve meningeitisli hastalarda ise serebrospinal sıvıda yüksek düzeyde ADA ve CRP düzeyleri belirlenmiş olup her iki parametrenin de yangısal sürecin belirlenmesinde, tedavinin takibinde ve pyojenik meningeitisin viral meningeitislerden ayırımında kullanılabileceği vurgulanmıştır (Bahatnagar ve ark., 2008; Belagavi ve Shalini, 2011; Nalesnik ve ark., 2011; Rani ve ark., 2006; Sridevi ve ark., 2018). Ayrıca başka bir çalışmada, tüperkülozlu hastalarda pleural sıvıda yüksek düzeyde

CRP ve ADA düzeyleri belirlenmiş olup bu artışlarla hastalığın şiddeti ve tedaviye cevap arasında mükemmel bir korelasyonun olduğu rapor edilmiştir (Büyükberber ve Sevinç, 2003; Gökce ve Bozukluhan, 2009; Kodama ve ark., 1999; Morley ve Kushner 1982; Santolaya ve ark.,1994). FİP'li kedilerde daha önce yapılan çalışmalarda 1 α -AGP ve SAA düzeylerinde artışlar belirlenmiştir (Addie ve ark., 2009; Aytuğ, 2008; Duthie ve ark., 1997). Mevcut bu çalışmada ise FİP'li kedilerin CRP düzeyleri sağlıklı kedilere göre daha yüksek (p<0,001) olarak belirlenmiş olup FİP'li kedilerin bazılarında artış (%65) bazılarında ise normal değerler (%35) saptanmıştır. FİP'li kedilerde en çok CRP artış yaş form FİP'li kedilerde (%80) belirlenmiştir. Bu çalışmada belirlenen ve yangısal bir belirteç olarak da kabul edilen ADA-1 düzeyindeki ve pozitif akut faz protein olan CRP'deki artışlar, buna karşın negatif akut faz protein olan albümin düzeylerinde düşüşler FİP'li kedilerde akut faz yanıtın oluştuğunu ortaya koymaktadır. FİP'li kedilerde muhtemelen gelişen akut faz yanıtına bağlı olarak karaciğerde CRP sentezi artmakta buna karşın negatif akut faz protein olan albüminin sentezi ise düşmektedir. Çalışmada ADA-1 ve CRP düzeyindeki artışlar incelendiğinde yaş formda olan kedilerde daha fazla sayıdaki hayvanda artışların olması FİP'in yaş form FİP'li kedilerde daha şiddetli yangısal cevaba neden olduğu ifade edilebilir. Hem kuru form hem de yaş formdaki kedilerde ADA-1 düzeyin artması ve yaş formdaki kedilerde ise serum ADA-1 ve CRP düzeylerindeki artışlar ile peritoneal efüzyonlardaki artışların pozitif korelasyon göstermesi, ADA-1 ve CRP'in FİP'li kedilerin teşhisinde diyagnostik öneme sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak çalışmada, FİP'in kedilerde bazı hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde değişimlere neden olduğu belirlenmiştir. Bu çalışma ile ilk defa FİP'li kedilerde serum ve peritoneal efüzyonlarda ADA-1 ve CRP düzeylerinde artışlar saptanmıştır. Bu artışlar aktive olan T-lenfosit ve monosit varlığını yani hücrel immun yanıtın aktive olduğunu göstermektedir. ADA-1 ve CRP düzeyindeki artışlar FİP'li kedilerde akut faz yanıtın geliştiğini, muhtemelen doku ve organ hasarının mevcut olduğunu göstermektedir. FİP'li kedilerin serum ve peritoneal efüzyonlarındaki ADA-1 ve CRP artışları yangının şiddetinin belirlenmesinde, doku ve organ hasarının saptanmasında, T-lenfosit kökenli hücrel

immun yanıtın durumunun ortaya çıkarılmasında kullanılabileceği düşünölmektedir. Ayrıca bu çalışmada elde edilen sonuçlar göstermiştir ki, FİP'li kedilerin bir kısmında analiz edilen parametrelerde değişimler olurken bir kısmında ise normal değerler elde edilmiştir. Bu nedenle FİP'li kedilerde, analiz edilen parametrelerde enfeksiyona bağlı olarak değişim olabileceği gibi, bu kedilerde normal değerlerinde elde edilebileceği daima göz önünde bulundurulmalıdır.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. FİP'li kedilerde granulositozis ve monositozis kaynaklı lökositosis, ayrıca lenfopeni ve aneminin gelişmektedir.
2. FİP'li kedilerde ise karaciğer enzimlerindeki artışlarla birlikte albümin düzeyindeki düşüşler, enfeksiyondan karaciğerinde etkilendiğini göstermektedir. Ayrıca globülin düzeyindeki artışla birlikte total protein düzeyinin artması buna karşın albümin/globülin oranlarının ise düşmesi kronik seyirli bu enfeksiyonda her iki kuru ve yaş formda da immunglobulin üretiminde artışın olduğunu göstermektedir.
3. FİP'li kedilerin serumlarında pozitif akut faz proteini olan CRP artarken negatif akut faz proteini olan albümin düşmüştür. Ayrıca yangı durumunda artan ADA-1 düzeyinde de artışlar saptanmıştır. Bu durum FİP'li kedilerde akut faz yanıtın oluştuğunu göstermektedir.
4. Çalışmada hem kuru form hem de yaş form FİP'li kedilerin serumlarında ADA-1 düzeylerindeki artışlar aktive olan T lenfosit ve monositin varlığını göstermektedir. Dolayısıyla ile FİP enfeksiyonunda T-lenfosit kaynaklı hücrel immun yanıt aktif durumdadır.
5. FİP'li kedilerde belirlenmiş olan ADA-1 düzeyindeki artışlar organ hasarlarının bir sonucu olarak da gelişmiş olabilir.
6. FİP'li kedilerde ADA-1 seviyesindeki artış ile CRP düzeylerindeki artış arasında pozitif bir korelasyonun varlığı belirlenmiştir.
7. Yaş formdaki kedilerin ADA ve CRP düzeylerinin kuru formdaki kedilerin ADA düzeylerinden yüksek olması ve yaş formda daha çok kedide artışların olması yaş form FİP'in kedilerde daha şiddetli seyrettiğini ve daha şiddetli yangısal cevaba neden olduğunu göstermektedir.
8. Yaş form FİP'li kedilerde saptanmış olan hem serum ve hem de peritoneal efüzyondaki ADA-1 ve CRP düzeylerindeki artışlar peritoneal efüzyonlarında bu parametreler yönünden diyagnostik öneminin olduğunu ortaya koymaktadır.
9. Bu çalışma ile ilk defa FİP'li kedilerde belirlenmiş olan ADA-1 ve CRP düzeylerindeki artışlar bu parametrelerin FİP'li kedilerde yangısal sürecin belirlenmesinde, organ hasarının saptanmasında ve T-lenfosit kökenli hücrel

immun yanıtın durumunun ortaya çıkarılmasında biyomarkır olarak kullanılabileceğini ifade edebiliriz.

10. Bununla birlikte ileri sürülen bu ifadeyi daha net ve daha güvenli bir zemine oturtabilmek için daha çok sayıda FİP'li kedilerde yapılacak olan ADA-1 ve CRP analizleri ile desteklenmelidir.



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, Duthie S1, Eckersall PD, Lawrence CE, Jarrett O (1997). Value of alpha 1-acid glycoprotein in the diagnosis of feline infectious perito *Vet Rec.* **141(12)**, 299-303.

Addie DD, Jarrett O (1992). A study of naturally occurring feline coronavirus infections in kittens. *Vet Rec.* **130**, 133-137.

Addie DD, Toth S, Herrewegh AA, Jarrett O (1996). Feline coronavirus in the intestinal contents of cats with feline infectious peritonitis. *Vet Rec.* **139**, 522-523.

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.

Addie, DD, Schaap, IA, Nicolson, L, Jarrett O (2003). Persistence and transmission of natural type I feline coronavirus infection. *J Gen Viro.* **84**, 2735-2744.

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.

Alazawy A, Arshad SS, Bejo MH, Omar AR, Tengku Ibrahim TA, Sharif S, Bande F, Awang-Isa K (2012). Ultrastructure of *Felis catus* whole fetus (Fcwf-4) cell culture following infection with feline coronavirus. *J Electron Microsc.* **60(4)**, 275-82.

Altug N, Yüksek N, Agaoglu ZT, Keleş I (2008). Determination of adenosine deaminase activity in cattle naturally infected with *Theileria annulata*. *Trop Anim Health Prod.* **40**, 449-456.

Antonioli L, Colucci R, La Motta C, Tuccori M, Awwad O, Da Settimo F, Blandizzi C, Fornai M. (2012). Adenosine deaminase in the modulation of immune system and its potential as a novel target for treatment of inflammatory disorders. *Curr Drug Targets.* **13(6)**, 842-62.

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

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.

Baganha MF, Pêgo A, Lima MA, Gaspar EV, Cordeiro AR (1990). Serum and pleural adenosine deaminase. Correlation with lymphocytic populations. *Chest*, **97(3)**, 605–610.

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

Bauer, B.S., Kerr, M.E., Sandmeyer, L.S. and Grahn, B.H. 2013. Positive immunostaining for feline infectious peritonitis (FIP) in a Sphinx cat with cutaneous lesions and bilateral panuveitis. *Vet. Ophthalmol.* **16**, 160-163.

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.

Belagavi AC, Shalini M (2011). Cerebrospinal fluid C reactive protein and adenosine deaminase in meningitis in adults. *J Assoc Physicians India.* **59**, 557-560.

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.

Benetka, V., Kübber -Heiss, A., Kolodziejek, J., Nowotny, N., Hofmann -Parisot, M., & Möstl, K. (2004). Prevalence of feline coronavirus types I and II in cats with

histopathologically verified feline infectious peritonitis. *Veterinary Microbiology*, **99** (1), 31–42.

Bhatnagar S, Beig FK, Malik A (2008). Adenosine deaminase and C-reactive protein in cerebrospinal fluid for differential diagnosis of tubercular meningitis in children. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, **23**(3), 299-301.

Büyükberber N ve Sevinç A (2003). İnfeksiyon ve Kanserde C-Reaktif Protein, *ARŞİV* (12), 149-156.

Calza L, Manfredi R, Verucchi G, Chiodo F. (2003). [SARS: a new emergency in the world health]. *Recenti Prog Med.* **94**, 284-294.

Canpolat F, Unver M, Eskiöglu F, Kösebalaban S, Durmazlar SP (2006). Serum and erythrocyte adenosine deaminase activities in patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol.* **45**(9), 1053-6.

Carlson KJ, Macintire DK (2006). Feline Infectious Peritonitis. *Emergency and Critical Care Medicine*, **18**(1), 1-11.

Chang HW, de Groot RJ, Egberink HF, Rottier PJ. (2010). Feline infectious peritonitis: insights into feline coronavirus pathobiogenesis and epidemiology based on genetic analysis of the viral 3c gene. *J Gen Virol.* **91**, 415-420.

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, LopesSTA, Monteiro SG, Leal MLR (2013b). 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.

Da Silva AS, França RT, Costa MM, Paim FC, Pimentel VC, Schmatz R, Jaques JA, Schetinger MR, Mazzanti CM, Tonin AA, Monteiro SG, Lopes ST (2013a). Adenosine levels in serum and adenosine deaminase activity in blood cells of dogs infected by *Rangelia vitalii*. *J Parasitol.* **99**(6), 1125-8.

De Groot-Mijnes, JDF, 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*, **79**, 1036-1044.

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

Dikensoy O, Namiduru M, Hocaoglu S, Ikidag B, Filiz A. (2002). Increased pleural fluid adenosine deaminase in brucellosis is difficult to differentiate from tuberculosis. *Respiration*, **69(6)**, 556-9.

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

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.

Erel O, Kocuyigit 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.

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

Fiscus SA, Teramoto YA. (1987). Antigenic comparison of feline coronavirus isolates: evidence for markedly different peplomer glycoproteins. *J Virol*. **61**, 2607-2613.

Foley, J.E., Lapointe, J.M., Koblik, P., Poland, A. and Pedersen, N.C. (1998). Diagnostic features of clinical neurologic feline infectious peritonitis. *J. Vet. Intern. Med.* **12**, 415-423.

Fouchier RA, Kuiken T, Schutten M, van Amerongen G, van Doornum GJ, van den Hoogen BG, Peiris M, Lim W, Stöhr K, Osterhaus AD (2003). Aetiology: Koch's postulates fulfilled for SARS virus. *Natura*, **15**, 423 (6937), 240.

Gorbalenya AE, Enjuanes L, Ziebuhr J, Snijder EJ. (2006). Nidovirales: evolving the largest RNA virus genome. *Virus Res*. **117**, 17-37.

Gökçe Hİ ve Bozukluhan K (2009). Çiftlik Hayvanlarında Önemli Akut Faz Proteinleri ve Bunların Veteriner Hekimlikte Alanındaki kullanımı. *Dicle Üniv Vet Fak Derg*, **1(1)**, 1-14.

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.

Guan Y, Zheng BJ, He YQ, Liu XL, Zhuang ZX, Cheung CL, Luo SW, Li PH, Zhang LJ (2003). Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science*, **302**, 276–278.

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.

Haskó G, Cronstein B (2013). Regulation of inflammation by adenosine. *Front Immunol*, **4(85)**, 1-8.

Hasko G, Kuhel DG, Nemeth ZH, Mabley JG, Stachlewitz RF, Virag L, Lohinai Z, Southan GJ, Salzman AL, Szabo C (2000). Inosine inhibits inflammatory cytokine production by a posttranscriptional mechanism and protects against endotoxin-induced shock. *J Immunol*. **164(2)**, 1013–1019.

Hasko G, Linden J, Cronstein B, Pacher P (2008). Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases. *Nat Rev Drug Discov*. **7(9)**,759–770.

Heeney JL, 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*. **64(5)**,1964-72.

Herrewegh AA, Mahler M, Hedrich HJ, Haagmans BL, Egberink HF, Horzinek MC, Rottier PJ, De Groot RJ (1997). Persistence and evolution of feline coronavirus in a closed cat-breeding colony. *Virology*, **234**, 349-363.

Hirschhorn R, Candotti F. (2006). *Immunodeficiency due to defects of purine metabolism*. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, editors. Primary Immunodeficiency Diseases. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 2006. pp. 169–196.

Holliday TA (1971). Clinical aspects of some encephalopathies of domestic cats. *Vet Clin North Am.* **1**, 367-378.

Horzinek MC, Lutz H, Pedersen NC. (1982). Antigenic relationships among homologous structural polypeptides of porcine, feline, and canine coronaviruses. *Infect Immun.* **37**, 1148-1155.

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

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.

Kim JW, Yang IA, Oh AE, Rhyoo YG, Jang YH (1988). C reactive protein, sialic acid and adenosine deaminase levels in serum and pleural fluid from patients with pleural effusion. *The Korean Journal of Internal Medicine*, **3(2)**, 122-127.

Kipar A, Kohler K, Leukert W, Reinacher M (2001). A comparison of lymphatic tissues from cats with spontaneous feline infectious peritonitis (FIP), cats with FIP virus infection but no FIP, and cats with no infection. *J Comp Pathol*, **125**, 182-191.

Kiss I, Poland AM, Pedersen NC (2004): Disease outcome and cytokine responses in cats immunized with an avirulent feline infectious peritonitis virus (FIPV)-UCD1 and challenge-exposed with virulent FIPV-U CD8. *J Feline Med Surg.* **6(2)**, 89-97.

Kodama J, Miyagi Y, Seki N, Tokumo K, Yoshinouchi M, Kobashi Y, Okuda H, Kudo T (1999): Serum C-reactive protein as a prognostic factor in patients with epithelial ovarian cancer. *Eur J Obstet Gyn.* **82**, 107.

Kohno K, Ohashi E, Sano O, Kusano H, Kunikata T, Arai N, Hanaya T, Kawata T, Nishimoto T, Fukuda S (2015). Anti-inflammatory effects of adenosine N1-oxide. *J Inflamm (Lond)*, **12(2)**, 1-16.

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.

Lapa FDR, Silva MDD, Cabrini DDA, Santos ARS (2012). Anti-inflammatory effects of purine nucleosides, adenosine and inosine, in a mouse model of pleurisy: evidence for the role of adenosine A2 receptors. *Purinergic Signalling, Epub*, **8(4)**, 693–704.

- Li C, Liu Q, Kong F, Guo D, Zhai J, Su M, Sun D (2019).** Circulation and genetic diversity of Feline coronavirus type I and II from clinically healthy and FIP-suspected cats in China. *Transbound Emerg Dis.* **66(2)**, 763-775.
- 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, Millet JK, Regan AD, Hamilton BS, Rinaldi VD, Duhamel GE, Whittaker GR. (2013).** Mutation in spike protein cleavage site and pathogenesis of feline coronavirus. *Emerg Infect Dis.* **19**, 1066-1073.
- Lim YX, Ng Ling Y, Tam JP, Liu DX (2016).** Human Coronaviruses: A Review of Virus–Host Interactions. *Diseases*, **4(26)**, 1-28.
- Lin CN, Su BL, Wang CH, Hsieh MW, Chueh TJ, Chueh LL (2009).** Genetic diversity and correlation with feline infectious peritonitis of feline coronavirus type I and II: a 5-year study in Taiwan. *Vet Microbiol.* **136**, 233-239.
- lkowska NZ, 'dzior-Czapula KP, Lewczuk B, Mikulska-Skupien E, Przybylska-Gornowicz B, 'skal 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.
- Lutz H, Gut M, Leutenegger CM, 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.
- 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, Muller C, Jenal K, Gonczi E, Borel N, Gunn-Moore D, Chalmers S, Li 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. *JFMS*, **6(2)**, 69-81.
- Mesquita, L.P., Hora, A.S., de Siqueira, A., Salvagni, F.A., Brandao, P.E. and Maiorka, P.C. (2016).** Glial response in the central nervous system of cats with feline infectious peritonitis. *J. Feline Med. Surg.* **18**, 1023-1030.
- Morley JJ, Kushner J (1982).** Serum C-reactive protein levels in disease. *Ann NY Acad Sci.* **389**, 406-418.

Murphy FA (1999). *Coronavirus*. Veterinary virology. 3rd ed. Academic Press, San Diego, ABD.

Murphy, FA (1994). Virus Taxonomy-an Update. *World Journal of Microbiology & Biotechnology* **10**, 2-3.

Nagayasu A, Kubo S, Nakano K, Nakayamada S, Iwata S, Miyagawa I, Fukuyo S, Saito K, Tanaka Y. (2018). IgG4-related Pleuritis with Elevated Adenosine Deaminase in Pleural Effusion. *Intern Med.* **57(15)**, 2251-2257.

Nalesnik M, Nolic JM, Jandric S (2011). Adenosine deaminase and C-reactive protein in diagnosing and monitoring of rheumatoid arthritis. *Med. Glas. (Zenica)*, **8(1)**, 163-168.

Niederwerder MC, Hesse RA (2018). Swine enteric coronavirus disease: A review of 4 years with porcine epidemic diarrhoea virus and porcine delta coronavirus in the United States and Canada. *Transbound Emerg Dis.* **65(3)**, 660-675.

Niraula A, Thapa S, Kunwar S, Lamsal M, Baral N, Maskey R (2018). Adenosine deaminase activity in type 2 diabetes mellitus: does it have any role? *BMC Endocrine Disorders*, **18**, 58, 1-5.

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

Paltrinieri S, Cammarata MP, Cammarata G, Comazzi S (1998). Some aspects of humoral and cellular immunity in naturally occurring feline infectious peritonitis. *Vet Immunol Immunopathol.* **65(2-4)**, 205-220.

Patiroğlu T, Akar H, Güngör HE, Ünal E, Santisteban I, Hershfield M , Karakukcu M (2016). Pürin Metabolizması Bozukluklarına Bağlı Ortaya Çıkan Ağır Kombine İmmün Yetmezlikler: Tek Merkez Deneyimi Asthma Allergy *Immunol.* **14**, 19-24.

Pedersen NC (1995). An overview of feline enteric coronavirus and infectious peritonitis virus infections. *Feline Practice*, **23(3)**, 7-19.

Pedersen NC (2009). A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963-2008. *J Feline Med Surg.* **11(4)**, 225-258.

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

Pedersen NC, Boyle JF, Floyd K (1981). Infection studies in kittens, using feline infectious peritonitis virus propagated in ceşll cultre, *Am Vet Res.* **42(3)**, 363-367.

Petersen HH, Nielsen JP, Heegaard PM (2004). Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Vet Res*, **35**, 163-187.

Poland AM, Vennema H, Foley JE, Pedersen NC (1996). Two related strains of feline infectious peritonitis virus isolated from immunocompromised cats infected with a feline enteric coronavirus. *J Clin Microbiol*, **34**, 3180–3184.

Pratelli A, Yesilbag K, Siniscalchi M, Yalçm E, Yilmaz 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.

Rani SH, Madhavi G, Srikanth BMV, Jharna P, Rao URK, Jyothy A (2006). Serum ADA and C-reactive Protein in Rheumatoid Arthritis. *Int J Hum Genet*, **6(3)**, 195-198.

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.

Rottier PJ, Nakamura K, Schellen P, Volders H, Haijema BJ (2005). Acquisition of macrophage tropism during the pathogenesis of feline infectious peritonitis is determined by mutations in the feline coronavirus spike protein. *J Virol.* **79**, 14122-14130.

Saghiri R, Ghashghai N, Movaseghi S, Poursharifi P, Jalilfar S, Bidhendi MA, Ghazizadeh L, Ebrahimi-Rad M (2012). Serum adenosine deaminase activity in patients with systemic lupus erythematosus: a study based on ADA1 and ADA2 isoenzymes pattern. *Rheumatol Int.* **32(6)**, 1633–8.

Saif LJ (2004). Animal coronavirus vaccines: lessons for SARS. *Dev Biol (Basel).* **119**, 129-40.

Santolaya ME, Cofre J, Beresi V (1994). C-reactive protein: a valuable aid for the management of febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Diseases*, **18**, 589.

Sauer AV, Aiuti A.(2009). New insights into the pathogenesis of adenosine deaminase-severe combined immunodeficiency and progress in gene therapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* **9(6)**, 496–502.

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.

Sharif S, Arshad SS, Hair-Bejo M, Omar AR., Zeenathul NA, Fong LS, Isa MK (2010). Descriptive distribution and phylogenetic analysis of feline infectious peritonitis virus isolates of Malaysia. *Acta Vet. Scand.* **52(1)**, 1-7.

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.

Slauson DO, Finn JP (1972). Meningoencephalitis and panophthalmitis in feline infectious peritonitis. *J Am Vet Med Assoc* **160**, 729-734.

Spicuzza L, Di Maria G, Polosa R (2006) Adenosine in the airways: implications and applications. *Eur J Pharmacol.* **533(1–3)**, 77–88.

Sridevi V, Chandrakanth, Vinit A (2018). Evaluation of Adenosine deaminase, Serum C-reactive protein and alkaline phosphatase activity in Rheumatoid Arthritis patients in Shivamogga district, South India. *International Journal of Clinical Biochemistry and Research*, **5(1)**, 138-142.

Stavrinides J, Guttman DS (2004). Mosaic Evolution of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *J Virol.* **78(1)**, 76-82.

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)**, 775-781.

Tasker S (2018). Diagnosis of feline infectious peritonitis: Update on evidence supporting available tests. *J. Feline Med. Surg.* **20**, 228-243.

Tekelioglu 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)**, 41-47.

Thiel V (2007). *Coronaviruses.* Molecular and cellular biology. Caister Academic Press, Norfolk, UK.

Uruç N (2005). *Nazal polipozisli hastalarda kortikosteroid tedavisi öncesi ve sonrası serum adenozin deaminaze düzeyleri.* Erciyes Üniversitesi / Tıp Fakültesi / Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık tezi.

Vennema H, de Groot RJ, Harbour DA, Dalderup M, Gruffydd-Jones T, Horzinek MC, Spaan WJ (1990). Early death after feline infectious peritonitis virus challenge due to recombinant vaccinia virus immunization. *J Virol.* **64(3)**, 1407-1409.

Vennema H, Poland A, Foley J, Pedersen NC (1998). Feline infectious peritonitis viruses arise by mutation from endemic feline enteric coronaviruses. *Virology*, **243(1)**, 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.

Vogel L, Van Der Lubben M, Te Lintelo EG, Bekker CP, Geerts T, Schuijff L S, Grinwis GC, Egberink HF, Rottier PJ (2010). Pathogenic characteristics of persistent feline enteric coronavirus infection in cats. *Vet Res*, **41(5)**, 71.

Whitmore KV, Gaspar HB (2016):Adenosine Deaminase Deficiency-More Than Just an Immunodeficiency. *Front Immunol.* **16(7)**, 314.

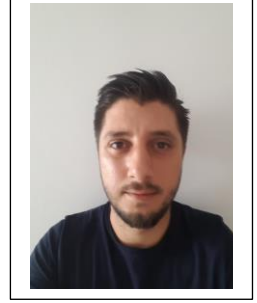
Worthing K, Wigney D, Dhand N, Fawcett QA, McDonagh P, Malik KR, Norris J (2012). Risk factors for feline infectious peritonitis in Australian cats. *J. Feline Med. Surg.* **14**, 405–412.

Yeşilbağ K, Yılmaz Z, Pratelli A (2018). Canine Coronavirus Infection in Turkish Dog Population. *J. veterinary Medicine Series B*, **51(7)**, 353-355.

Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA (2012). Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med.* **367**, 1814-1820.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Mehmet Akif KAHRAMAN
Doğum Yeri ve Yılı : Gazipaşa / ANTALYA 1986
Medeni Hali : Evli
Yabancı Dili : İngilizce
Uyruğu : T.C
Telefon No : 05333936808
Elektronik Posta : info@ametistveterinerlik.com
İletişim Adresi : Zerdalilik mh. B.Onat cd. Alpak Apt 82/c



Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl): Üniversite 2004 - 2009
Lisans: Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl (Mesleki Deneyim):

1. Ametist Veteriner Kliniği 2010