



**AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YL-2025-0036**

**FELİNE CORONAVİRÜS İLE ENFEKTE KEDİLERDE
KOBALAMİN VE FOLAT SEVİYELERİNİN
BELİRLENMESİ**

**Ceren ÇETİNEL
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Songül ERDOĞAN**

AYDIN - 2025

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YL-2025-0036

FELİNE CORONAVİRÜS İLE ENFEKTE KEDİLERDE
KOBALAMİN VE FOLAT SEVİYELERİNİN
BELİRLENMESİ

CEREN ÇETİNEL
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman
Doç. Dr. Songül ERDOĞAN

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-24027 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2025

KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veterinerlik İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Ceren ÇETİNEL tarafından hazırlanan “Feline Coronavirüs ile Enfekte Kedilerde Kobalamin ve Folat Seviyelerinin Belirlenmesi” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 18/06/2025

Üye (T.D.)	: Doç. Dr. Songül ERDOĞAN	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Üye	: Prof. Dr. Serdar PAŞA	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Üye	: Prof. Dr. Mehmet GÜLTEKİN	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Üye	: Prof. Dr. Buğrahan Bekir YAĞCI	Kırıkkale Üniversitesi
Üye	: Doç. Dr. Lora KOENHEMSİ	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün tarih ve sayılı oturumunda alınan nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Süleyman AYPAK

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, meslek hayatıma akademik bakış açısı kazandıran, bu süreç içerisinde ilgisini ve desteğini benden esirgemeyen ve meslek hayatım boyunca örnek alacağım değerli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Songül ERDOĞAN'a,

Lisans ve yüksek lisans sürecinde katkıları ve desteklerinden dolayı değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Kerem URAL'a, Sayın Prof. Dr. Serdar PAŞA'ya, Sayın Prof. Dr. Mehmet GÜLTEKİN'e ve Sayın Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN'a,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, yüksek lisans sürecimde hep yanımda olan ve tanımaktan çok mutlu olduğum arkadaşlarım Vet. Hek. Cansu BALIKÇI, Vet. Hek. İlayda TENDAR, Vet. Hek. Demet DERYA, Vet. Hek. Ahmet TURGUT, Vet. Hek. Özge METİN Vet. Hek. Halil Emre CENGİZ, Vet. Hek. Sevgi AKSOY, Vet. Hek. Gizem AKBULUT, Vet. Hek. Sinem Nur YAKIN, Vet. Hek. Alper SUNGUR, Vet. Hek. Umut Coşkun'a ve tüm yüksek lisans ve doktora öğrencisi meslektaşlarıma,

Bugüne kadar tüm eğitim hayatım boyunca yanımda olan ve beni destekleyen, başta kıymetli annem Gülay ÇETİNEL ve babam Cemal ÇETİNEL olmak üzere değerli aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
RESİMLER DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
ÖZET.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Etiyolojisi.....	3
2.2. Epidemiyolojisi.....	3
2.3. Risk Faktörleri.....	4
2.4. Patofizyolojisi.....	7
2.5. Klinik Bulgular.....	9
2.5.1. Genel Klinik Bulgular.....	9
2.5.2. Gastrointestinal Sistem Bulguları.....	11
2.5.3. Nörolojik Bulgular.....	12
2.6. Tanı.....	13
2.6.1. Eşkal ve Anamnez.....	13
2.6.2. Hematolojik ve Biyokimyasal Değişimler.....	13
2.6.3. Efüzyon Analizi.....	16

2.6.4. Histopatoloji.....	17
2.6.5. Viral Nükleotid ve Antijen Tayini.....	18
2.7. B12 Vitamini.....	23
2.8. Folat.....	24
2.9. Kobalamin-Folat ve Coronavirüs İlişkisi.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Gereç.....	26
3.1.1. Kullanılan Malzemeler.....	26
3.1.2. Hayvan Materyali ve Gruplandırma.....	26
3.2.Yöntem.....	26
3.2.1. Örnekleme İşlemleri.....	26
3.2.2. FCoV'un Belirlenmesi.....	27
3.2.3. Tam Kan ve Tam Biyokimya Analizi.....	28
3.2.4. SAA Analizleri.....	29
3.2.5. Serum Kobalamim ve Folat Düzeylerinin Belirlenmesi.....	29
3.2.6. Etik Onam.....	30
3.2.7. İstatistiksel Analizler.....	30
4. BULGULAR.....	31
4.1. Hayvanların Yaş, Cinsiyet ve Irk Dağılımları.....	31
4.2. Fiziksel Muayene Bulguları ve Klinik Bulgular.....	31
4.3. Tam Kan ve Tam Biyokimya Verileri.....	34
4.4. Serum Kobalamin ve Folat Düzeyleri.....	35
4.5. Serum A/G, SAA düzeyleri	36
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	44
KAYNAKLAR.....	45

EKLER.....	68
Ek 1 (ADÜ-HADYEK).....	68
BİLİMSEL ETİK BEYANI.....	69
ÖZ GEÇMİŞ.....	70

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A/G	: Albümin/globülin oranı
ACE2	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2
AGP	: α 1-asit glikoprotein
ALB	: Albümin
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat transferaz
BAS	: Bazofil
BUN	: Kan üre nitrojen
CCoV	: Canine koronavirüs
CRE	: Kreatinin
EOS	: Eozinofil
fAPN	: Feline aminopeptidaz N
FCoV	: Feline koronavirüs
FECov	: Feline enterik koronavirüs
FeLV	: Feline lösemi virüs
FIP	: Feline enfeksiyöz peritonitis
FIPV	: Feline enfeksiyöz peritonit virüs
FIV	: Feline immünyetmezlik virüs
FNA	: İnce iğne aspirasyonu
GLU	: Glukoz
HCT	: Hematokrit
Hcy	: Homosistein

HGB	: Hemoglobin
ICC	: İmmünohistokimya
IF	: İntrinsik faktör
IHC	: İmmünohistokimya
LYM	: Lenfosit
MCH	: Ortalama eritrosit hemoglobini
MCHC	: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
MLN	: Mezenterik lenf nodülü
MON	: Monosit
MPV	: Ortalama trombosit hacmi
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NEU	: Nötrofil
PCT	: Trombosit platekriti
PDW	: Trombosit dağılım genişliği
PHOS	: Fosfor
PLT	: Trombosit
PRCoV	: Porcine respiratory coronavirüs
RBC	: Eritrosit
RDW	: Eritrosit dağılım genişliği
SAA	: Serum amiloid A
SARS-CoV-2	: Şiddetli akut solunum sendromu coronavirüs 2
SIRS	: Sistemik enflamatuvar yanıt sendromu
TBIL	: Total bilirubin
TCB	: Tru-cut biyopsi
TGEV	: Transmissible gastroenterit virüs

TNF- α : Tümör nekroz faktörü alfa

TP : Total protein

WBC : Total lökosit

α : Alfa

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1.	Efüziv FIP’li kedide karın boşluğunda sıvı birikimi.....	10
Resim 2.	Numune analizi için toplanan FIP'e bağlı abdominal efüzyon.....	17
Resim 3.	Analizlerde kullanılan A) Hemogram cihazı B) Biyokimya Cihazı.....	28

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	FCoV'ün patofizyolojisi.....	9
Şekil 2.	İş akış şeması.....	27

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	FIP gelişimini etkileyen risk faktörleri.....	6
Tablo 2.	FIP ile ilişkili klinik bulgular.....	12
Tablo 3.	FIP için rutin tanı testleri.....	20
Tablo 4.	FIP tanısı için FCoV'un direkt ve indirekt tespiti için yöntemler.....	21
Tablo 5.	FCoV ile enfekte kedilerin tanımlayıcı özelliklerinin sağlıklı kedilerle karşılaştırılması	31
Tablo 6.	FCoV ile enfekte kedilerde fiziksel muayene bulguları.....	32
Tablo 7.	FCoV ile enfekte kedilerde klinik bulgular.....	32
Tablo 8.	FCoV ile enfekte kedilerde hematolojik bulgular.....	34
Tablo 9.	FCoV ile enfekte kedilerde rutin biyokimyasal bulgular.....	35
Tablo 10.	FCoV ile enfekte kedilerde serum kobalamin ve folat düzeyleri.....	35
Tablo 11.	FCoV ile enfekte kedilerde A/G, SAA düzeyleri.....	36

ÖZET

FELİNE CORONAVİRÜS İLE ENFEKTE KEDİLERDE KOBALAMİN VE FOLAT SEVİYELERİNİN BELİRLENMESİ

Çetinel C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik İç Hastalıkları Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2025.

Amaç: Kedi ve köpeklerde kobalamin ve folat değişimleri daha çok bağırsak emilim ve geçirgenliğinden doğan yetmezliklerle ilişkilendirilmektedir. Hastalıklara göre her iki parametrenin artma ve azalma durumları değişkenlik göstermektedir. Feline enterik coronavirus (FECV) ile enfekte kedilerde görülen ishal ile koenfeksiyon dikkate alındığında ve beraberinde mutajenik form olan feline infeksiyöz peritonitis (FIP)'in vaskulopati ile seyreden değişimi kedilerde intestinal geçirgenliğin artışı ve bu intestinal biyobelirteçlerin azalmasına neden olabilir. Bu tez çalışması ile FCoV ile enfekte kedilerde serum folat ve kobalamin seviyelerinin belirlenmesi hedeflenmektedir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma kapsamında 22 FCoV ile enfekte ve 10 sağlıklı olmak üzere toplam 32 kedi dahil edildi. Kedilerde kobalamin, folat ve serum amiloid A (SAA) düzeyleri ELISA metoduyla belirlendi.

Bulgular: FCoV ile enfekte kedilerde mukoza rengindeki değişim, iştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı ve anemi bulgularının anlamlı klinik bulgulardan olduğu görüldü ($p<0,001$). Enfekte kedilerde hematolojik parametrelerden nötrofili ($p=0,005$), non-rejeneratif normositik normokromik anemi ($p=0,010$) ve hafif düzeyde trombosit sayılarında azalma ($p=0,025$) ile önemli değişimler saptanırken biyokimyasal parametrelerden yalnızca albümin değerindeki azalma sağlıklılara kıyasla anlamlı ($p=0,014$) bulundu. Diğer taraftan enfekte kedilerde B12 ve kobalamin düzeylerinde hafif bir artış görülmesine rağmen bu parametrelerin sağlıklılarla benzer düzeyde olduğu tespit edildi ($p>0,05$).

Sonuç: FCoV ile enfekte olduğu belirlenen kedilerde serum folat ve kobalamin seviyelerinin değişmediği bulundu.

Anahtar kelimeler: Albümin/globülin oranı, Biyobelirteç, FCoV, FIP, Serum amiloid A.

ABSTRACT

COBALAMIN AND FOLATE LEVELS IN CATS WITH FELINE CORONAVIRUS

Çetinel C. Aydın Adnan Menderes University, Health Science Institutes Internal Medicine Program, Master of Science Thesis, Aydın, 2025.

Objective: In cats and dogs, changes in cobalamin and folate levels are primarily associated with deficiencies resulting from impaired intestinal absorption and increased permeability. The levels of both parameters may vary depending on the underlying disease, showing either an increase or decrease. Considering the diarrhea observed in cats infected with feline enteric coronavirus (FECoV) and the potential for co-infection, along with the progression of the mutagenic form feline infectious peritonitis (FIP) which is characterized by vasculopathy, an increase in intestinal permeability may occur, potentially leading to a decrease in these intestinal biomarkers. This thesis aims to determine serum folate and cobalamin levels in cats infected with FECoV.

Material and Methods: A total of 32 cats were included in the study, comprising 22 cats infected with FECoV and 10 healthy controls. In these cats, levels of cobalamin, folate and serum amyloid A (SAA) were measured using the ELISA method.

Results: Changes in mucous membrane color, anorexia, lethargy, weight loss, and signs of anemia were identified as significant clinical findings in cats infected with FECoV ($p<0,001$). Significant alterations among the hematological parameters, neutrophilia ($p=0,005$), non-regenerative normocytic normochromic anemia ($p=0,010$), and a mild decrease in platelet count ($p=0,025$) were detected. Regarding biochemical parameters, only the reduction in albumin levels was found to be significant when compared to the healthy cats ($p=0,014$). On the other hand, although a slight increase was observed in B12 and cobalamin levels in infected cats, these parameters were found to be similar to those of healthy individuals ($p>0,05$).

Conclusion: It was found that serum folate and cobalamin levels did not change in cats identified as being infected with FECoV.

Keywords: Albumin/globulin ratio, Biomarker, FECoV, FIP, Serum amyloid A.

1. GİRİŞ

Feline koronavirüsler (FCoV'ler), Felidae familyasına ait evcil ve vahşi kedilerde dünya çapında enfeksiyonlara neden olmaktadır (Stout ve diğerleri, 2021; Tekes ve Thiel, 2016). Patojenitelerine göre FCoV'ler, genellikle feline enterik koronavirüs (FECoV) ve feline enfeksiyöz peritonit virüsü (FIPV) olarak adlandırılan iki biyotipe ayrılır. FIPV, pleural ve abdominal boşluklarda sıvı birikimine neden olarak yüksek bir ölüm oranına yol açarken, FECoV kedilerde yalnızca hafif ishal yapar. FIPV'nin, FECoV'deki mutasyonlar sonucunda ortaya çıktığı yaygın olarak kabul edilmektedir (Gao ve diğerleri, 2023).

Efüzyon varsa sitoloji, biyokimya ve FCoV antijeni veya FCoV RNA analizi için efüzyon örnekleme, feline enfeksiyöz peritonitis (FIP) tanısı için en yararlı tanısal adımdır. Eğer efüzyon yoksa sitoloji için etkilenen organlardan alınan ince iğne aspirasyonları (FNA'lar) ve FCoV RNA analizi faydalıdır (Thayer ve diğerleri, 2022). Ancak kesin tanı genellikle etkilenen dokularda tutarlı histopatolojik değişiklikler ve pozitif FCoV antijen immünboyaması ile konulur (Felten ve Hartmann, 2019). Eğer antivirallerle tipik olarak GS-441524 nükleosid analoguyla hızlı tedavi yapılmazsa, FIP kısa hayatta kalma süresiyle çok kötü bir prognoza sahiptir (Ritz ve diğerleri, 2007; Tsai ve diğerleri, 2011). İyileştirici antiviral tedavilerin son zamanlardaki gelişimi ve bulunabilirliği (Katayama ve Uemura, 2021; Krentz ve diğerleri, 2021; Pedersen ve diğerleri, 2019; Green ve diğerleri, 2023), bu tedaviler genellikle pahalı olmasına ve tüm ülkelerde yasal olarak mevcut olmamasına rağmen, FIP'e yaklaşım ve sonuçlarında devrim yaratmıştır.

Vitaminlerin etkileri bağışıklık sistemini güçlendirmenin ötesine geçmekte olup viral hastalıkların semptomlarını da hafifletebilir (Djordjevic ve diğerleri, 2022). B12 vitamini ve folat, temel biyolojik süreçlerde önemli roller oynamaktadır. B12 vitamini, büyüme faktörleri, sitokinler ve anti-inflamatuar özelliklere sahip diğer substratları modüle ederek inflamasyonu inhibe etmesi yoluyla bağışıklık sisteminin düzenlenmesine ve antiviral aktiviteye katkıda bulunur (Batista ve diğerleri, 2022). Folik asit (B9 vitamini) ise furini inhibe ederek virüsün hücreye girişini engeller; bu, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörünün hücre yüzeyindeki SARS-CoV-2 diken proteini ile bağlanmasını önlemesi sonucunda gerçekleşir (Shakoor ve diğerleri, 2021). Folat ve B12 vitamini eksikliği durumlarında hem hücresel hem de humoral bağışıklık etkilenmektedir (Mikkelsen ve Apostolopoulos, 2019). Genel olarak,

folat veya B12 eksikliği, bir kükürt amino asidi olan homosistein (Hcy) seviyelerinin artmasına yol açar. Yüksek seviyelerde homosistein, vasküler endotel üzerinde zararlı etkiler gösterirken, immün-kompetan hücrelerde eksitotoksik etkilere neden olmaktadır (Boldyrev ve diğerleri, 2013; Meertens ve diğerleri, 2007). Ayrıca, serumdaki inflamatuvar proteinlerin ve diğer sitokinlerin seviyelerini artırmaktadır (Li ve diğerleri, 2015; Borowska ve diğerleri, 2021).

Serum kobalamin ve folat düzeyleri, kediler ve köpeklerde sıklıkla labaratuvar testlerinin bir parçası olarak ölçülmektedir. Bu parametreler genellikle bağırsak hastalıklarının, ince bağırsak disbiyozisinin veya ekzokrin pankreas yetersizliğinin teşhisinde kullanılmaktadır (Berghoff, 2011).

Diğer taraftan FCoV ile aynı ailede yer alan ve kedilerle benzer şekilde insanlarda ölümcül seyir gösteren SARS-COV-2 ile enfekte insanlarda mortalite belirteci olarak ele alınmıştır (Ulloque-Badaracco ve diğerleri, 2024).

Bu tez çalışmasında, coronavirüs ile enfekte kedilerdeki kobalamin ve folat değişimlerinin araştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Etiyolojisi

Feline coronavirus (FCoV) (Owens ve diğerleri, 2012) büyük, pleomorfik küresel, zarflı bir virüstür ve Nidovirales takımının Coronaviridae ailesinde, Coronavirinae alt ailesinde bulunmaktadır. Enterite neden olan canine coronavirus (CCoV), transmissible gastroenterit virüsü (TGEV) ve porcine respiratory coronavirus (PRCoV) de içeren Alphacoronavirus cinsinin Alphacoronavirus 1 türüne aittirler (De Groot ve diğerleri, 2012; Jaimes ve diğerleri, 2020). Yeni ortaya çıkan şiddetli akut solunum sendromu coronavirus 2 (SARS-CoV-2), FCoV'den çok farklıdır ve farklı bir cinse aittir: Betacoronavirus cinsi (Haake ve diğerleri, 2020).

FCOV'ler, esas olarak enterik epitel hücrelerinde çoğalan feline enterik coronavirus (FECOV) ve monositlerde veya makrofajlarda etkili sistemik çoğalma ile çoğunlukla ölümcül bir enfeksiyona neden olan feline enfeksiyöz peritonit virüs (FIPV) olarak adlandırılan iki patotipe (Gao ve diğerleri, 2023; Poland, 1996) ayrılır (Barker ve Tasker, 2020; Gao ve diğerleri, 2023). Her patotipte hem tip I hem de II mevcut olabilir (Gao ve diğerleri, 2023). Bununla birlikte, sistemik olarak çoğalabilen sadece FIPV'ler değildir, çünkü FECOV'lerin de sağlıklı kedilerde ve FIP'li kedilerde sistemik olarak çoğaldığı gösterilmiştir (Fish ve diğerleri, 2018; Meli ve diğerleri, 2004).

FCoV virülans genetik değişiminde rol oynayan genler hala bilinmemekle birlikte, spike geni ve aksesuar genler 3c ve 7b dahil olmak üzere, farklı genlerdeki mutasyonların daha az virülan (öncelikle intestinal) FCoV'un virülan (öncelikle sistemik) FIP ile ilişkili FCoV'e geçişiyle ilişkili olduğu varsayılmıştır.

2.2. Epidemiyolojisi

İzole kedi popülasyonlarının bulunduğu birkaç ada (örneğin, Falkland Adaları) (Addie ve diğerleri, 2012; Horzinek ve Osterhaus, 1979) haricinde, FCoV enfeksiyonu dünya çapında

rapor edilmiştir. FCoV ve dolayısıyla FIP, özellikle kalabalık ortamlarda yaygındır (Felten ve diğerleri, 2020; Sharif ve diğerleri, 2009) ve bireysel olarak barındırılan, başıboş veya yabani kedilerde daha az yaygındır (Addie ve Jarrett, 1992; Herrewegh ve diğerleri, 1995a; Kokkinaki ve diğerleri, 2023). Çok değişkenli analizin kullanıldığı bir çalışmada (Kokkinaki ve diğerleri, 2023), sahiplenilen sokak kedilerinin FCoV antikor-pozitif olma olasılığı, diğer kedilerle temas eden kedilerde olduğu gibi daha yüksekti. Vahşi kedigiller de özellikle de hayvanat bahçelerindekiler FCoV ile enfekte olabilmektedir (Kennedy ve diğerleri, 2002). FCoV ile enfekte çitılar bile FIP geliştirmeye yatkındır (Evermann ve diğerleri, 1988).

FCoV oldukça bulaşıcıdır ve mevcut olduğu evlerde maruziyeti gösteren serum FCoV antikorlarının prevalansı genellikle yüksektir. Birleşik Krallık barınaklarında 60 günden fazla kalan kedilerin FCoV antikorlarına sahip olma olasılığı, barınağa giriş günündeki aynı popülasyona göre beş kat daha fazlaydı (Cave ve diğerleri, 2004). Bu durum, barınaklarda bulaşmanın ve maruz kalmanın artmasından kaynaklanıyor olabilir ancak barınağa kabul edilme stresi de FCoV antikor prevalansının artmasında rol oynuyor olabilir.

Çok değişkenli analizin kullanıldığı İtalya’da yapılan bir çalışmada (Spada ve diğerleri, 2022), domestic shorthair kedilerin FCoV antikor-pozitif olma olasılığı, bazı safkan ırklara kıyasla daha düşük bildirilmiştir. Japonya’da 17.392 kedi kapsayan bir çalışmada, FCoV antikor prevalansı safkan kedilerde %67, safkan olmayanlarda ise %31 olarak bulunmuştur (Taharaguchi ve diğerleri, 2012). Japonya’daki bu çalışmada safkan kediler arasında Amerikan shorthair, Himalaya, Oryantal, İran ve Siyam ırkları düşük antikor prevalansı gösterirken, American curl, Maine coon, Norveç Orman kedisi, Ragdoll ve Scottish fold ırkları yüksek antikor prevalansına sahiptir (Taharaguchi ve diğerleri, 2012).

Almanya’da kediler üzerinde yapılan bir çalışmada (Felten ve diğerleri, 2023), Persian ırkı sürekli yüksek FCoV saçılımı (yani dışkıda FCoV RNA tespiti) ile ilişkilendirilirken, Birman ve Norveç Orman ırklarının FCoV saçıcı olmayan ırklar olma olasılığı daha yüksektir. Bu sonuçların genetik duyarlılık veya dirençten mi kaynaklandığı, yoksa bu ırkların hanelerindeki yetiştiricilik faktörleriyle mi ilgili olduğu bilinmemektedir.

2.3. Risk Faktörleri

FIP’in gelişimiyle ilgili olarak bir kedinin eşkali ve geçmişiyle ilişkili çeşitli risk faktörleri Tablo 1’de listelenmiştir. FIP safkan kedileri (Coggins ve diğerleri, 2023; Pesteanu-Somogyi

ve diğerleri, 2006) ve iki yaşın altındakileri (Norris ve diğerleri, 2005; Riemer ve diğerleri, 2016; Rohrbach ve diğerleri, 2001; Yin ve diğerleri, 2021) daha çok etkilemektedir. Bazı çalışmalarda, bir yaşından küçük kediler özellikle temsil edilmiştir (Soma ve diğerleri, 2013; Tsai ve diğerleri, 2011; Worthing ve diğerleri, 2012; Yin ve diğerleri, 2021). Almanya'da yapılan bir çalışmada, FIP tanısı konulan 222 kedinin %39'unun 1 yaşın altında olduğu ve 1 yaşından sonraki yaş gruplarında, 7 ila 11 yaş arası hariç, FIP'li kedilerin yaşlarının eşit dağıldığı ancak 7–11 yaş grubunda hastalığın görülme sıklığının diğer yaş gruplarının yaklaşık yarısı kadar olduğu belirlenmiştir. (Riemer ve diğerleri, 2016).

Bazı araştırmalarda erkek kedilerde dişilere göre FIP'e yatkınlık olduğu belirtilirken (Benetka ve diğerleri, 2004; Riemer ve diğerleri, 2016; Rohrbach ve diğerleri, 2001), cinsiyet yatkınlığının bulunamadığı çalışmalarda söz konusudur (Pedersen 1976a, 2014). Diğer taraftan bir çalışmada da kısırlaştırmanın FIP ile ilişkili risk faktörleri arasında yer aldığı bildirilmiştir (Yin ve diğerleri, 2021).

Çok kedili ortamlarda, FCoV ile enfekte olan kedilerin %12'ye varan bir kısmı FIP geliştirebilir ve çok kedili bir ortamdan gelmek önemli bir risk faktörü olarak kabul edilir (Addie ve diğerleri, 1995). Çok kedili evlerde yapılan bir çalışmada (Foley ve diğerleri, 1997), evdeki kedi sayısının FIP gelişimiyle ilişkili olmadığı, ancak FCoV saçılımı gösteren kedi sayısının yanı sıra kronik olarak FCoV saçan kedilerin oranının FIP ile ilişkili olduğu görülmüştür. Nadiren, birkaç yavrunun hepsinde FIP geliştiğine dair raporlar vardır, bu da muhtemelen bu kardeşlerde genetik bir yatkınlık olduğunu düşündürmektedir (Krentz ve diğerleri, 2022).

Kedi bakım tesisleri, barınaklar ve konaklama yerlerinde FIP enfeksiyonunun en önemli başlatıcıları, kedi retrovirüs enfeksiyonlarıdır (Hakan ve Serkan, 2019). FeLV ve FIV enfeksiyonları, hastalığın evresine bağlı olarak çok çeşitli klinik belirtilere neden olabilir (Little ve diğerleri, 2020; Rungsuriyawiboon ve diğerleri, 2022). Latent FeLV enfeksiyonunun en yaygın sonuçları immünosupresyon, kemik iliği baskılanması ve tümör oluşumu (lenfoma) iken, FIV edinilmiş immün yetmezliğe ve fırsatçı enfeksiyonlara karşı artan bir riske yol açabilir (Macieira ve diğerleri, 2008; Meepoo ve diğerleri, 2022). Ayrıca, retrovirüslerin varlığı FIP gelişme riskini artırabilir (Tasker, 2018).

Tablo 1. FIP gelişimini etkileyen risk faktörleri (2022 AAFP/EveryCat Feline Infectious Peritonitis Diagnosis Guidelines)’dan uyarlanmıştır.

Risk faktörü	Örnekler/yorumlar
Arka plan	• Yüksek FCoV yüküne sahip ortamdan
Köken	• Aynı aile soyunda teşhis edilen FIP • İmmünsüpresif tedavi • Barınaktan veya kurtarma merkezinden sahiplenme • Son zamanlarda stresli olay -Cerrahi (kısırlaştırma veya diğer) -Aşılama -Gastrointestinal hastalık -Üst solunum yolu hastalığı -Seyahat -Yeni hane halkı üyesi (örneğin, yeni bebek veya evcil hayvan), ev taşıma
Eşkal	• FCoV’e maruz kalma yaşı (daha az öldürücü biyotip) :<2 yaşında • Cinsiyet kısırlaşmamış (erkek) kediler • Cins: bazı safkan kediler (Bengal, Birman)
Sağlık durumu	• Koenfeksiyon (örneğin, FIV, FELV), veya eşzamanlı hastalık • İmmünsüpresyon
Barınma koşulları	• Çok kedili ev • Yeni kedilerle sık sık tanışma • Çok kedili ortamlarda değişken kalış süreleri • Farklı yaş gruplarının kaynaşması • Aşırı kalabalık (>5 kedi)

2.4. Patofizyolojisi

FCoV enfeksiyonunun ana bulaşma yolu fekal-oraldır. Yutmayı takiben, virüs ilk olarak ince bağırsak villuslarının epitel hücrelerine girer ve çoğalır (Pedersen ve diğerleri, 1981). Tip II FCoV, bağırsak villuslarında ve monositlerde bulunan feline aminopeptidaz N (fAPN)'i kullanırken (Tekes ve diğerleri, 2010; Tusell ve diğerleri, 2007) tip I FCoV için reseptör bilinmemektedir (Dye ve diğerleri, 2007; Tekes ve diğerleri, 2010).

FCoV enfeksiyondan iki gün sonra dışkıda saçılmaya başlar (Kipar ve diğerleri, 2010; Meli ve diğerleri, 2004; Stoddart ve diğerleri, 1988). Bu enfeksiyon genellikle klinik belirtilerle birlikte görülmez ancak bazen enterit (Addie ve diğerleri, 1992, 2001; Pedersen ve diğerleri, 1981; Sabshin ve diğerleri, 2012) ve/veya üst solunum yolu belirtileri (Addie ve Jarrett, 1990) eşlik edebilir. Nadiren, çok şiddetli, hatta ölümcül koronavirüs enteriti bildirilmiştir (Kipar ve diğerleri, 1998).

FCoV ile enfekte kedilerin sadece küçük bir kısmı FIP geliştirmeye devam eder (Addie ve diğerleri, 1995; Kipar ve diğerleri, 2005; Pedersen, 1987). Enfeksiyondan iki hafta sonra virüs kolonda bulunur (Kipar ve diğerleri, 2010). Klinik bulguları olmayan persiste enfekte taşıyıcı kedilerde ileum ve özellikle kolon başlıca kalıcı viral replikasyon bölgeleridir (Herrewegh ve diğerleri, 1997; Kipar ve diğerleri, 2010). Sonraki viremiden bağımsız olarak bağırsaktan FCoV yayılımının en olası ilk bölgesi olan mezenterik lenf nodülleri (MLN'ler), doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin aracıları açısından değerlendirilmiş ve FCoV enfeksiyonuna yanıtta toll benzeri reseptör tutulumuna dair kanıtlar bulunmuştur (Malbon ve diğerleri, 2019).

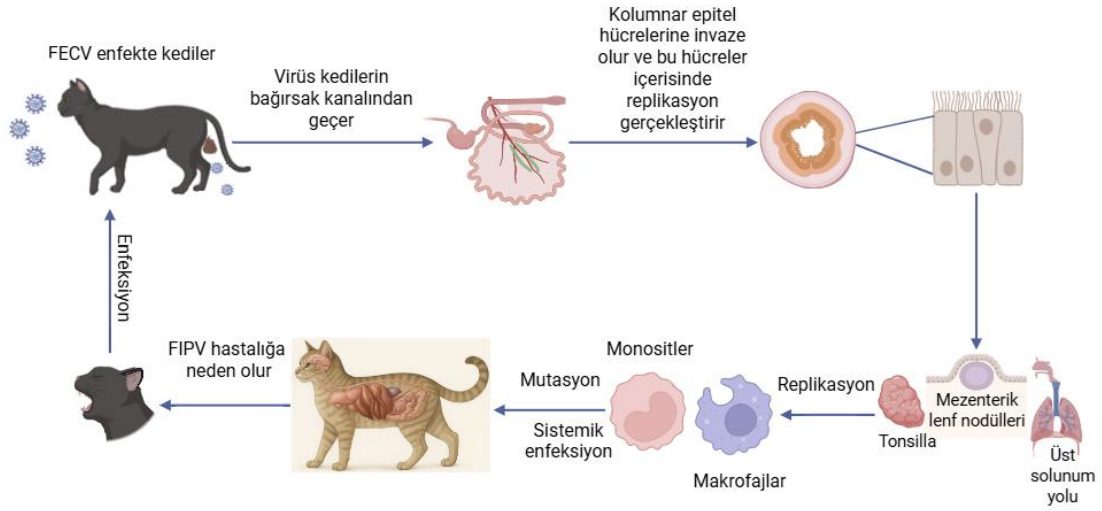
Aktive edilmiş monositlerde ve makrofajlarda etkin FCoV replikasyonu FIP'in patogenezinde önemli bir olaydır (Malbon ve diğerleri, 2020a). FCoV viremi, ortaya çıktığında kısa sürelidir, enfeksiyondan yaklaşık 7 ile 14 gün sonra pik yapar ve daha sonra azalır (Kipar ve diğerleri, 2010; Mustaffa-Kamal ve diğerleri, 2019). Virüsün virülansı, viral yük ve kedinin bağışıklık tepkisi FIP'in gelişip gelişmeyeceğini belirler. Dolayısıyla hem viral genetiğin hem de konakçı bağışıklığının FIP gelişiminde rol oynaması muhtemeldir (Addie ve Jarrett, 1995; Dewerchin ve diğerleri, 2005; Malbon ve diğerleri, 2020b; Mustaffa-Kamal ve diğerleri, 2019; Pedersen ve diğerleri, 2014).

FCoV'un monositler içinde serbestçe çoğalabildiği kedilerde, monositler küçük ve orta büyüklükteki damarların duvarlarına yapışarak matriks metalloproteinaz-9 salgılar ve bu da

etkilenen damarların bazal laminasındaki kolajeni tahrip eder (Kipar ve diğerleri, 2005). Bu olay, makrofajlara farklılaştıkları monositlerin damar dışına çıkmasına izin verir. Endotelial sıkı bağlantıların bozulması plazmanın damarlardan dışarı sızmasına izin verir (Kipar ve diğerleri, 2005). Virüs yüklü makrofajların ölümünün (apoptoz) FCoV yayılımında kilit bir rol oynadığına inanılmaktadır (Watanabe ve diğerleri, 2018). FIP'in daha akut formlarında, birçok kan damarı etkilenir ve bu plazma sızıntısı klinik olarak abdominal, torasik ve/veya perikardiyal boşluklarda bir efüzyon olarak belirgin hale gelir. Bu süreçte, immün komplekslerin birikmesinin ve ardından kompleman aktivasyonunun, kan damarı duvarları boyunca uzanabilen ve onları daha geçirgen hale getiren yoğun bir yangısal tepkiye neden olduğu düşünülmektedir (Horzinek ve Lutz, 2000). FIP'in daha kronik formlarında daha az kan damarı etkilenir, ancak etkilenen organlardaki perivasküler piyogranülomlar oldukça büyük olabilir ve hatta makroskopik patolojik muayene, keşif laparotomisi veya ölüm sonrası muayenede tümör sanılabilir. FCoV ile enfekte makrofajlar, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) (Takano ve diğerleri, 2007a) gibi sitokinleri serbest bırakırlar.

FCoV ile enfekte makrofajlar, fAPN'i yukarı regüle eden (Takano ve diğerleri, 2007a), lenfopeniye (Takano ve diğerleri, 2007b) neden olan ve nötrofil apoptozunu inhibe eden TNF- α (Takano ve diğerleri, 2009) gibi sitokinleri salgılar. TNF- α 'nın rolü FIP gelişiminde önemlidir, öyle ki anti-TNF- α antikoru olası bir tedavi olarak kullanılmıştır (Doki ve diğerleri, 2013, 2020).

FCoV enfeksiyonunu takiben FCoV ile enfekte kedilerin yalnızca küçük bir yüzdesinde FIP ortaya çıkmaktadır ve FIP'in FIP ile ilişkili bir FCoV suşu yoluyla yatay olarak bulaşmasının çok düşük bir ihtimal olduğuna inanılmaktadır. Gerçekten de çeşitli deneysel ve saha gözlemleri, kedilerin FIP ile ilişkili FCoV ile ağız yoluyla enfekte olmadıkları varsayımını desteklemektedir. Aynı evdeki farklı kedilerden alınan FIP ile ilişkili FCoV suşları çoğunlukla benzersiz genetik özellikler göstermektedir, bu da bu virüslerin bireysel kedilerde bağımsız olarak geliştiğini düşündürmektedir (Barker ve diğerleri, 2013; Chang ve diğerleri, 2012; Licitra ve diğerleri, 2013).



Şekil 1. FCoV'ün patofizyolojisi (Gao ve diğerleri, 2023)'dan uyarlanmıştır.

2.5. Klinik Bulgular

2.5.1. Genel Klinik Bulgular

FIP'in klinik tablosu, vaskülit ve (pyo)granülomatöz lezyonların dağılımındaki değişkenliği yansıtacak şekilde önemli ölçüde farklılık gösterir. Vaskülopati efüzyonlarla ('yaş FIP') sonuçlanabilirken, granülom oluşumu tek başına 'kuru' veya 'non-efüziv FIP' kitle lezyonlarıyla sonuçlanabilir. Efüzyon gelişimini içeren klinik tablonun en yaygın olduğu kabul edilmektedir (Green ve diğerleri, 2023; Tsai ve diğerleri, 2011; Yin ve diğerleri, 2021): bir çalışmada 224 FIP vakasının %78'inde efüzyon görülmüştür (Riemer ve diğerleri, 2016). FIP'in 'efüziv' ve 'non-efüziv' formları arasındaki ayrım, efüzyon örnekleme çok faydalı olduğu için tanı amaçlı olarak önemlidir. Bununla birlikte, iki form arasında önemli bir örtüşme vardır efüzyonlu FIP vakaları aynı zamanda post-mortem muayenede görülebilen piyogranülomatöz lezyonlara sahiptir veya non-efüziv forma dönüşebilir ve benzer şekilde, efüzyonu olmayan kedilerde efüzyon gelişebilir (Addie ve diğerleri, 2022).

Spesifik olmayan klinik belirtiler hem efüzyonlu hem de efüzyonsuz kedilerde ortaya çıkabilir ve ateş, letharji, iştahsızlık ve kilo kaybını (Cerna ve diğerleri, 2022; Green ve diğerleri, 2023) (veya yavru kedilerde kilo alamama/büyüme geriliği) içerir (Tablo 2), ancak

bazen bazı kediler iyi vücut kondisyonunu korur. Ateş yaygın olarak mevcuttur ve dalgalanmalar gösterebilir, birçok ilaca dirençlidir ve antibiyotiklere yanıt vermez.

FIP, bir veya daha fazla vücut boşluğunda efüzyon oluşumu ile ilişkili olabilir. Bazen abdominal distansiyonla birlikte asites klinik tablosuna yol açan abdominal efüzyonlar, FIP ile birlikte görülen en yaygın efüzyonlardır (Coggins ve diğerleri, 2023; Green ve diğerleri, 2023; Riemer ve diğerleri, 2016) (Resim 1). Pleural efüzyon, abdominal efüzyonla eş zamanlı olarak görülebilir. Bazı kedilerde efüzyon toraksla sınırlıdır; pleural efüzyonlu kediler dispne ile başvurabilir (Beatty ve Barrs, 2010; Green ve diğerleri, 2023; Pedersen, 2009; Spencer ve diğerleri, 2017).



Resim 1. Efüziv FIP’li kedide karın boşluğunda sıvı birikimi (ADÜ Veteriner Fakültesi Arşivi)

Diğer vücut boşluklarında efüzyon olsun ya da olmasın perikardiyal efüzyonlar da nadiren bildirilmektedir (Baek ve diğerleri, 2017; Fischer ve diğerleri, 2012). Nadiren, erkek kedilerde testislerin tunika vajinalisini tutan ve skrotal genişlemeye yol açan bir serozit nedeniyle skrotumda efüzyon oluşabilir. FIP’te efüzyonlar oluştuğunda, hastalık ilerlemesi genellikle oldukça akut niteliktedir, birkaç gün veya hafta içinde ilerler ve hayatta kalmayı ciddi şekilde sınırlar (Ritz ve diğerleri, 2007). Efüzyon olmadığında FIP’in teşhisi genellikle daha zordur çünkü ateş, iştahsızlık, uyuşukluk ve kilo kaybı (veya yavru kedilerde kilo alamama), özellikle hastalığın erken evrelerinde tek klinik belirtiler olabilir. Efüzyon olmadan ortaya çıkan

FIP, efüzyonlarla ilişkili FIP'ten daha kronik olma eğilimindedir ve ilerlemesi birkaç hafta ya da aylar sürebilir. Efüzyonsuz FIP'te görülen diğer belirtiler, piyogranülatöz lezyonlardan etkilenen organlara bağlıdır ve merkezi sinir sistemi (MSS) (Crawford ve diğerleri, 2017; Foley ve diğerleri, 1998; Kline ve diğerleri, 1994), gözler (Katayama ve Uemura, 2023; Ziolkowska ve diğerleri, 2017) ve/veya karın organlarını (karaciğer, karın lenf düğümleri, böbrek, pankreas, dalak ve/veya gastrointestinal sistem gibi) içerebilir (Norris ve diğerleri, 2005) ve bu tür belirtiler efüzyonlu kedilerde de görülebilir.

Renomegali ve bazen de böbrek boyutunda küçülme meydana gelebilir. Solunum bulgularına neden olan bir piyogranülatöz pnömoni oluşabilir (Macdonald ve diğerleri, 2003; Trulove ve diğerleri, 1992). Abdominal lenfadenomegali ve lenfadenopati yaygındır (Addie ve diğerleri, 2023; Dunbar ve diğerleri, 2019; Zwicklbauer ve diğerleri, 2023). Sarılık, efüzyonlu kedilerde daha yaygın olmak üzere ortaya çıkabilir; hiperbilirubinemi yaygın olmasına rağmen, seviyeler genellikle klinik sarılığa neden olacak kadar yüksek değildir (Riemer ve diğerleri, 2016; Pedersen, 2009; Green ve diğerleri, 2023).

2.5.2. Gastrointestinal Sistem Bulguları

FIP ayrıca intestinal kanalda ve/veya bölgesel lenf düğümlerinde de ortaya çıkabilir (bazen 'intestinal FIP'in fokal formu' olarak adlandırılır (Harvey ve diğerleri, 1996) ve MLN'lerin primer tutulumu ve/veya bağırsak kanalının kalınlaşması nedeniyle tipik olarak palpe edilebilir bir karın kitlesi şeklinde kendini göstermektedir.

İntestinal kanalı tutan FIP, protein kaybeden bir enteropati olarak ortaya çıkabilir ve FIP'teki olağan hiperglobülineminin aksine düşük total protein ve globülin değerlerine yol açabilir. Bu kedilerde sıklıkla nekrogranülatöz lenfadenite bağlı MLN büyümesi (Hugo ve Heading, 2015; Kipar ve diğerleri, 1999) veya kolon veya ileo-sekokolik kavşakta soliter mural bağırsak lezyonları ve buna bağlı bölgesel lenfadenopati görülür (Harvey ve diğerleri, 1996). İntestinal kanalı tutan FIP'li kedilerde genellikle kilo kaybı, kusma ve ishal veya kabızlık öyküsü vardır.

2.5.3. Nörolojik Bulgular

Nörolojik FIP, beyin, omurilik ve meninkslerde fokal, multifokal veya diffuz değişikliklerle ilişkili klinik belirtilerle sonuçlanabilir. FIP'li kedilerin %30 kadarı nörolojik belirtiler göstermektedir (Doenges ve diğerleri, 2016; Foley ve diğerleri, 1998; Negrin ve diğerleri, 2007). Yaygın olarak bildirilen bulgular arasında ataksi (değişen derecelerde tetra veya paraparezi ile birlikte), hiperestezi, nistagmus, nöbetler (Timmann ve diğerleri, 2008), davranışsal ve zihinsel durum değişiklikleri ve kranial sinir tutulumu yer almaktadır. Santral vestibüler klinik bulgular arasında baş eğme, vestibüler ataksi, nistagmus, obtundasyon görünümü ve postural reaksiyon defisitleri yer alabilir; bir vaka serisinde nörolojik bulgularla başvuran beş FIP'li kedide obtundasyon bildirilmiştir (Green ve diğerleri, 2023).

Tablo 2. FIP ile ilişkili klinik bulgular (2022 AAFFP/EveryCat Feline Infectious Peritonitis Diagnosis Guidelines)'dan uyarlanmıştır.

Sistem	Klinik Bulgular
Spesifik olmayan	Letarji, iştahsızlık, kilo kaybı (veya kilo alamama/yetersiz büyüme), ateş (artma/azalma; genellikle <40°C), sarılık, lenfadenopati, soluk mukoz membranlar
Abdominal	Şişkinlik, sıvı dalgası (asites), abdominal kitleler (örneğin, bölgesel lenfadenopati ile birlikte kolon veya ileosekokolik birleşme yerinde soliter mural intestinal lezyonlar), ishal, lenf nodu büyümesi (granüloamatöz lenfadenit)
Solunum	Dispne, taşipne
Kalp	Kardiyak tamponad, kalp yetmezliği (perikardiyal efüzyon)
Üreme	Skrotal genişleme (efüzyon)
Nörolojik	Nöbetler, anormal davranış (demans, saldırganlık, öfke, saklanma/geri çekilme), merkezi sinir sistemi ve vestibüler bulgular (nistagmus, baş eğikliği, daire çizme, anormal postüral reaksiyonlar, anizokori, ataksi, tetrapleji veya parapleji, koordinasyon bozukluğu, hiperestezi, felç (brachial, trigeminal, fasial veya siyatik sinirler), kortikal körlük
Oküler	Anterior ± posterior üveitis, korioretinitis, körlük, hifema, perivasküler infiltrasyon (retinal vaskülit) ve sıvı birikimi (retina dekolmanı), hipopiyon, fibrinöz eksudat, keratik presipitat, diskori, anizokori, iris renginde değişiklik
Dermatolojik	Toksik epidermal nekroliz, papüller, vaskülit/flebit belirtileri, kırılgan deri sendromu

2.6. Tanı

2.6.1. Eşkal ve Anamnez

FIP'i ayırıcı tanı olarak değerlendirirken, FIP'in genç kedilerde (özellikle iki yaşın altında olanlarda (Norris ve diğerleri, 2005; Riemer ve diğerleri, 2016; Yin ve diğerleri, 2021) daha yaygın olduğu ve bazı çalışmalara göre erkek kedilerin (Benetka ve diğerleri, 2004; Coggins ve diğerleri, 2023; Rohrbach ve diğerleri, 2001; Soma ve diğerleri, 2013) hastalık riskinin biraz daha yüksek olduğu unutulmamalıdır. Bununla birlikte, her yaştan veya cinsiyetten kedi etkilenebilir. Bir çalışmada, efüzyonu olmayan FIP'li bir grup kedinin ortalama yaşı 39 aylıktı (Cerna ve diğerleri, 2022). Ayrıca, FIP gelişen kedilerin çoğu çok kedili evlerden gelmekte veya çok kedili evlerde barındırılma geçmişine sahiptir. Belirli ülkelerde belirli ırkların FIP'e yatkın olduğu gösterilmiş olsa da (Pesteanu-Somogyi ve diğerleri, 2006; Worthing ve diğerleri, 2012), bunun dünya çapında genelleştirilmiş ırk yatkınlıklarının varlığından ziyade bu ülkelerde söz konusu ırklarda mevcut olan genetik risk faktörlerinden kaynaklandığına inanılmaktadır (Riemer ve diğerleri, 2016), ancak safkan ırklar için bir yatkınlık bildirilmiştir (Pesteanu-Somogyi ve diğerleri, 2006; Soma ve diğerleri, 2013). Yakın zamanda yaşanan bir stres öyküsü (örneğin; sahiplenme, barınakta kalma, kısırlaştırma, üst solunum yolu hastalığı, aşılama, seyahat, yeni ev üyesi) yaygın olarak görülmektedir (Riemer ve diğerleri, 2016; Rohrer ve diğerleri, 1993; Yin ve diğerleri, 2021).

2.6.2. Hematolojik ve Biyokimyasal Değişimler

Rutin hematolojik değişiklikler FIP için spesifik değildir, ancak yaygın anormallikler lenfopeni (yaygın olarak ve efüzyonlu kedilerde efüzyonsuz kedilere göre daha fazla görülür), nötrofili, sola kayma ve hafif-orta şiddetli normositik, normokromik anemidir (Rohrer, 1992; Sparkes, 1994). Bir çalışmada efüzyonu olan ve olmayan kediler arasında anemi olma olasılığı açısından bir fark bulunmamıştır (Addie ve diğerleri, 2022). FIP ile mikrositozis (anemi ile birlikte veya anemi olmaksızın) arasında bir ilişki bildirilmiştir (Riemer ve diğerleri, 2016). İmmün aracılı hemolitik anemi zaman zaman ortaya çıkar (Norris ve diğerleri, 2005). Kırmızı kan hücresi sayısındaki azalma kötü bir prognostik işaretidir (Cerna ve diğerleri, 2022; Tsai ve

diğerleri, 2011) ve başarılı şekilde tedavi edilen kedilerde aneminin düzeldiği görülmektedir (Addie ve diğerleri, 2022; Cerna ve diğerleri, 2022).

Serum biyokimyasındaki değişiklikler de FIP'li kedilerde spesifik değildir, ancak bazı anormallikler FIP'in tanısı olarak daha olası olduğunu düşünmek için yardımcı olabilir.

FIP'te hiperglobülinemi sıklıkla rapor edilir ve buna hipoalbuminemi veya düşük ile normal arası serum albümini eşlik edebilir (Green ve diğerleri, 2023; Rohrer, 1992). Albümin/globülin (A/G) oranı düşük olabilir ve bu oranın değeri FIP olasılığının değerlendirilmesine yardımcı olmak için kullanılabilir; A/G oranı total protein veya globülin konsantrasyonundan daha yüksek bir tanı değerine sahiptir (Hartmann ve diğerleri, 2003). Tanıda A/G oranları değişkenlik göstermekte olup bazı araştırmalara göre A/G <0,4 olması tanıyı kuvvetlendirirken, >0,8 değeri tanının dışlanması yardımcı olarak kullanılmaktadır (Norris ve diğerleri, 2005; Sparkes ve diğerleri, 1991; Tsai ve diğerleri, 2011). FIP prevalansının %4 olduğu bir kedi popülasyonu üzerinde yapılan bir çalışmada, 0,6'dan yüksek bir serum A/G oranının FIP'i elimine etmede yararlı olduğu, ancak daha düşük oranların FIP'i elimine etmede yardımcı olmadığı bildirilmiştir (Jeffery ve diğerleri, 2012).

Hem hemoliz hem de karaciğer enzim aktivitesinde orta düzeyde yükselme olmadığında bilirubin düzeylerinin artması FIP şüphesini artırmaktadır. Hiperbilirubinemi, FIP'li kedilerin %22-84'ünde bildirilmiştir (Norris ve diğerleri, 2005; Sparkes ve diğerleri, 1991) Özellikle efüzyonlu FIP vakalarında sarılık yaygın görülen semptomlardandır (Riemer ve diğerleri, 2016). Artan bilirubin değerleri FIP'li kedilerde karaciğer paraneoplastik hastalığın yansıması olmamasından dolayı her zaman eşlik eden karaciğer enzim değerleri gözlemlenmeyebilir (Riemer ve diğerleri, 2016).

Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat transferaz (AST) ve alkalen fosfataz (ALP), FIP'li kedilerin sırasıyla %86, %66 ve %95'inde normal bulunmuştur (Riemer ve diğerleri, 2016). Hiperbilirubinemi, hemoglobin yıkım ürünlerinin temizlenmesinin azalmasıyla hemolize yol açan aşırı eritrosit parçalanmasından (Pedersen ve diğerleri, 2014) veya yüksek TNF- α seviyelerine bağlı olarak değişen bilirubin metabolizmasından kaynaklanabilir ve bu da karaciğer hücrelerinin içine ve dışına bilirubin taşınmasının azalmasına yol açabilir. FIP ilerledikçe bilirubin seviyesinin yükselebileceği ve yükselen bilirubin seviyelerinin (ve düşen kırmızı kan hücresi sayılarının) kötü bir prognostik işaret olduğu bulunmuştur (Tsai ve diğerleri, 2011). Efüzyonlu FIP şüphesi olan kedilerin nükleozid analogu antiviral tedaviye yanıtını değerlendiren bir çalışmada (Katayama ve Uemura, 2021), hayatta kalanların total

bilirubin seviyelerinin hayatta kalmayanlara göre önemli ölçüde daha düşük olduğu bulunmuştur; bu da dolaşımdaki total bilirubin seviyelerinin efüzyonlu FIP'te tedaviye yanıt için prognostik bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Aynı grup tarafından benzer bir bulgu (Katayama ve Uemura, 2023) 'karışık' efüziv ve non-efüziv FIP'li kedilerde bulunmuştur.

FIP'te böbrekler etkilenebilir ve pyogranüloamatöz lezyonlar veya glomerülo nefrit görülebilir (Hartmann ve diğerleri, 2020). Bu değişiklikler azotemi ile sonuçlanabilir ancak bu durum efüzyonu olmayan vakalarda daha yaygındır (Riemer ve diğerleri, 2016).

FIP'li 32 kedinin 5'inde (%15) hipoglisemi bildirilmiştir; bu durum hastalığın ciddiyetini, sistemik enflamatuvar yanıt sendromunun (SIRS) veya sepsisin varlığını yansıtabilir (Green ve diğerleri, 2023).

Akut faz proteinleri, akut enfeksiyonlarda ve birçok yangısal ve yangısal olmayan hastalıkta makrofajlardan ve monositlerden salınan sitokinlere yanıt olarak karaciğer tarafından üretilir. Kedilerdeki başlıca akut faz proteinleri, α 1-asit glikoprotein (AGP) ve serum amiloid A (SAA)'dır.

AGP serum konsantrasyonları için referans aralığı 0,48 mg/mL'den azdır (480 μ g/mL'den az) (Duthie ve diğerleri, 1997). FIP'li kedilerde, orta derecede yüksek serum AGP değerleri (Katayama ve Uemura, 2023) ve 1,5 mg/mL'den yüksek değerler sıklıkla bildirilmektedir (Addie ve diğerleri, 2022; Stranieri ve diğerleri, 2018). Serum AGP'deki artışın büyüklüğü FIP tanısında yardımcı olabilir (Duthie ve diğerleri, 1997; Paltrinieri ve diğerleri, 2007). Bir raporda (Paltrinieri ve diğerleri, 2007), 3 mg/mL'den daha yüksek serum AGP değerlerinin, test öncesi hastalık olasılığı düşük olan (FIP için tipik olmayan bir öykü ve klinik bulgulara sahip) kedilerde FIP tanısını destekleyebileceği, daha az belirgin yükselmelerin ise test öncesi hastalık olasılığı yüksek olan (yani, FIP için daha tipik bir öykü ve klinik bulgulara sahip) kedilerde FIP tanısını desteklediği bulunmuştur (Tablo 3).

SAA da FIP'li kedilerde (Giordano ve diğerleri, 2004; Krentz ve diğerleri, 2021; Yin ve diğerleri, 2021), özellikle de FIP'li ve efüzyonlu kedilerde efüzyonsuzlara kıyasla belirgin şekilde artmaktadır (Katayama ve Uemura, 2021, 2023).

Bir tanı çalışmasında AGP, SAA'dan daha faydalı olsa da (Hazuchova ve diğerleri, 2017), tanısal ve prognostik değerini değerlendirmek için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Ayrıca, SAA testleri dünyanın bazı bölgelerinde AGP testlerinden daha yaygın olarak bulunmaktadır.

2.6.3. Efüzyon Analizi

Farklı test yöntemlerini kullanan çok sayıda çalışma, tanısal doğruluğun efüzyon analizinde en yüksek olduğunu bulmuştur, bu nedenle mümkün olduğunda sıvı analiz edilmelidir. Açıkça veya görüntüleme yoluyla efüzyon kanıtı yoksa, FIP'in ante-mortem tanısını koymak çok daha zor hale gelmektedir. (Felten ve Hartmann, 2019; Hartmann ve diğerleri, 2003). FIP'in neden olduğu efüzyon tipik olarak sarı ve yapışkan kıvamda olsa da (Resim 2), bazı kedilerde daha pembemsi veya sulu/yapışkan olmayan efüzyonlar görülebilmektedir.

Tipik olarak, FIP efüzyonlarında protein konsantrasyonu yüksek ve lökosit sayıları düşüktür ve bu nedenle, toplam protein konsantrasyonuna ve toplam hücre sayısına bağlı olarak modifiye edilmiş bir transüdat veya eksüdat arasındaki sınıflandırmada farklılık gösterir. Bununla birlikte, FIP'li bazı kediler efüzyonda çok yüksek hücre sayılarına sahip olabilir (örneğin, sekonder bakteriyel peritonit). FIP'li kedilerde zaman zaman şilöz efüzyonlar bile bildirilmiştir (Savary ve diğerleri, 2001). FIP'e bağlı gelişen efüzyonlarda toplam protein konsantrasyonu genellikle 35 g/L'den daha büyük ve eksüdat ile uyumlu olup yüksek oranda protein içermektedir (Green ve diğerler, 2023).

Sitoloji ve bakteri kültürü FIP'i efüzyonun diğer nedenlerinden ayırmada önemli rol oynamaktadır. Genellikle FIP efüzyonlarının sitolojisinde makrofajlar, dejenere olmayan nötrofiller ve çok az sayıda lenfosit ile birlikte pyogranülomatöz inflamasyon görülür. Kalın eozinofilik (pembe-kırmızı) proteinli arka plan genellikle sitolojide de görülmektedir (Yin ve diğerleri, 2021).



Resim 2. Numune analizi için toplanan FIP'e bağı abdominal efüzyon (ADÜ Veteriner Fakültesi Arşivi)

Rivalta testi efüzyonları incelemek için basit, hızlı ve ucuz bir teşhis aracıdır (Fischer ve diğerleri, 2013; Hartmann ve diğerleri, 2003). Test, efüzyona bir damla hafif asetik çözelti eklenerek gerçekleştirilir. FIP'in neden olduğu efüzyonların özellikleri olan yüksek protein içeriği ve inflamatuvar mediatörlerin varlığı damlanın çökmesine neden olarak pozitif test sonucunu gösterir. Eğer damla dağılırsa test sonucu negatif olarak kabul edilir (Fischer ve diğerleri, 2013).

2.6.4. Histopatoloji

Lezyonların histopatolojisi FIP için oldukça spesifiktir ancak örnekleme invazivdir veya sadece postmortem yapılabilir. Genellikle, duyarlılığı artırmak için birden fazla dokudan numune alınması tercih edilir (Emmler ve diğerleri, 2020) ve MLN'leri, ince ve kalın bağırsakları, omentumu, dalağı, böbreği ve karaciğeri içerebilir (Stranieri ve diğerleri, 2020). Patoloji tipik olarak perivasküler nekroz ile birlikte vaskülit gösterecektir. Piyogranülatöz

lezyonlar, vaskülatür etrafında özellikle serozal yüzeylerde tespit edilebilir (Kipar ve diğerleri, 2005; Paltrinieri ve diğerleri, 1998). İmmünohistokimya (IHC) lezyonların içindeki makrofajlarla ilişkili FCoV antijenini ortaya çıkaracaktır; bu nedenle IHC tek başına histopatolojiden daha spesifiktir (Stranieri ve diğerleri, 2020) ve tanı için altın standart olarak kabul edilir (Felten ve Hartmann, 2019).

2.6.5. Viral Nükleotid ve Antijen Tayini

Viral RNA'nın tespiti altta yatan etiyolojik ajan olarak FCoV'ü doğrulamanın bir yoludur. FCoV nükleik asitleri için gerçek zamanlı RT-PCR (RT-qPCR olarak da adlandırılır) kan, diğer sıvılar (örneğin; efüzyon, BOS, kan, diğer sıvılar (örneğin, efüzyon, BOS veya aköz humor) ve doku örnekleri veya FNA'lar üzerinde gerçekleştirilebilir (Tablo 4). Bununla beraber, daha az virulent FCoV, FIP olmayan kedilerde sistemik olarak yayılabileceği ve PCR yöntemleri çok hassas olduğu için, FCoV RNA'sının kan, sıvı veya dokuda RT-PCR ile tespit edilmesi FIP tanısı için mutlaka spesifik değildir (Gunn-Moore ve diğerleri, 1998; Herrewegh ve diğerleri, 1995b; Kipar ve diğerleri, 2010). Bir çalışmada efüzyonu olmayan kedilerde MLN FNA'larında RT-qPCR'ın tanısal faydası araştırılmış ve sensitivite %90 ve spesifite %96,1 bulunmuştur (Dunbar ve diğerleri, 2019). Ayrıca, RT-qPCR'ın sensitivitesi FNA ve insizyonel biyopsiler arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir; dolayısıyla RT-qPCR için örnek materyal elde etmek için daha invaziv olan biyopsi tekniğinin kullanılması zorunlu değildir (Emmler ve diğerleri, 2020).

RT-qPCR örnekteki virüs miktarını gösterebilir. Genellikle FIP'li kediler FCoV ile enfekte sağlıklı kedilere göre daha yüksek viral yüke sahiptir (Kipar ve diğerleri, 2006; Porter ve diğerleri, 2014), yani yüksek viral yük ile pozitif bir RT-qPCR sonucu FIP'in ayırıcı tanılar listesinde üst sıralara taşır. Sıvılar ve taze doku RT-qPCR için en uygun olanıdır, ancak tespit edilmiş doku da kabul edilebilir (Li ve Scott, 1994). S protein geni içindeki mutasyonlar, spesifik primerler (Felten ve diğerleri, 2017, 2021; Sangl ve diğerleri, 2019) kullanılarak özel S geni gerçek zamanlı RT-PCR ile veya gerçek zamanlı RT-PCR sonrası sekanslama ile de tespit edilebilir (Barker ve diğerleri, 2017; Felten ve diğerleri, 2017; Stranieri ve diğerleri, 2018).

FCoV antijeni, farklı immün boyama yöntemleri kullanılarak hedef hücreler, sıvı veya doku makrofajları içindeki antijenin boyanmasıyla tespit edilebilir. Antikorların konak hücre

ile bağlantılı FCoV antijenlerine bağlanmasının ardından görsel hale getirilir ([IHC], immünohistokimya [ICC] veya immünofloresan [IF] ile) ve renk değişimi veya floresan oluşur. Etkilenen dokuların markofajlarında immun boyama yoluyla FCoV antijeninin tespiti, anti-FCoV antikorlarının dokulara non-spesifik bağlanmasını önleyen uygun kontroller ve reaktiflerle yapıldığı sürece oldukça belirleyici ve güvenilirlerdir (Rissi, 2018; Stranieri ve diğerleri, 2020; Tammer ve diğerleri, 1995). Bu nedenle, FIP teşhisi için altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir (Felten ve Hartmann, 2019; Kipar ve diğerleri, 1998). Etkilenen dokuların örnekleri keşif laparotomisi sırasında, laparoskopi veya ultrason rehberliğinde biyopsi ile veya nekropside alınabilir.

FCoV immün boyaması, IHC kullanılarak dokulardan, efüzyonlardan, BOS'tan veya aköz hümeden alınan sitoloji örneklerinde de gerçekleştirilebilir. MLN FNA'larında IHC, FIP teşhisi için non-invaziv bir yöntem olduğu için kullanılabilir, ancak bir çalışmada sadece %53'lük orta düzeyde duyarlılık ve lenfomalı bir kedide de yanlış-pozitif sonuç elde edilmiştir (Felten ve diğerleri, 2019). Hepatik ve renal tru-cut biyopsi (TCB) ve FNA'larda FCoV immün boyamasının etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada, her iki dokuda da duyarlılığın zayıf olduğu (sırasıyla hepatik TCB ve FNA'lar için %24 ve %17-31; renal TCB ve FNA'lar için %17 ve %11-20), ancak iki örnekleme tekniğini birleştirerek duyarlılığın biraz arttığı (karaciğer için %38'e ve böbrek örnekleri için %14'e) görülmüştür (Giordano ve diğerleri, 2005).

Effüzyonun FCoV immün boyaması, farklı çalışmalarda %57 ile %100 arasında değişen sensitivite göstermiştir (Hirschberger ve diğerleri, 1995; Parodi ve diğerleri, 1993). Eğer effüzyon yeterince makrofaj içermiyorsa veya anti-FCoV antikorları FCoV antijenini maskeliyorsa yanlış-negatif sonuçlar alınabilir (Hartmann ve diğerleri 2003; Hellemans ve diğerleri, 2020).

Tablo 3. FIP için rutin tanı testleri (2022 AAFFP/EveryCat Feline Infectious Peritonitis Diagnosis Guidelines)’dan uyarlanmıştır.

	Test	FIP’li kedilerde klinik bulgular	Yorum
Kan	Hemogram	Non-rejeneratif anemi, mikrositoz, lenfopeni, trombositopeni, band nötrofili	Bulgular FIP için spesifik değildir
	Serum biyokimyası	Hiperglobülinemi, hipoalbüminemi, hiperbilirubinemi, düşük A/G oranı Organ tutulumuna bağlı diğer anormallikler	A/G oranı: <0,4 = FIP biraz daha olası >0,6 = FIP biraz daha az olası
	AGP	Orta ile belirgin yükseklik	>1,5 g/l = FIP orta derecede daha olası >3,0 g/l = FIP yüksek olasılıkla <1,5 g/l = FIP biraz daha az olası
Efüzyon	Rivalta testi	Pozitif	Negatifse, FIP pek olası değildir
	Hücre sayımı ve sitoloji	Düşük ile orta düzeyde hücresellik, piyogranülatöz inflamasyon	Neoplazi veya septik efüzyon gibi ayırıcı tanıları ayırt etmek önemlidir
	Bakteri kültürü	Negatif	Septik efüzyonu ekarte etmek önemlidir
	Biyokimyasal analizler (protein, A/G oranı)	Yüksek protein konsantrasyonu Düşük A/G oranı	A/G oranı: <0,4 = FIP orta derecede daha olası >0,8 = FIP biraz daha az olası
Serebrospinal sıvı	Hücre sayımı ve sitoloji	Orta ile belirgin pleositoz Nötrofilik, mononükleer, karışık veya piyogranülatöz inflamasyon	Nörolojik belirtileri olan kedilerde ayırıcı tanıları ekarte etmek için potansiyel olarak yararlıdır, ancak FIP için spesifik değildir. Bos analizi, FIP’li bazı kedilerde kayda değer olmayabilir
	Protein konsantrasyonu	Orta ile belirgin yükseklik	Nörolojik belirtileri olan kedilerde ayırıcı tanıları ekarte etmek için potansiyel olarak yararlıdır, ancak FIP için spesifik değildir. Bos analizi, FIP’li bazı kedilerde kayda değer olmayabilir
Humor aköz	Hücre sayımı ve sitoloji	Nötrofilik, piyogranülatöz veya karışık inflamasyon	Neoplaziyi ekarte etmek için potansiyel olarak yararlıdır, ancak genellikle spesifik değildir.

Diğer	Rutin tanısal görüntüleme (radyografi veya ultrasonografi)	Asites, pleural veya perikardiyal efüzyon Abdominal lenfadenopati Karaciğer, dalak, böbrekler veya bağırsaklarda yapısal değişiklikler Peritonit kanıtı	Herhangi bir efüzyonun yerini tespit etmek için son derece faydalıdır. Ultrason eşliğinde örnek toplama (ince iğne aspirasyonu, tru-cut biyopsi) mümkün
	Gelişmiş tanısal görüntüleme (CT veya MRI)	Obstrüktif hidrosefali, syringomiyeli, foramen magnum herniasyonu veya T3-L3 miyelopati, santral vestibüler sendrom veya multifokal MSS hastalığını gösteren belirgin meningeal veya ependimal kontrast tutulumu	Nörolojik belirtileri olan kedilerde faydalıdır. FIP'li bazı kedilerde kayda değer olmayabilir

Tablo 4. FIP tanısı için FCoV'un direkt ve indirekt tespiti için yöntemler (European Advisory Board on Cat Diseases [ABCD]; Felten ve Hartmann, 2019)'dan uyarlanmıştır.

Örnek	Test	Sensivite	Spesifite	Yorumlar
Kan	RT-PCR (Gerçek zamanlı RT-PCR ve RT-nPCR)	9-77%	88-100%	FIP'e özel değil. FCoV viremi FIP olmayan kedilerde de tespit edilebilir FIP'li kediler genellikle çok düşük viral yüke sahiptir
	M geni için gerçek zamanlı RT-PCR	46-100%	48-100%	FIP'e özel değil. FCoV mRNA FIP olmayan kedilerde de tespit edilebilir
	S gene RT-PCR	0-23%	95%	Yanlış-pozitif sonuçlar verebilir; FIP'in teşhisini teyit etmek için yararlı değildir. FIP'li kedilerde genellikle çok düşük viral yüke sahiptir
	S gen mutasyonlarının sekanslanması	7-43%	Mevcut değil	S gene RT-PCR'dan daha faydalıdır. S gen mutasyonlarının FIP'e özgü olup olmadığı veya yalnızca FCoV'un sistemik yayılımı için bir belirteç olup olmadığı tartışmalıdır.
	Antikor tespiti	28-85%	25-92%	FIP'e özel değil; anti-FCoV antikorları FIP olmayan kedilerde de tespit edilebilir
Efüzyon	FCoV antijeninin immunofloresan antikor (IFA) veya ICC ile tespiti	57-100%	71-100%	Tutarlı rutin tanı testleri ile birlikte pozitif çıkarsa- FIP büyük olasılıkla FIP olmayan kedilerde yanlış-pozitif sonuçlar mümkündür
	RT-PCR	72-100%	83-100%	FIP'e özel değil. FCoV mRNA FIP olmayan kedilerde de tespit edilebilir

BOS	S gene RT-PCR	64-69%	86-96%	Yanlış-pozitif sonuçlar verebilir; FIP'in teşhisini teyit etmek için yararlı değildir
	S gen mutasyonlarının sekanslanması	40-65%	83-98%	S gene RT-PCR'dan daha faydalıdır. S gen mutasyonlarının FIP'e özgü olup olmadığı veya yalnızca FCoV'un sistemik yayılımı için bir belirteç olup olmadığı tartışmalıdır
	Antikor tespiti	86%	85%	FIP'e özel değil; anti-FCoV antikorları FIP olmayan kedilerde de tespit edilebilir
	FCoV antijeninin ICC ile tespiti	78-91%	50-88%	Tutarlı rutin tanı testleri ile birlikte pozitif çıkarsa- FIP büyük olasılıkla FIP olmayan kedilerde yanlış-pozitif sonuçlar mümkündür
	RT-PCR	17-86%	100%	FIP'e özel değil; FCoV RNA FIP olmayan kedilerde de tespit edilebilir. Nörolojik bulguları olan kedilerde olmayanlara göre sensitivitesi daha iyidir
	S gene RT-PCR	8-44%	95%	Yanlış-pozitif sonuçlar verebilir; FIP'in teşhisini teyit etmek için yararlı değildir
Aköz humor	Antikor tespiti	0-94%	93-100%	Yanlış-pozitif sonuçlar verebilir; FIP'in teşhisini teyit etmek için yararlı değildir. Nörolojik bulguları olan kedilerde olmayanlara göre sensitivitesi daha iyidir.
	FCoV antijeninin ICC ile tespiti	64%	82%	Tutarlı rutin tanı testleri ile birlikte pozitif çıkarsa- FIP büyük olasılıkla FIP olmayan kedilerde yanlış-pozitif sonuçlar mümkündür
	RT-PCR	25-50%	100%	FIP'e özel değil. FCoV RNA FIP olmayan kedilerde de tespit edilebilir
Doku	S gene RT-PCR	10-13%	100%	Yanlış-pozitif sonuçlar verebilir; FIP'in teşhisini teyit etmek için yararlı değildir
	FCoV antijeninin IHC ile tespiti	98%	100%	FIP tanısı için altın standarttır
	FNA örneklerinde FCoV antijeninin ICC ile tespiti	17-31% (karaciğer) 11-20% (böbrek) 53% (Mezenterik lenf nodülleri)	91% (Mezenterik lenf nodülleri)	Tutarlı rutin tanı testleri ile birlikte pozitif çıkarsa- FIP büyük olasılıkla FIP olmayan kedilerde yanlış-pozitif sonuçlar mümkündür

RT-PCR	65-100%	50-96%	FIP'e özel değil. FCoV RNA FIP olmayan kedilerde de tespit edilebilir. Sensivite organ tutulumuna bağlıdır.
S gene RT-PCR	15-71%	67-100%	Yanlış-pozitif sonuçlar verebilir; FIP'in teşhisini teyit etmek için yararlı değildir.
S gen mutasyonlarının sekanslanması	70-89%	88-100%	S gene RT-PCR'dan daha faydalıdır. S gen mutasyonlarının FIP'e özgü olup olmadığı veya yalnızca FCoV'un sistemik yayılımı için bir belirteç olup olmadığı tartışmalıdır.

2.7. Kobalamin (B12 Vitamini)

Kobalamin suda çözünebilen ve kobalt içeren bir B vitaminidir (Beck, 2001). Kobalamin, intrinsik faktör (IF) ile bağlandıktan sonra ileumda özel reseptörler aracılığıyla emilir. IF, kedilerde pankreas tarafından sentezlenir (Fyfe, 1993). Kobalamin, memelilerde çeşitli enzimatik sistemler için kofaktör olarak görev yapar ve amino asitler ile DNA'nın sentezinde önemli bir rol oynar (Dossin, 2011). Distal ince bağırsak etkileyen hastalıklar, IF üretimini etkileyen durumlar (örneğin, ekzokrin pankreas yetersizliği) veya kobalamin metabolizmasının bakteriler tarafından etkilendiği (örneğin, ince bağırsak disbiyozisi) gibi durumlar, ayrıca bazı metabolik hastalıklar (örneğin, kedi hipertiroidizmi) serum kobalamin konsantrasyonlarının azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (Cook, 2011).

B12 vitamini hem hücresel hem de humoral immünitede kritik işlevlere sahiptir. B12, metiyonin sentaz enziminin bir kofaktörü olarak işlev görür ve B12 eksikliği, "metilenetetrahidrofolat redüktaz" (MTHFR) enziminin hız sınırlayıcı ama geri dönüşümsüz reaksiyonu sonucu oluşan 5-metil tetrahidrofolatın birikmesine ("yakalanmasına") neden olur. Bu durum, timidin ve purin sentezlerinde bozulmalara yol açarak folat eksikliğine neden olabilir ve bu da hücre bölünmesi, hematopoiesis ve dolayısıyla bağışıklık için hayati öneme sahip DNA ve RNA sentezini etkileyebilir (Saeed ve diğerleri, 2016).

2.8. Folat

Folat, aynı zamanda B9 vitamini olarak bilinir, pteroil glutamik asitin monoglutamat formunun tamamen okside olmuş sentetik bir şeklidir ve suda çözünen bir vitamindir (Merrell, ve McMurry, 2020; Shelke ve Keith, 2011). Folat, proksimal ince bağırsakta özel taşıyıcılar aracılığıyla emilir ve DNA ve amino asit sentezi ile hücrel metabolizma gibi çeşitli biyosentetik yollarla tek karbon birimlerinin transferinde önemli işlevlere sahiptir (Lucock, 2000). Azalmış serum folat seviyeleri proksimal ince bağırsak hastalığını yansıtırken, artmış konsantrasyonlar, bakteriler tarafından sentezlenebilen folat nedeniyle ince bağırsak disbiyozisi ile ilişkilendirilebilir (Berghoff, 2011).

2.9. Kobalamin-Folat ve Coronavirüs İlişkisi

Vitaminlerin etkileri bağışıklık sistemini güçlendirmenin ötesine geçmekte olup viral hastalıkların semptomlarını da hafifletebilir (Djordjevic ve diğerleri, 2022). B12 vitamini ve folat, temel biyolojik süreçlerde önemli roller oynamaktadır. B12 vitamini, büyüme faktörleri, sitokinler ve anti-inflamatuar özelliklere sahip diğer substratları modüle ederek inflamasyonu inhibe etmesi yoluyla bağışıklık sisteminin düzenlenmesine ve antiviral aktiviteye katkıda bulunur (Batista ve diğerleri, 2022). Folik asit ise furini inhibe ederek virüsün hücreye girişini engeller; bu, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörünün hücre yüzeyindeki SARS-CoV-2 diken proteini ile bağlanmasını önlemesi sonucunda gerçekleşir (Shakoor ve diğerleri, 2021). Folat ve B12 vitamini eksikliği durumlarında hem hücrel hem de humoral bağışıklık etkilenmektedir (Mikkelsen ve Apostolopoulos, 2019). Genel olarak, folat veya B12 eksikliği, bir kükürt amino asidi olan homosistein seviyelerinin artmasına yol açar. Yüksek seviyelerde homosistein, vasküler endotel üzerinde zararlı etkiler gösterirken, immün-kompetan hücrelerde eksitotoksik etkilere neden olmaktadır (Boldyrev ve diğerleri, 2013; Meertens ve diğerleri, 2007). Ayrıca, serumdaki inflamatuvar proteinlerin ve diğer sitokinlerin seviyelerini artırmaktadır (Li ve diğerleri, 2015; Borowska ve diğerleri, 2021).

Bir çalışmada vitaminlerin SARS-CoV-2, Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) ve human koronavirüs 229E (HCoV-229E) gibi insan koronavirüslerinin enfektivitesi ve replikasyonu üzerindeki antiviral etkileri in silico ve in vitro çalışmalar kullanılarak araştırılmıştır. Hidroksokobalamin ve metilkobalaminin üç virüse karşı geniş

spektrumlu inhibitör etkileri olduğu, siyanokobalaminin ise yalnızca SARS-CoV-2'yi etkilediği görölmüştür. Metilkobalaminin, SARS-CoV-2'ye karşı en güçlü inhibisyonu sağlarken, hidroksokobalaminin MERS-CoV'a ve siyanokobalaminin ise HCoV-229E'ye karşı etkinliği yüksek bulunmuştur. Ayrıca, bu vitaminlerin koronavirüslerin hücre reseptörleri ve viral proteinleri ile etkileşimleri incelenerek güçlü bağlanma afinitesi gösterdikleri belirlenmiştir. Bulgular, metilkobalaminin koronavirüs enfeksiyonu geçiren hastalar için potansiyel fayda sağlayabileceğini ortaya koymuştur (Moatasim ve diğeri, 2023).

Diğeri taraftan FCoV ile aynı ailede yer alan ve kedilerle benzer şekilde insanlarda ölümcül seyir gösteren SARS-COV-2 ile enfekte insanlarda mortalite belirteci olarak ele alınmıştır. COVID-19 hastalarında B12, folat veya homosistein parametrelerinin mortalite ve hastalığın şiddetiyle ilişkisinin araştırıldığı meta-analiz çalışmasında, 13 farklı makalede 2134 vaka dahil edilmiştir. COVID-19'dan ölen hastaların serum vitamin B12 değeri en yüksek olarak bulunmuştur. Buna karşılık, düşük serum folat değeri, şiddetli COVID-19 hastaları ile ilişkilendirilmiştir. Diğeri test edilen farklılıklar anlamlı sonuçlar vermemiştir. Yüksek serum B12 vitamini seviyeleri, COVID-19 hastalarında daha yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Şiddetli COVID-19 vakaları ise düşük serum folat seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (Ulloque-Badaracco ve diğeri, 2024).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Kullanılan Malzemeler

Anigen Rapid FCoV Ag/Ab (Bionote, USA)

Feline 3D (Boditech Med Inc., Kore)

Cat Vitamin B12 ELISA Kit (Kat. No. EA0014Cat, BT LAB, Çin)

Cat Folate ELISA Kit (Kat. No. EA0012Cat, BT LAB, Çin)

VCheck Feline SAA 2.0 (Kat No. VCF102DF, VCheck, UK)

3.1.2. Hayvan Materyali ve Gruplandırma

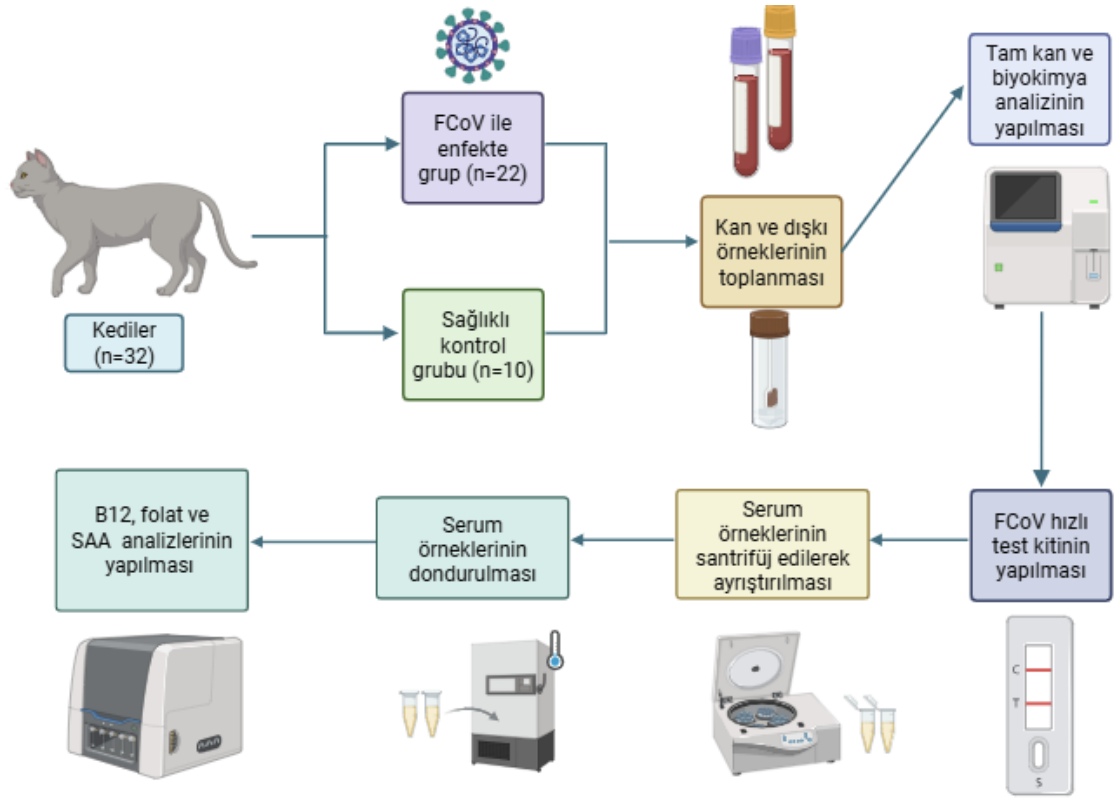
Araştırma, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi'ne sinirsel semptomlar, solunum problemi, göz problemleri, gastrointestinal belirtiler; ishal, kilo kaybı, halsizlik, durgunluk, asites veya hidrotoraks şikayetleriyle başvuruda bulunan ve FCoV belirlenen 22 enfekte kedi ile sağlık taraması, aşılama ve paraziter mücadele kapsamında getirilen 10 sağlıklı kedi olmak üzere toplamda 32 kedi dahilinde gerçekleştirildi (Şekil 2).

3.2 Yöntem

3.2.1. Örnekleme İşlemleri

Kan örnekleri, EDTA içeren tam kan tüpü (4 ml) ve antikoagülsiz boş serum tüpe (4 ml) tekniğine uygun şekilde *Vena cephalica* veya *V. Antebrachii*'den toplandı. Tam kan

örneklerinden tam kan analizi yapıldı. Serum tüpleri 4°C'de 10 dakika boyunca 2,000 × g'de santrifüj edilerek serumlarına ayrıştırıldı ve serum örnekleri tam biyokimya analizi, SAA ve FCoV test kitlerinin yapımında kullanıldı. Kalan serum örnekleri B12 ve folat analizleri gerçekleştirilene kadar -20°C' de saklandı. Ayrıca steril swap yardımıyla alınan dışkı numuneleri FCoV Ag test kitlerinin yapımında kullanıldı (Şekil 2).



Şekil 2. İş akış şeması

3.2.2. FCoV'un Belirlenmesi

Anamnez, fiziksel muayene bulguları, hematolojik ve biyokimyasal parametreler dikkate alındı. Esas tanı kanda hızlı test kitleri ile FCoV Ag ve Ab varlığının belirlenmesiyle gerçekleştirildi.

FCoV hızlı test kiti, immünokromatografik (IC) yöntemine dayalı bir test olup, dışkıda feline koronavirüs antijeninin yanı sıra tam kan, serum veya plazmadaki feline koronavirüse karşı oluşan antikorların kalitatif tespiti için kullanılır. FCoV Ag ve Ab test kitinin yüzeyinde

“T” (test çizgisi) ve “C” (kontrol çizgisi) harfleri bulunur. Eğer numunede yeterli miktarda FCoV antijeni veya antikoru varsa, sonuç penceresinde test çizgisi belirecektir. Test bandında hem yakalayıcı hem de tespit edici materyal olarak özel olarak seçilmiş FCoV antikorları ve antijenleri kullanılmıştır. Bu sayede, FCoV test kiti, kedi dışkılarındaki FCoV antijenini veya FCoV antikorlarını yüksek doğrulukla tespit edebilir.

Feline 3D, kedi tam kanı, serumu veya plazmasında FeLV antijeninin, FIV’e karşı antikorların ve FCoV’a karşı antikorların kalitatif olarak belirlenmesi için kullanılan bir floresan immünoassay (FIA) testidir.

3.2.3. Tam Kan ve Tam Biyokimya Analizi

EDTA’lı tüpe alınan tam kan örneklerinde WBC ($10^9/L$), NEU ($10^9/L$), LYM ($10^9/L$), MON ($10^9/L$), EOS ($10^9/L$), RBC ($10^{12}/L$), HGB (g/dL), HCT (%), MCV (fL), MCH (pg), MCHC (g/dL), RDWc (%), RDWs (fl), PLT ($10^9/L$), MPV (fL), PDW hemogram cihazı (EDAN H60 5 Part Hemogram Cihazı, UK) ile ölçüldü.

Toplanan serum örneklerinde Glukoz (mg/dl), total protein (g/dl), albümin (g/dl), globülin (g/dl), BUN (mg/dl), CRE (mg/dl), CA (mg/dl), PHOS (mg/dl), NA (mmol/L), K (mmol/L), ALT (U/L), AST (U/L), ALP (U/L), total bilirubin (mg/dl), AMY (U/L), globülin (g/dl), albümin/globülin oranları biyokimya cihazı (AmiShield VCA-TE-300, ProtectLife International Biomedical Inc., Tayvan) ile ölçüldü.



Resim 3. Analizlerde kullanılan A) Hemogram cihazı B) Biyokimya Cihazı

3.2.4. SAA Analizleri

Feline SAA analizleri Fakültemizde mevcut olan veteriner otomatik veteriner hormon analiz ve bağışıklık testleri cihazı (Vcheck V200, UK, Distribütör Hasvet, Türkiye) ile ölçüldü. Test firmanın belirttiği şekilde serum örneklerinden bekletilmeksizin gerçekleştirildi.

3.2.5. Serum Kobalamin ve Folat Düzeylerinin Belirlenmesi

B12 vitamini ve folat test kiti ELISA ile belirlendi. ELISA çalışma prensibi; örnekler önceden kaplanmış plakaya eklenir. Daha sonra biyotinlenmiş antijen eklenir. Örneklerdeki antijenler, kaplama antikoru ile bağlanmak üzere biyotinlenmiş antijenle rekabet eder ve inkübasyona bırakılır. Bağlanmamış antijen bir yıkama adımı sırasında uzaklaştırılır. Ardından avidin-HRP eklenir ve yeniden inkübasyona bırakılır. Bağlanmayan avidin-HRP yıkama adımıyla uzaklaştırılır. Daha sonra TMB substratı eklenir ve renk gelişimi gözlenir. Reaksiyon asidik durdurma çözeltisi eklenerek durdurulur ve renk 450 nm'de ölçülebilen sarıya dönüşür. Oluşan rengin yoğunluğu numunedeki B12 vitamini ve Folat konsantrasyonuyla ters orantılıdır. Örnekteki B12 vitamini ve Folat konsantrasyonu, optik yoğunluk (O.D.) değerlerinin standart eğri ile karşılaştırılmasıyla belirlenir.

Kobalamin ve folatın ölçüm aşamaları; tüm reaktifler, standart çözeltiler ve örnekler talimatlara uygun şekilde hazırlandı. Kullanımdan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Test, oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Analiz için gerekli strip sayısını belirlendi. Kullanım için stripler çerçevelere yerleştirildi. Boş kuyucuklara boş kontrol olarak yalnızca substrat çözeltisi A, substrat çözeltisi B ve durdurma çözeltisi eklendi. Standart kuyucuğuna 50 µl seyreltilmiş standart, örnek kuyucuğuna 50 µl örnek eklendi ve her kuyucuğa 50 µl biyotinlenmiş antijen eklendi. İyi karıştırıldı. Plaka bir kapatıcı ile örtüldü ve 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. Plakanın üzerindeki kapatıcı ve kuyucuklardaki sıvı çıkarıldı. Her bir kuyucuğa 300 µl yıkama tamponu eklenerek beş kez yıkandı. Standart ve numune kuyucuklarına 50 µl avidin-HRP eklendi. Plaka bir kapatıcı ile kapatıldı ve 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. Daha sonra kapatıcı çıkarıldı ve yıkama işlemi uygulandı. Her bir kuyucuğa 50 µl substrat çözeltisi A eklendi, ardından 50 µl substrat Çözeltisi B eklendi. Plaka yeni bir kapatıcı ile kapatıldı ve karanlıkta 37°C'de 10 dakika inkübe edildi. Her bir kuyucuğa 50 µl durdurucu çözelti eklendi. Mavi renk sarıya döndü. Her bir kuyucuğun optik yoğunluk (OD) değeri, durdurucu çözelti eklendikten

sonra en geç 10 dakika içinde, 450 nm'ye ayarlanmış bir mikrotitre plaka okuyucusu ile ölçüldü.

3.2.6. Etik Onam

Bu tez çalışması Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu (HADYЕК) tarafından 64583101/2024/99 sayılı belge ile onaylandı (Ek 1).

3.2.7. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 26.0 (USA) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm verilerin tanımlayıcı istatistiksel analizleri yapıldı. FCoV ile bazı değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla univaryant analiz yapıldı. Pearson ki-kare testi ve Fisher's Exact testleri kategorik değişkenlerin ilişkilerini ortaya koymak için kullanıldı. Elde edilen verilerde Kolmogorov-Smirnoff ve Shapiro Willks ile normalite testi gerçekleştirildi. Normal dağılım gösteren verilerde, gruplar arası karşılaştırma student t-testi ile yapıldı. Normal dağılım göstermeyen verilere gruplar arası karşılaştırma Mann-Withney-U testi ile belirlendi. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilerek sonuçlar, ortalama $\pm$ standart sapma (SD) olarak tablolarla sunuldu.

4. BULGULAR

4.1. Hayvanların Yaş, Cinsiyet ve Irk Dağılımları

Çalışma kapsamında 32 kedi değerlendirilmiş olup, genç hayvanların oranının daha yüksek olduğu görüldü. FCoV ile enfekte kedilerin yaş aralıkları 9 ay-12 yaş iken sağlıklılarda bu dağılımın 6 ay-7 yaş olduğu bulundu. Enfekte kedilerin 8'i (%36,36) dişi, 14'ü (%63,64) erkekken, kontrol grubundaki kedilerin eşit dağılım gösterdiği belirlendi (Tablo 5). Enfekte grupta da kedilerin ağırlıklı saf ırk olduğu belirlenmiş, ayrıca British Shorthair (%22,72) ve Scottish Fold (%22,72) ırklarından oluştuğu tespit edildi. Her iki grubunda yaş, cinsiyet ve ırk dağılımı açısından benzer olduğu bulundu.

Tablo 5. FCoV ile enfekte kedilerin tanımlayıcı özelliklerinin sağlıklı kedilerle karşılaştırılması

		Sağlıklı (n=10)	FCoV (n=22)	
Değişkenler		Ortalama ± Standart Sapma		P değeri
Yaş (yıl)		2,30 ± 1,93	3,75±3,22	0,204
Cinsiyet (%)	Dişi	36,36	50	0,699
	Erkek	63,64	50	
Irk (%)	Saf	54,54	40	0,462
	Melez	45,46	60	

4.2. Fiziksel Muayene Bulguları ve Klinik Bulgular

Fiziksel muayene bulgularından kalp atım sayısı ve solunum sayısı gruplar arasında anlamlı farklılık ($p < 0,05$) gösterdi (Tablo 6). FCoV ile enfekte kedilerde taşikardi ve taşipne saptandı.

Tablo 6. FCoV ile enfekte kedilerde fiziksel muayene bulguları

Değişkenler	Sağlıklı (n=10)	FCoV (n=22)	P değeri
	Ortalama ± Standart Sapma		
T (°C)	38,35 ± 0,22	38,43 ± 1,02	0,458
P (atım/dakika)	153,80 ± 6,03	180,95 ± 32,38	0,001
R (solunum/dakika)	28,40 ± 2,07	38,73 ± 11,11	0,004

Enfekte kedilerde sık karşılaşılan klinik bulgular ve bu bulguların FCoV pozitifliği ile olan ilişkisi Tablo 7’de sunuldu. FCoV ile enfekte kedilerde mukoza rengindeki değişim, iştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı ve anemi bulgularının ilişkili olduğu belirlendi.

Tablo 7. FCoV ile enfekte kedilerde klinik bulgular

Değişken	Sağlıklı n (%)	FCoV n (%)	P değeri
Lenfadenopati			
Yok	10 (100,0)	13 (59,1)	0,017
Var	0	9 (40,9)	
Mukoza Rengi			
Normal	10 (100,0)	6 (27,3)	<0,001
Solgun	0	14 (63,6)	
İkterik	0	2 (9,1)	
İştahsızlık			
Yok	10 (100,0)	6 (27,3)	<0,001
Var	0	16 (72,7)	
Halsizlik			
Yok	10 (100,0)	8 (36,4)	<0,001
Var	0	14 (63,6)	

Tablo 7 devamı

Kilo Kaybı			
Yok	10 (100,0)	13 (59,1)	
Var	0	9 (40,9)	0,017
Stomatitis			
Yok	10 (100,0)	12 (54,5)	
Var	0	10 (45,5)	0,010
Oküler Bulgular			
Yok	10 (100,0)	21 (95,5)	
Var	0 (0,0)	1 (4,5)	0,493
Nörolojik Bulgular			
Yok	10 (100,0)	18 (81,8)	
Var	0 (0,0)	4 (18,2)	0,149
Sarılık			
Yok	10 (100,0)	17 (77,3)	
Var	0	5 (22,7)	0,101
Ateş			
Yok	10 (100,0)	20 (90,9)	
Var	0	2 (9,1)	0,325
İshal			
Yok	10 (100,0)	20 (90,9)	
Var	0	2 (9,1)	0,325
Anemi			
Yok	10 (100,0)	12 (54,5)	
Var	0	10 (45,5)	0,010
Kusma			
Yok	10 (100,0)	18 (81,8)	
Var	0	4 (18,2)	0,149
Asites			
Yok	10 (100,0)	21 (95,5)	
Var	0 (0,0)	1 (4,5)	0,493

4.3. Tam Kan ve Tam Biyokimya Verileri

Sağlıklı grupla kıyaslandığında FCoV ile enfekte kedilerde çoğu hematolojik parametrede önemli değişimler görüldü. FCoV ile enfekte kedilerde nötrofili, eozinopeni, anemi ve trombositopeni istatistiksel olarak anlamlı belirlendi (Tablo 8). Diğer taraftan rutin biyokimyasal parametreler incelendiğinde enfekte kedilerde hipoalbüminemi ($p<0,05$) dışında anlamlı değişim kaydedilmedi.

Tablo 8. FCoV ile enfekte kedilerde hematolojik bulgular

Hematolojik	Sağlıklı	FCoV	P değeri
Parametreler	Ortalama ± Standart Sapma		
WBC (10 ⁹ /L)	9,95 ± 2,89	17,32 ± 16,06	0,140
LYM (10 ⁹ /L)	3,92 ± 1,25	3,90 ± 6,20	0,077
MON (10 ⁹ /L)	0,48 ± 0,13	0,60 ± 0,44	0,675
NEU (10 ⁹ /L)	4,63 ± 1,99	17,58 ± 22,21	0,005
EOS (10 ⁹ /L)	0,26 ± 0,22	0,19 ± 0,43	0,035
BAS (10 ⁹ /L)	0,007 ± 0,02	0,022 ± 0,052	0,151
RBC (10 ¹² /L)	9,88 ± 2,07	7,40 ± 2,49	0,014
HGB (g/dL)	13,66 ± 2,23	10,59 ± 3,45	0,022
HCT (%)	38,99 ± 7,07	28,14 ± 10,42	0,005
MCV (fL)	40,19 ± 4,74	38,40 ± 7,37	0,764
MCH (pg)	14,07 ± 2,37	14,53 ± 2,20	0,434
MCHC (g/dL)	35,14 ± 2,78	39,22 ± 10,57	0,269
RDW (%)	18,89 ± 2,12	10,20 ± 3,64	0,325
PLT (10 ⁹ /L)	359,1 ± 102,75	248,64 ± 206,49	0,025
PCT (%)	0,40 ± 0,094	0,28 ± 0,25	0,039
MPV (fL)	10,92 ± 1,51	10,74 ± 2,79	0,952
PDW	21,02 ± 9,96	21,07 ± 12,99	0,483

WBC: Total lökosit, LYM: Lenfosit, MON: Monosit, NEU: Nötrofil, EOS: Eozinofil, BAS: Bazofil, RBC: Eritrosit, HGB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, MCH: Ortalama eritrosit hemoglobini, MCHC: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, PLT: Trombosit, PCT: Trombosit platekriti, MPV: Ortalama trombosit hacmi, PDW: Trombosit dağılım genişliği

Tablo 9. FCoV ile enfekte kedilerde rutin biyokimyasal değişimler

Biyokimyasal	Sağlıklı	FCoV	P değeri
Parametreler	Ortalama ± Standart Sapma		
GLU (mg/dL)	120,4 ± 22,90	133,23 ± 52,25	0,984
ALT (U/L)	63,2 ± 20,57	151,17 ± 291,75	0,617
AST (U/L)	34,7 ± 7,04	80,61 ± 77,04	0,388
ALP (U/L)	33,1 ± 26,51	30,0 ± 17,58	0,920
TP (g/dL)	7,56 ± 0,498	7,65 ± 1,06	0,776
TBIL (mg/dL)	0,26 ± 0,16	0,69 ± 1,56	0,952
BUN (mg/dL)	29,04 ± 8,86	40,91 ± 34,88	0,458
CRE (mg/dL)	1,01 ± 0,37	1,65 ± 1,55	0,251
PHOS (mg/dL)	5,56 ± 1,28	6,23 ± 2,10	0,305
ALB (g/dL)	3,35 ± 0,20	3,08 ± 0,29	0,014
Globülin (g/dL)	4,13 ± 0,48	4,58 ± 1,095	0,345

Glu: Glukoz, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat transferaz, ALP: Alkalen fosfataz, TP: Total protein, TBIL: Total bilirubin, BUN: Kan üre nitrojen, CRE: Kreatinin, PHOS: Fosfor, ALB: Albümin,

4.4. Serum Kobalamin ve Folat Düzeyleri

Sağlıklı grupla kıyaslandığında FCoV ile enfekte kedilerde serum kobalamin ve folat düzeyleri arasında anlamlı bir fark ($p>0,05$) görülmedi.

Tablo 10. FCoV ile enfekte kedilerde serum kobalamin ve folat düzeyleri

Parametreler	Sağlıklı	FCoV	P değeri
	Ortalama ± Standart Sapma		
Kobalamin (ng/L)	2438,84 ± 972,84	2740,06 ± 1588,56	0,857
Folat (ng/mL)	27,509 ± 11,04	34,31 ± 17,62	0,388

4.5. Serum A/G, SAA düzeyleri

Tablo 11’ de belirtildiği şekilde FCoV ile enfekte kedilerde SAA düzeyleri ($92,57 \pm 78,51$ $\mu\text{g/mL}$), sağlıklı kedilere kıyasla ($4,99 \pm 0,00$ $\mu\text{g/mL}$) anlamlı düzeyde artış göstermiştir ($p < 0,001$).

Tablo 11. FCoV ile enfekte kedilerde A/G, SAA düzeyleri

Parametreler	Sağlıklı	FCoV	P değeri
	Ortalama ± Standart Sapma		
SAA (µg/mL)	4,99 ± 0,00	92,57 ± 78,51	0,000
A/G	0,82 ± 0,09	0,71 ± 0,20	0,119

SAA: Serum amiloid A, A/G: Albümin/globülin oranı

5. TARTIŞMA

FCoV, dünya çapında birçok kedi popülasyonunda yaygın seyreden ve enfekte kedilerin büyük bir çoğunluğunda FIP olarak adlandırılan, ölümcül formuna dönüşebilen önemli bir hastalıktır (Kipar ve diğerleri, 2005). Serum kobalamin ve folat düzeyleri, kediler ve köpeklerde sıklıkla laboratuvar testlerinin bir parçası olarak ölçülmektedir. Bu parametreler genellikle bağırsak hastalıklarının, ince bağırsak disbiyozisinin veya ekzokrin pankreas yetersizliğinin teşhisinde kullanılmaktadır (Berghoff, 2011; German ve diğerleri, 2003; Ruaux ve diğerleri, 2005). Hastalıklara göre her iki parametrenin artma ve azalma durumları değişkenlik göstermektedir. İntestinal lenfoma belirlenen kedilerde B12 ve folat seviyelerinin tüketime bağlı azaldığı bildirilirken aynı araştırmada yangısal bağırsak hastalığı olan kedilerde azalan B12 seviyesine rağmen folat seviyesinin açıklanamaz şekilde arttığı ifade edilmiştir (Simpson ve diğerleri, 2001). Özel fonksiyonel gastrointestinal parametreler arasında gösterilen kobalamin ve folat (Schiller, 2000) köpeklerde ince bağırsaklardaki aşırı bakteriyel üreme belirteci olarak da kullanılmaktadır (German ve diğerleri, 2003). Ancak kedilerde buna dair çalışma bulunmamaktadır. FECoV ile enfekte kedilerde bildirilen ishal semptomu ve koenfeksiyon (Felten ve diğerleri, 2022) dikkate alındığında ve beraberinde eşlik eden mutajenik form olan FIP'in vaskülopati ile seyreden değişimi (Gülersoy ve diğerleri, 2023) bu intestinal belirteçlerin azalmasına neden olabilir. Bu tez çalışması ile FCoV ile enfekte olduğu belirlenen 22 kedide bazı tanısal destekleyici parametrelerle birlikte serum kobalamin ve folat düzeylerinin nasıl değiştiğinin belirlenmesi amaçlandı. Elde edilen veriler doğrultusunda FCoV ile enfekte kedilerin serum kobalamin ve folat düzeylerinin sağlıklı kediler ile benzer seyrettiği ortaya konuldu ($p>0,05$).

Evcil hayvanlar arasında kedilerde FCoV'un görülme sıklığı %25-40 arasında değişirken özellikle çok kedili ortamlarda bu oranın %80-100 daha sık meydana geldiği bildirilmiştir (Yang ve diğerleri, 2022). Almanya' da barınakta çoklu ortamda yaşayan kedilerde FCoV'un saçılım sıklığı ve risk faktörlerinin araştırıldığı çalışmada en yüksek saçılımın genç kedilerde şekillendiği ifade edilmiştir (Dong ve diğerleri (2024) tarafından yapılan çalışmada toplamda 112 kedi değerlendirmeye alınmış ve FCoV prevelansı %67,9 bulunmuştur. Aynı araştırmada yaş, cinsiyet ve ırk değişimlerinin viral dağılımla ilişkili olmadığı bulunmuştur. Genç kedilerin coronavirüse daha uyarlı olduğu beyan edilse de (Chen ve diğerleri, 2019; Lu ve diğerleri, 2016) tüm yaş dilimindeki kedilerin enfeksiyona duyarlı olduğu belirtilmiştir (Klein-Richers ve

diğerleri, 2020). Dong ve diğerleri (2024) daha önce beyan edildiği gibi yaşa yönelik enfeksiyon dağılımında istatistiksel anlamlı bir değişim elde etmemesine rağmen <1 yaşlı kedilerde FCoV prevalansının daha yüksek olduğunu ifade etmişlerdir. Genç kedilerde hastalıkla daha sık karşılaşılmasının nedenleri arasında hastalığa karşı direncin az olması, sütten kesme, gıda değişimi, hasta sahibi, yaşam ortamı, anneden ayrılma, seyahat gibi dış faktörlerden kaynaklanan strese daha fazla maruz kalmaları yer almaktadır (Dong ve diğerleri, 2024).

Yapılan bir çalışmada FCoV'un bulunduğu evlerde üç farklı FCoV saçılım modeli tanımlanmıştır: saçılım yapmayanlar, aralıklı (düşük yoğunlukta) saçılım yapanlar ve sürekli (yüksek yoğunlukta) saçılım yapanlar. Ayrıca, yüksek yoğunlukta FCoV saçılımı veya saçılım yapmama ile ilişkili risk faktörleri analiz edilmiştir. 37 üretim çiftliğinden 222 safkan kediye ait dört dışkı örneği, RT-qPCR yöntemi ile FCoV RNA açısından incelenmiştir. Yüksek yoğunlukta saçılım yapan kediler, dört dışkı örneğinden en az üçünde FCoV RNA pozitif bulunan kediler olarak tanımlanmıştır. Saçılım yapmayan kediler ise dört örneğin tamamında negatif olan kediler olarak kabul edilmiştir. 222 kediden 125'i (%56,3) yüksek yoğunlukta FCoV saçılımı yapan, 54'ü (%24,3) ise saçılım yapmayan olarak sınıflandırılmıştır. Çok değişkenli analizde, Persian ırkı kedilerin yüksek yoğunlukta saçılım yapma riskinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Buna karşılık, Birman ve Norveç Orman kedileri FCoV saçılımı yapmayan grupta daha yaygın bulunmuştur. Birlikte yaşayan kedilerin FCoV saçılımı yapma olasılığı daha yüksek bulunmuştur. Yüksek yoğunlukta saçılım yapan ve saçılım yapmayan kedilerin oranı, önceki çalışmalara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, barınma koşulları, genetik yatkınlık veya çalışma süresindeki farklılıklarla açıklanabilir. Yüksek yoğunlukta FCoV saçılımı belirli ırklarda daha yaygındır. Ancak, her yetiştiricinin uyguladığı bireysel hijyen prosedürlerinin FCoV saçılım sıklığını etkileyebileceği göz ardı edilemez. Daha küçük gruplar halinde yaşamak, FCoV saçılımına karşı koruyucu bir faktördür. (Felten ve diğerleri, 2023). Çalışmamızda FCoV ile enfekte kedilerde yaş, cinsiyet ve ırkın etkinliğine bakılmış ancak enfekte gruplarda belirtilen risk faktörleri arasında bir farklılık bulunmamıştır.

FIP'li kedilerde görülen klinik bulguların zaman içerisinde etkilenen organ ve sisteme de bağlı olarak ve hastalığın yangısal ya da efusiv belirtilerinin baskın olma durumunu göre değişkenlik gösterdiği bilinmektedir. Diğer taraftan FCoV' un non-mutajenik ve non-patojenik patotipi ile şekillenen doğal enfeksiyona bağlı klinik bulguları hakkında kısıtlı bilgi bulunmaktadır (Felten ve diğerleri, 2022). Deneysel çalışmalarda etken orofarangiyal yolla alındıktan sonra şekillenen villus hasarına göre klinik bulgu olmayabilir ya da akut/kronik,

persiste/aralıklı ishal ve daha az olarak kusma, iştahsızlık şekillenebilmektedir. Bazı kedilerde enfeksiyonun başlangıcında geçici solunum sistemi bulguları bildirilmiştir (Hartmann, 2005; Pedersen ve diğerleri, 1981; 2008). FECoV ile bağdaştırılan bu klinik bulgular dışında görülen semptomlar FIP hastalığının yüksek yangısal, sistemik ve ölümcül yansımasıyla karşımıza çıkmaktadır (Haake ve diğerleri, 2020). FIP'te hastalığın yaş ve kuru formuna göre thoraks ve peritoneal boşukta sıvı birikimi ve organlarda multifokal granülom gelişimiyle ilişkili organ yetmezlikleri şekillenebilmektedir. FIP'in başlangıcındaki klinik bulgular çoğunlukla spesifik olmayıp iştahsızlık, kilo kaybı ve/veya kronik ateş görülebilmektedir (Felten ve Harmann, 2019; Pedersen, 2014). Yaş formundan ziyade bazı kedilerde nörolojik bulgulardan ataksi, nöbet, nistagmus, hiperestezi, ve/veya kraniyal sinir bozukluğunun yanısıra oküler bulgular gelişebilmektedir (Kipar ve Meli, 2014; Timmann ve diğerleri, 2008). Çalışmamızda FCoV ile enfekte kedilerde iştahsızlık ($p<0,001$), halsizlik ($p<0,001$), mukoza rengindeki değişim ($p<0,001$), kilo kaybı ($p=0,017$) görülen bulgular arasındadır. Elde edilen klinik bulgulara yönelik veriler daha önce belirtilen çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. FCoV'un her iki formunda (FECoV ve FIPV) virüs makrofajlar içerisinde replike olarak konakçıda oluşan immun reaksiyona göre klinik bulgular meydana gelmektedir. Oluşan semptomlar hastalığın yaş ve kuru formda olmasına göre değişkenlik göstermektedir (Felten ve diğerleri, 2022).

Oral lezyonlarla başvuruda bulunan 220 kedide gerçekleştirilen bir araştırmada olguların %16'ında FCoV tanımlanmış ayrıca koenfekte şekilde FIV ve/veya FeLV ile enfekte kedilerde de stomatitis şekillendiği bildirilmiştir (Dokuzeylul ve diğerleri, 2016). Ayrıca 32 aylık bir kedide, üst dudakta kaşıntısız, eritamatöz nodül görülen bir vaka bildiriminde histopatolojik ve immunohistokimyasal bulgulara eşlik eden moleküler tanı ve serumda yüksek anti-FCoV antikor titresi ile kutanöz tip non-efüziv FIP tanısı konulmuştur (Osumi ve diğerleri, 2018). FCoV'un stomatitis gelişimindeki patofizyolojisi tam olarak araştırmalarda ortaya konulmamakla birlikte Osumi ve diğerleri (2018)'nin bildirdiği vaka taktiminde, oral nodüller histopatolojide görülen FIP ilişkili pyogranülamatöz değişimler hem immunohistokimyasal hem de moleküler tanı ile doğrulanmıştır. FIP'in kuru formunun şekillenmesi konakçının kısmi hücresel immun yanıtıyla ilişkilidir. Makrofajlardan salınan proinflamatuvar sitokinler doku ve organlarda granülamatöz değişimlerin oluşmasına neden olmaktadır (Hartmann, 2005; Takano ve diğerleri, 2009).

Fiziksel muayene bulguları incelendiğinde enfekte kedilerde sağlıklılara göre kalp atım sayısı ve solunum sayısının daha yüksek olduğu belirlendi. FIP ile enfekte kedilerde solunum belirteçlerinden taşipne veya dispnea daha çok FIP'in yaş formunda görülen

abdominal/pleural/perikardiyal sıvı birikimi ile ilişkilendirilmiştir (Tasker, 2018).

FCoV ile enfekte kedilerde yapılan güncel bir çalışmada dahil edilen 234 kedinin 23 tanesinde ishal bulgusu olduğu ve bunlardan ishal bulgusu görülenlerin %87'sinde ve ishal bulgusu görülmeyen %58,8'inde FCoV tespit edildiği bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre FCoV ile enfekte kedilerde ishal görülme oranının 5 kat fazla olduğu ve beraberinde Clostridial toksinler ile feline panleukopeni hastalığında bu ishalle ilişkili olduğu bildirilmektedir (Felten ve diğerleri, 2022). Araştırmamızda FCoV ile enfekte yalnızca iki kedide ishal bulgusu kaydedilmiş olup bahsedildiği şekli ile özellikle FECoV'un ana semptomlarından biri olarak atfedilen bu bulgunun sağlıklılarla kıyaslandığında anlamlı olmadığı ($p=0,325$) bulundu.

FIP'li kedilerde yürütülen araştırmalarda genel olarak hematolojik değişimlere bakıldığında yaygın şekilde anemi, nötrofili, lenfopeni ve trombositopeni bildirilmektedir (Thayer ve diğerleri, 2022). Çalışma kapsamında lenfosit hariç diğer hematolojik parametrelerde sağlıklılarla kıyasla enfekte kedilerde önemli farklılık elde edildi. Yapılan farklı bir değerlendirmede FIP'li kedilerin %13,6'sında WBC'de artışa eşlik eden %75'inde lenfopeni ve %45,5'inde nötrofili görülmüştür (Moyadee ve diğerleri, 2024). Band nötrofili 183 kedinin 81'inde %44,3 oranında bulunmuş olup, bunların %35,8'inde olgun nötrofili gözlemlenmemiştir. Lenfopeni, effüzyonla birlikte olanlarda anlamlı şekilde daha sık görülmüş olup, effüzyon olmayan kedilerin yalnızca %26,8'inde tespit edilmiştir (Riemer ve diğerleri, 2016). Deneysel araştırmalarda lenfopeni ile karakterize iken (Addie ve diğerleri, 2009; Thayer ve diğerleri, 2022) kedilerin %75'inde bildirilen başlangıç safhasındaki lenfopeninin terminal safhadaki lenfosit değerlerinden farklı olmadığı bildirilmiştir (Moyadee ve diğerleri, 2024). Diğer taraftan Yin ve diğerleri (2021) yılında yürüttüğü çalışmada kuvvetli FIP şüphesi bulunan 127 kedinin yarısında lenfopeni görülürken %34,3'ünde nötrofili bildirilmiştir. Yürütülen ilgili tez çalışmasında lökosit hücre formülasyonunda sağlıklılara ($4,63 \pm 1,99 \cdot 10^9/L$) kıyasla FCoV ($17,58 \pm 22,21 \cdot 10^9/L$) ile enfekte kedilerde belirgin nötrofiliye eşlik eden trombosit sayısında hafif azalma eğilimi görüldü. Olgun nötrofili, genellikle bir sola kayma ile birlikte, FIP'li kedilerde yaygın olarak gözlemlenmektedir (Paltrinieri ve diğerleri, 2001; Robison ve diğerleri, 1971; Rohrer ve diğerleri, 1994). Bu nötrofilinin, büyük olasılıkla kemik iliğinin spesifik olmayan reaktif değişikliklerinden, yani FIP'li kedilerde granülositik seride bir sol kayma ile birlikte nötrofilik granülosit hiperplazisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Breuer ve diğerleri, 1998). Yine FIP'li kedilerde enfekte makrofajlardan salınan TNF- α gibi sitokinler nötrofillerin apoptozisini engelleyerek nötrofiliye katkıda bulunmaktadır (Takano ve diğerleri, 2009). Diğer taraftan tez çalışmamızda WBC sayısı sağlıklılarla kıyasla yüksek seyretmesine

rağmen bu değişim istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,140$) bulunmadı. Beraberinde araştırmalardan farklı olarak lenfosit sayılarının sağlıklılarla oldukça benzer seyrettiği görüldü.

FIP'te gözlemlenen anemi, çoğunlukla nonrejeneratif tipte olup, genellikle kronik inflamasyona bağlı gelişmektedir. Ancak bazı vakalarda sekonder immün aracılı hemolitik anemi de söz konusu olabilir (Hartmann, 2005; Thayer ve diğerleri, 2022). FIP'li kedilerin %65'ine kadarında anemi saptanmış olup, bu genellikle hafif hematokrit düşüklüğü ile birlikte görülmüştür (Hartmann, 2005). Başka bir çalışmada FIP'ten yüksek derecede şüphelenilen 127 kedinin %40,2'sinde HCT değeri düşerken, sadece %15,9'unda eritrosit sayısında azalma görülmüştür (Yin ve diğerleri, 2021). Bu tez çalışmasında, FCoV ile enfekte kedilerin %45,5'inde anemi bulundu ($p=0,010$). FCoV ile enfekte kedilerde sağlıklara kıyasla görülen anemi anlamlı değişim göstermiş olup çalışmalarla benzer şekilde normositik normokromik nonrejeneratif anemi tipiyle karşılaşıldı. Daha önce de bahsedildiği gibi aneminin sebepleri arasında gelişen sekonder immün kökenli hemoliz ile eritrositlerin yangısal alana göçü esnasında lize olmaları sebebiyle şekillenen mikroanjiyopatik hasar gösterilmektedir (Norris ve diğerleri, 2005; Tsai ve diğerleri, 2011).

FCoV ile enfekte 30 van kedisinde platelet sayısında belirgin bir azalma bildirilen diğer hematolojik parametreler arasındadır (Özbek ve diğerleri, 2022). Bu tez çalışmasında sağlıklılara kıyasla FCoV'lu kedilerde trombosit sayıları anlamlı derecede ($p=0,025$) daha düşük seyretti. FIP'li kedilerde görülen trombositopeninin yaygın damar içi koagülopatiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Hartmann ve diğerleri, 2005). Ayrıca trombositlerle birlikte sistemik yangı neticesinde salınan sitokin ve trombopoietin uyarımıyla kemik iliğinde daha büyük trombositlerin üretildiğini gösteren MPV değerinde de artışların eşlik ettiği beyan edilmektedir (Kopilović ve diğerleri, 2023). Ancak bu tez araştırmasında MPV değerleri normal aralıkta olup beraberindeki trombosit sayılarındaki azalma da şiddetli görülmedi. Nitekim kedilerde trombositopeninin araştırıldığı bir çalışmada otomatik tam kan sayım cihazlarıyla yapılan ölçümlerde kediler için trombositopeni $200 \times 10^9/L$ (referans aralığı $250-800 \times 10^9/L$) şeklinde tanımlanmıştır (Ellis ve diğerleri, 2018). Buradan yola çıkılarak FCoV ile enfekte kedilerdeki bu değişimin sebepleri arasında tanısal diğer parametrelerle de desteklendiği üzere araştırmaya dahil edilen kedilerin çoğunluğunda FECoV ile enfekte olması ve yaygın damar içi koagülopatinin oluşmaması/şiddetli olmaması yatıyor olabilir ancak koagülopati tablosu bu çalışma kapsamında değerlendirilmemiştir.

FIP'li kedilerde serum protein düzeylerinin yüksek prevalansını bildiren çalışmalar olsa da (Rohrer ve diğerleri, 1994; Sparkes ve diğerleri, 1991, 1994), bazı çalışmalar hiperproteinemiye oldukça daha düşük bir oranda bildirmiştir (Norris ve diğerleri, 2005;

Sparkes ve diğerleri, 1991; Tsai ve diğerleri, 2011). Sparkes ve diğerleri (1991), FIP'li kedilerin yalnızca %39'unda yüksek total protein seviyeleri saptanmıştır. Riemer ve diğerleri (2016) tarafından yapılan çalışmada hiperproteineminin yalnızca %17,5'lik bir oranda 183 kedinin 32'sinde görüldüğü bildirilmiştir. Pedersen (1976b)'nin çalışmasına benzer şekilde Riemer ve diğerleri (2016)'de total protein artışı efüzyonu olmayan kedilerde, efüzyonlu olanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bunun sebebi olarak kedilerin %64,5'inde gözlemlenen hipoalbüminemi gösterilmiştir. FIP'li kedilerde hipoalbüminemi ve protein açısından zengin sıvıların damar dışına sızmasına bağlı efüzyonun yaygın bulgular olması, total serum protein değerlerinde düşüşe neden olmakta ve bu da serum total protein düzeylerinin FIP için güvenilir bir tanısal belirteç olmadığını göstermektedir (Addie ve diğerleri, 2009; Hartmann, 2005). Yapılan başka bir çalışmada FIP'ten yüksek derecede şüphelenilen 127 kedinin serum TP düzeyleri çoğunlukla normal (%75,2); bazı kedilerde (%14,7) artmış, çok azında ise azalma tespit edilmiştir. FIP'ten yüksek derecede şüphelenilen kedilerin yarısından fazlasında (%58,7) hipoalbüminemi saptanmıştır. Diğer kedilerde albümin düzeyleri normal olmasına rağmen referans aralığının alt sınırına yakın bulunmuştur (Yin ve diğerleri, 2021). Bu tez çalışmasında FCoV ile enfekte kedilerde albümin seviyeleri anlamlı ($p<0,05$) düzeyde azalma göstermiş ve Yin ve diğerleri (2021) ile benzer şekilde alt referans değerlere yakın seyretmiştir. Diğer taraftan total protein ve globülin düzeylerinde anlamlı bir değişim kaydedilmemiştir. Olası nedenlerden bir tanesi albümin seviyesi düşük olan enfekte kedilerde eşlik eden hafif düzeyli globülin artışına bağlı normal seyreden total protein düzeyleri olabilir. Şüpheli FIP tanısının değerlendirilmesinde hiperglobülinemi ve hipoalbüminemi önemli değişimler arasında gösterilirken biyokimyasal anormalliklerden A/G oranı daha fazla ön plana çıkmaktadır (Yin ve diğerleri, 2021).

Bu kapsamda farklı araştırmalar değerlendirildiğinde 30 enfekte van kedisinde A/G oranı 0,53 belirlenirken (Özbek ve diğerleri, 2022), başka bir çalışmada 45 enfekte kedide A/G oranı 0,25 ile 0,7 arasında ve ortalama değeri 0,43 belirlenmiştir (Moyadee ve diğerleri, 2024). 127 FIP şüphesi olan kedi üzerinde yapılan bir çalışmada, FIP şüphesi yüksek olan kedilerin %91,7'sinde A/G oranı $<0,6$ iken, %85,3'ünde A/G oranı $<0,5$ saptanmıştır (Yin ve diğerleri, 2021). Genel olarak FIP tanısında A/G $<0,5$ olması kritik değer kabul edilirken $0,5<A/G<0,8$ olması FIP şüpheli olarak ele alınmaktadır (Yin diğerleri, 2021). Bu tez çalışmasında FCoV ile enfekte kedilerde ortalama A/G $0,71 \pm 0,20$ bulunmasına rağmen vakaların yalnızca %13,6'sında A/G $<0,5$ kaydedildi. Destekleyici şekilde bu oran sağlıklılara kıyasla ($0,82 \pm 0,09$) anlamlı bulunmadı.

Diğer taraftan albümin düzeylerindeki hafif düşüşlerde, albüminin negatif akut faz

proteini olarak rolü de önemli bir etkindir (Hayashi ve diğerleri, 1977; Ceron ve diğerleri, 2005). FIP'te eşlik eden yangısal yanıt akut faz proteinlerinin artışına neden olur (Hazuchova ve diğerleri, 2017). Bu sebeple FIP'in tanımlanmasında artan SAA düzeyleri önemli yardımcı parametre olarak kullanılmaktadır (Yin ve diğerleri, 2021).

Akut faz proteini olarak SAA'nın FCoV ile enfeksiyonlarda arttığı beyan edilmesine rağmen pek çok hastalık sürecinde artış göstermesi FIP'in doğrulanmasındaki pozitif prediktif değerini düşürmektedir. Ancak FIP'in tanısında kullanılan akut faz proteinleri ve hastalığın antemortem değerlendirilmesinde ve tedavi takiplerinde avantaj sağlamaktadır (Sweet ve diğerleri, 2022). Çeşitli akut faz proteinlerinin (haptoglobülin, AGP, SAA) FCoV'a maruz kalan ve FIP gelişen kedilerin patogenezi ve FIP tanımlanmasının yanısıra hastalıktan korunmada kedilerin FCoV saçıcılığındaki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada SAA düzeyleri yüksek bulunmuş ve diğer akut faz proteinleriyle ele alındığında FIP gelişmeyenlerde geçici bir yükselme gösterdiği görülmüştür (Giordano ve diğerleri, 2004). Normal şartlarda hepatositlerden üretilen SAA yangısal durumun şekillendiği pek çok hastalıkta 8-12 saat içerisinde artmaya başlamaktadır. Yangıdan 48 saat sonra azalma eğilimi göstermektedir. Bu sebeple yangısal biyobelirteç olarak da tanımlanmaktadır. (Sasaki ve diğerleri, 2003). 127 FIP şüphesi olan kedi üzerinde yapılan bir çalışmada, artmış SAA düzeyleri FIP vakalarında yaygın olduğu bulunmuştur (Yin ve diğerleri, 2021). Hazuchova ve diğerleri (2017)'nin FIP'in efüziv formuna sahip kedilerle farklı hastalıklardan kaynaklanan asitesli kedilerde akut faz proteinlerinin ayırıcı tanı özellikleri araştırılmış, FIP'li kediler için SAA ana akut faz proteini olarak eşik değeri 43,6 µg/mL %71 Se ve %91 Sp ile belirlenmiştir (Hammond, 2024). Hastaneye başvuruda bulunan hasta kedilerde SAA konsantrasyonunun klinik önemi araştırılmış 444 klinik bulgusu olan ve 98 tane sağlıklı kedi araştırmaya dahil edilmiştir. Hasta kedilerin arasında 5 tanesine FIP tanısı konulmuş ve yangısal hastalıklar arasında yer alan FIP'in doğrulanmasında ortalama 143,9 µg/mL (69,8-147,5 µg/mL) ile anlamlı artış gösterdiği bulunmuştur ($p<0,001$) (Yuki ve diğerleri, 2020). Bu tez çalışmasında FCoV ile enfekte kedilerde SAA düzeyleri ($92,57 \pm 78,51$ µg/mL) sağlıklı (<5 µg/mL) kedilere kıyasla oldukça yüksek değerlere ulaşmıştır ($p<0,001$).

Yangısal süreçlerde SAA konsantrasyonunun 10 katı artış gösterdiği bildirilmektedir. Bu sebeple SAA düzeyleri yangının varlığının belirlenmesinde faydalı bir parametredir (Tamamoto ve diğerleri, 2008). Araştırmamızda elde edilen veriler daha öncede FIP'li kedilerde beyan edildiği gibi (Giordano ve diğerleri 2004; Şahinduran ve diğerleri, 2023) tarafından bildirildiği şekliyle FCoV ile enfekte kedilerde SAA düzeyleri 10 katından fazla artış göstermiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

FCoV ile enfekte olduğu belirlenen kedilerde serum folat ve kobalamin seviyelerinin değişmediği bulundu.

Araştırmanın önerileri arasında;

- COVID-19'lu hastalarda kobalamin ve folatın prognostik ajan olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. Bu kapsamda FIP olduğu kesin tanımlanan hastalar ile FCoV arasında farklılık gösterip göstermediği ve prognostik öneminin araştırılması,
- Bu parametrelerin mortalite ve sağaltımla olan etkinliklerinin tespitine yönelik ilerleyen araştırmaların yapılması gerektiği düşünüldü.

KAYNAKLAR

- Acosta-Elias, J. ve Espinosa-Tanguma, R. (2020). The Folate Concentration and/or Folic Acid Metabolites in Plasma as Factor for COVID-19 Infection. *Frontiers in pharmacology*, 11, 1062. doi:10.3389/fphar.2020.01062
- Addie, D., Belák, S., Boucraut-Baralon, C., Egberink, H., Frymus, T., Gruffydd-Jones, T., ... Horzinek, M.C. (2009). Feline infectious peritonitis. ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of feline medicine and surgery*, 11(7), 594–604. doi: 10.1016/j.jfms.2009.05.008
- Addie, D., Houe, L., Maitland, K., Passantino, G., Decaro, N. (2023). Effect of cat litters on feline coronavirus infection of cell culture and cats. *Journal of feline medicine and surgery*, 22, 350–357. doi:10.1177/1098612X19848167
- Addie, D.D. ve Jarrett, O. (1990). Control of feline coronavirus infection in kittens. *The Veterinary record*, 126(7), 164.
- Addie, D.D. ve Jarrett, O. (1992). A study of naturally occurring feline coronavirus infections in kittens. *The Veterinary record*, 130(7), 133–137. doi: 10.1136/vr.130.7.133
- Addie, D.D. ve Jarrett, O. (1995). Control of feline coronavirus infections in breeding catteries by serotesting, isolation, and early weaning. *Feline Practice*, 23(3), 92–95.
- Addie, D.D. ve Jarrett, O. (2001). Use of a reverse-transcriptase polymerase chain reaction for monitoring the shedding of feline coronavirus by healthy cats. *The Veterinary record*, 148(21), 649–653. doi:10.1136/vr.148.21.649
- Addie, D.D., McDonald, M., Audhuy, S., Burr, P., Hollins, J., Kovacic, R., ... Meli, M. L. (2012). Quarantine protects Falkland Islands (Malvinas) cats from feline coronavirus infection. *Journal of feline medicine and surgery*, 14(2), 171–176. doi: 10.1177/1098612X11429644
- Addie, D.D., Silveira, C., Aston, C., Brauckmann, P., Covell-Ritchie, J., Felstead, C., ... Robertson, E. (2022). Alpha-1 Acid Glycoprotein Reduction Differentiated Recovery from Remission in a Small Cohort of Cats Treated for Feline Infectious Peritonitis. *Viruses*, 14(4), 744. doi: 10.3390/v14040744

- Addie, D.D., Toth, S., Murray, G. D., Jarrett, O. (1995). Risk of feline infectious peritonitis in cats naturally infected with feline coronavirus. *American journal of veterinary research*, 56(4), 429–434.
- Baek, S., Jo, J., Song, K., Seo, K. (2017). Recurrent pericardial effusion with feline infectious peritonitis in a cat. *Journal of Veterinary. Clinics*. 2017, 34(6), 437–440. doi:10.17555/jvc.2017.12.34.6.437
- Barker, E.N., Tasker, S., Gruffydd-Jones, T.J., Tuplin, C.K., Burton, K., Porter, E., ... Siddell, S.G. (2013). Phylogenetic analysis of feline coronavirus strains in an epizootic outbreak of feline infectious peritonitis. *Journal of veterinary internal medicine*, 27(3), 445–450. doi:10.1111/jvim.12058
- Barker, E. ve Tasker, S. (2020). Update on feline infectious peritonitis. *In Practice*, 42(7), 372–383. doi:10.1136/inp.m3187
- Barker, E.N., Stranieri, A., Helps, C.R., Porter, E. L., Davidson, A. D., Day, M.J., ... Tasker, S. (2017). Limitations of using feline coronavirus spike protein gene mutations to diagnose feline infectious peritonitis. *Veterinary research*, 48(1), 60. doi: 10.1186/s13567-017-0467-9
- Barua, S., Sarkar, S., Chenoweth, K., Johnson, C., Delmain, D., Wang, C. (2024). Insights on feline infectious peritonitis risk factors and sampling strategies from polymerase chain reaction analysis of feline coronavirus in large-scale nationwide submissions. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 263(1), 82–89. doi:10.2460/javma.24.03.0208
- Batista, K.S., Cintra, V.M., Lucena, P.A.F., Manhães-de-Castro, R., Toscano, A.E., Costa, L.P., ... Aquino, J. S. (2022). The role of vitamin B12 in viral infections: a comprehensive review of its relationship with the muscle-gut-brain axis and implications for SARS-CoV-2 infection. *Nutrition reviews*, 80(3), 561–578. doi:10.1093/nutrit/nuab092
- Beatty, J. ve Barrs, V. (2010). Pleural effusion in the cat: a practical approach to determining aetiology. *Journal of feline medicine and surgery*, 12(9), 693–707. doi: 10.1016/j.jfms.2010.07.013
- 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. doi: 10.1016/j.vetmic.2003.07.010
- Berghoff, N. ve Steiner, J.M. (2011). Laboratory tests for the diagnosis and management of chronic canine and feline enteropathies. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 41(2), 311–328. doi:10.1016/j.cvsm.2011.01.001
- Boldyrev, A., Bryushkova, E., Mashkina, A., Vladychenskaya, E. (2013). Why is homocysteine toxic for the nervous and immune systems?. *Current aging science*, 6(1), 29–36. doi:10.2174/18746098112059990007
- Borowska, M., Winiarska, H., Dworacka, M., Wesołowska, A., Dworacki, G., Mikołajczak, P. Ł. (2021). The Effect of Homocysteine on the Secretion of Il-1 β , Il-6, Il-10, Il-12 and RANTES by Peripheral Blood Mononuclear Cells-An In Vitro Study. *Molecules*, 26(21), 6671. doi:10.3390/molecules26216671
- Breuer W, Stahr K, Majzoub M, Hermanns, W. (1998). Bone-marrow changes in infectious diseases and lymphohaemopoietic neoplasias in dogs and cats-- a retrospective study. *Journal of comparative pathology*, 119(1), 57–66. doi:10.1016/s0021-9975(98)80071-6
- Cave, T.A., Golder, M.C., Simpson, J., Addie, D.D. (2004). Risk factors for feline coronavirus seropositivity in cats relinquished to a UK rescue charity. *Journal of feline medicine and surgery*, 6(2), 53–58. doi:10.1016/j.jfms.2004.01.003
- Cerna, P., Ayoob, A., Baylor, C., Champagne, E., Hazanow, S., Heidel, R.E., ... Gunn-Moore, D.A. (2022). Retrospective Survival Analysis of Cats with Feline Infectious Peritonitis Treated with Polyprenyl Immunostimulant That Survived over 365 Days. *Pathogens*, 11(8), 881. doi: 10.3390/pathogens11080881
- Ceron, J.J., Eckersall, P.D., Martínez-Subiela, S. (2005). Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Veterinary clinical pathology*, 34(2), 85–99. doi:10.1111/j.1939-165x.2005.tb00019.x
- Chand, N. ve Sanyal, A.J. (2007). Sepsis-induced cholestasis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 45(1), 230–241. doi:10.1002/hep.21480
- Chang, H.W., Egberink, H.F., Halpin, R., Spiro, D.J., Rottier, P.J. (2012). Spike protein fusion peptide and feline coronavirus virulence. *Emerging infectious diseases*, 18(7), 1089–1095. doi:10.3201/eid1807.120143

- Chen, X., Zhang, X. X., Li, C., Wang, H., Wang, H., Meng, X. Z., ... Sun, D. (2019). Epidemiology of porcine epidemic diarrhea virus among Chinese pig populations: A meta-analysis. *Microbial pathogenesis*, 129, 43–49. doi:10.1016/j.micpath.2019.01.017
- Coggins, S.J., Norris, J.M., Malik, R., Govendir, M., Hall, E. J., Kimble, B., Thompson, M. F. (2023). Outcomes of treatment of cats with feline infectious peritonitis using parenterally administered remdesivir, with or without transition to orally administered GS-441524. *Journal of veterinary internal medicine*, 37(5), 1772–1783. doi: 10.1111/jvim.16803
- Cook, A.K., Suchodolski, J.S., Steiner, J.M., Robertson, J.E. (2011). The prevalence of hypcobalaminaemia in cats with spontaneous hyperthyroidism. *The Journal of small animal practice*, 52(2), 101–106. doi: 10.1111/j.1748-5827.2010.01027.x
- Costello, M.F., Drobatz, K.J., Aronson, L.R., King, L.G. (2004). Underlying cause, pathophysiologic abnormalities, and response to treatment in cats with septic peritonitis: 51 cases (1990-2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 225(6), 897–902. doi:10.2460/javma.2004.225.897
- Crawford, A.H., Stoll, A.L., Sanchez-Masian, D., Shea, A., Michaels, J., Fraser, A. R., Beltran, E. (2017). Clinicopathologic Features and Magnetic Resonance Imaging Findings in 24 Cats With Histopathologically Confirmed Neurologic Feline Infectious Peritonitis. *Journal of veterinary internal medicine*, 31(5), 1477–1486. doi: 10.1111/jvim.14791
- De Groot, R.J., Baker, S.C., Baric, R.S., Enjuanes, L., Gorbalenya, A.E., Holmes, K. V., ... Talbot, P.J., (2012). Family Coronaviridae. In A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz (Eds.), *Ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses* (pp. 806–828). Amsterdam: Elsevier.
- Dewerchin, H.L., Cornelissen, E., Nauwynck, H.J. (2005). Replication of feline coronaviruses in peripheral blood monocytes. *Archives of virology*, 150(12), 2483–2500. doi: 10.1007/s00705-005-0598-6
- Djordjevic, B., Milenkovic, J., Stojanovic, D., Velickov, A., Djindjic, B., & Stoimenov, T. J. (2022). Vitamins, microelements and the immune system: current standpoint in the fight against coronavirus disease 2019. *British Journal of Nutrition*, 128(11), 2131-2146. doi: 10.1017/S0007114522000083

- Doenges, S.J., Weber, K., Dorsch, R., Fux, R., Fischer, A., Matiassek, L.A., ... Hartmann, K. (2016). Detection of feline coronavirus in cerebrospinal fluid for diagnosis of feline infectious peritonitis in cats with and without neurological signs. *Journal of feline medicine and surgery*, 18(2), 104–109. doi:10.1177/1098612X15574757
- Doki, T., Takano, T., Nishiyama, Y., Nakamura, M., Hohdatsu, T. (2013). Generation, characterization and therapeutic potential of anti-feline TNF-alpha MAbs for feline infectious peritonitis. *Research in veterinary science*, 95(3), 1248–1254. doi:10.1016/j.rvsc.2013.09.005
- Doki, T., Tarusawa, T., Hohdatsu, T., Takano, T. (2020). In Vivo Antiviral Effects of U18666A Against Type I Feline Infectious Peritonitis Virus. *Pathogens*, 9(1), 67. doi:10.3390/pathogens9010067
- Dokuzeylul, B., Kayar, A., Or, M.E. (2016). Prevalence of systemic disorders in cats with oral lesions. *Veterinari Medicina*, 61, 2016 (4): 219–223. doi: 10.17221/8823-VETMED
- Dong, B., Zhang, X., Zhong, X., Hu, W., Lin, Z., Zhang, S., ... Lin, W. (2024). Prevalence of natural feline coronavirus infection in domestic cats in Fujian, China. *Virology Journal*, 21(1), 2. doi:10.1186/s12985-023-02273-y
- Dossin O. (2011). Laboratory tests for diagnosis of gastrointestinal and pancreatic diseases. *Topics in companion animal medicine*, 26(2), 86–97. doi:10.1053/j.tcam.2011.02.005
- Dunbar, D., Kwok, W., Graham, E., Armitage, A., Irvine, R., Johnston, P., ... Addie, D.D. (2019). Diagnosis of non-effusive feline infectious peritonitis by reverse transcriptase quantitative PCR from mesenteric lymph node fine-needle aspirates. *Journal of feline medicine and surgery*, 21(10), 910–921. doi:10.1177/1098612X18809165
- Duthie, S., Eckersall, P.D., Addie, D.D., Lawrence, C.E., Jarrett, O. (1997). Value of alpha 1-acid glycoprotein in the diagnosis of feline infectious peritonitis. *The Veterinary record*, 141(12), 299–303. doi:10.1136/vr.141.12.299
- Dye, C. ve Siddell, S.G. (2007). Genomic RNA sequence of feline coronavirus strain FCoV C1Je. *Journal of feline medicine and surgery*, 9(3), 202–213. doi:10.1016/j.jfms.2006.12.002

- Ellis, J., Bell, R., Barnes, D.C., Miller, R. (2018). Prevalence and disease associations in feline thrombocytopenia: a retrospective study of 194 cases. *Journal of Small Animal Practice*, 59(9), 531-538. doi:10.1111/jsap.12814
- Emmler, L., Felten, S., Matiassek, K., Balzer, H. J., Pantchev, N., Leutenegger, C., Hartmann, K. (2020). Feline coronavirus with and without spike gene mutations detected by real-time RT-PCRs in cats with feline infectious peritonitis. *Journal of feline medicine and surgery*, 22(8), 791–799. doi:10.1177/1098612X19886671
- Evermann, J.F., Heeney, J.L., Roelke, M.E., McKeirnan, A.J., O'Brien, S.J. (1988). Biological and pathological consequences of feline infectious peritonitis virus infection in the cheetah. *Archives of virology*, 102(3-4), 155–171. doi:10.1007/BF01310822
- Felten, S. ve Hartmann, K. (2019). Diagnosis of Feline Infectious Peritonitis: A Review of the Current Literature. *Viruses*, 11(11), 1068. doi:10.3390/v11111068
- Felten, S., Klein-Richers, U., Hofmann-Lehmann, R., Bergmann, M., Unterer, S., Leutenegger, C. M., Hartmann, K. (2020). Correlation of Feline Coronavirus Shedding in Feces with Coronavirus Antibody Titer. *Pathogens*, 9(8), 598. doi:10.3390/pathogens9080598
- Felten, S., Klein-Richers, U., Unterer, S., Bergmann, M., Leutenegger, C.M., Pantchev, N., ... Hartmann, K. (2022). Role of Feline Coronavirus as Contributor to Diarrhea in Cats from Breeding Catteries. *Viruses*, 14(5), 858. doi:10.3390/v14050858
- Felten, S., Klein-Richers, U., Unterer, S., Bergmann, M., Zablotzki, Y., Hofmann-Lehmann, R., Hartmann, K. (2023). Patterns of Feline Coronavirus Shedding and Associated Factors in Cats from Breeding Catteries. *Viruses*, 15(6). doi:10.3390/v15061279
- Felten, S., Leutenegger, C. M., Balzer, H. J., Pantchev, N., Matiassek, K., Wess, G., ... Hartmann, K. (2017). Sensitivity and specificity of a real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction detecting feline coronavirus mutations in effusion and serum/plasma of cats to diagnose feline infectious peritonitis. *BMC veterinary research*, 13(1), 228. doi:10.1186/s12917-017-1147-8
- Felten, S., Matiassek, K., Leutenegger, C. M., Sangl, L., Herre, S., Dörfelt, S., ... Hartmann, K. (2021). Diagnostic Value of Detecting Feline Coronavirus RNA and Spike Gene Mutations in Cerebrospinal Fluid to Confirm Feline Infectious Peritonitis. *Viruses*, 13(2), 186. doi:10.3390/v13020186

- Fischer, Y., Weber, K., Sauter-Louis, C., Hartmann, K. (2013). The Rivalta's test as a diagnostic variable in feline effusions--evaluation of optimum reaction and storage conditions. *Tierärztliche Praxis. Ausgabe K*, 41(5), 297–303. doi:10.1055/s-0038-1623722
- Fischer, Y., Wess, G., Hartmann, K. (2012). Pericardial effusion in a cat with feline infectious peritonitis. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 154(1), 27–31. doi:10.1024/0036-7281/a000289
- Fish, E.J., Diniz, P.P.V., Juan, Y.C., Bossong, F., Collisson, E.W., Drechsler, Y., Kaltenboeck, B. (2018). Cross-sectional quantitative RT-PCR study of feline coronavirus viremia and replication in peripheral blood of healthy shelter cats in Southern California. *Journal of feline medicine and surgery*, 20(4), 295–301. doi:10.1177/1098612X17705227
- Foley, J.E., Lapointe, J.M., Koblik, P., Poland, A., Pedersen, N.C. (1998). Diagnostic features of clinical neurologic feline infectious peritonitis. *Journal of veterinary internal medicine*, 12(6), 415–423. doi:10.1111/j.1939-1676.1998.tb02144.x
- Foley, J.E., Poland, A., Carlson, J., Pedersen, N.C. (1997). Risk factors for feline infectious peritonitis among cats in multiple-cat environments with endemic feline enteric coronavirus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 210(9), 1313–1318.
- Fyfe J. (1993). Feline intrinsic factor (IF) is pancreatic in origin and mediates ileal cobalamin (CBL) absorption. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 7, 133.
- Gao, Y.Y., Wang, Q., Liang, X.Y., Zhang, S., Bao, D., Zhao, H., ... Gao, F. S. (2023). An updated review of feline coronavirus: mind the two biotypes. *Virus research*, 326, 199059. doi:10.1016/j.virusres.2023.199059
- German, A.J., Day, M.J., Ruaux, C.G., Steiner, J.M., Williams, D.A., Hall, E.J. (2003). Comparison of direct and indirect tests for small intestinal bacterial overgrowth and antibiotic-responsive diarrhea in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 17(1), 33–43. doi:10.1892/0891-6640(2003)017<0033:codait>2.3.co;2
- Giordano, A., Paltrinieri, S., Bertazzolo, W., Milesi, E., Parodi, M. (2005). Sensitivity of Tru-cut and fine needle aspiration biopsies of liver and kidney for diagnosis of feline infectious peritonitis. *Veterinary clinical pathology*, 34(4), 368–374. doi:10.1111/j.1939-165x.2005.tb00063.x

- Giordano, A., Spagnolo, V., Colombo, A., Paltrinieri, S. (2004). Changes in some acute phase protein and immunoglobulin concentrations in cats affected by feline infectious peritonitis or exposed to feline coronavirus infection. *Veterinary journal*, 167(1), 38–44. doi:10.1016/s1090-0233(03)00055-8
- Green, J., Syme, H., Tayler, S. (2023). Thirty-two cats with effusive or non-effusive feline infectious peritonitis treated with a combination of remdesivir and GS-441524. *Journal of veterinary internal medicine*, 37(5), 1784–1793. doi:10.1111/jvim.16804
- Green, R.M., Beier, D., Gollan, J.L. (1996). Regulation of hepatocyte bile salt transporters by endotoxin and inflammatory cytokines in rodents. *Gastroenterology*, 111(1), 193–198. doi:10.1053/gast.1996.v111.pm8698199
- Gunn-Moore, D.A., Caney, S.M., Gruffydd-Jones, T.J., Helps, C.R., Harbour, D.A. (1998). Antibody and cytokine responses in kittens during the development of feline infectious peritonitis (FIP). *Veterinary immunology and immunopathology*, 65(2-4), 221–242. doi:10.1016/s0165-2427(98)00156-1
- Gülersoy, E., Ok, M., Üney, K., Durgut, M.K., Parlak, T.M., Ekici, Y.E. (2023). Intestinal injury and vasculitis biomarkers in cats with feline enteric coronavirus and effusive feline infectious peritonitis. *Veterinary Medicine and Science*, 9(6), 2420-2429. doi: 10.1002/vms3.1299
- Haagmans, B.L., Egberink, H.F., Horzinek, M.C. (1996). Apoptosis and T-cell depletion during feline infectious peritonitis. *Journal of virology*, 70(12), 8977–8983. doi:10.1128/JVI.70.12.8977-8983.1996
- Hakan, A. ve Serkan, Y. (2019) Investigation of the relation between feline infectious peritonitis and retroviruses in cats. *GSC Biol. Pharm. Sci.*, 6(2): 71–78.
- Hammond, R. (2024). Feline infectious peritonitis diagnosis and prognosis: acute phase proteins and miRNA signatures. doi:10.7488/era/5081
- Hartmann K. Feline infectious peritonitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2005; 35(1):39–79. doi:10.1016/j.cvsm.2004.10.011
- Hartmann, K., Binder, C., Hirschberger, J., Cole, D., Reinacher, M., Schroo, S., ... Hermanns, W. (2003). Comparison of different tests to diagnose feline infectious peritonitis. *Journal of veterinary internal medicine*, 17(6), 781–790. doi:10.1111/j.1939-1676.2003.tb02515.x

- Hartmann, K., Pennisi, M.G., Dorsch, R. (2020). Infectious Agents in Feline Chronic Kidney Disease: What Is the Evidence?. *Advances in Small Animal Care, 1*, 189-206. doi: 10.1016/j.yasa.2020.07.013
- Harvey, C.J., Lopez, J.W., Hendrick, M.J. (1996). An uncommon intestinal manifestation of feline infectious peritonitis: 26 cases (1986-1993). *Journal of the American Veterinary Medical Association, 209*(6), 1117–1120.
- Hayashi, T., Goto, N., Takahashi, R., Fujiwara, K. (1977). Systemic vascular lesions in feline infectious peritonitis. *Nihon juigaku zasshi. The Japanese journal of veterinary science, 39*(4), 365–377. doi:10.1292/jvms1939.39.365
- Hayashi, T., Watabe, Y., Nakayama, H., Fujiwara, K. (1982). Enteritis due to feline infectious peritonitis virus. *Nihon juigaku zasshi. The Japanese journal of veterinary science, 44*(1), 97–106. <https://doi.org/10.1292/jvms1939.44.97>
- Hazuchova, K., Held, S., Neiger, R. (2017). Usefulness of acute phase proteins in differentiating between feline infectious peritonitis and other diseases in cats with body cavity effusions. *Journal of feline medicine and surgery, 19*(8), 809–816. doi:10.1177/1098612X16658925
- Herrewegh, A.A., de Groot, R.J., Cepica, A., Egberink, H.F., Horzinek, M.C., Rottier, P.J. (1995a). Detection of feline coronavirus RNA in feces, tissues, and body fluids of naturally infected cats by reverse transcriptase PCR. *Journal of clinical microbiology, 33*(3), 684–689. doi:10.1128/jcm.33.3.684-689.1995
- Herrewegh, A.A., Mähler, M., Hedrich, H.J., Haagmans, B.L., Egberink, H.F., Horzinek, M.C., ... de Groot, R. J. (1997). Persistence and evolution of feline coronavirus in a closed cat-breeding colony. *Virology, 234*(2), 349–363. doi:10.1006/viro.1997.8663
- Herrewegh, A.A., Vennema, H., Horzinek, M.C., Rottier, P.J., de Groot, R.J. (1995b). The molecular genetics of feline coronaviruses: comparative sequence analysis of the ORF7a/7b transcription unit of different biotypes. *Virology, 212*(2), 622–631. doi:10.1006/viro.1995.1520
- Horzinek, M.C. ve Lutz, H. (2000). *An update on feline infectious peritonitis*. *Veterinary Sciences Tomorrow, (0)*, 1–10.

- Horzinek, M.C. ve Osterhaus, A.D. (1979). Feline infectious peritonitis: a worldwide serosurvey. *American journal of veterinary research*, 40(10), 1487–1492. doi:10.2460/ajvr.1979.40.10.1487
- Hugo, T.B. ve Heading, K.L. (2015). Prolonged survival of a cat diagnosed with feline infectious peritonitis by immunohistochemistry. *The Canadian veterinary journal*, 56(1), 53–58.
- Jaimes, J.A., Millet, J.K., Stout, A.E., André, N.M., Whittaker, G.R. (2020). A Tale of Two Viruses: The Distinct Spike Glycoproteins of Feline Coronaviruses. *Viruses*, 12(1), 83. doi:10.3390/v12010083
- Jeffery, U., Deitz, K., Hostetter, S. (2012). Positive predictive value of albumin: globulin ratio for feline infectious peritonitis in a mid-western referral hospital population. *Journal of feline medicine and surgery*, 14(12), 903–905. doi:10.1177/1098612X12454862
- Katayama, M. ve Uemura, Y. (2021). Therapeutic Effects of Mutian® Xraphconn on 141 Client-Owned Cats with Feline Infectious Peritonitis Predicted by Total Bilirubin Levels. *Veterinary sciences*, 8(12), 328. doi:10.3390/vetsci8120328
- Katayama, M. ve Uemura, Y. (2023). Prognostic Prediction for Therapeutic Effects of Mutian on 324 Client-Owned Cats with Feline Infectious Peritonitis Based on Clinical Laboratory Indicators and Physical Signs. *Veterinary sciences*, 10(2), 136. doi:10.3390/vetsci10020136
- Kennedy, M., Citino, S., McNabb, A.H., Moffatt, A.S., Gertz, K., Kania, S. (2002). Detection of feline coronavirus in captive Felidae in the USA. *Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, 14(6), 520–522. doi:10.1177/104063870201400615
- Kipar, A., Baptiste, K., Barth, A., Reinacher, M. (2006). Natural FCoV infection: cats with FIP exhibit significantly higher viral loads than healthy infected cats. *Journal of feline medicine and surgery*, 8(1), 69–72. doi:10.1016/j.jfms.2005.07.002
- Kipar, A., Koehler, K., Bellmann, S., Reinacher, M. (1999). Feline infectious peritonitis presenting as a tumour in the abdominal cavity. *The Veterinary record*, 144(5), 118–122. doi:10.1136/vr.144.5.118

- Kipar, A., Kremendahl, J., Addie, D.D., Leukert, W., Grant, C.K., Reinacher, M. (1998). Fatal enteritis associated with coronavirus infection in cats. *Journal of comparative pathology*, 119(1), 1–14. doi:10.1016/S0021-9975(98)80067-4
- Kipar, A., May, H., Menger, S., Weber, M., Leukert, W., Reinacher, M. (2005). Morphologic features and development of granulomatous vasculitis in feline infectious peritonitis. *Veterinary pathology*, 42(3), 321–330. doi:10.1354/vp.42-3-321
- Kipar, A., Meli, M.L. (2014). Feline infectious peritonitis: still an enigma?. *Veterinary pathology*, 51(2), 505-526. doi:0300985814522077
- Kipar, A., Meli, M.L., Baptiste, K. E., Bowker, L. J., Lutz, H. (2010). Sites of feline coronavirus persistence in healthy cats. *The Journal of general virology*, 91(Pt 7), 1698–1707. doi: 10.1099/vir.0.020214-0
- Klein-Richers, U., Hartmann, K., Hofmann-Lehmann, R., Unterer, S., Bergmann, M., Rieger, A., Felten, S. (2020). Prevalence of feline coronavirus shedding in German catteries and associated risk factors. *Viruses*, 12(9), 1000. doi:10.3390/v12091000
- Kline, K.L., Joseph, R.J., Averdill, D.R. (1994). Feline infectious peritonitis with neurologic involvement: Clinical and pathological findings in 24 cats. *The Journal of the American Animal Hospital Association*, 30, 111–118.
- Kokkinaki, K.C.G., Saridomichelakis, M.N., Mylonakis, M.E., Leontides, L., Xenoulis, P.G. (2023). Seroprevalence of and risk factors for feline coronavirus infection in cats from Greece. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*, 94, 101962. doi:10.1016/j.cimid.2023.101962
- Kopilović, A., Gvozdić, D., Radaković, M., Spariosu, K., Andrić, N., Francuski Andrić, J. (2023). Selected hematology ratios in cats with non-septic effusions highly suspected of feline infectious peritonitis. *Veterinarski Glasnik*, 77(2), 164-175. doi:10.2298/VETGL230710008K
- Krentz, D., Zenger, K., Alberer, M., Felten, S., Bergmann, M., Dorsch, R., ... Hartmann, K. (2021). Curing Cats with Feline Infectious Peritonitis with an Oral Multi-Component Drug Containing GS-441524. *Viruses*, 13(11), 2228. doi:10.3390/v13112228
- Krentz, D., Zwicklbauer, K., Felten, S., Bergmann, M., Dorsch, R., Hofmann-Lehmann, R., Meli, M. L., Spiri, A. M., von Both, U., Alberer, M., Hönl, A., Matiassek, K., & Hartmann, K. (2022). Clinical Follow-Up and Postmortem Findings in a Cat That Was Cured of

- Feline Infectious Peritonitis with an Oral Antiviral Drug Containing GS-441524. *Viruses*, 14(9), 2040. doi: 10.3390/v14092040
- Lanz, O.I., Ellison, G.W., Bellah, J.R., Weichman, G., VanGilder, J. (2001). Surgical treatment of septic peritonitis without abdominal drainage in 28 dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 37(1), 87–92. doi: 10.5326/15473317-37-1-87
- Li, T., Chen, Y., Li, J., Yang, X., Zhang, H., Qin, X, ... Mo, Z. (2015). Serum Homocysteine Concentration Is Significantly Associated with Inflammatory/Immune Factors. *PloS one*, 10(9), e0138099. doi:10.1371/journal.pone.0138099
- Li, X. ve Scott, F.W. (1994). Detection of feline coronaviruses in cell cultures and in fresh and fixed feline tissues using polymerase chain reaction. *Veterinary microbiology*, 42(1), 65–77. doi:10.1016/0378-1135(94)90078-7
- Licitra, B.N., Millet, J.K., Regan, A.D., Hamilton, B.S., Rinaldi, V.D., Duhamel, G.E., Whittaker, G.R. (2013). Mutation in spike protein cleavage site and pathogenesis of feline coronavirus. *Emerging infectious diseases*, 19(7), 1066–1073. doi:10.3201/eid1907.121094
- Little, S., Levy, J., Hartmann, K., Hofmann-Lehmann, R., Hosie, M., Olah, G. and Denis, K.S. (2020). 2020 AAFP feline retrovirus testing and management guidelines. *Journal of feline medicine and surgery*, 22(1): 5–30. doi:10.1177/1098612X19895940
- Lu, S., Zhang, D., Zhou, J., Xia, Z., Lin, D., Lou, Y., ... Qin, K. (2016). Prevalence and phylogenetic characterization of canine coronavirus from diseased pet dogs in Beijing, China. *Science China. Life Sciences*, 59(8), 860. doi:10.1007/s11427-015-0369-x
- Lucock M. (2000). Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. *Molecular genetics and metabolism*, 71(1-2), 121–138. doi:10.1006/mgme.2000.3027
- Macdonald, E.S., Norris, C.R., Berghaus, R.B., Griffey, S.M. (2003). Clinicopathologic and radiographic features and etiologic agents in cats with histologically confirmed infectious pneumonia: 39 cases (1991-2000). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 223(8), 1142–1150. doi: 10.2460/javma.2003.223.1142
- Macieira, D.B., de Menezes, R.deC., Damico, C.B., Almosny, N.R., McLane, H.L., Daggy, J. K., Messick, J. B. (2008). Prevalence and risk factors for hemoplasmas in domestic cats naturally infected with feline immunodeficiency virus and/or feline leukemia virus in Rio

- de Janeiro--Brazil. *Journal of feline medicine and surgery*, 10(2), 120–129. doi:10.1016/j.jfms.2007.08.002
- Malbon, A.J., Russo, G., Burgener, C., Barker, E.N., Meli, M.L., Tasker, S., Kipar, A. (2020b). The Effect of Natural Feline Coronavirus Infection on the Host Immune Response: A Whole-Transcriptome Analysis of the Mesenteric Lymph Nodes in Cats with and without Feline Infectious Peritonitis. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 9(7), 524. doi:10.3390/pathogens9070524
- Malbon, A.J., Fonfara, S., Meli, M.L., Hahn, S., Egberink, H., Kipar, A. (2019). Feline Infectious Peritonitis as a Systemic Inflammatory Disease: Contribution of Liver and Heart to the Pathogenesis. *Viruses*, 11(12), 1144. doi:10.3390/v11121144
- Malbon, A.J., Michalopoulou, E., Meli, M.L., Barker, E.N., Tasker, S., Baptiste, K., Kipar, A. (2020a). Colony Stimulating Factors in Early Feline Infectious Peritonitis Virus Infection of Monocytes and in End Stage Feline Infectious Peritonitis; A Combined In Vivo And In Vitro Approach. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 9(11), 893. doi:10.3390/pathogens9110893
- Meazzi, S., Stranieri, A., Lauzi, S., Bonsembiante, F., Ferro, S., Paltrinieri, S., Giordano, A. (2019). Feline gut microbiota composition in association with feline coronavirus infection: A pilot study. *Research in Veterinary Science*, 125, 272-278.
- Meepoo, W., Jaroensong, T., Pruksakorn, C. and Rattanasrisomporn, J. (2022) Investigation of bacterial isolations and antimicrobial susceptibility of chronic rhinitis in cats. *Animals (Basel)*, 12(12): 1572. doi:10.3390/ani12121572
- Meertens, L., Díaz, N., Solano, L., Baron, M. A., Rodríguez, A. (2007). Homocisteína, ácido fólico y vitamina B12 en adultos mayores venezolanos [Serum homocysteine, folate and vitamin B12 in venezuelan elderly]. *Archivos latinoamericanos de nutricion*, 57(1), 26–32.
- Meli, M., Kipar, A., Müller, C., Jenal, K., Gönczi, E., Borel, N., ... 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. *Journal of feline medicine and surgery*, 6(2), 69–81. doi:10.1016/j.jfms.2003.08.007
- Merrell, B. J. ve McMurry, J. P. (2020). Folic acid. In StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing.

- Mikkelsen, K. ve Apostolopoulos, V. (2019). Vitamin B12, Folic Acid, and the Immune System. In M. Mahmoudi, N. Rezaei (Eds.), *Nutrition and Immunity*. Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-030-16073-9_6
- Moatasim, Y., Kutkat, O., Osman, A.M., Gomaa, M.R., Okda, F., El Sayes, M., ... & Kandeil, A. (2023). Potent antiviral activity of vitamin B12 against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, middle east respiratory syndrome coronavirus, and human coronavirus 229E. *Microorganisms*, 11(11), 2777. doi: 10.3390/microorganisms11112777
- Moyadee, W., Sunpongsri, S., Choowongkamon, K., Roytrakul, S., Rattanasrisomporn, A., Tansakul, N., Rattanasrisomporn, J. (2024). Feline infectious peritonitis: A comprehensive evaluation of clinical manifestations, laboratory diagnosis, and therapeutic approaches. *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research*, 11(1), 19. doi:10.5455/javar.2024.k742
- Mustaffa-Kamal, F., Liu, H., Pedersen, N.C., Sparger, E.E. (2019). Characterization of antiviral T cell responses during primary and secondary challenge of laboratory cats with feline infectious peritonitis virus (FIPV). *BMC veterinary research*, 15(1), 165. doi:10.1186/s12917-019-1909-6
- National Research Council. (2006). *Nutrient requirements of dogs and cats*. Washington, DC: The National Academies Press.
- Negrin, A., Lamb, C. R., Cappello, R., Cherubini, G. B. (2007). Results of magnetic resonance imaging in 14 cats with meningoencephalitis. *Journal of feline medicine and surgery*, 9(2), 109–116. doi: 10.1016/j.jfms.2006.09.001
- Norris, J.M., Bosward, K.L., White, J.D., Baral, R.M., Catt, M.J., Malik, R. (2005). Clinicopathological findings associated with feline infectious peritonitis in Sydney, Australia: 42 cases (1990-2002). *Australian veterinary journal*, 83(11), 666–673. doi:10.1111/j.1751-0813.2005.tb13044.x
- Osumi, T., Mitsui, I., Leutenegger, C.M., Okabe, R., Ide, K., Nishifuji, K. (2018). First identification of a single amino acid change in the spike protein region of feline coronavirus detected from a coronavirus-associated cutaneous nodule in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports*, 4(2), 2055116918801385. doi:10.1177/2055116918801385

- Owens, R.A., Flores, R., Di Serio, F., Li, S.F., Pallás, V., Randles, J.W., ... Vidalakis, G. (2012). Viroids. In A.M.Q. King, M. J. Adams, E.B. Carstens, E. J. Lefkowitz (Eds.), *Ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses* (pp. 1221–1234). Amsterdam: Elsevier.
- Özbek, M., Özkan, C., Kaya, A., Yıldırım, S., Kozat, S., Akgül, Y. (2022). Clinicopathological and biochemical evaluation of Feline Infectious Peritonitis in Turkish Van cats. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 73(3), 4379–4388. doi:10.12681/jhvms.27159
- Paltrinieri, S., Cammarata, M. P., Cammarata, G., Comazzi, S. (1998). Some aspects of humoral and cellular immunity in naturally occurring feline infectious peritonitis. *Veterinary immunology and immunopathology*, 65(2-4), 205–220. doi:10.1016/S0165-2427(98)00155-X
- Paltrinieri, S., Comazzi, S., Spagnolo, V., Giordano, A. (2002). Laboratory changes consistent with feline infectious peritonitis in cats from multicat environments. *Journal of veterinary medicine. A, Physiology, pathology, clinical medicine*, 49(10), 503–510. doi:10.1046/j.1439-0442.2002.00494.x
- Paltrinieri, S., Giordano, A., Tranquillo, V., Guazzetti, S. (2007). Critical assessment of the diagnostic value of feline alpha1-acid glycoprotein for feline infectious peritonitis using the likelihood ratios approach. *Journal of veterinary diagnostic investigation: official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, 19(3), 266–272. doi: 10.1177/104063870701900306
- Paltrinieri, S., Grieco, V., Comazzi, S., Cammarata Parodi, M. (2001). Laboratory profiles in cats with different pathological and immunohistochemical findings due to feline infectious peritonitis (FIP). *Journal of feline medicine and surgery*, 3(3), 149–159. doi:10.1053/jfms.2001.0126
- Pedersen N.C. (1987). Virologic and immunologic aspects of feline infectious peritonitis virus infection. *Advances in experimental medicine and biology*, 218, 529–550. doi:10.1007/978-1-4684-1280-2_69
- Pedersen N.C. (2009). A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963–2008. *Journal of feline medicine and surgery*, 11(4), 225–258. doi:10.1016/j.jfms.2008.09.008

- Pedersen N.C. (2014). An update on feline infectious peritonitis: diagnostics and therapeutics. *Veterinary journal (London, England:1997)*, 201(2), 133–141. doi:10.1016/j.tvjl.2014.04.016
- Pedersen N.C. (1976a). Serologic studies of naturally occurring feline infectious peritonitis. *American journal of veterinary research*, 37(12), 1449–1453. doi:10.2460/ajvr.1976.37.12.1449
- Pedersen N.C. (1976b). Feline infectious peritonitis: something old, something new. *Feline Practice*, 6, 42–51
- Pedersen, N.C., Liu, H., Gandolfi, B., & Lyons, L. A. (2014). The influence of age and genetics on natural resistance to experimentally induced feline infectious peritonitis. *Veterinary immunology and immunopathology*, 162(1-2), 33–40. doi:10.1016/j.vetimm.2014.09.001
- Pedersen, N.C., Boyle, J.F., Floyd, K., Fudge, A., Barker, J. (1981). An enteric coronavirus infection of cats and its relationship to feline infectious peritonitis. *American journal of veterinary research*, 42(3), 368–377. doi:10.2460/ajvr.1981.42.03.368
- Pedersen, N.C., Perron, M., Bannasch, M., Montgomery, E., Murakami, E., Liepnieks, M., Liu, H. (2019). Efficacy and safety of the nucleoside analog GS-441524 for treatment of cats with naturally occurring feline infectious peritonitis. *Journal of feline medicine and surgery*, 21(4), 271–281. doi:10.1177/1098612X19825701
- Pesteanu-Somogyi, L.D., Radzai, C., Pressler, B.M. (2006). Prevalence of feline infectious peritonitis in specific cat breeds. *Journal of feline medicine and surgery*, 8(1), 1–5. doi:10.1016/j.jfms.2005.04.003
- Poland, A.M., Vennema, H., Foley, J. E., Pedersen, N. C. (1996). Two related strains of feline infectious peritonitis virus isolated from immunocompromised cats infected with a feline enteric coronavirus. *Journal of clinical microbiology*, 34(12), 3180–3184. doi:10.1128/jcm.34.12.3180-3184.1996
- Porter, E., Tasker, S., Day, M. J., Harley, R., Kipar, A., Siddell, S.G., Helps, C.R. (2014). Amino acid changes in the spike protein of feline coronavirus correlate with systemic spread of virus from the intestine and not with feline infectious peritonitis. *Veterinary research*, 45(1), 49. doi:10.1186/1297-9716-45-49
- Riemer, F., Kuehner, K.A., Ritz, S., Sauter-Louis, C., Hartmann, K. (2016). Clinical and laboratory features of cats with feline infectious peritonitis--a retrospective study of 231

- confirmed cases (2000-2010). *Journal of feline medicine and surgery*, 18(4), 348–356. doi:10.1177/1098612X15586209
- Rissi D. R. (2018). A retrospective study of the neuropathology and diagnosis of naturally occurring feline infectious peritonitis. *Journal of veterinary diagnostic investigation*, 30(3), 392–399. doi: 10.1177/1040638718755833
- Ritz, S., Egberink, H., Hartmann, K. (2007). Effect of feline interferon-omega on the survival time and quality of life of cats with feline infectious peritonitis. *Journal of veterinary internal medicine*, 21(6), 1193–1197. doi:10.1892/06-302.1
- Robison, R.L., Holzworth, J., Gilmore, C.E. (1971). Naturally occurring feline infectious peritonitis: signs and clinical diagnosis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 158(6), 981–986. doi: 10.2460/javma.1971.158.06.981
- Rohrbach, B.W., Legendre, A.M., Baldwin, C.A., Lein, D.H., Reed, W.M., Wilson, R.B. (2001). Epidemiology of feline infectious peritonitis among cats examined at veterinary medical teaching hospitals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218(7), 1111–1115. doi:10.2460/javma.2001.218.1111
- Rohrer, C. (1992). *Die Diagnostik der feline infektiösen Peritonitis (FIP): eine retrospektive Studie* (Doctoral dissertation, University of Zurich).
- Rohrer, C., Suter, P.F., Lutz, H. (1993). The diagnosis of feline infectious peritonitis (FIP): A retrospective and prospective study. *Kleintierpraxis*, 38, 379–389.
- Rohrer, C., Suter, P.F., Lutz, H. (1994). The diagnosis of feline infectious peritonitis (FIP): Retrospective and prospective study. *European Journal of Companion Animal Practice*, 4, 23–29.
- Romanelli, P., Bertazzolo, W., Prisciandaro, A., Leone, A., Bonfanti, U., & Paltrinieri, S. (2024). Measurement of Feline Alpha-1 Acid Glycoprotein in Serum and Effusion Using an ELISA Method: Analytical Validation and Diagnostic Role for Feline Infectious Peritonitis. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 13(4), 289. doi:pathogens13040289
- Rottier, P.J., Nakamura, K., Schellen, P., Volders, H., Haijema, B. J. (2005). Acquisition of macrophage tropism during the pathogenesis of feline infectious peritonitis is determined by mutations in the feline coronavirus spike protein. *Journal of virology*, 79(22), 14122–14130. doi:10.1128/JVI.79.22.14122-14130.2005

- Ruau, C.G., Steiner, J.M., Williams, D.A. (2005). Early biochemical and clinical responses to cobalamin supplementation in cats with signs of gastrointestinal disease and severe hypocobalaminemia. *Journal of veterinary internal medicine*, 19(2), 155–160. doi:10.1892/0891-6640(2005)19<155:ebacr>2.0.co;2
- Rungsuriyawiboon, O., Jarudecha, T., Hannongbua, S., Choowongkamon, K., Boonkaewwan, C., Rattanasrisomporn, J. (2022). Risk factors and clinical and laboratory findings associated with feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus infections in Bangkok, Thailand. *Veterinary world*, 15(7), 1601–1609. doi:10.14202/vetworld.2022.1601-1609
- Sabshin, S.J., Levy, J.K., Tupler, T., Tucker, S.J., Greiner, E. C., Leutenegger, C. M. (2012). Enteropathogens identified in cats entering a Florida animal shelter with normal feces or diarrhea. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 241(3), 331–337. doi:10.2460/javma.241.3.331
- Saeed, F., Nadeem, M., Ahmed, R. S., Tahir Nadeem, M., Arshad, M. S., & Ullah, A. (2016). Studying the impact of nutritional immunology underlying the modulation of immune responses by nutritional compounds—a review. *Food and agricultural immunology*, 27(2), 205–229. doi:10.1080/09540105.2015.1079600
- Sangl, L., Matiassek, K., Felten, S., Gründl, S., Bergmann, M., Balzer, H.J., ... Hartmann, K. (2019). Detection of feline coronavirus mutations in paraffin-embedded tissues in cats with feline infectious peritonitis and controls. *Journal of feline medicine and surgery*, 21(2), 133–142. doi:10.1177/1098612X18762883
- Sasaki, K., Ma, Z., Khatlani, T. S., Okuda, M., Inokuma, H., Onishi, T. (2003). Evaluation of feline serum amyloid A (SAA) as an inflammatory marker. *The Journal of veterinary medical science*, 65(4), 545–548. doi:10.1292/jvms.65.545
- Savary, K.C., Sellon, R.K., Law, J.M. (2001). Chylous abdominal effusion in a cat with feline infectious peritonitis. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 37(1), 35–40. doi:10.5326/15473317-37-1-35
- Schiller, L.R. (2000). Diarrhea. *Medical Clinics of North America*, 84(5), 1259–1274. doi:10.1016/S0025-7125(05)70286-8

- Shakoor, H., Feehan, J., Mikkelsen, K., Al Dhaheri, A.S., Ali, H. I., Platat, C., ... Apostolopoulos, V. (2021). Be well: A potential role for vitamin B in COVID-19. *Maturitas*, 144, 108–111. doi:10.1016/j.maturitas.2020.08.007
- Sharif, S., Arshad, S.S., Hair-Bejo, M., Omar, A.R., Zeenathul, N.A., Hafidz, M.A. (2009). Prevalence of feline coronavirus in two cat populations in Malaysia. *Journal of feline medicine and surgery*, 11(12), 1031–1034. doi:10.1016/j.jfms.2009.08.005
- Shelke, N. ve Keith, L. (2011). Folic Acid Supplementation for Women of Childbearing Age versus Supplementation for the General Population: A Review of the Known Advantages and Risks. *International journal of family medicine*, 2011, 173705. doi:10.1155/2011/173705
- Simpson, K.W., Fyfe, J., Cornetta, A., Sachs, A., Strauss-Ayali, D., Lamb, S.V., Reimers, T.J. (2001). Subnormal concentrations of serum cobalamin (vitamin B12) in cats with gastrointestinal disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15(1), 26-32. doi:10.1892/0891-6640(2001)015<0026:scosc>2.3.co;2
- Soma, T., Wada, M., Taharaguchi, S., Tajima, T. (2013). Detection of ascitic feline coronavirus RNA from cats with clinically suspected feline infectious peritonitis. *The Journal of veterinary medical science*, 75(10), 1389–1392. doi:10.1292/jvms.13-0094
- Spada, E., Carrera Nulla, A., Perego, R., Baggiani, L., Proverbio, D. (2022). Evaluation of Association between Blood Phenotypes A, B and AB and Feline Coronavirus Infection in Cats. *Pathogens* 11(8), 917. doi:10.3390/pathogens11080917
- Sparkes, A.H., Gruffydd-Jones, T.J., Harbour, D.A. (1991). Feline infectious peritonitis: a review of clinicopathological changes in 65 cases, and a critical assessment of their diagnostic value. *The Veterinary record*, 129(10), 209–212. doi:10.1136/vr.129.10.209
- Sparkes, A.H., Gruffydd-Jones, T.J., Harbour, D.A. (1994). An appraisal of the value of laboratory tests in the diagnosis of feline infectious peritonitis. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 30, 345.
- Spencer, S.E., Knowles, T., Ramsey, I.K., Tasker, S. (2017). Pyrexia in cats: Retrospective analysis of signalment, clinical investigations, diagnosis and influence of prior treatment in 106 referred cases. *Journal of feline medicine and surgery*, 19(11), 1123–1130. doi:10.1177/1098612X17733624

- Stenske K. (2005). Comparison of different tests to diagnose feline infectious peritonitis. *Journal of veterinary internal medicine*, 19(3), 299. doi:10.1892/0891-6640(2005)19[299a:c]2.0.co;2
- Stoddart, M.E., Gaskell, R.M., Harbour, D.A., Pearson, G.R. (1988). The sites of early viral replication in feline infectious peritonitis. *Veterinary microbiology*, 18(3-4), 259–271. doi:10.1016/0378-1135(88)90092-2
- Stout, A.E., André, N.M., Whittaker, G.R. (2021). Feline coronavirus and feline infectious peritonitis in nondomestic felid species. *Journal of zoo and wildlife medicine*, 52(1), 14–27. doi:10.1638/2020-0134
- Stranieri, A., Giordano, A., Paltrinieri, S., Giudice, C., Cannito, V., Lauzi, S. (2018). Comparison of the performance of laboratory tests in the diagnosis of feline infectious peritonitis. *Journal of veterinary diagnostic investigation* 30(3), 459–463. doi:10.1177/1040638718756460
- Stranieri, A., Scavone, D., Paltrinieri, S., Giordano, A., Bonsembiante, F., Ferro, S., ... Lauzi, S. (2020). Concordance between Histology, Immunohistochemistry, and RT-PCR in the Diagnosis of Feline Infectious Peritonitis. *Pathogens*, 9(10), 852. doi: 10.3390/pathogens9100852
- Sweet, A., Andre, N., Whittaker, G. (2022). RNA in-situ hybridization for pathology-based diagnosis of feline infectious peritonitis (FIP): current diagnostics for FIP and comparison to the current gold standard. *Qeios*. doi:10.32388/NUN8KB.2
- Şahinduran, Ş, Albay, M., Karaca, M., Karakurum, M., Kiyici, R. (2023). Investigation of some acute phase proteins, cytokines and hepcidin values in feline enteric corona virüs antibodies and feline infectious peritonitis antigen positive cats. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 73(4), 4697–4702. doi:10.12681/jhvms.24162
- Taharaguchi, S., Soma, T., Hara, M. (2012). Prevalence of feline coronavirus antibodies in Japanese domestic cats during the past decade. *The Journal of veterinary medical science*, 74(10), 1355–1358. doi:10.1292/jvms.11-0577
- Takano, T., Azuma, N., Satoh, M., Toda, A., Hashida, Y., Satoh, R., Hohdatsu, T. (2009). Neutrophil survival factors (TNF-alpha, GM-CSF, and G-CSF) produced by macrophages in cats infected with feline infectious peritonitis virus contribute to the

pathogenesis of granulomatous lesions. *Archives of virology*, 154(5), 775–781. doi:10.1007/s00705-009-0371-3

Takano, T., Hohdatsu, T., Hashida, Y., Kaneko, Y., Tanabe, M., Koyama, H. (2007b). A "possible" involvement of TNF-alpha in apoptosis induction in peripheral blood lymphocytes of cats with feline infectious peritonitis. *Veterinary microbiology*, 119(2-4), 121–131. doi:10.1016/j.vetmic.2006.08.033

Takano, T., Hohdatsu, T., Toda, A., Tanabe, M., Koyama, H. (2007a). TNF-alpha, produced by feline infectious peritonitis virus (FIPV)-infected macrophages, upregulates expression of type II FIPV receptor feline aminopeptidase N in feline macrophages. *Virology*, 364(1), 64–72. doi:10.1016/j.virol.2007.02.006

Tamamoto, T., Ohno, K., Ohmi, A., Goto-Koshino, Y., Tsujimoto, H. (2008). Verification of measurement of the feline serum amyloid A (SAA) concentration by human SAA turbidimetric immunoassay and its clinical application. *The Journal of veterinary medical science*, 70(11), 1247-1252. doi:10.1292/jvms.70.1247

Tammer, R., Evensen, O., Lutz, H., Reinacher, M. (1995). Immunohistological demonstration of feline infectious peritonitis virus antigen in paraffin-embedded tissues using feline ascites or murine monoclonal antibodies. *Veterinary immunology and immunopathology*, 49(1-2), 177–182. doi: 10.1016/0165-2427(95)05459-J

Tasker S. (2018). Diagnosis of feline infectious peritonitis: Update on evidence supporting available tests. *Journal of feline medicine and surgery*, 20(3), 228–243. doi:10.1177/1098612X18758592

Tekes, G. ve Thiel, H.J. (2016). Feline Coronaviruses: Pathogenesis of Feline Infectious Peritonitis. *Advances in virus research*, 96, 193–218. doi:10.1016/bs.aivir.2016.08.002

Tekes, G., Hofmann-Lehmann, R., Bank-Wolf, B., Maier, R., Thiel, H.J., Thiel, V. (2010). Chimeric feline coronaviruses that encode type II spike protein on type I genetic background display accelerated viral growth and altered receptor usage. *Journal of virology*, 84(3), 1326–1333. doi:10.1128/JVI.01568-09

Thayer, V., Gogolski, S., Felten, S., Hartmann, K., Kennedy, M., Olah, G.A. (2022). 2022 AAEP/EveryCat Feline Infectious Peritonitis Diagnosis Guidelines. *Journal of feline medicine and surgery*, 24(9), 905–933. doi:10.1177/1098612X221118761

- Timmann, D., Cizinauskas, S., Tomek, A., Doherr, M., Vandeveld, M., Jaggy, A. (2008). Retrospective analysis of seizures associated with feline infectious peritonitis in cats. *Journal of feline medicine and surgery*, 10(1), 9–15. doi:10.1016/j.jfms.2007.06.004
- Trulove, S.G., McCahon, H.A., Nichols, R., Fooshee, S.K. (1992). Pyogranulomatous pneumonia associated with generalized non-effusive feline infectious peritonitis. *Feline Practice*, 20, 25–29.
- Tsai, H.Y., Chueh, L.L., Lin, C.N., Su, B.L. (2011). Clinicopathological findings and disease staging of feline infectious peritonitis: 51 cases from 2003 to 2009 in Taiwan. *Journal of feline medicine and surgery*, 13(2), 74–80. doi:10.1016/j.jfms.2010.09.014
- Tusell, S.M., Schittone, S.A., Holmes, K.V. (2007). Mutational analysis of aminopeptidase N, a receptor for several group 1 coronaviruses, identifies key determinants of viral host range. *Journal of virology*, 81(3), 1261–1273. doi:10.1128/JVI.01510-06
- Ulloque-Badaracco, J.R., Al-Kassab-Córdova, A., Alarcon-Braga, E.A., Hernandez-Bustamante, E.A., Huayta-Cortez, M.A., Cabrera-Guzmán, J. C., ... Benites-Zapata, V.A. (2024). Association of vitamin B12, folate, and homocysteine with COVID-19 severity and mortality: A systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Medicine*, 12, 20503121241253957. doi:10.1177/20503121241253957
- Watanabe, R., Eckstrand, C., Liu, H., Pedersen, N. C. (2018). Characterization of peritoneal cells from cats with experimentally-induced feline infectious peritonitis (FIP) using RNA-seq. *Veterinary research*, 49(1), 81. doi:10.1186/s13567-018-0578-y
- Worthing, K.A., Wigney, D.I., Dhand, N.K., Fawcett, A., McDonagh, P., Malik, R., Norris, J. M. (2012). Risk factors for feline infectious peritonitis in Australian cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14, 405–412. doi:10.1177/1098612X12441875
- Yin, Y., Li, T., Wang, C., Liu, X., Ouyang, H., Ji, W., ... Hu, C. (2021). A retrospective study of clinical and laboratory features and treatment on cats highly suspected of feline infectious peritonitis in Wuhan, China. *Scientific reports*, 11(1), 5208. doi:10.1038/s41598-021-84754-0
- Yuki, M., Aoyama, R., Nakagawa, M., Hirano, T., Naitoh, E., Kainuma, D. (2020). A clinical investigation on serum amyloid A concentration in client-owned healthy and diseased

cats in a primary care animal hospital. *Veterinary Sciences*, 7(2), 45.
doi:10.3390/vetsci7020045

Ziółkowska, N., Paździor-Czapula, K., Lewczuk, B., Mikulska-Skupień, E., Przybylska-Gornowicz, B., Kwiecińska, K., Ziółkowski, H. (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.
doi:10.1177/0300985817728557

Zwicklbauer, K., Krentz, D., Bergmann, M., Felten, S., Dorsch, R., Fischer, A., ... Hartmann, K. (2023). Long-term follow-up of cats in complete remission after treatment of feline infectious peritonitis with oral GS-441524. *Journal of feline medicine and surgery*, 25(8).
doi:10.1177/1098612X231183250

EKLER

Ek 1: HADYЕК Etik Kurul Belgesi



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(ADÜ-HADYЕК)



03/09/2024

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2024 Yılı VIII. Oturum
Sayı : 64583101/2024/99
Proje Başlığı : Feline coronavirus ile enfekte kedilerde kobalamin ve folat seviyelerinin belirlenmesi.
Proje Yürütücüsü : Songül ERDOĞAN
Proje Ekibi : Ceren ÇETİNEL

Bu çalışmanın hiçbir bölümünde
İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması
İnsan embriyosu ve fötüsü dokularının kullanılması
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması
Hayvan Çalışması İnsanlarda araştırma
İnsan olmayan primatların kullanılması
Transgenik hayvanların kullanılması
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.

Prof.Dr. Turhan DOST
Başkan

Doç.Dr. Cengiz ÜNSAL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr. Mehmet Dinçer
BİLGİN
Üye

Prof. Dr. Yücel
BAŞIMOĞLU KOCA
Üye

Doç.Dr. Mehmet GÜLER
Üye

Dr.Öğr. Üyesi Hüseyin
ŞEKER
Üye

Öğr.Gör. Vet.Hek. Asude Gülece
ORYAŞIN
Üye

Öğr.Gör. Vet.Hek. Meltem
ÖZTÜRK AYDIN
Üye

Vet. Hekim Biregül ÜNAL
Üye

Filiz ÇELEBİOĞLU
Üye

*Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir.

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİLİMSEL ETİK BEYANI

“Feline Coronavirüs ile Enfekte Kedilerde Kobalamin ve Folat Seviyelerinin Belirlenmesi” başlıklı Yüksek Lisans tezindeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiz atıf yaptığımı bildiririm. İfade ettiklerimin aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Ceren ÇETİNEL

... / ... / ...