



T.C.  
**BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
TR, Balıkesir University, Institute of Health Sciences



**KEDİLERİN ENFEKSİYÖZ PERİTONİTİSİNİN  
PATOLOJİK, SİTOLOJİK VE  
İMMUNHİSTOKİMYASAL YÖNTEMLERLE  
ARAŞTIRILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

YL-21.22

**MUHAMMED YUSUF KURBAN**

**Patoloji (Veteriner) Anabilim Dalı**  
**Bilim Alan Kodu: 10102.16**



**BALIKESİR**  
2021

**T.C.  
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KEDİLERİN ENFEKSİYÖZ PERİTONİTİSİNİN PATOLOJİK,  
SİTOLOJİK VE İMMUNOHİSTOKİMYASAL YÖNTEMLERLE  
ARAŞTIRILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
YL-21.22**

**MUHAMMED YUSUF KURBAN**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. MUSA KARAMAN**

**Veteriner Patoloji Anabilim Dalı  
Bilim Alan Kodu: 10102.16**

**Proje No:2019/029-Balıkesir Üniversitesi BAP**

**BALIKESİR  
2021**



T.C.  
**BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**TEZ KABUL VE ONAY**

Veteriner Patoloji Anabilim Dalı Doktora / Yüksek Lisans Programı  
çerçevesinde **Muhammed Yusuf KURBAN** tarafından yürütülmüş ve tamamlanmış  
olan

**“Kedilerin Enfeksiyöz Peritonitisinin Patoloji, Sitolojik ve İmmunhistokimyasal  
Yöntemlerle Araştırılması”**

başlıklı tez çalışması,  
Balıkesir Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin  
ilgili maddeleri uyarınca aşağıdaki jüri tarafından  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
olarak kabul edilmiştir.

**Tez Savunma Tarihi: 11/08/2021**

**TEZ SINAV JÜRİSİ**

Prof. Dr. Fatma İLHAN  
Balıkesir Üniversitesi  
**(Başkan)**

Prof. Dr. Musa KARAMAN  
Balıkesir Üniversitesi  
Üye **(Danışman)**

Prof. Dr. Ertan ORUÇ  
Selçuk Üniversitesi  
Üye

Yukarıdaki Doktora/Yüksek Lisans Tezi,  
sınav jüri üyeleri tarafından imzalanarak 08/10/2021 tarihinde teslim edilmiştir.

Prof. Dr. Osman İrfan İLHAK  
Enstitü Müdürü

## BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıpları kabullendiğimi **beyan ederim.**

11/08/2021

İmza

**Muhammed Yusuf KURBAN**

## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimin süresince değerli bilgilerini ve kıymetli vaktini benden esirgemeyen başta çok değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Musa KARAMAN'a teşekkürlerimi borç bilirim. Ayrıca Laboratuvar çalışmalarında desteklerini esirgemeyen Patoloji Anabilim Dalı hocalarım Prof. Dr. Fatma İLHAN ve Prof. Dr. Hasan ÖZEN'e, çalışmamın Viroloji Anabilim Dalında yürütölen kısmında Sayın Doç. Dr. Zeynep KARAPINAR'a, çalışmamın bulgularını istatistiksel olarak incelenmesinde ve yorumlanmasında yardımlarından dolayı Sayın Doç. Dr. Celalettin ÇEVİK'e, Patoloji Anabilim Dalı Arş. Gör. Mustafa USTA'ya, kürsümüz Doktora öğrencisi Asım AYZ abime ve Cerrahi Anabilim Dalı Arş. Gör. E. Tolga AKYOL'a, yardım ve desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Çalışmamda maddi ve manevi olarak desteklerini benden esirgemeyen Pati Pet Veteriner Kliniği ekibi başta Volkan HAVABİLEN ve Selçuk AKDENİZ olmak üzere tüm mesai arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Haklarını ödeyemeyeceğim çalışmamın her anında desteklerini esirgemeyen Annem Gonca KURBAN ve Babam Tacettin KURBAN'a, çalışmamdaki emek ve desteklerinden dolayı ve tez çalışmam sırasında hayatımızı birleştirdiğimiz, yoğun çalışma dönemlerinde en büyük destekçim olan Eşim Ceren KURBAN'a sonsuz teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>i</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>v</b>
<b>SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>xii</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>4</b>
2.1. Koronavirüs.....	4
2.1.1. Sınıflandırması ve Virüsün Yapısı.....	5
2.1.2 Serotip ve Biotip .....	11
2.1.3 Epidemiyoloji.....	13
2.1.4 Patogenez .....	14
2.1.5. Klinik Semptomlar .....	18
2.1.6. Bulgular .....	20
2.1.6.1. Makroskobik Bulgular .....	20
2.1.6.2. Histopatolojik Bulgular.....	21
2.1.6.3. İmmunohistokimyasal Bulgular .....	21
2.1.6.4. İmmunositokimyasal Bulgular .....	21
2.1.6.5. PZR Bulguları.....	22
2.1.6.6. Rivalta testi .....	23
2.1.6.7. Hematoloji ve Serum Biyokimyası.....	23
2.1.7. Tanı.....	24
2.1.7.1. Hematoloji ve Serum Biyokimyası.....	24
2.1.7.2. Effüzyon Sıvısı .....	26
2.1.7.3. Serebrospinal Sıvı.....	27
2.1.7.4. Serolojik Testler .....	27
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>31</b>
3.1. Örneklerin Toplanması .....	31
3.2. Patolojik İnceleme.....	32

3.2.1. Makroskobik İnceleme .....	32
3.2.2. Mikroskobik İnceleme.....	32
3.3. İmmunohistokimyasal İnceleme .....	32
3.4. İmmunositokimyasal İnceleme .....	33
3.5. Virolojik İnceleme .....	34
3.5.1. Örneklerin Hazırlanması .....	34
3.5.1.1. Kan Örneklerinin Hazırlanması.....	34
3.5.1.2. Effüzyon Örneklerinin Hazırlanması.....	34
3.5.1.3. Doku Örneklerinin Hazırlanması.....	34
3.5.2. Viral RNA Ekstraksiyonu .....	35
3.5.3. Viral RNA'nın Reverz Transkripsiyonu .....	35
3.5.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) .....	35
3.5.5. PZR Ürünlerinin Agaroz Jel Elektroferezile Görüntülenmesi .....	36
3.6. Hematolojik İnceleme .....	36
3.7. ALB/GLOB oranı ve Rivalta .....	36
3.8. İstatistiksel Analiz.....	37
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>39</b>
4.1. Klinik Bulgular .....	41
4.2. Laboratuvar Bulguları .....	43
4.2.1. Hematolojik ve Biyokimyasal Bulgular .....	43
4.2.2. PZR Sonuçları .....	46
4.3. Patolojik Bulgular .....	48
4.3.1. Makroskobik Bulgular.....	48
4.3.1.1. Periton, Plöra .....	49
4.3.1.2. Bağırsak .....	50
4.3.1.3. Karaciğer .....	51
4.3.1.4. Böbrek .....	52
4.3.1.5. Dalak ve Lenf Düğümü .....	55
4.3.1.6. Akciğer .....	55
4.3.1.6. Kalp .....	57
4.3.1.7. Beyin, Beyincik ve Beyin Kökü .....	57
4.3.1.8. Göz.....	57
4.3.2. Mikroskobik Bulgular .....	57
4.3.2.1. Bağırsak .....	57

4.3.2.2. Karaciğer .....	62
4.3.2.3. Böbrek .....	65
4.3.2.4. Dalak ve Lenf Yumrusu .....	67
4.3.2.5. Akciğer .....	70
4.3.2.6. Beyin, Beyincik ve Beyin Kökü .....	73
4.3.2.7. Kalp .....	75
4.3.2.8. Göz .....	75
4.3.3 İmmunohistokimyasal Bulgular .....	77
4.3.3.1. Bağırsak .....	78
4.3.3.2. Karaciğer .....	79
4.3.3.3. Dalak ve Lenf Yumrusu .....	81
4.3.3.4. Böbrek .....	83
4.3.3.5. Akciğer .....	85
4.3.3.6. Beyin, Beyincik ve Beyin Kökü .....	85
4.3.3.7. Göz .....	86
4.3.3.8. Kalp .....	87
4.3.4. İmmüsitokimyasal Bulgular .....	87
4.3.5. İstatistik Bulgular .....	89
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>91</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>100</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>102</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>111</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>112</b>
EK-1. Etik Kurulu Onay Formu .....	112



## ÖZET

### KEDİLERİN ENFEKSİYÖZ PERİTONİTİSİNİN PATOLOJİK, SİTOLOJİK VE İMMUNOHİSTOKİMYASAL YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI

Bu çalışmada histopatolojik, immunohistokimyasal ve immunositokimyasal yöntemlerle Feline enfeksiyöz peritonitis (FIP) pozitif olduğu tespit edilen 25 canlı veya ölü kediden alınan doku ve vücut sıvıları hematolojik, biyokimyasal, patolojik, RT-PZR ve immunohistokimyasal tanı yöntemleri ile analiz edilerek, elde edilen bulgular değerlendirildi.

Klinik ve patolojik bulgular sonucu 25 FIP'li kedinin 21'i yaş, 4 tanesi kuru form olarak sınıflandırıldı. Hematolojik değerlendirmede WBC, MONO ve GRA değerleri kontrol grubuna göre yüksek, LYM sayı ve yüzdesi ile HCT, HGB, MCH ve MCHC değerlerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu tespit edildi. Biyokimyasal analizler sonucu FIP'li kedilerin tamamında ALB/GLOB oranı 0,5'in altında olduğu belirlendi. Doku ve effüzyon sıvı örnekleri üzerinde yapılan FCoV nsp-14 gen bölgesi Ters Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PZR) analizleri sonucu 20 kedi (%80) FIP pozitif bulundu. Pozitif sonuçlar örneklere göre; effüzyon sıvısı 6/21 (%28), kan 4/25 (%16), böbrek 18/25 (%72), karaciğer 13/25 (%52), lenf nodülü 17/25 (%68) ve beyin 4/25 (%16) dağılım gösterdi.

Etkenin dokulardaki tespiti için yapılan immunohistokimyasal boyamalar sonucu böbrek 21/25 (%84), akciğer 14/25 (%56), karaciğer 22/25 (%88), lenf nodülü 19/25 (%76), dalak 22/25 (%88), beyin kökü 3/25 (%12), beyincik 3/25 (%12), beyin 2/25 (%8), göz 10/25 (%40), bağırsak 11/25 (%44) dokularında FCoV antijeni tespit edildi. Yaş formdaki 21 kedinin effüzyon sıvılarından immunositokimya yöntemi kullanılarak yapılan sitolojik muayenede 13 vakada FCoV antijeni tespit edildi.

Çalışmada; FIP'in kesin teşhisine yönelik spesifik klinik semptomların, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin bulunmadığı belirlendi. Hastalığın tanısında RT-PZR yönteminin parankim organlardan alınan örneklerde yüksek oranda pozitif sonuç verdiği, kan ve effüzyon sıvılarında ise pozitifliğin düşük olduğu tespit edildi. Tüm yöntemlerin sonuçları histopatolojik veriler ile birlikte değerlendirildiğinde, hastalığın kesin teşhisinde en başarılı yöntemin immunohistokimya/immunositokimya olduğu sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelime:** Feline enfeksiyöz peritonitis, kedi, immunohistokimya, PZR, tanı

## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF FELINE INFECTIOUS PERITONITIS BY PATHOLOGICAL, CYTOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL METHODS

In this study, tissues and body fluids taken from 25 live or dead cats who were detected to be positive for Feline infectious peritonitis (FIP) by histopathological, immunohistochemical and immunocytochemical methods were analyzed by hematological, biochemical, pathological, RT-PCR and immunohistochemical diagnostic methods and the findings were evaluated.

As a result of clinical and pathological findings, 21 of 25 cats with FIP were classified as wet and 4 as dry form. In the hematological evaluation, WBC, MONO and GRA values were higher than the control group, while the number and percentage of LYM, and HCT, HGB, MCH and MCHC values were lower than the control group. As a result of biochemical analyzes, it was determined that the ALB/GLOB ratio was below 0.5 in all cats with FIP. As a result of FCoV nsp-14 gene region Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) analyzes performed on tissue and effusion fluid samples, 20 cats (80%) were found to be FIP positive. Positive results according to the examples; effusion fluid 6/21 (28%), blood 4/25 (16%), kidney 18/25 (72%), liver 13/25 (52%), lymph node 17/25 (68%), and brain 4/ 25 (16%).

In order to detect the agent in tissues, FCoV antigen was detected by immunohistochemistry in kidney 21/25 (84%), lung 14/25 (56%), liver 22/25 (88%), lymph node 19/25 (76%), spleen 22/25 (88%), brainstem 3/25 (12%), cerebellum 3/25 (12%), brain 2/25 (8%), eye 10/25 (40%), intestinal 11/25 (44%). FCoV antigen was detected in 13 cases in cytological examination using immunocytochemistry method from effusion fluids of 21 cats with wet form.

In the study; it was determined that there were no specific clinical symptoms, hematological and biochemical parameters for the definitive diagnosis of FIP. In the diagnosis, RT-PCR method was determined to give high positive results in the samples taken from the parenchyma organs, while the positivity was low in blood and effusion fluids. Results of all methods were evaluated with the histopathological data, it was concluded that the most successful method in the definitive diagnosis of the disease was immunohistochemistry/immunocytochemistry.

**Keywords:** *Feline infectious peritonitis, cat, immunohistochemistry, PCR, diagnosis*

## SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALP	: Alkalın Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
APN	: Aminopeptidaz N
CCoV	: Canine Koronavirüs
CoV	: Koronavirüs
CTD	: C-Terminal Alanı
DAB	: 3,3'-Diaminobenzidine
DIC	: Dissemine İnvasküler Koagülasyon
ER	: Endoplazmik Retikulum
ERGİC	: Endoplazmik Retikulum-Golgi Aygıtı
FCoV	: Feline Koronavirüs
FECV	: Feline Enterik Koronavirüs
FIP	: Feline Enfeksiyöz Peritonitis
FIV	: Feline İmmune Yetmezlik Virüsü
FIPV	: Feline Enfeksiyöz Peritonitis Virüsü
GGT	: Gama glutamin transferaz
HCV-229E	: İnsan Koronavirüsü
IBV	: Enfeksiyöz Bronşit Virüs
INF	: İnterferon
MERS	: Ortadoğu Solunum Sendromu Koronavirüs
MHV	: Fare Hepatit Virüsü
NTD	: N-Terminal Alanı
ORF	: Açık Okuma Çerçevesi
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
qRT-PZR	: Kantitatif Ters Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RNA : Ribonükleik Asit  
RT-PZR : Ters Transkriptaz Zincir Reaksiyonu  
SARS : Şiddetli Akut Solunum Sendromu  
TGEV : Bulaşıcı Gastroenterik Virüs



## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Şekil 2.1. Koronavirüslerin bulaşma yolları şeması. ....	6
Şekil 2.2. Kedi koronavirüslerinin sınıflandırması.....	6
Şekil 3.1. Rivalta testi (pozitif görünüm). ....	37
Şekil 4.1. FIP, yaş form, klinik görünüm. ....	41
Şekil 4.3. RT-PZR testi sonucu oluşan ürünlerin agaroz jel görüntüsü M:DNA merdiveni (100 bç), 1: pozitif kontrol, 2: negatif kontrol (Distile su) 4, 5, 6, 7: pozitif örnekler, 3, 8, 9, 10: negatif örnekler. ....	48
Şekil 4.4. Karın boşluğunda fibrinli sıvı birikimi, bağırsak ve karaciğer üzerinde pyogranülatöz odaklar.....	49
Şekil 4.5. Karın ve göğüs boşluğunda sıvı birikimi ve organlar üzerinde fibrin kitleleri. ....	50
Şekil 4.6. Bağırsak serozasında görülen boz beyaz renkli nodüler yapılar, yaş form. .....	51
Şekil 4.7. Kapsula üzerinde karaciğeri kaplayan fibrin birikimleri, yaş form.....	52
Şekil 4.8. Böbrek yüzeyinde düzensiz, farklı büyüklükte beyaz renkte odaklar, yaş form.....	53
Şekil 4.9. Sol böbrekte büyüme, fibrin birikimi ve sağ böbrekte düzensiz beyaz renkte alanlar, kuru form.....	54
Şekil 4.10. Böbrekte korteksten medullaya kadar uzanan düzensiz boz beyaz renkli alanlar, kuru form.....	54
Şekil 4.11. Dalak kapsulası üzerinde fibrin kitleleri, yaş form. ....	55
Şekil 4.12. Akciğer üzerinde fibrin birikimleri ve hepatize alanlar, yaş form. ....	56
Şekil 4.13. Akciğerlerde hiperemi ve ödem, kuru form. ....	56
Şekil 4.14. Mononükleer hücre infiltrasyonu, ödem, vaskülit ve hiperemi, bağırsak, yaş form, H&E. ....	59
Şekil 4.15. Lamina epitelialiste nekroz, deskuamasyon, submukozada mononükleer hücre infiltrasyonu, fibrin birikimi, ödem, serozada kalınlaşma ve vaskülit, bağırsak, yaş form, H&E. ....	59
Şekil 4.16. Kript epitelinde dejenerasyon ve deskuamasyon, bağırsak, yaş form, H&E. ....	60

<b>Şekil 4.17.</b> Serozada damar çevresinde makrofaj, lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşan yangısal hücre infiltrasyonu ve ödem, bağırsak, yaş form, H&E.	60
<b>Şekil 4.18.</b> İnce bir bağ doku ile sınırlandırılan granülom, bağırsak, yaş form, H&E. .....	61
<b>Şekil 4.19.</b> Lakteallerde dilatasyon, mononükleer hücre infiltrasyonu ve hiperemi, bağırsak, kuru form, H&E. ....	61
<b>Şekil 4.20.</b> Serozada mononükleer hücre infiltrasyonu, fibrin ve ödem nedeni ile kalınlaşma, hepatositlerde dejenerasyon, nekroz ve vaskülit, karaciğer, yaş form, H&E. ....	63
<b>Şekil 4.21.</b> Pyogranülomatöz odak, karaciğer, yaş form, H&E.....	63
<b>Şekil 4.22.</b> Portal alanlarda mononükleer hücre infiltrasyonu, hiperemi ve vaskülit, karaciğer, kuru form, H&E. ....	64
<b>Şekil 4.24.</b> Fokal mononükleer hücre infiltrasyonu, böbrek, yaş form, H&E.....	66
<b>Şekil 4.26.</b> Geniş bir alanda nekroz, çevresinde yangısal hücre infiltrasyonu, tubüllerde dejenerasyon, nekroz, periglomerular ve intersitisyel alanlarda fokal mononükleer hücre infiltrasyonu, glomerüluslarda hipertrofi ve atrofi, böbrek, kuru form, H&E. ....	67
<b>Şekil 4.27.</b> Serozada şiddetli yangısal hücre infiltrasyonu, ödem ve fibrin birikimi, kırmızı pulpada mononükleer hücre ve lenfoid foliküllerde tükenme, dalak, yaş form, H&E. ....	68
<b>Şekil 4.28.</b> Kapsulada makrofajların baskın olduğu mononükleer hücre infiltrasyonu, fibrin birikimi ve kalınlaşma, lenfoid foliküllerde tükenme, lenf düğümü, yaş form, H&E. ....	69
<b>Şekil 4.29.</b> Lenfoid tükenme, sinüzoid lümende makrofaj, plazma hücresi ve nötrofil lökosit infiltrasyonu, lenf düğümü, kuru form, H&E. ....	69
<b>Şekil 4.30.</b> Alveoler ödem, amfizem, interalveoler septumda hiperemi, akciğer, yaş form, H&E. ....	71
<b>Şekil 4.31.</b> Plörada mononükleer hücre infiltrasyonu, ödem ve fibrin birikimi nedeniyle kalınlaşma, interalveoler bölgede hiperemi ve atelektazi, akciğer, yaş form, H&E. ....	71
<b>Şekil 4.32.</b> Bronş çevresindeki bezlerde proliferasyon, akciğer, yaş form, H&E. ....	72
<b>Şekil 4.33.</b> Alveol, bronş ve bronşiyol lümenlerinde nötrofillerin baskın olduğu yangısal hücre infiltrasyonu, alveol ve bronşiyol epitellerinde dejenerasyon ve nekroz, akciğer, yaş form, H&E. ....	72

<b>Şekil 4.34.</b> İntervalvler septumda mononükleer hücre artışı ve hiperemi nedeniyle kalınlaşma, alveoller amfizem, akciğer, kuru form, H&E.....	73
<b>Şekil 4.35.</b> Meninkste ödem, damar çevrelerinde mononükleer hücre infiltrasyonu, beyin, yaş form, H&E. ....	74
<b>Şekil 4.36.</b> Meninkste yoğun yangısal hücre infiltrasyonu, ödem ve fibrin birikimi, beyin, kuru form, H&E. ....	74
<b>Şekil 4.37.</b> Gliozis, damar çevrelerinde yangısal hücre infiltrasyonu ve vaskülitis, beyin, kuru form, H&E. ....	75
<b>Şekil 4.38.</b> Granülomatöz üveitis, korioretinitis ve retinal ayrılma, göz, kuru form, H&E. ....	76
<b>Şekil 4.40.</b> Sklerada fokal perivasküler yerleşimli mononükleer hücre infiltrasyonu, göz, kuru form, H&E. ....	77
<b>Şekil 4.41.</b> Lamina propriada kript epiteli ve makrofajların sitoplazmasında immun pozitif reaksiyon, bağırsak, kuru form, IHC. ....	79
<b>Şekil 4.42.</b> Makrofajların sitoplazmasında immun pozitif reaksiyon, karaciğer, yaş form, IHC. ....	80
<b>Şekil 4.43.</b> Damarların çevresindeki makrofajların sitoplazmasında immun pozitif reaksiyon, karaciğer, yaş form, IHC. ....	80
<b>Şekil 4.44.</b> Kupfferin yıldız hücrelerinde immun pozitif reaksiyon, karaciğer, kuru form, IHC. ....	81
<b>Şekil 4.45.</b> Makrofajların sitoplazmalarında yaygın immun pozitif reaksiyon, dalak, yaş form, IHC. ....	82
<b>Şekil 4.46.</b> Makrofajlarda sitoplazmalarında immun pozitif reaksiyon, lenf düğümü, kuru form, IHC. ....	82
<b>Şekil 4.47.</b> Makrofajların sitoplazmalarında immun pozitif reaksiyon, böbrek, kuru form, IHC. ....	83
<b>Şekil 4.48.</b> Tubül epitellerinin sitoplazmalarında yoğun immun pozitif reaksiyon, böbrek, yaş form, IHC. ....	84
<b>Şekil 4.49.</b> Mezengial hücrelerin sitoplazmalarında immun pozitif reaksiyon, böbrek, kuru form, IHC. ....	84
<b>Şekil 4.50.</b> Alveoler makrofajların sitoplazmalarında immun pozitif reaksiyon, akciğer, yaş form, IHC. ....	85
<b>Şekil 4.52.</b> Makrofajların sitoplazmasında immun pozitif reaksiyon, göz, kuru form, IHC. ....	87

<b>Şekil 4.53.</b> Makrofaj sitoplazmasında immun pozitif reaksiyon, effüzyon sıvısı, ICC. .....	88
<b>Şekil 4.54.</b> Makrofajların sitoplazmalarında immun pozitif reaksiyon, effüzyon sıvısı, ICC. ....	88





## TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Tablo 2.1.</b> Koronavirinae alt familyasından cins ve türler.....	7
<b>Tablo 4.1.</b> Hasta grubuna ait hayvanların tanımlayıcı bilgileri.....	39
<b>Tablo 4.2.</b> Hasta grubuna ait kedilere yapılan testlerin genel sonuçları. ....	40
<b>Tablo 4.3.</b> Hasta hayvanların klinik bulguları.....	42
<b>Tablo 4.4.</b> Hasta gruba ait kedilerin hematoloji sonuçları. ....	44
<b>Tablo 4.5.</b> Hasta gruba ait kedilerin biyokimya sonuçları. ....	45
<b>Tablo 4.6.</b> Hasta grubunun RT-PZR test sonuçları. ....	47
<b>Tablo 4.7.</b> Hasta kedilerin organ örneklerinin IHC sonuçları. ....	78
<b>Tablo 4.8.</b> Çalışmaya ait tanımlayıcı veriler. ....	89
<b>Tablo 4.9.</b> Çalışmadaki hayvanlara ait biyokimyasal ve hematolojik sonuçlar.....	90

## 1. GİRİŞ

Kedilerin enfeksiyöz peritonitisi (FIP) feline koronavirüslerin (FCoV) virüent ve mutant bir formu tarafından oluşturulan sistemik bir hastalıktır. Genç kedilerin en önemli ölüm sebebi olan hastalık, tüm dünyadaki kedi ölümlerinin %20'sinden sorumlu tutulmaktadır. FCoV, genellikle patojen değildir ya da bazı olgularda sadece hafif ishale neden olurlar (Pedersen, 2009). Feline koronavirüsler feline enterik koronavirüs (FECV) ve sistemik patojen feline enfeksiyöz peritonitis virüs (FIPV) olmak üzere iki biyolojik tipe ayrılır. FECV enfeksiyonu yavru kedilerde hafif seyirli enteritise neden olsa da yetişkinlerde asemptomatik olarak seyredebilir. Buna karşın FIPV'nin neden olduğu feline enfeksiyöz peritonitis (FIP) letal bir hastalıktır (Vogel ve ark., 2010; Chang ve ark., 2011; Myrrha ve ark., 2011; Tanaka ve ark., 2012). Avirulent FECV'lerin sindirim sistemi ile sınırlı kaldığı ve subklinik olarak enfekte kedilerin enfeksiyonu duyarlı yavru kedilere aylar sonra bile bulaştırdığı görülmüştür (Pratelli ve ark., 2009). Doğal enfeksiyonlarda inkubasyon periyodu süresinin belli olmadığı, hastalığın subklinik olarak haftalar, aylar, hatta yıllar bile devam ettiği fakat genellikle 2-3 haftadan 3 aya kadar olduğu belirtilmiştir (Scott, 1999; Pedersen, 2009). FIPV ile enfekte kedilerde hayvanın yaşı, immunitesi, stres faktörleri ve diğer immunsupresyon nedenlerine göre hastalığın yaş ve kuru formları şekillenir. Karakteristik lezyonlar fibrinli serozitis ile küçük ve orta çaplı damarlarda görülen vaskülitistir (Hayashi ve ark., 1977; Kipar ve ark., 2005; Weiss and Scott, 1981). FECV ve FIPV suşları birbirlerinden morfolojik ya da antijenik olarak ayıramazlar. Bu nedenle FIP'in tanısı oldukça zordur. Klinik, hematolojik ve serolojik bulgular hastalıktan şüphelendirse de kesin tanı için RT-PZR ve immunohistokimya gibi ileri tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (Uzal ve ark., 2016).

FIP ile ilgili klinik bulgular 1914 yılından beri bilinse de hastalık ilk kez 1963 yılında Dr. Jean Holzworth tarafından tanımlanmış, ancak etiyojisi aydınlatılamamıştır (Holzworth, 1963; Pedersen, 2009). Wolfe ve Griesemer (1966) etkenin bir virüs olabileceğini belirtilmiştir. Klinik semptomları taşıyan hastalıklı kediden alınan doku örneklerinden viral partiküller saptanabilmiş ancak virüs tam

olarak tanımlanamamıştır (Zook ve ark., 1968). Etken coronaviridae ailesinin bir üyesi olarak FIPV olarak tanımlanmıştır (Ward, 1970). Kedilerde FIPV tarafından oluşturulan FIP hastalığının, kuru (granümatöz) ve ıslak (parankimal olmayan) olmak üzere iki formda seyrettiği bildirilmiştir (Montali and Strandberg, 1972). Hastalığa neden olan FIPV köpek ve domuzlardaki corona virüslerine benzer olduğu 1978 yılında açığa çıkmıştır (Pedersen ve ark., 1978). Bu virüs uzun zamandır biliniyor olsa da hastalığının patogenezi tam olarak ortaya konulamamıştır (Pedersen, 2014).

Yarım asırdır sahada yapılan kapsamlı çalışmalar ışığında, günümüzde FIP'in ortaya çıkışına dair farklı görüşler ortaya atılmıştır. Köpek ve domuzlarda görülen koronavirüsün mutasyonu ile FCoV'ye dönüşmesi ve FIP'in ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ayrıca gün geçtikçe kedilerin yaygınlaşan evcil hayvan popülasyonunda önemli bir yeri olması, bunun yanı sıra bakımevlerinde çok sayıda ve beraber yaşamalarından dolayı virüslerin çapraz mutasyona uğramasına olanak sağlamıştır (Hartmann, 2005). Ülkemizde FIP enfeksiyonu yoğun bir şekilde görülmektedir. Sahipli kedilerde görüldüğü gibi özellikle sahihsiz hayvanlarda, barınakta ve çoklu kedi evlerinde kedi ölümlerinin büyük bir kısmını oluşturduğu bildirilmektedir (Baydar ve ark., 2014). Son yıllarda hastalığın yaygınlığının persiste enfekte sağlıklı görülen kedilerin, dışkıları ile virüsü saçması ve stres etkenlerinin ortaya çıkması ile çok sayıda enfekte kedinin oluştuğu düşünülmektedir (Baydar ve ark., 2014; Hartmann, 2005; Pedersen, 2014).

FIP ile ilgili patognomonik laboratuvar değişikliklerinin ve klinik belirtilerin olmaması, özellikle efüzyon olmadığında teşhis edilmesi zor bir hastalık haline getirmektedir. Anemnez, klinik belirtiler ve laboratuvar analizlerine dayanarak FIP şüphesi elde edilsede, kesin tanı dokuların histopatolojik incelemesine ve immünohistokimya (IHC) ile FCoV saptamasına dayanmaktadır (Felten ve Hartmann, 2019; Felten ve ark., 2019).

Bu çalışmanın amacı günümüzde FIP tanısında sıklıkla kullanılan klinik bulgular, rivalta testi, hemetoloji, biyokimyasal analizler ile RT-PCR ve immunohistokimya yöntemlerinin güvenilirliklerini kıyaslamaktır. Bu amaçla FIP şüphesi ile kliniğe getirilen ve tedavi sırasında veya sonrasında ölen 25 adet doğal olgunun histopatolojik ve immunohistokimyasal yöntem ile kesin tanısı yapılmış, bu

vakalara ait biyokimya, hematoloji, Rivalta testi, RT-PCR ve immunohistokimya tanı yöntemlerinin sonuçları karşılaştırılmıştır. Böylece hastalığa özgü/özgü olmayan klinik, biyokimyasal, hematolojik, makroskopik, ve histopatolojik bulgular tanımlanmış, viral antijenin tüm dokulardaki dağılımı RT-PCR ve immunohistokimya teknikleri ile belirlenmiştir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Koronavirüs

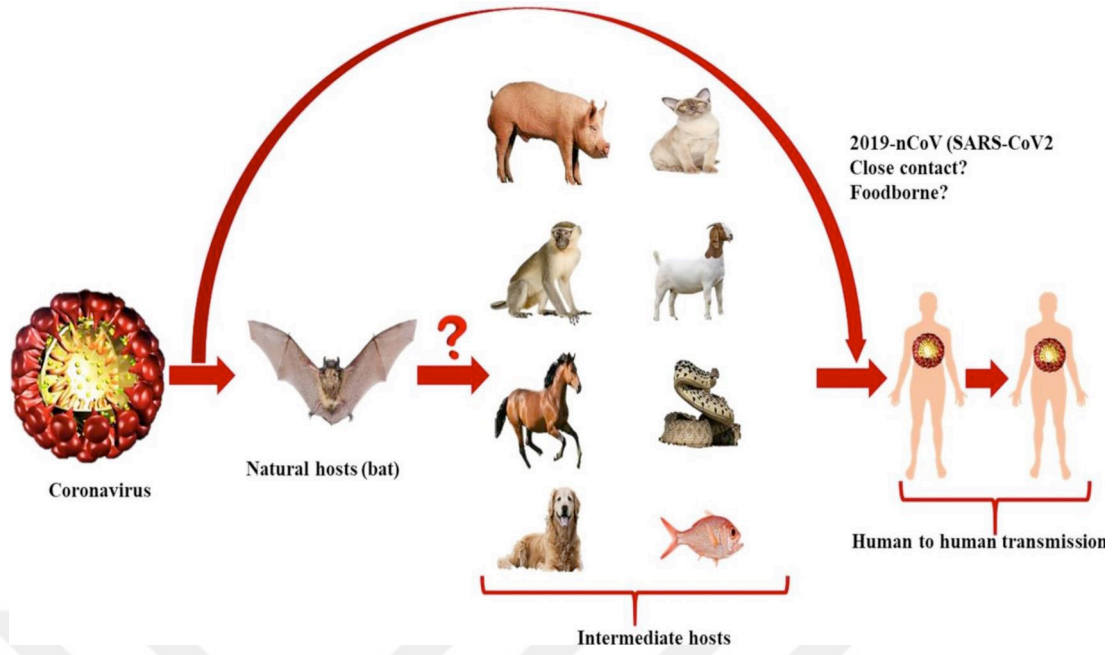
Koronavirüsler; birçok hayvan türünde ve insanlarda, başta sindirim sistemi olmak üzere dolaşım ve solunum sistemi gibi farklı dokularda enfeksiyon meydana getirebilen hatta generalize enfeksiyon sonrası tüm organizmada geri dönüşümsüz hasarlara neden olabilen enfeksiyöz ajanlardandır. Doğal taşıyıcıları yarasalar olan koronavirüs (CoV) familyasındaki virüsler birbirleriyle yakın ilişki halinde olup memeli ve kanatlılarda enteritis, hepatitis, ensefalitis, üst solunum yolu enfeksiyonu ve serozitis gibi çok sayıda hastalığa sebep olmaktadır (Christian ve Scotti, 1994; Pratelli ve ark., 2009)

Koronavirüslerin hayvanlardan insanlara geçişini kolaylaştıran mutasyonlar elde etme yeteneği zoonotik bir patojen haline gelmelerini sağlamıştır (Woo ve ark., 2009). Koronavirüsler, 2003 yılında şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu'nun (SARS) patlak vermesi, salgının 8000'den fazla kişiye bulaşması ve dünya çapında 774 ölümlerle sonuçlanması sonucu dikkatleri üzerine çekmiştir. Ardından 2012 yılında Orta Doğu, Avrupa, Kuzey Afrika ve Asya'da 27'den fazla ülkede rapor edilen Ortadoğu Solunum sendromu (MERS) salgını koronavirüsleri tekrar dünya gündemine taşımıştır (Chafekar and Fielding, 2018). Son olarak 2019 yılı Aralık ayında, Çin'in Hubei eyaleti Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen bir solunum hastalığı salgını dünya çapında dolaşmaya başlamıştır. Salgının kaynağı Huanan Deniz Ürünleri Toptancı Pazarı ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda hastalığın SARS-CoV-2 olarak adlandırılan yeni bir koronavirüs tarafından oluşturulduğu tespit edilmiştir. SARS-CoV-2 virüsü insanlarda damlacık yoluyla yayılarak SARS ve MERS'e benzer ateş, öksürük ve solunum güçlüğü en şiddetli vakalarda şiddetli pnömoniye kadar değişen klinik belirtilere sebep olmaktadır (Dhama ve ark., 2020; Hu ve ark., 2021). Hastalık hızla yayılarak pandemiye dönüşmüş ve 29 Ağustos 2021 itibarıyla dünya genelinde yaklaşık 216 milyon vakaya ve 4.5 milyondan fazla ölüme neden olmuştur (WHO, 2021). Mevcut veriler, SARS

CoV-2'nin doğadan, özellikle yarasalardan kaynaklandığını, bir ara konak yoluyla veya direkt olarak yarasadan insana bulaştığını düşündürmektedir (Dhama ve ark., 2020; Sharun ve ark., 2021). Virüsün kaynağı, yayılımı, hayvanlara bulaşması konusunda yeni veriler ortaya çıkmaktadır. Mevcut veriler, SARS-CoV-2'nin çok çeşitli konak türlerini enfekte etmek için adapte olabileceğini göstermektedir. Kedilerde, köpeklerde, kaplanlarda, aslanlarda ve vizonlarda SARS-CoV-2 enfeksiyonunu ortaya çıkaran son raporlar virüsün birden fazla hayvan türünü etkileyebilme endişeleri arttırmakta zoonetik potansiyelinin olabileceğini akla getirmektedir (Dhama ve ark 2020; Kiros ve ark 2020; Opriessnig ve Huang 2021).

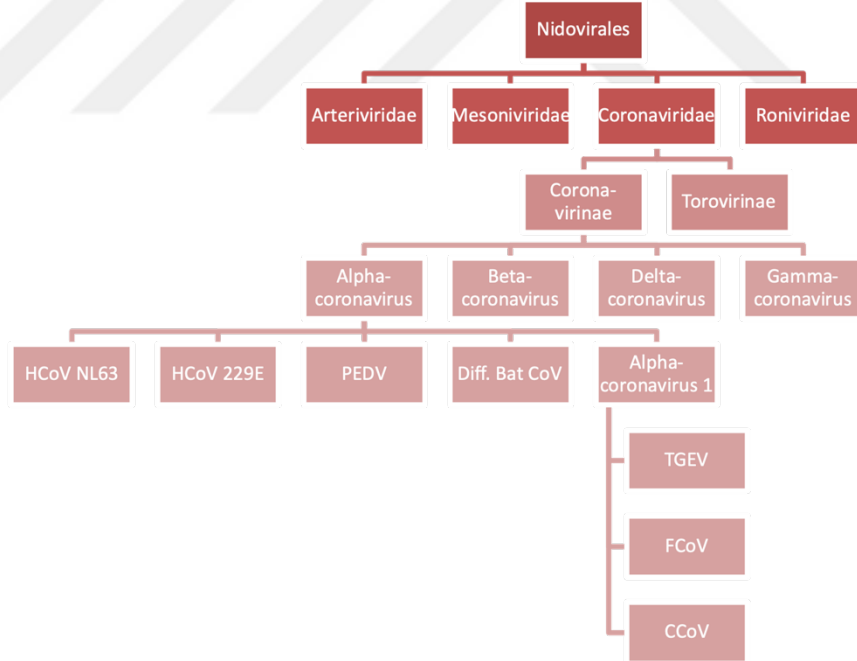
### **2.1.1. Sınıflandırması ve Virüsün Yapısı**

Koronavirüsler, Coronaviridae, Arteriviridae, Mesoniviridae ve Roniviridae ailelerini içeren Nidovirales düzenine ait en büyük virüs grubudur. Coronavirinae, Coronaviridae ailesindeki iki alt aileden biridir ve diğeri Torovirinae'dir. Coronavirinae ayrıca alfa, beta, gama ve delta koronavirüsler olmak üzere dört türe ayrılır. Coronaviridae familyasının üyeleri esasen memelileri enfekte eden virüsleri bu dört kuşakta gruplandırılır ve yarasa gen havuzundan türetilir; oysa Gammacoronavirus ve Deltacoronavirus, kuşları ve memelileri enfekte eden ve kuş ve domuz gen havuzundan türetilen virüsleri içerir (Jaimes ve Whittaker, 2018). Virüsler başlangıçta serolojiye dayanarak bu türlere ayrılmıştır, ancak şimdi filogenetik kümelenme ile bölünmüştür.



Şekil 2.1. Koronavirüslerin bulaşma yolları şeması.

(<https://blog.utp.edu.co/rodriguezmf/files/2020/02/figure1-4-scaled.jpg>)



Şekil 2.2. Kedi koronavirüslerinin sınıflandırması.

(Kipar and Meli, 2014)

**Tablo 2.1.** *Coronaviridae* ailesinde yer alan viral cins ve türler (Jaimes and Whittaker, 2018).

Cins	Tür/Virüs
<b>Alphacoronavirus</b>	Alpha coronavirus-1 Transmissible gastroenteritis virus (TEGV) Feline coronavirus (FCoV) Porcine epidemic diarrhea virus (PEDV) Human coronavirus NL63 (HCoV-NL63) Human coronavirus 229E (HCoV-229E)
<b>Betacoronavirus</b>	Betacoronavirus-1 Bovine coronavirus (BCoV) Human coronavirus OC43 (HCoVOC43) Middle East respiratory syndrome-related coronavirus (MERSCoV) Murinecoronavirus Mouse hepatitisvirus (MHV) Severe acute respiratory syndrome – related coronavirus (SARSCoV) Human coronavirus HKU1 (HCoV-HKU1)
<b>Gammacoronavirus</b>	Avian coronavirus Infectious bronchitis virus (IBV) Turkey coronavirus Beluga whale coronavirus (SW1)
<b>Deltacoronavirus</b>	Coronavirus HKU15 (porcine coronavirus PCoVHKU15)

FCoV ve Coronavirinae ailesindeki diğer virüsler lipit çözücüler, formaldehit, UV ışınları, non-iyonik deterjan ve ısıya duyarlıdır. Nidovirales sıralamasındaki tüm virüsler zarflı, bölümlenmemiş pozitif-iplikçikli RNA virüsleridir. Hepsi RNA virüsleri için çok büyük genomlar içerir, bazı virüsler en büyük 33.5 kilobaz (kb) genomu içeren en büyük RNA genomlarına sahiptir. Nidovirales sırası içindeki diğer yaygın özellikleri: (1) yapısal ve aksesuar genlerden önce büyük bir replikaz geni olan yüksek oranda korunmuş bir genomik organizasyon; (2) yapısal olmayan birçok genin ribozomal çerçeve değiştirerek ekspresyonu; (3) büyük replikaz-transkriptazpoliprotein içinde kodlanan birkaç benzersiz veya olağandışı enzimatik aktivite ve (4) 3' iç içe subgenomik mRNA'ların sentezi ile aşağı akış genlerinin ekspresyonu yer almaktadır. Nidovirus familyaları arasındaki en büyük farklılıklar yapısal proteinlerin sayısı, tipi ve büyüklüğündedir. Bu farklılıklar, nükleo kapsidlerin ve viryonların yapısında ve morfolojisinde önemli değişikliklere neden olmaktadır (Fehr ve Perlman, 2015).



FCoV Viral yapısı nükleokapsid (viral genomu içeren) ve dış zarftan oluşur. Bu iki element virüsün RNA genomunu stabilize eder ve korur (Licitra ve ark., 2014). Morfolojik ve biyokimyasal verilere dayanan CoV'lerin mevcut virion modeli, kabaca küresel görünümlü ve boyutları 80-120 nm arasında olan ayrıca şekil farklılıklara sahip ve pleomorfik özellik göstermektedir. Virüse, corona virüs isminin verilmesine sebep olan ve taç şekline benzer bir görünüm sağlayan 12-24 nm'lik sivri yüzey çıkıntıları bulunmaktadır (Barcena ve ark, 2009; Fehr ve Perlman, 2015). Dış zarfın içinde, viral genomu, 5'başlıklı ve 3' poli-A kuyruklu tek sarmallı pozitif anlamda RNA'nın (ssRNA +) yaklaşık ~ 29 kilobaz (kb) uzunluğunu koruyan helixel simetrik bir nükleokapsid bulunur (Kipar and Meli, 2014). FCoV genomu, dört yapısal proteini kodlayan 11 açık okuma çerçevesine (openreadingframes) (ORFs) sahiptir bunlar yapısal; spike (S), zarf (E), membran (M) ve nükleokapsid (N) ve yedi yapısal olmayan protein: aksesuar-proteinleri 3a, 3b, 3c, 7a ve 7b'yi kodlamakta ve replike edilmektedir (Pedersen, 2009).

Viral yapısal proteinler arasında S, FCoV patogenezi açısından en önemli olarak kabul edilebilir. FCoV patogenezinde önemli etkinliği ve konak hücre tropizm bakımından önemli bir protein (Bosch ve ark., 2003) olan S peplomerleri viral zarfta 12-24 nm uzunluğunda sivri uçlar şeklinde dizilimlenir (Dye ve Siddell, 2005). Koronavirüs S proteini, sınıf I viral bir füzyon proteindir ve konakçı hücre girişinde ana viral regülatör olarak kabul edilir (Bosch ve ark., 2003; White ve ark., 2008). Sınıf I füzyon proteinleri hakkında ilginç bir husus, korunmuş yapılarına rağmen füzyon mekanizmalarının aktivasyonundaki farklılıklardır (Millet and Whittaker, 2015; White ve ark., 2008). Bununla birlikte, bu sınıftaki tüm füzyon proteinleri, viral füzyon peptidinin hedef hücre zarına temas etmesini ve hedef hücre zarına bağlanmasını sağlayan büyük yapısal değişikliklere ve "saç tokası trimer" yapısının oluşumuna ve ardından dış zarların füzyonuna tabi tutulur. Ayrıca füzyon gözeneğinin oluşumunu sağlar (White ve ark., 2008).

Ek olarak Spike proteini, kuş enfeksiyöz bronşit virüsü (IBV) için 1.160 amino asit ve kedi koronavirüsü için 1.400 amino aside kadar geniş bir tip I transmembran proteindir. Bu protein 21 ila 35 N-glikosilasyon yeri içerdiğinden yüksek oranda glikosile edilmiştir. Tüm CoV başak proteinlerinin ektodomainleri aynı organizasyonu iki alanda paylaşır. Reseptör bağlanmasından sorumlu S1 adlı bir N-terminal alanı ve

füzyondan sorumlu bir C-terminal S2 alanıdır. S2 alt birimi proteinin en fazla korunan bölgesidir, S1 alt birimi ise tek bir koronavirüs türü arasında bile sırayla ayrılır. S1, N-terminal etki alanı (NTD) ve C-terminal etki alanı (CTD) olmak üzere iki alt etki alanı içerir. Her ikisi de reseptör bağlanma alanları (RBD'ler) olarak işlev görebilir ve çeşitli proteinleri ve şekerleri bağlayabilir (Dye ve Siddell, 2007).

FCoV hastalığının patogeneğinde önemli rolü olan ve viral zarf yapısına katılan diğer yapısal unsurlar; konakçı hücre endoplazmik retikulum-golgi aracılı bölümlerden oluşan çift katmanlı lipit tabakası ile M ve E proteinleridir (de Haan ve ark., 1998; Narayanan ve Makino, 2001).

M proteini, viriondaki en bol yapısal proteindir. Üç transmembran alanı olan 25-30 kDa büyüklüğünde bu proteinin virionun şeklini oluşturduğu düşünülmektedir (Armstrong ve ark., 1984). Son çalışmalar, M proteininin viryonda bir dimer olarak var olduğunu ve bunun membran eğriliğini desteklemesinin yanı sıra nükleokapsite bağlanmasına izin veren iki farklı konformasyonu benimseyebileceğini göstermektedir. M proteini golgi aygıtında lokalizedir ve glikolizasyonu burada gerçekleştirir. Virüsün konak hücredeki üretimi ve yeni jenerasyonların ortaya çıkmasında önemli rol üstlenmesini bu aşama sonrası gerçekleşir (de Haan ve ark., 1998). N proteini ile belirli bir düzen içinde hareket eden M proteini, N proteininin konak genomik RNA'ya bağlanmasından sonra oluşan N protein-genomik RNA kompleksi ile Endoplazmikretikulum-golgi aygıtı bölümünde (ERGIC) virüslerin oluşumunu başlatır (Narayanan ve Makino, 2001).

E proteini (8-12 kDa) diğer yapısal proteinlere daha küçük, bir tip III membran proteindir. M veya S'den çok daha az bir oranda bulunur (Masters ve Perlman, 2013). E proteininin membran topolojisi tamamen çözülmemiştir, ancak çoğu veri bunun bir zar ötesi protein olduğunu göstermektedir. E proteininin bir N-terminal ektodomain ve bir C-terminal endodomaini ve iyon kanalı aktivitesi vardır. Diğer yapısal proteinlerin aksine, E proteinden yoksun rekombinant virüsler her zaman öldürücü değildir. E proteini virüsün toplanmasını ve salınmasını kolaylaştırır fakat aynı zamanda başka fonksiyonları da vardır. E proteinin FCoV replikasyonu ve patogeneindeki rolü henüz aydınlatılmamıştır. Bununla birlikte, SARS-CoV üzerine yapılan bir çalışmada, mutasyona uğramış veya parçalanmış E proteininin farelerde daha az klinik bulgu

oluşturduğu bu nedenle bu proteinin viral patogenez için önemli olduğu kaydedilmiştir (DeDiego ve ark., 2007).

N proteinlerinin moleküler ağırlığı yaklaşık 50 kDa'dır. Viral RNA ile esnek, sarmal nükleokapsidi oluştururlar ve viral transkripsiyon için kritik rolü olduğu belirtilmektedir (Hohdatsu ve ark., 2003; Olsen, 1993). N proteini, nükleokapsitte bulunan tek proteindir. RNA'yı in vitro bağlayabilen iki ayrı alana sahip olan N proteini, bir N-terminal alanı (NTD) ve bir C-terminal alanına (CTD) sahiptir. N proteini, viral genomu ip üstünde boncuk tipi bir konformasyona bağlar. N proteini için iki spesifik RNA substratı tanımlanmıştır; TRS'ler ve genomik paketleme sinyali (Molenkamp ve Spaan, 1997). N proteini, ayrıca replikaz kompleksinin anahtar bileşeni olan nsp3 ile M proteinini bağlar (Sturman ve ark., 1980). Ek olarak, N proteininin hücre aracılı bağışıklığı indüklediği gösterilmiştir, bu da aşı yanıtı çalışmalarında olası bir rol üstlenebileceğini göstermektedir (Hohdatsu ve ark., 1998).

FCoV genomunun 5' ucunda, yaklaşık 20 kb, daha sonra esas olarak viral RNA'nın sentezinde yer alan, 16 yapısal olmayan fonksiyonel proteine enzimatik olarak bölünen 2 polipeptidi kodlayan ORF 1a ve 1b bulunmaktadır. Geri kalan genom, 4 yapısal proteini (S, N, M ve E) kodlayan 9 ORF ve 5 gruba özgü yardımcı protein (3a,3b,3c, 7a ve 7b) oluşmaktadır (Dye ve Siddell, 2005). Şimdiye kadar, aksesuar proteinlere spesifik fonksiyonu bildirilmemiştir. 71-72 amino asitten oluşan 3a ve 3b proteinleri, alt tür alfacoronavirüs-1 de iyi korunur. Tahmin edilen hidrofobik segmentlere sahip olmadıkları için, her ikisinin de bulunduğu ve sitoplazmada işlevlerini yerine getirdiği düşünülmektedir. ORF 3c, alfacoronavirüs cinsi arasında çok iyi korunur ve tahmin edilen sekansı, M proteininkine benzer bir topolojiye sahiptir (Oostra ve ark., 2006, Haijema ve ark., 2007). Hidrofobik'lik analizi, 3c'nin FCoV'lerin M proteinlerinden birine ve şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsünün (SARS-CoV) 3a proteinine oldukça benzeyen bir sınıf III üçlü zar kapsayan protein olduğunu öngörmektedir (Narayanan ve ark., 2008; Oostra ve ark., 2006). Sağlam bir 3c geninin enterik FCoV replikasyonu için gerekli olduğunu son çalışmalarda ortaya konulmuştur (Chang ve ark., 2010). Diğer yandan 3c'nin enterositlerde replikasyon için gerekli olabileceği ancak monositlerde FIPV enfeksiyonu sırasında bir yük olabileceği hipotezini öne sürmektedir. Fonksiyonları tam olarak anlaşılamayan aksesuar proteinlerden 7a-7b FCoV enfeksiyonuna karşı

bağışıklık tepkisinde rol oynadıkları bildirilmektedir. 7a proteini bir tip I interferon (INF) antagonistidir (Dedeurwaerder ve ark., 2014). Öte yandan, 7b glikoproteininin doğal olarak enfekte olmuş kedilerde antikor tepkilerini indüklediği bildirilmiştir (Kennedy ve ark., 2008).

RNA virüsleri replikasyonlarında yüksek hata oranlarına sahiptir ve bu nedenle yeni genotip grupları ortaya çıkar (Denison ve ark., 2011). CoV'in her replikasyonu ile birkaç RNA noktasında mutasyon meydana gelmektedir. Bu sebeple içindeki genetik çeşitliliğin, bir popülasyondaki varyant virüsler arasındaki işbirlikçi etkileşimlerle patogeneze katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (Vignuzzi ve ark., 2006). Aynı gruptaki yakından ilişkili CoV suşlarının karışık enfeksiyonları sırasında homolog RNA rekombinasyonu, türler arası iletim ve patogenezi teşvik etmektedir. *in vitro* çalışmalarda kedi aminopeptidaz N'nin FCoV, CCoV, TGEV ve insan koronavirüs HCV-229E gibi yakından ilişkili alfacoronavirüsler tarafından fonksiyonel bir reseptör olarak kullanılabileceğini göstermektedir (Tresnan ve ark., 1996).

### **2.1.2 Serotip ve Biotip**

FCoV, hücre kültüründe üremesi zor olan tip I FCoV ve tip I FCoV ile CCoV arasında çift rekombinasyonun sonucu oluşan tip II FCoV olmak üzere iki farklı serotipi bulunmaktadır. Bu ayrıma S proteininin virüs nötralize edici antikor reaksiyonu ve amino asit sekansları sonucunda varılmıştır (Motokawa ve ark., 1996; Herrewegh ve ark., 1998; Pedersen ve ark., 2012). S protein antijenik farklılıkları, her serotipin genetik kökeninden kaynaklanmaktadır. Serotip I, tamamen FCoV'den türetilen bir S proteini ile orijinal ve baskın tiptir. Serotip I FCoV reseptörü bilinmemektedir. Bu serotipteki viral suşlar klinik olarak daha yaygındır ve yüksek epidemiyolojik öneme sahiptir (Benetka ve ark., 2004; Pedersen, 2009)..

Daha az yaygın olan Serotip II virüsleri serotip I virüslerinin aksine, genetik köken olarak hem hücre kültüründe *in vitro* hem de *in vivo* koşullarda en az iki farklı CoV arasındaki rekombinasyon olaylarından sonra oluşmuştur (Herrewegh ve ark., 1998). Spesifik olarak FCoV serotip II virüsleri, FCoV ve CCoV arasında çift

rekombinasyondan kaynaklandığı ve viral genomda nerede olduğu hakkında bazı tartışmalar olsa da rekombinasyon olaylarının gerçekleştiği yerde biyoinformatik analizlere göre FCoV II ve CCoV S proteinleri arasında daha yüksek bir homoloji göstermiştir (Kipar ve Meli, 2014). Tip II FCoV için, diğer bazı alfa koronavirüslerde olduğu gibi hücre reseptörü S proteinine bağlandıktan sonra virüsün hedef hücrelere internalizasyonuna aracılık eden aminopeptidaz-N'dir. APN'nin antikor blokajının, tip II FIP suşu ile kemik iliği kaynaklı makrofajların enfeksiyonunu ciddi şekilde azalttığı bildirilmiştir (Rottier ve ark., 2005). Her iki FCoV serotipi FIP'e neden olabilir ancak serolojik ve moleküler çalışmalar, tip I FCoV'lerin dünyadaki kedi popülasyonunda çok fazla baskın olduğunu ve seropozitif hayvanların yaygınlığının %98'e ulaştığını göstermektedir. Tip I FCoV'lerin, tip II FCoV'lerden daha yüksek antikor titrelerini indüklediği ve klinik belirtiler ve FIP ile daha sık ilişkili olduğu bildirilmektedir (Kummrow ve ark., 2005). Bazen tip I ile tip II karışık enfeksiyonda bildirilmiştir (Duarte ve ark., 2009).

FCoV'lerin "yaygın enterik biyotip" olarak tanımlanan kedi enterik koronavirüsü (FECV) ve kedilerin enfeksiyöz peritonit virüsü (FIPV) olmak üzere iki patotipi bulunmaktadır. FECV ve FIPV serolojik veya morfolojik olarak ayırt edilemez (Pedersen, 2009). Geçmişte, FECV ve FIPV arasındaki temel farkın, FECV'lerin sadece bağırsak epitelyumunu enfekte ettiği ve bağırsak mukozal bariyerini geçemediği ancak FIPV'lerin monositlere veya makrofajlara bulaşıp çoğaldığı ve hastalığın oluştuğu düşünülmüştür. Moleküler yöntemlerle yapılan çalışmalar bu hipotezi kanıtlanmıştır. FECV'nin monositleri de enfekte edebildiği ve FCoV'lerin genellikle ilk enfeksiyon bölgesinden ve bağırsaktan monositle ilişkili viremi yoluyla yayıldığı gösterilmiştir (Gunn-Moore ve ark., 1998; Kipar ve ark., 1999a, 2006). Kedilerin yaklaşık %80'i sağlıklı veya FIP ile endemik hanelerde yapılan çalışmalarda FCoV RNA'sını monositlerinde barındırdığı ayrıca sağlıklı kedilerin 12 aylık test süresi boyunca viremik kaldığı tespit edilmiştir (Gunn-Moore ve ark., 1998). Son zamanlarda FECV ile intraperitoneal aşılamanın ara sıra da olsa virüsün saçılmasına yol açabileceği bildirilmektedir. FECV'lerin, muhtemelen monositle ilişkili viremi yoluyla bağırsak dışı bölgelerden de yayılabileceğini gözlenmiştir (Pedersen ve ark., 2012). Doğal olarak enfekte olmuş kediler üzerinde yapılan iki çalışmada FCoV'nin sağlıklı kedilerde monositler içinde replike olabileceğini bulunmuştur. Bununla birlikte, çalışma da kandaki virüs replikasyonu ile

FIP varlığı arasında güçlü bir korelasyon kurulamamıştır (Can-Şahna ve ark., 2007). Ayrıca, son deneysel çalışma, bilinen FECV izolatları ile oronazal enfeksiyondan sonra çok az kedinin viremi geliştirdiğini ve viral replikasyon oluşturabildiğini göstermektedir. (Ward ve Pederson, 1969). Asemptomatik FECV'nin aksine, FIPV biyotipi son derece öldürücü olarak kabul edilmekte olup ölümcül FIP hastalığına yol açmaktadır (Licitra ve ark., 2013). FIPV'ü FECV ile karşılaştırıldığında neyin virülan yapan olduğuna dair kesin bir kanıt olmasa da bu konuyla ilgili çeşitli hipotezler vardır. En yaygın olarak kabul edilen hipotez monosit ve makrofajlardaki spesifik FIPV tropizm değişikliği ile ilgili olmandır (Pedersen, 2009). Tropizmde lokalize hücrelerden (FECV biyotipi için enterik epitel) sistemik olarak dağıtılmış hücrelere (monositler ve makrofajlar) geçiş FIPV virülansının arkasındaki ana neden olarak kabul edilmektedir. Viral tropizmdeki değişiklikler, reseptörlerin, yardımcı reseptörlerin, biyokimyasal koşulların (proteazlar, iyonlar, pH) varlığının veya yokluğunun ve hatta duyarlı hücreye erişimin belirleyici olabileceği virüs ve konakçı hücreler arasındaki etkileşimlerin sonucudur (Hartmann, 2010).

### **2.1.3 Epidemiyoloji**

FIP, daha çok genç ve bağışıklık sistemi baskılanmış kedilerde, mutant FCoV tarafından oluşturulan panlökopeni ve üst solunum yollarının viral enfeksiyonları ile birlikte önde gelen ölümcül hastalıklardan birisidir (Pedersen ve ark., 2009). Feline koronavirüsler, popülasyonun yoğun olduğu ortamlardaki kedilerin %90'ı, bireysel yaşayan kedilerin %50'sinde görülmektedir. Mutant FCoV görülme oranı ise %5 civarındadır (Weis, 1998). Hastalık yoğun popülasyonlarda belli zaman aralıklarda (haftalık ya da aylık) virüsün devamlı ya da kısa süreli yayılmaya devam etmesi sonucu bir döngüye girmekte ve her bir kedide enfeksiyon, saçılım, iyileşme ve tekrar enfeksiyona maruz kalma meydana gelmektedir (Addie ve Jarrett, 2001; Dye ve ark., 2008). Ülkemizde de hastalık özellikle sahipsiz sokak hayvanları, barınak ve kedi evlerinde yoğun olarak şekillenmekte ve buradaki ölümlerin büyük bir kısmını oluşturmaktadır (Baydar ve ark., 2014). FIP'in gelişmesi ve epidemiyolojisinde hayvanın yaşı, genetik faktörler, eş zamanlı başka bir hastalığın bulunması, stres, önceden var olan FCoV antikorları, hücresel immun cevabın seviyesi ve fiziksel kondisyonu önemli rol oynadığı bildirilmiştir (Can-Şahna ve ark., 2007). Kedilerin

evcilleşme sürecinde yaşam koşullarının değişmesi özellikle de beslenmelerindeki değişiklikler FCoV ilişkili FIP insidansının artmasına sebep olmaktadır (Addie, 2012). Kedinin ırkı ve coğrafi lokalizasyon gibi faktörler FCoV seroprevalansının farklı popülasyonlarda çeşitlilik göstermesinin sebeplerindendir (Holst ve ark., 2006). Ragdoll, Birman, Bengal, Abyssinian, Himalayan, Rex gibi ırkların FIP enfeksiyonuna daha duyarlı oldukları bildirilmiştir (Pesteanu-Somogyi ve ark., 2006). Virüs, kediler arasında fekal-oral yolla bulaşır. Partiküllerin ağız yolu ile alınımını takiben 24 saat içinde tonsiller ve ince bağırsaklara ulaşan virüs, 14 gün içinde sekum, kolon, mezenterik lenf nodülleri ve karaciğeri enfekte edebilir. Dışkı ile virüs yayılımının 2 gün ila 10 aya kadar değişen sürelerde devam ettiği bildirilmiştir (Weis, 1998). Virüse maruz kalan kedilerin %13'ü persiste enfekte olduğu ve bunların yaşamları boyunca virüsü dışkıları ile saçtıkları düşünülmektedir (Addie ve Jarrett, 2001). Ektoparazitlerle bulaşma gözlenmezken, transplasental bulaşmanın mümkün olabileceği ifade edilmektedir. FIPV enfeksiyonuna yakalanmış bir kedinin yavrularında intrauterin bulaşma gözlemlendiğini kedi yavrularında pnömoni, plöritis, hepatitis saptandığı bildirilmiştir (Pedersen, 2009). Maternal antikorların azaldığı 6-8 haftalık yavrular, anne ya da FCoV enfekte dışkı ile temas etmeleri sonucu enfeksiyona yakalanabilmektedir (Hartmann, 2010). Hastalık 3-5 aylık yavru kedilerde en önemli ölüm sebeplerinden biri olduğu gibi yetişkin kedilerde de vakalar bildirilmektedir (Holst ve ark., 2006).

#### **2.1.4 Patogenezi**

Kedilerdeki koronavirüs patogenezi hakkındaki bilgimiz çok temel düzeyde kalmakta ve her geçen gün yeni bilgiler eklenmektedir (Pedersen, 2009). Bu yüzden FIP patogenezi dünya çapında birçok grup için bir araştırma odağı olmuştur. FCoV evcil kedilerin yanı sıra Felidea ailesindeki yabani kedilerin birçok üyesinde de enfeksiyon oluşturmaktadırlar (Evermann ve ark., 1989). Kedilerde etkenin biyotipi/patotipine göre hastalık FECV ve FIPV olarak iki formda şekillenmektedir. Kediler FCoV ile genellikle virüsle kontamine olmuş kedi kumuna temasla ağız yoluyla enfekte olurlar. Kuru ortamda 7 hafta yaşayabilen FCoV çoğu ev tipi deterjan ve dezenfektanlar tarafından kolayca inaktive edilir (Hoskins, 1993). Oral yolla alındıktan sonra replike olmak için hücre membranına tutunması gereken FCoV'ler S

proteininin spesifik bağlanma alanları ve reseptörleri ile enfekte edeceği hücreye bağlanır. Hücrel reseptör olarak birçok Alfakoronavirüsler aminopeptidaz-N'i kullanmaktadır (Baş ve ark., 2020, Cham ve ark., 2017). Sistemik enfeksiyona neden olan mutasyona uğramış virüent FCoV, makrofaj ya da monositlerde replikasyona uğrayarak FIPV neden olmaktadır (Kipar ve Meli 2014). FECV'ler FIPV'e mutasyonu kesin olmamakla birlikte makrofaj veya monositlerin viral replikasyonu sırasında meydana geldiği ileri sürülmektedir. FECV'ü dolaşımında ve lenf nodüllerinde bulunmasına karşın yalnızca sindirim sisteminde semptomlara neden olmaktadır (Meli ve ark., 2004; Vogel ve ark., 2010). Oldukça bulaşıcı olan FCoV'ler kalabalık popülasyonlardaki kedilerin %90'ından fazla seropozitif olarak bulunduğu bildirilmektedir (Hoskins, 1993). FECV'ler bağırsak kanalında enterositlere afinite göstererek hücre ölümü ve buna bağlı klinik semptomların gelişimine neden olurlar (Herrewegh ve ark., 1997). Enterik koronavirüsler zayıf virülense sahip olduklarından hastalık yaşlı hayvanlarda genellikle asemptomatik seyrederken genç kedilerde 3-4 gün süren kataral bir enterite sebep olur (Rottier ve ark., 2005). Bazı araştırmacılar etkenin bağırsak mukozasında 18 aya kadar persiste kalarak saçılmaya devam ettiğini bildirirken bazı araştırmacılar ise virüsün ömür boyu dışkı ile yayılımın devam ettiğini ileri sürmektedirler (Pedersen ve ark., 1981a). Virüsün saçılım süresinin uzun olmasının sebepleri tam olarak tespit edilememiştir. Kedinin immun durumu, antikor titresini ve yaş gibi faktörlere bağlı olarak saçılım değişkenlik meydana gelebilmektedir. (Pedersen ve ark., 2008).

FECV'lerin makrofajlar için tropizm kazanırken enterositler için tropizm kaybetmelerine neden olacak şekilde mutasyona uğraması ve bu mutasyonun meydana geldiği bölgenin bilinmemesi, enterosit ile FIP lezyonları arasında bir bağın olduğunu düşündürmektedir (Holst ve ark., 2006). FECV'den FIPV'ye geçiş, makrofajlarda replikasyon için giderek daha uygun olan ve enterositlerde replikasyon için uygun olmayan mutantlar için pozitif seçimi içeriyor gibi görünmektedir. (Addie, 2012; Addie ve ark., 2009; Hartmann, 2010; Felten ve ark., 2017a). Hastalıkta etkili olan önemli diğer faktörler olarak hayvanın yaşı, maruz kalınan etkenin miktarı, vücuda giriş yolu, stres faktörleri, bağışıklık sistemi ve bunu olumsuz etkileyen altta yatan bazı hastalıklar (FIV, FeLV gibi) veya genetik yatkınlık sayılabilir (Pedersen, 2009).



FECV'ün FIPV'e dönüşmesinde, S geni veya beraberinde diğer genlerde mutasyona katkıda bulunduğu düşünülür. FIPV'nün çoğunun S geninde, FECV'den farklı iki nokta mutasyon belirlenmiştir. Belirlenen bu mutasyonlar FIP'in patogenezinde önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir (Felten ve ark., 2017a). Bir çalışmada FIP gelişiminde 7b genindeki kromozom anormalliğinin önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (Holst ve ark., 2006). Monosit ve makrofajlara gösterilen güçlü tropizm ile beraberinde organizmanın tüm sistem hücrelerine dağılıp bir dokuda sınırlı kalmadan enfekte etmesi FIPV'ün yüksek virülense sahip olmasının temel nedenidir (Hartmann, 2010). Makrofajlar ile diğer organlara taşınan virüs, retikuloendotelial sistemi ve birçok organın perivasküler alanını lokalize olmaktadır. karaciğerdeki Kupfferin yıldız hücrelerinde viral RNA tespit edilmiştir (Kıpar ve Meli, 2014). Viral RNA'ya persiste enfekte kedilerin kan ve gastrointestinal sisteminde rastlanır. Bazı çalışmalarda FECV ile persiste enfeksiyonların asıl nedenini ve viral replikasyonun merkezinin alt gastrointestinal (rektum, ileum, kalın bağırsak) bölge olduğu bildirilmiştir (Tasker, 2018). Mutasyona uğramış virüse yaklaşık 14 gün sonra sekum, kolon, bağırsak lenf düğümleri, dalak, karaciğer ve merkezi sinir sistemi gibi tüm vücutta bulunabilir. Bazı kedilerde, FCoV enfeksiyonlarının hemolenfatik dokularda makrofaj/monosit proliferasyonunu indüklediği bildirilmiştir. Enfekte kedilerde aniden monosit aktivasyonunu tetikleyen mekanizma veya mekanizmalar hala bilinmemektedir (Felten ve ark., 2017a). Aşırı miktarda tümör nekroz faktörü-a (TNF-a), IL-1 $\beta$  gibi sitokinler ve adezyon molekülleri dolaşımdaki aktive monositlerde eksprese edilir. Ek olarak, aktive edilmiş monositlerde matris metalloproteina-9 gibi enzimlerin artan ekspresyonu, endotel disfonksiyonuna ve ardından monositlerin ekstravazasyonuna katkıda bulunur. Daha sonra, ekstravaze monositlerin, küçük ve orta büyüklükteki damarlarda aktive edilmiş endotel hücreleri ile etkileşimini kolaylaştırır. Ayrıca, FIPV ile enfekte monositlerde ve makrofajlarda vasküler endotelial büyüme faktörü üretilir. Bu durumda damar geçirgenliği artar ve vücut boşluklarında effüzyonlar oluşur (Pedersen, 2009). Virüsün enfeksiyon oluşturmasını ve klinik formlarının ortaya çıkmasını belirleyen kedinin immun yanıtıdır. Altta yatan neden henüz belirlenemesede FIP hastalığında humoral ve hücrel bağışıklık yanıtının patogeneze etkisi çok büyüktür (Tasker, 2018). Güçlü bir humoral yanıt ve zayıf bir hücrel yanıt hastalığın formunun yaş (effüziv) form olmasına neden olurken humoral yanıtla birlikte yeterince aktive olmayan hücrel bağışıklıkta ise kuru (non-effüziv) formun görüleceğini bildirilmektedir. Bağışıklık

meydana geldiğinde, büyük ölçüde hücre aracılı olduğu ve antikor üretiminin ters etki yaptığı yaygın olarak kabul edilmektedir. Antikorlar, makrofajlarda FIPV'lerin alımını ve replikasyonunu arttırır. Ayrıca tip III aşırı duyarlılığa (Arthus tipi) vaskülitin gelişmesine katkıda bulunur (Pedersen ve ark., 2015). Ayrıca FIP'de meydana gelen patolojinin çoğunun, makrofajların viral enfeksiyona nasıl tepki verdiği ile ilişkili olduğu varsayılmaktadır. Konağın bağışıklık sistemi, enfekte olmuş hücelere yanıt verir. Bu senaryoda, FIP'in etkili formu, güçlü bir B-hücresi yanıtı karşısında T-hücresi bağışıklığının monte edilememesinden kaynaklanır. Hastalığa direnen kediler, muhtemelen, antikorların herhangi bir olumsuz etkisinin üstesinden gelebilecek güçlü bir hücre aracılı bağışıklık tepkisi geliştirir. FIP'in kuru formuna sahip kediler, belirli hedef organlardaki birkaç odak bölgesinde nispeten az sayıda makrofaj virüsü içermeye kısmen etkili olan hücresel bir yanıtı içeren bir ara durumu temsil eder. Deneysel enfeksiyonlarda kuru form her zaman kısa bir effüzyonlu hastalık dönemini takip ederek oluşmaktadır. Doğal olarak oluşan kuru FIP'in son aşamalarında, bağışıklık tamamen çökebilir ve hastalık daha etkili bir forma döner. Lökositler FIPV enfeksiyonlarına duyarlı olmasalar da henüz bilinmeyen mekanizmalar tarafından aktive edilirler. Bu muhtemelen endotel hücre hasarına ve FIP lezyonlarının gelişimine katkıda bulunur. Monositlerde viral replikasyonun FIP enfeksiyonlarının başlangıcında çok yavaş olduğunu, ancak spesifik antikorlar geliştikten sonra aniden arttığını ve replikasyonun en az iki hafta devam ettiğini bildirmektedir (Holst ve ark., 2006). FIPV ile enfekte makrofajlarda immünopatolojik hasar önemlidir. Bu hücreler FIP lezyonlarında en baskın inflamatuvar hücrelerdir (Addie ve ark., 2009). İnflamatuvar araçlar, doku hasarına neden olan proteolitik enzimleri aktive eder. Kompleman fiksasyonu, endotel hücre retraksiyonuna neden olan ve dolayısıyla vasküler geçirgenliği artıran vazoaaktif aminlerin salınmasına ve inflamatuvar infiltrata nötrofil lökositlerin katılımına yol açar. Kılcal endotel hücrelerinin geri çekilmesi plazma proteinlerinin eksüdasyonuna neden olur ve böylece protein açısından zengin karakteristik eksüdayı oluşturur. İmmün aracılı vaskülit, pıhtılaşma sistemini aktive eder ve dissemine intravasküler koagülopatinin (DIC) gelişimini takip eder (Pedersen ve ark., 2015). Kompleman sisteminin aktivasyonu ile, kan pıhtılaşma kaskadı gibi diğer inflamatuvar mediatör kaskadları aktive edilebilir.

### 2.1.5. Klinik Semptomlar

Hastalığın ıslak ve kuru formu olmak üzere iki farklı klinik tablosu bulunmaktadır. Effüzif ya da ıslak form en sık görülen ve tanısı en kolay formdur. Islak FIP vücut boşluklarını özellikle abdomeni hedef almakta ve karakteristik sıvı birikimi ile kolayca ayırt edilebilmektedir. Hastalığın diğer şekli olan kuru formu böbrek, mesenterik lenf yumruları, bağırsak duvarı, karaciğer, sentral sinir sistemi ve göz gibi paraneoplastik dokularda meydana gelen granülomatöz lezyonlarla karakterizedir. Bu formda vücut boşluklarında herhangi bir yangısal eksudat oluşmadığı için bu form ‘kuru’, ‘paraneoplastik’ ya da ‘non-effüzif’ form olarak adlandırılmaktadır (Pedersen, 2009). Ancak kuru formdaki bazı kedilerde hastalığın terminal safhasında ıslak form gelişebilmektedir (Norris ve ark., 2005).

Kuru ve yaş formu birbirinden ayıran özelliklerin yanında her ikisinde de görülen ortak klinik semptomlar vardır. Her iki formda da kronik, dalgalı ve antibiyotığe cevap vermeyen ateş, ilerleyici anoreksiya, kilo kaybı görülebilmektedir (Tsai ve ark., 2011).

FIP’in yaş formuna sahip kedilerin abdominal şişkinlik, solgunluk, taşipne, dispne ve peritonealya daplöral boşluktaki sıvı birikiminin bir sonucu boğuk kalp sesleri gibi semptomları sergiledikleri belirtilmiştir (Goodson ve ark., 2009). Abdominal gerginlik yaş FIP’de en sık karşılaşılan semptom olup, kedilerde kardiyovasküler hastalıklar, neoplazi, hepatik ve renal yetmezlik sonucu oluşan asitesten daha yüksek oranda şekillendiği bildirilmiştir. Abdomenin aşırı derecede genişlemesinin yanısıra, palpasyonunun hamurumsu kıvamda ve ağrısız olduğu, perküsyonda sıvı dalgalanmasının kolayca hissedilebildiği belirtilmektedir. Kısırlaştırılmamış erkek kedilerde sıklıkla peritonitisin neden olduğu ödeme bağlı olarak skrotumda da genişleme görülebildiği de bildirilmiştir (Pedersen, 2009). FIP’in kuru formunun genellikle daha belirsiz olduğu, ateş, kilo kaybı ve iştahsızlık gibi nonspesifik bulgularla kendini gösterdiği belirtilmiştir. Klinik bulgular genellikle karaciğer, böbrek, dalak, pankreas, abdominal lenf yumruları, sentral sinir sistemi, gastrointestinal sistem, gözler, deri ve kalp gibi etkilenen doku ve organlarla ilişkilidir

(Norris ve ark., 2005). Kuru FIP'li kedilerin %60'ında gözlere ve sentral sinir sistemine bulaşma; %40'ında ise ya göz ve sentral sinir sistemi bulguları ile birlikte ya da bu bulgular olmadan abdominal bulaşma görüldüğü belirtilmiştir (Pedersen, 2009).

Asitesin çok az olması ya da olmamasına rağmen abdominal bölge kuru FIP lezyonlarını bulmak için en bilinen bölgedir. Abdominal lezyonlar özellikle böbreklerde ve mezenterik lenf yumrularında, daha az olarak da karaciğer ve hepatik lenf yumrularında bulunmaktadır. Granülomatöz lezyonların abdominal duvarlarda ve böbreklerde palpe edilebildiği veya ultrasonografik olarak da görülebildiği bildirilmiştir (Goodson ve ark., 2009; Pedersen, 2009).

Merkezi sinir sistemi bulaşması genellikle FIP'in kuru formuna sahip kedilerde olmakta, aynı zamanda nörolojik semptom göstermeyen kedilerde de mikroskopik sentral sinir sistemi tutulumu görülebilmektedir (Pedersen, 2009). Yapılan bir çalışmada, sentral sinir sisteminde yangısal bir hastalık olan kedilerin yarısından fazlasında FIP tespit edilmiş, bununla birlikte altıda birinde ise başka hastalıklara bağlı semptomların geliştiği ortaya konmuştur (Marioni-Henry ve ark., 2004). Sinirsel klinik semptomlar primer lezyonların nöroanatomik lokalizasyonlarına göre ataksi, nistagmus ve krizler şeklinde gözlemlenebilir (Goodson ve ark., 2009). FIP'li kedilerde hiperestezi, hiper refleksi, çapraz ektensör refleksi, dört ayakta zayıflamış kaudal parezis, serebellar vestibular işaretler gibi bulgular olduğu da bildirilmiştir (Vennema ve ark., 1998).

FIP kuru formunda göz lezyonlarına rastlandığı bildirilmiştir (Baydar ve ark., 2014). Üveitisve korioretinitin, kuru FIP'li kedilerde en sık rastlanan göz problemleri olduğu kaydedilmiştir (Pedersen, 2009). Oküler lezyonlar üveitis, iritis, retina damarlarında vaskülit oluşumu gözlenmektedir (Goodson ve ark., 2009). FIP'te, genellikle kolonik intestinal granuloma, abdominal lenf yumrularında genişleme, orşitis, deri lezyonları ve pnömoninin de nadir olarak şekillendiği bildirilmektedir (Goodson ve ark., 2009; Kipar ve ark., 1999b).

## 2.1.6. Bulgular

### 2.1.6.1. Makroskopik Bulgular

FIP tanısında altın standart nekropsisi ve histopatolojik bulgulardır. Hastalığın effüzyonlu formunun şekillendiği durumlarda, göğüsveya karın boşluklarında sıvı birikmesi, bir veya birden fazla organda fibrin ve yangısal hücrelerin birikmesiyle oluşan küçük beyaz plaklar gibi pyogranülomatöz lezyonlar şekillenir. Hastalığın effüzyonlu olmayan formunda sıvı birikimi görülmez ve lezyonlar oldukça değişken olabilir. Bu gibi durumlarda renal kortekste pyogranülom ve kolon duvarında kalınlaşma gibi çok değişken lezyonlar saptanabilir. Genel olarak granülomlar veya pyogranülomlar çeşitli organlarda, özellikle akciğerlerde, karaciğerde, böbreklerde, bağırsaklarda ve merkezi sinir sisteminde saptanabilir (Haijema ve ark., 2007). FIP’li olgularda gözde en sık görülen klinik tablo; Uvea bölgesinde iritis, üveit veya korioretinitistir. Retinada kanama veya panoftalmi de oluşabilir (Olsen, 1993). Lezyonların boyutları mikroskopikten birkaç milimetreye kadar değişebilir ve bazen fibrin bir örtü oluşturmak üzere birleşebilir (Kipar ve ark., 1999b). Fibrinden zengin effüzyon, tüm serozalarda panvaskülit ile perivasküler inflamatuvar reaksiyona eşlik eder. Bu effüzyon özellikle peritoneal, plevral, perikardiyal ve/veya renal subkapsüler boşluklarda birikir (Olsen, 1993).

Makroskopik olarak, effüzyonlu FIP’nin pyogranülomları kranial mezenterik arterin seyri takip etme eğilimindedir ve bu nedenle abdominal organların omentum ve serozal yüzeylerinde yoğunlaşır (Pedersen, 2009). Effüzif olmayan FIP’li kedilerin, effüzyonlu formdakilere benzer şekilde abdominal veya torasik organlarda inflamatuvar odakları olabilir. Effüzif olmayan FIP lezyonları da pyogranülomlar olarak adlandırılır, ancak görünüm olarak özellikle karında olmak üzere klasik granülomlara daha çok benzerler (Kipar ve ark., 1999b). Effüzif FIP’in pyogranülomlarına benzer şekilde, effüzyonsuz FIP’in granülomları daha çok böbrek, mezenterik lenf düğümleri, karaciğer, çekum/kolon gibi karın bölgesinde yer alan organlarda ortaya çıkma eğilimindedir ve nadiren göğüs boşluğunda görülür (Uzal ve ark., 2016).

### **2.1.6.2. Histopatolojik Bulgular**

FIP'in histopatolojik doğrulaması, vakaları tanımlamak için kullanılmış ve tanısal test karşılaştırmaları için "altın standart" olarak kabul edilmiştir (Pedersen ve ark., 2009). Hematoksilen ve eozin (H&E) ile boyanmış kesitler tipik olarak makrofajlar, nötrofiller, lenfositler ve plazma hücreleri ile lokalize inflamasyona sahiptir. Enflamatuar hücrelerin proliferasyonu ile çevrili vasküler lezyonlar bulunabilir ve bu ıslak FIP için karakteristiktir. Enflamatuar hücrelerin fokal birikimleri ve nekrotik-proliferatif lezyonlar, kuru FIP'in granülatöz lezyonlarının tipik özelliğidir (Benetka ve ark., 2004).

Karakteristik mikroskobik lezyonlar; özellikle leptomeninksler, renal korteks, gözler ve daha az sıklıkla karaciğer ve akciğer olmak üzere küçük ve orta büyüklükteki venüllerin generalize vaskülit ve panvaskülitidir. Lezyonun karakteristik görünümü perivaskülergranülatöz veya pyogranülatöz inflamasyon ve vaskülitistir. Daha çok etkilenen damarlar kapillar damarlardır (Kipar ve ark., 2005).

### **2.1.6.3. İmmunohistokimyasal Bulgular**

İmmünohistokimyasal yöntemler ile, dokuda FCoV antijeninin saptanmasını mümkündür. İmmün boyama, FECV'yi ayırt edemezve FIPV ancak FIPV daha aktif olarak çoğaldıkça, FIP vakalarında viral antijenin daha yüksek konsantrasyonları bulunur (Hartmann, 2005). Kuru form FIP'li kedilerdeki lezyonlarda viral antijen konsantrasyonları, ıslak form kedilere göre daha düşüktür (Pedersen ve ark., 2012).

### **2.1.6.4. İmmunositokimyasal Bulgular**

FIP'in hızlı tanısı için immün sitopatolojik yöntemler uygulanmaktadır. Elde edilen sonuçlar tartışmalı olmakla birlikte abdominal effüzyondan elde edilen hücrelerin FCoV antikoru ile boyanması sonucu özellikle makrofajlarda viral

antijenler tespit edildiği bildirilmektedir (Felten ve ark., 2017a, 2019).

#### 2.1.6.5. PZR Bulguları

İnsan ve veteriner hekimliği alanında birçok hastalığın teşhisinde yaygın olarak kullanılan seroloji ve PZR gibi tanı yöntemleri FCoV enfeksiyonlarında bazı çelişkilere neden olmaktadır. PZR testi, belirli bir virüsün nükleoprotein dizilerini tespit eder. Bununla birlikte FCoV'ler de kendi içlerinde farklılık gösterir ve FIPV ile ilgili en büyük sorun, spesifik nükleoprotein dizilerinin olmamasıdır. Ayrıca bazı FCoV'ler bağırsakları işgal ederek sistemik bir enfeksiyona neden olur. Bu nedenle, kan serumundaki koronaviral protein dizisi, patojenik koronavirüslere bağlı bir enfeksiyonu doğrulamaz. Ayrıca hassas bir test olan PZR laboratuvar ortamında diğer RNA'ları tutarak yanlış pozitif sonuçlar verebilmektedir (Gunn-Moore ve ark., 1998). Klinik olarak şüphelenilen kedilerin teşhisinde ters transkriptaz zincir reaksiyonunun (RT-PZR) üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda, virülent FIPV ve avirülent FECV varyantları arasında FCoV RNA tespiti yapılabildiği ancak iki biyotip ayrımı yapılamadığı bildirilmektedir. Ayrıca geleneksel RT-PZR, FIP belirtisi göstermeyen sağlıklı kedilerde de pozitif sonuç verebilmektedir. FIP şüphesi olan kedilerin kesin tanısında kandaki viral yükün düşük olması nedeniyle RT-PZR önerilmemektedir (Felten ve ark., 2017b). Muhtemel FIP'li kedilerden çeşitli doku örneklerine (karaciğer, mezenterik lenf düğümleri, kemik iliği, böbrek ve/veya dalak) RT-PZR yardımıyla bakıldığında FCoV RNA'sı %88 oranında tespit edildiği kaydedilmektedir. Bununla birlikte, FCoV RNA'sı klinik olarak sağlıklı görünen FECV ile enfekte kedilerin %33-85'inde de saptanabilir. Bu nedenle PZR ile dokularda FCoV RNA tespitinin FIP için spesifik olmadığı belirtilmektedir. Sahada doku örneklerinde RT-PZR ile FIP teşhisi nadiren kullanılmaktadır (Felten ve Hartmann, 2019). qRT-PZR (kantitatif ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu) ile effüzyonlu FIP'li kedilerin effüzyon sıvısının analizinde pozitif bir FCoV sonucunun hastalık için faydalı bir teşhis belirteci olabileceğini bildirilmiştir (Longstaff ve ark., 2017). FIP şüphesi olan kedilerin kesin tanısında RT-PZR ile effüzyon sıvılarının yüksek hassasiyetle belirlenebileceği bildirilmiştir (Felten ve ark., 2017b). Effüzyonlu FIP'li kedilerde yapılan bir çalışmada, effüzyon sıvısında tek başına FCoV nükleik asit veya spesifik antikorların saptanmasının, hastalığın kesin

antemortem tanısında garanti olmadığı bildirilmiştir (Longstaff ve ark., 2017). Bu nedenle klinik ve hematolojik bulgulara ek olarak serolojik ve moleküler protokolün (antikor ve moleküler RNA tayini) birlikte uygulanmasını önerilmektedir.

#### **2.1.6.6. Rivalta testi**

Rivalta testi pratik olarak klinikte uygulanabilecek bir testtir. Bir damla %98 lik asetik asit, 5 ml distile suyla karıştırılır. Bir damla effüzyon yavaşça akıtılarak hazırlanan karışımın üzerinde bir tabaka oluşturulur. Effüzyon kaybolur ve sıvı berrak kalırsa test negatif, damla yüzeyde kalır ya da yavaşça dibe doğru giderse test pozitifdir. Pozitif sonucun prediktif değeri 0.86, negatif sonucun ki ise 0.97'dir ya da sıvıya bir damla %98 asetik asit solüsyonu damlatılması yüksek protein içeriği nedeni ile pıhtılaşmaya neden olacaktır. Negatif sonuç alınması FIP olasılığının elimine edilmesini sağlar (Herrewegh ve ark., 1998).

#### **2.1.6.7. Hematoloji ve Serum Biyokimyası**

Hastalığın şekli ne olursa olsun tam kan sayımının benzer anormallikler gösterdiği ancak bu değişikliklerin patognomik olmadığı belirtilmiştir (Pedersen, 2009). Toplam lökosit sayısı hem effüzyonlu hem de effüzyonsuz formda belirgin şekilde yükselir, mutlak bir nötrofilidir ve lenfosit sayısı düşüktür. FIP ve FeLV enfeksiyonu olan kedilerde belirgin bir panlökopeni bulunur. FIP vakalarının çoğunda orta derecede şiddetli anemi görülür (Addie ve ark., 2009; Meli ve ark., 2004).

Hiperglobulinemi ile ilişkili yüksek toplam protein seviyesi FIP vakalarının %40-50'sinde karşılaşılan bir durumdur. Karşılaşılabilecek diğer sorunlar hipoalbuminemi, hiperbilirubinemi, azotemi, alanin aminotransferaz (ALT) ve alkalın fosfataz (ALP) düzeylerinde artıştır (Meli ve ark., 2004). Yüksek serum globülin ve düşük albumin konsantrasyonu ile birlikte yüksek protein konsantrasyonu ve düşük A/G oranı belirlenebilir (Bell ve ark., 2007). FIP'li olguların %89'unda hiperglobulinemi belirlenir ve genellikle %64'ünde hipoalbuminemi veya düşük serum albumin konsantrasyonu gözlemlenmiştir. FIP durumlarında, A/G eşik değerinin <0,4



olması beklenir. Bu değer >0,6-0,8 ise FIP ekarte edilebilir. Bununla birlikte, tek başına A/G oranına bakmak yerine, dikkatli yorumlanmalıdır. Diğer tanısal test sonuçlarıyla birlikte mantıklı olmalıdır (Felten ve Hartmann, 2019). Hiperbilirubinemi, FIP vakalarının %21-63'ünde, özellikle effüzyon formunda görülür. Genel olarak hiperbilirubinemi ve hiperbilirubinüri ALT, ALP veya gama glutamin transferaz (GGT) enzim aktivitelerinde önemli bir artış olmaksızın görülebilir. Bu nedenle şiddetli anemi ve yüksek karaciğer enzim aktiviteleri olmaksızın hiperbilirubineminin varlığı FIP şüphesini artırmaktadır (Norris ve ark., 2005).

## **2.1.7. Tanı**

### **2.1.7.1. Hematoloji ve Serum Biyokimyası**

Enfekte hayvanlarda sıklıkla lökopeni şekillendiğinden tam kan sayımı tek başına tanı için yeterli değildir (Herrewegh ve ark., 1998). Hastalıkta lökosit sayısında artış veya azalış görülebilse de lenfopeni ile sıklıkla karşılaşıldığından rutin uygulamalarda lökosit sayısının tek başına bir anlamı bulunmamaktadır. Genellikle sola kayan tarzda nötrofili ile birlikte seyreden lenfopeni, kedilerde tipik 'stres lökogram' olarak adlandırılmakta ve çoğu zaman hastalığın şiddetli olduğu olgularda ortaya çıkmaktadır (Hartmann, 2010).

FIP'li kedilerin %65'inde anemi gelişmektedir. Hafif veya orta derecede nonrejeneratif anemi formunun tipi ve sebebi gözetilmeksizin belli bir süredir kronik hasta olan kedilerde yaygın olduğu belirtilmiştir. Hematokrit değeri (<%30) ve hemoglobin miktarının düşebildiği gözlemlenmiştir (Addie, 2012; Hartmann, 2010; Hartmann, 2005; Norris ve ark., 2005).

Kedilerde şekillenen trombositopeninin bir nedeninin de FIP olduğu düşünülmektedir. Trombositopeni immün kaynaklı yıkım ya da trombositlerin kemik iliğindeki üretimine azalmasına bağlı olarak gelişebilmektedir. Deneysel olarak FIPV ile enfekte edilmiş kedilerde yaygın vaskülit, düşük trombosit sayısı ve DIC ile sonuçlanabilmektedir (Addie, 2012; Goodson ve ark., 2009; Hartmann, 2005).

FIP’li kedilerde en çok karşılaşılan laboratuvar bulgusu serumdaki total protein konsantrasyonunun artışıdır. Bu bulgunun yaş formu kedilerin %50’sinde, kuru formdaki kedilerin yaklaşık %70’inde görülebildiği bildirilmiştir (Hartmann, 2005; Norris ve ark., 2005; Hartmann ve ark., 2003). Total protein konsantrasyonu artışı, özellikle gamma-globulin yapısındaki antikor seviyesindeki artışı ile plazmadaki albümin seviyesinde azalmaya bağlanmaktadır (Addie ve ark., 2009).

Yüksek serum protein konsantrasyonuna sahip her kedinin FIP olmadığı, kronik stomatitis, kronik üst solunum yolu hastalıkları, dirofilariasis, multiplemiyeloma gibi hastalıklardan da kaynaklanabileceği bildirilmektedir (Hartmann, 2005; Norris ve ark., 2005).

Hipergamaglobülinemi, FCoV antikor titresiyle direkt olarak ilişkili olmamaktadır. Nonspesifik antikorlar veya komplement globulin artışı önemli nedenlerinden biridir (Pedersen, 2009). Hipergamaglobulineminin FCoV karşı oluşan immun yanıt sırasında ortaya çıkan yüksek gama globülin seviyesi ve artmış antikor titresi ile ilişkili olduğu kaydedilmektedir (Hartmann, 2005).

Sadece globulin oranındaki artış değil, albumin oranındaki azalmanın da FIP için karakteristik olduğu bildirilmektedir. Serum albümin seviyesindeki azalma karaciğer hasarına bağlı üretimin düşmesi ya da protein kaybına bağlı gerçekleştiği belirtilmektedir. Protein kaybı, immun kompleks birikiminin neden olduğu glomerülonefropatilerde, bağırsaklarda meydana gelen granümatöz değişikliklerin neden olduğu eksudatif enteropatilerde ve proteinden zengin sıvı kaybının olduğu vaskülitislerde meydana gelebilmektedir (Hartmann, 2005; 2010). Hipoalbuminemi, hepatic yetmezlik ya da endotelyal sızıntıdaki kaybın artmasıyla ilişkili olarak görülebilmekte, dolayısıyla albumin/globulin (A/G) oranının azalmasına neden olmaktadır. Düşük A/G oranı büyük oranda FIP ile ilişkili olarak düşünülmekte, fakat hiperglobulineminin diğer sebeplerinin de elemine edilmesi gerekmektedir (Goodson ve ark., 2009; Hartmann ve ark., 2003).

Albumin ve globulin oranı (A/G), total serum protein ya da gamaglobülin oranından daha yüksek tanı değerine sahiptir. Çünkü karaciğerin etkilendiği durumlarda hem albümin hem globülin artar. Araştırmacılar (Addie ve ark., 2009; Hartmann, 2010) glomerüllerinde viral antijenin bulunmadığı FIP'li kedilerde azalmış albümin konsantrasyonunun, immün kompleks birikimine bağlı glomerülo nefropati ya da proteinden zengin sıvı kaybının olduğu vaskülitlerde meydana gelen protein kaybı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Eğer serum albümin-globülin oranı 0,8'den azsa kedinin FIP olma olasılığının yüksek (%92'lik pozitif belirleyicilik değerinde); fazla ise kedinin FIP olma olasılığının düşük olduğu belirtilmiştir (Hartmann, 2005; Hartmann ve ark., 2003).

### **2.1.7.2. Effüzyon Sıvısı**

Effüzyon sıvısından yapılan testlerin, kandan yapılanlara göre daha yüksek diagnostik değer taşıdığı düşünülmektedir (Hartmann, 2010). Effüzyon sıvısının renginin genelde açık sarı veya berrak olduğu ancak bilirubin ve biliverdin seviyesinin yüksek olduğu durumlarda sıvının karakterinin değişebileceği, çok nadir de olsa pembe ve kilöz karakterde olabileceği belirtilmiştir (Pedersen, 2009).

Genellikle alınan sıvının yüksek miktarda protein içerdiği (>3.5 g/dl), sitolojik bakıda makrofaj, lenfosit, polimorf çekirdekli hücreler ve mezotel hücrelerin saptanabileceği ve total olarak çekirdekli hücrelerin sayısının az olduğu (<5000 hücre/ml) belirtilmektedir. Effüzyon sıvısından yapılan elektroforezde albumin-globulin oranı ölçülüp, bu oran 0,4'den küçük ise FIP'in pozitif, 0,8'den büyük ise FIP'in negatif olduğu kabul edilmektedir (Kıpar ve Meli, 2014).

Hastalığın tanısında yaygın olarak kullanılan Rivalta testi FIP'e bağlı olarak oluşan effüzyon ile diğer hastalıklara bağlı olarak effüzyonu birbirinden ayırmaya yardımcı olan, laboratuvar ekipmana ihtiyaç duyulmayan, pratikte çok kolay yapılan bir testtir. Rivalta testinde pozitif reaksiyona neden olan sebeplerin yüksek protein ve fibrin konsantrasyonu ile artan yangı mediatörleri olduğu düşünülmektedir (Hartmann, 2010). Effüzyon görülen 497 kedi ile yapılan bir çalışmada, %35'inin FIP olduğu onaylanmış ve rivalta testinin sensitivitesinin %91 ve spesifitesinin %66 olarak

saptandığı bildirilmiştir (Fischer ve ark., 2012).

### **2.1.7.3. Serebrospinal Sıvı**

Effüzyon ve serebrospinal sıvı gibi kan dışındaki vücut sıvılarında antikor miktarlarının ölçülmesi araştırılmaktadır. Serebrospinal sıvının analizi yükselmiş protein değeri (>2g/l) ve özellikle nötrofil ve lenfositlerin saptandığı lökositoz ile (>100 hücre/ $\mu$ l) karakterize olduğu belirtilmektedir. Anti-koronavirüs antikorlarının serebrospinal sıvıda ve serumda varlığının gösterilmesinin diagnostik değer taşıyabileceği ancak bunun sadece hayvanın koronavirüse maruz kaldığını gösterebileceği ifade edilmektedir. Bu yüzden antikorların varlığının dikkatli yorumlanması ve hastanın geçmişi, klinik semptomları ve diğer diagnostik testler ışığında değerlendirilmesi gerekmektedir (Hartmann, 2010).

FIP'li 16 kedi üzerinde yapılan çalışmada, serebrospinal sıvıda pozitif immunglobulin G (IgG) anti-koronavirus antikorlarının saptanması, yüksek serum total protein konsantrasyonu ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) hidrosefalus, ventriküler dilatasyon ve periventriküler kontrastın artması gibi bulguların görülmesinin antemortem muayenede nörolojik FIP'in tanısında kullanışlı olduğu bildirilmiştir (Vennema ve ark., 1998).

Serebrospinal sıvıdan real time RT-PZR ile FCoV saptanmasının FIP tanısında güvenilir ve spesifik bir yöntem olduğu bildirilmiştir (Doenges ve ark., 2017).

### **2.1.7.4. Serolojik Testler**

#### ***ELISA***

FCoV'ların serolojik tanısında kullanılmakta olan birçok ELISA tekniği bulunmaktadır. Bunlardan bazıları 7b geni proteinini hedeflerken, bazıları viral glikoproteinleri hedeflemektedir. 7b'nin önceleri sadece FECV virusunda bulunduğu düşünülmüş (Vennema ve ark., 1998) ancak ilerleyen teknikler ile tüm virüs suşlarında

varlığı tespit edilmiştir. Son yıllarda geliştirilen yeni ELISA kitleri tüm viral glikoproteinleri hedefler şekilde tasarlanmış olmakla birlikte, her iki biyotipi birbirinden ayırmada yetersiz kalmaktadırlar. Araştırmacılar bu noktada antikor varlığından ziyade, antikor titrelerini önemsemişlerdir. Düşük titrede antikora sahip kedilerde Enterik koronavirüs ile enfeksiyon olasılığından bahsedilmekteyken, daha yüksek titredeki antikor varlığında asemptomatik/semptomatik FIP enfeksiyonundan söz etmek mümkün olabilmektedir (Pedersen, 2009).

### ***Virus Nötralizasyon Testi***

FCoV enfeksiyonunun serolojik tanısında kullanılan virus nötralizasyon testi “altın standart” olup, bu testle hem enfeksiyon varlığının belirlenmesi ve hem de serotip ayrımı yapılmaktadır. Ancak her iki serotipte de hem FECV hem de FIP virüsü ile enfeksiyon mümkün olduğundan, bu test ile de biyotip tayini yapılamamaktadır (Shiba ve ark., 2007). Özellikle S proteininin nötralizan antikor yapımını uyarması sebebiyle test edilen antikorların çoğu S glikoproteinini epitoplara özgüdür. Ayrıca hücre kültürüne adapte virus üretimi gerektirdiğinden virus nötralizasyon testlerinin uygulanabilmesi için uygun ve deneyimli bir laboratuvar ortamı gereksinimi bulunmaktadır (Vennema ve ark., 1998).

### ***Moleküler Tanı***

FIP tanısında nükleik asit problemleri ve PZR yöntemlerinin, dokularda ve çeşitli vücut sıvılarında düşük seviyedeki viral RNA’yı saptayabilmek için uygulanan testler bulunmaktadır. Virüs DNA’lı ise doğrudan PZR, RNA’lı ise reverse transkriptaz PZR (RT-PZR) uygulanmakta, başka ifade ile RNA, DNA’ya dönüştürülmektedir. Bu nedenle RNA’ya sahip koronavirüs enfeksiyonlarının tanısında RT-PZR yapılmaktadır. RT-PZR’in geçmişte koronavirüse maruz kalma durumundan ziyade direkt olarak devam eden enfeksiyonu gösterdiği için seroloji ile karşılaştırıldığında mutlak bir avantaj sağladığı belirtilmiştir (Hartmann, 2005).

RT-PZR, özellikle real time RT-PZR’ın FCoV ile enfekte ve FIP’li kedilerin kan, effüzyon sıvısı, dışkı ve doku gibi farklı örneklerinde virüs RNA’sı saptayabilen hassas bir metod olduğu ancak patotipleri birbirinden ayıramadığı bildirilmiştir (Kıpar

ve Meli, 2014).

Kandan yapılan RT-PZR, artan bir sıklıkla FIP için diagnostik bir araç olarak kullanılmaktadır. Ancak şimdiye kadar FIP'i kesin olarak tanımlayan bir PZR geliştirilmemiştir. Bu yöntemin DNA'nın çoğaltılmasından önce, viral RNA'nın DNA'ya ters transkripsiyonunu gerektirdiği ve RNA'nın azaltılması potansiyel bir sorun teşkil ettiğinden dolayı analizin yanlış negatif sonuç ve FCoV suşlarını birbirinden ve diğer türlerin koronavirüslerinden ayırt edemediğinden yanlış pozitif sonuç verme olasılığı olduğu belirtilmiştir (Hartmann, 2010).

Vireminin yalnızca FIP'li kedilerde değil, sağlıklı taşıyıcılarda da görülebildiği rapor edilmiştir (Hartmann, 2010). Yapılan bir çalışmada RT-PZR ile belirlenen FCoV'lerin klinik olarak FIP'li hayvanlarda olduğu kadar sağlıklı hayvanlarda da bulunabileceği saptanmıştır. Bu nedenle FIP'in kesin tanısının konulması için, RT-PZR sonuçlarının diğer klinik bulgular ile bağlantılı olarak yorumlanması gerektiğini belirtmişlerdir (Can-Şahna ve ark., 2007). Periferik kan hücresi örneklerindeki FCoV genomuna ait M geninin mesajcı RNA'sını (mRNA) belirleyen bir RT-PZR incelemesi yapılmıştır (Simons ve ark., 2005). Bu incelemenin sonuçlarına göre klinik FIP vakaları, diğer hastalıklardan ve sağlıklı kedilerden yüksek bir doğruluk seviyesi ile ayırt edilebilmiştir. Yapılan bir çalışmada FIP olduğu doğrulanan 6 kedi ve başka nedenlere bağlı asites oluşmuş bir kedinin effüzyon sıvısından RT-PZR ile yapılan analizde de 6 pozitif ve bir negatif sonuç elde edilmiştir (Hartmann ve ark., 2003).

PZR'ın, kedilerin dışkılarında FCoV saçılımını belirlemede yararlı ve hassas bir yöntem olduğu ve dışkıdaki sinyal gücünün, bağırsaklardaki virüs miktarı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Viral parçacıkların dışkının içinde en az 10 gün kadar sabit kaldığı, viral genomun saptanması için RT-PZR testleri kullanılarak dışkı saçılımının incelenebileceği ve kronik olarak virüs saçılımı yapan, çok kedili ortamlarda risk oluşturan kedilerin saptanmasında faydalı olabileceği belirtilmiştir (Dye ve ark., 2008). Ancak RT-PZR için toplanan örneklerin dikkatli muhafaza edilmesi, dondurulmuş olarak saklanması ve mümkün olduğunca kısa sürede incelenmesi gerektiği aksi takdirde yanlış negatiflik verme olasılığı olduğu bildirilmiştir (Hartmann, 2005).

İmmun boyama, formolde sabitlenmiş dokularda immunohistokimyasal (IHC) yöntemini kullanılarak veya sitolojik (effüzyon, BOS, aköz hümör) numuneler üzerinde immünotokimya (ICC) veya immün floresan (IF) kullanılarak gerçekleştirilir. Bu teknikler, antikorların, daha sonra bir renk değişikliği (ICC) veya floresan (IF) üreten enzimatik reaksiyonlarla görselleştirilen, konak hücre ile ilişkili FCoV antijenlerine bağlanmasından yararlanır. FIP şüpheli durumlarda tanıyı doğrulamak için pozitif kontrol örneklerinin kullanılması önerilmektedir (Pedersen, 2009). Effüzyon örneklerinin immün boyamasında farklı sonuçlar (%57-100 arası) elde edildiği bildirilmektedir. İmmünotokimya tekniği, effüzyondaki makrofajlar içinde FCoV antijeninin tesiti esasına dayanmaktadır. Effüzyon sıvısından alınan örnek hücre bakımından fakir olduğunda yada FCoV antijeni maskelendiğinde yanlış negatif sonuçlar elde edilebilmektedir. Bu riski azaltmak için hücre bloğu tekniğinin kullanılması önerilmektedir (Felten ve ark., 2017a).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Örneklerin Toplanması

Çalışmanın hasta grubunu, Temmuz 2020 - Temmuz 2021 tarihleri arasında Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi ve Balıkesir ilinde hizmet veren özel bir Veteriner Kliniği'ne getirilen ve immunohistokimyasal ve/veya immunositokimyasal yöntemle FCoV pozitif olduğu tespit edilen 25 adet kedi oluşturdu. Hasta kedilerden 2 ml perifer kan örnekleri ve 1 ml abdominal effüzyon sıvısı alındı. Alınan kan örnekleri hemogram ve A/G oranları incelendi. Abdominal effüzyona rivalta testi uygulandıktan sonra asites sıvısı santrifüj edilerek sitolojik ve immunsitokimya incelemeler için frotiler hazırlandı. Tedavileri sırasında ya da sonrasında ölen kedilerin sistemik nekropsileri yapıp makroskopik bulguları kaydedildi. Lezyonlu bölgelerden elde edilen materyaller %10'luk tamponlu nötral formolde tespit edilerek rutin takip işlemi sonunda parafinde bloklandı.

Çalışmada hematolojik ve biyokimyasal verilerinin analizinde kontrol grubu olarak sağlıklı 25 kedinin kan örnekleri kullanıldı.

Virolojik incelemeler için nekropside efüzyon sıvısı ve farklı dokulardan örnekler alındı ve çalışma yapıncaya kadar -20 derecede saklandı.

Bu çalışma Balıkesir Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 2021/7/3 sayılı izni ve Balıkesir Üniversitesi BAP koordinatörlüğünün 2019/029 numaralı proje desteği ile yürütüldü.



## **3.2. Patolojik İnceleme**

### **3.2.1. Makroskopik İnceleme**

Sistemik nekropsisi yapılan her bir hayvanın makroskopik incelemeleri sonrası; bağırsak, karaciğer, dalak, lenf yumrusu, böbrek, akciğer, kalp, beyin ve göz dokusuna ait bulgular fotoğraflandı, lezyonlar kaydedildi ve doku örnekleri alındı.

### **3.2.2. Mikroskopik İnceleme**

Dokularından alınan örnekler 12-24 saat %10'luk tamponlu formalin solüsyonunda tespit için bekletildi. Trimleme işleminin ardından 6-8 saat akan çeşme suyu ile yıkandı, doku takip cihazında bilinen yöntemlerle parafinde bloklandı. Bu bloklardan 4-5 µm kalınlığında kesitler lamlara alınarak hematoksilin ve eozin (HE) ile boyandı. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskopunda incelendi ve mikroskopik dijital fotoğraflar çekilerek bilgisayar ortamına aktarıldı.

## **3.3. İmmunohistokimyasal İnceleme**

İmmunohistokimyasal inceleme amacıyla adhezivli (poly-L-Lysin) lamlara alınan tüm kesitler, etüvde (37°C) bir gece bekletildikten sonra, ksilol (3×5 dakika) ve alkol serilerinden geçirildi (5'er dakika). Fosfat buffer solüsyonu (PBS, pH 7.2) ile yıkandı. Kesitlerdeki antijenleri açığa çıkarmak amacıyla sitrat buffer (pH 6.0) solüsyonu içerisinde, 1200 W gücünde mikrodalga fırında 20 dakika tutuldu. Mikrodalga fırınından çıkarıldıktan sonra 30 dakika oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Bu sürenin sonunda PBS ile 5 dakika yıkayıp, %0,3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'de 10 dakika tutularak, endojen peroksidaz aktivitesi inaktive edildi. Doku kesitleri PBS'de 5-10 dakika yıkandıktan sonra, nonspesifik boyanmayı önlemek için blok solüsyonu (İnvitrogen, 85-9043A) ile 30 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda doku kesitleri üzerinde kalan blok solüsyonunun fazlası döküldükten sonra yıkama

yapılmaksızın doku dışına taşan solüsyon kurutma kâğıdı ile kesitlerden uzaklaştırıldı. Doku kesitleri üzerine her birine yaklaşık 50 µl olacak şekilde Mouse Anti-Feline Coronavirus antikoru (BİO-RAD-MCA2194) 1/400 oranında PBS ile sulandırılarak uygulandı ve 1 saat oda sıcaklığında nemli ortamda inkübasyona bırakıldı. PBS ile 3 kez 5'er dakika yıkanıp, biotinize sekonder antikor (İnvitrogen, 85-9043B) ile oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi. PBS ile aynı şekilde (3 kez 5'er dakika) yıkandı. Sonrasında HRP-Streptavidin peroksidaz (İnvitrogen, 85-9043C) ile 30 dakika inkübe edildi. PBS ile aynı şekilde (3 kez 5'er dakika) yıkandı. Yıkama işleminden sonra kesitlere 3,3'-Diaminobenzidine (DAB, Cell Signaling, 8090S) kromojen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile sulandırılıp damlatılarak kromojeni almasına göre 5-10 dakika bekletildi. Zemin boyanması için Mayer's hematoksilende 4 dakika bekletildikten sonra musluk suyunda yıkandı. Dereceli alkollerden (%70, %80, %96, %96 ve %100) geçirildikten sonra çift ksilol solüsyonunu takiben lamaların üzerine entellan damlatılarak lamelle kapatıldı. Negatif kontrol grubu olarak ayrılan kesitlerde Mouse Anti-Feline Coronavirus antikoru uygulaması yerine dokulara PBS uygulaması gerçekleştirildi. Tüm kesitler ışık mikroskopunda değerlendirildi.

### **3.4. İmmunositokimyasal İnceleme**

Kliniğe müracaat eden yaş form kedilerden alınan 2 ml effüzyon 2000 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Sonra tüpün içindeki süpernatant kısım ayrıştırıldıktan sonra altta kalan kısım adhezivli (poly-L-Lysin) lamlara alınarak frotiler çekildi. Frotiler kurutma makinası ile kurutuldu. Dik şale içerisine dizilen frotiler 2 dakika PBS solüsyonunda bekletildi. Beş dakika %0,3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> solüsyonunda bekletilen frotiler tekrar PBS solüsyonunda 2 dakika tutuldu. Nonspesifik boyanmayı önlemek için lamlara blok solüsyonu (İnvitrogen, 85-9043A) 50 µl damlatıldı ve parafin film ile kapatılarak oda sıcaklığında 15 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda fazla serum kurutma kâğıdı ile uzaklaştırıldıktan sonra doku kesitleri üzerine 70 µl Mouse Anti-Feline Coronavirus antikoru (BİO-RAD-MCA2194) PBS ile 1/400 oranında sulandırılarak 1 saat oda sıcaklığında nemli ortamda inkübasyona bırakıldı. Frotiler PBS ile 3 kez yıkandıktan sonra biotinize sekonder antikor (İnvitrogen, 85-9043B) 50 µl damlatılarak 15 dakika inkübasyona bırakıldı. PBS ile 3 kez yıkanan frotilere 50 µl HRP-Streptavidin peroksidaz (İnvitrogen, 85-9043C) damlatılarak 15

1 dakika inkübe edildi. Frotiler PBS ile 5'er dakika 3 kez yıkandıktan sonra immün reaksiyonu göstermek amacı ile H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'le sulandırılan 3,3'-Diaminobenzidine (DAB, Cell signaling, 8090S) kromojen damlatılarak 3-4 dakika beklendi. Frotiler zemin boyası için Mayer's Hematoksilen'de 1 dakika bekletildikten sonra musluk suyunda yıkandı. Dereceli alkollerden (%70, %80, %96, %96 ve %100) geçirilen frotiler sonra çift ksilol solüsyonunu takiben üzerine entellan damlatılarak lamelle kapatılıp ışık mikroskopunda değerlendirildi.

### **3.5. Virolojik İnceleme**

#### **3.5.1. Örneklerin Hazırlanması**

##### **3.5.1.1. Kan Örneklerinin Hazırlanması**

Antikoagülanlı tüplere (Isotherm, lot 141126) alınan kan örnekleri 10 dakika süreyle 1500 rpm'de santrifüj (Onilab, DM0412, Amerika) edildi. Santrifüj sonunda oluşan lökosit tabakası ayrı bir tüpe aktarıldı.

##### **3.5.1.2. Effüzyon Örneklerinin Hazırlanması**

Effüzyon örnekleri 2 ml eppendorf tüplere alınarak test edilinceye kadar -20 derecede saklandı.

##### **3.5.1.3. Doku Örneklerinin Hazırlanması**

Farklı dokulardan alınan örnekler 10 ml fosfat buffer (phosphate-buffered saline-PBS) ile sulandırılarak homojenizatör (Isolab, İngiltere) yardımı ile parçalandıktan sonra 15 dakika süre ile 4500 rpm'de santrifüj edildi. Elde edilen süpernatant test edilinceye kadar -20 derecede saklandı.

### 3.5.2. Viral RNA Ekstraksiyonu

Viral nükleik asitin elde edilmesi amacıyla ticari bir kit (JenaBioscience, Cat.PP223-S, Almanya) kullanılarak viral RNA ekstraksiyonun üretici firmanın protokolüne göre yapıldı.

### 3.5.3. Viral RNA'nın Reverz Transkripsiyonu

Elde edilen RNA komplementer DNA sentezi için kalıp olarak kullanıldı. Bu amaçla ticari bir kit (First Strand cDNA sentez kiti, Fermentas, Cat. 00823782, Litvanya) kullanıldı. Her bir örneğin cDNA sentezi için öncelikle 3 µL steril distile su, 0.5 µL random hexamer primeri ve 3 µL RNA içeren 1. karışım hazırlandı ve tüpler ısı döngü cihazına (Himedia Prima Trio, Hindistan) yerleştirildi. 70°C'da 5 dakika tutulduktan sonra tüpler buz içine alındı. 2. Adım için 2.0 µL 5x reaction buffer, 1.0 µL 10 mM dNTP mix ve 0,5 µL M-MuLV ters transkriptaz içeren toplam 3.5 µL olacak şekilde hazırlanan 2. karışım 1. karışımı içeren tüpler üzerine eklendi ve tüpler tekrar ısı döngü cihazına yerleştirilerek reaksiyon devam ettirildi. İkinci aşama için ısı döngü cihazında sırasıyla 25 °C' de 10 dakika, 37 °C' de 60 dakika, 70 °C' de 5 dakika ısı şartları uygulanarak viral RNA'nın Reverz Transkripsiyon işlemi tamamlandı.

### 3.5.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

Lökosit, effüzyon ve doku örneklerinin tümü FCoV nsp-14 gen bölgesi spesifik primerler kullanılarak PZR işlemi yapıldı. Nükleik asit amplifikasyonu için nsp-14 gen bölgesine spesifik olan FIP nsp-14 (Forward) 5'-GTGATGCTATCATGACTAG-3' ve FIP nsp-14 (Reverse) 5'-CACCATTAACAACCTTCTAA-3' primerleri ile 35 siklus PZR işlemine tabi tutuldu (Tanaka ve ark. 2015). PZR amplifikasyonu işlemleri amacıyla total 30 µl PZR karışımı oluşturuldu. Karışım içindeki DNA miktarı 3 µl, 75 mM Tris-HCl (pH 8.8), 20 mM NH<sub>4</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, 1.5 mM of MgCl<sub>2</sub>, primerler 10 pmol, 0.2 mM of dNTP ve Taq DNA polymerase ise 0.5 U (MBI, Fermentas, Lithuania) şeklinde hazırlandı. Hazırlanan 30 µl.lik karışımlar ısı döngü cihazında, 95°C'de 2

dakikalık denatürasyon basamağından sonra, 95°C’de 30 sn, 48°C’de 35 sn, 72°C’de 45 snlik 40 döngüden sonra, 72°C’de 5 dakika son uzama basamağından oluşan ısı döngülerine maruz bırakıldı.

### **3.5.5. PZR Ürünlerinin Agaroz Jel Elektroforezile Görüntülenmesi**

Elde edilen ampikonlar 0.5 µg/ml etidyumbromid (Sigma, Amerika) içeren %1’lik Agaroz (Agarose, Cat.17850, İngiltere) jelde, 0.5 X TAE (Tris-Asetik Asit-EDTA) tamponu içerisinde 8 volt/cm elektrik akımı uygulanarak 30 dakika süre ile elektroforeze tabii tutuldu. PZR ürünleri, 6X yükleme boyası (10 mMTrisHCl, %0.03 bromophenolblue, %60 gliserol, 60 mM EDTA) kullanılarak jele yerleştirildi. Ürün büyüklüğünün belirlenebilmesi için PZR ürünleri ile birlikte 1 µl 100 bp’lik DNA merdiveni (Fermentas, Litvanya) jele yüklendi. Jelin görüntülenmesi amacıyla UV transilluminator (VilberLourmat, Fransa) kullanıldı.

### **3.6. Hematolojik İnceleme**

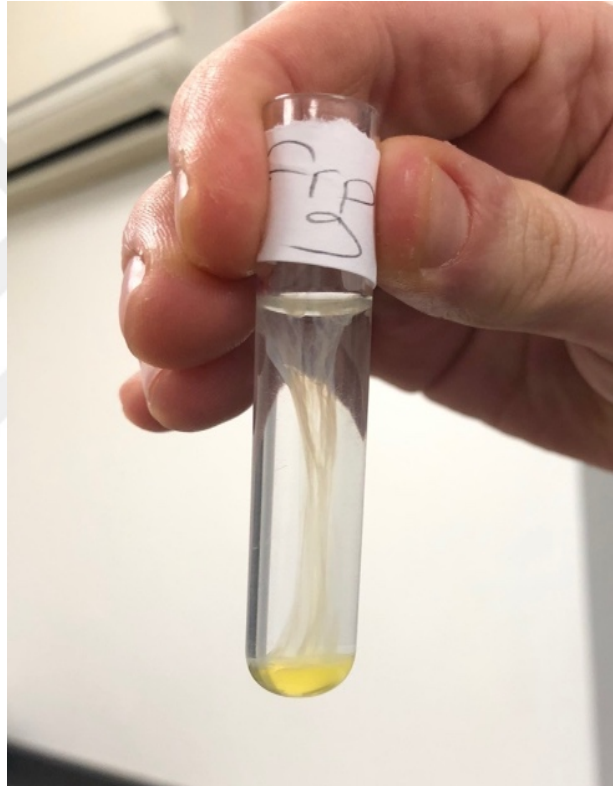
Hematolojik inceleme için hasta ve kontrol gruplarına ait kedilerin V. Jugularis veya V. sefalikantebrachii’den alınan kanlar 1 ml. EDTA’lı tüplere toplandı. Hematolojik parametrelerin (WBC, LYM, MONO, GRA, LY%, MONO%, GR%, RBC, HGB, HCT, MCH, MCHC, RDWc, PLT, MPV) tayini için Balıkesir ilinde hizmet veren özel bir Veteriner Kliniği’ne kan sayım cihazı kullanıldı. (Abacus – Hematology Analyser, S/N: 210013)

### **3.7. Albümin/Globülin Oranı ve Rivalta Testi**

Çalışmadaki kedilerden alınan 1 ml Li-heparinli kan örnekleri 2000 devirde 5 dakika süreyle santrifüj edildi. Elde edilen plazmadan TP, GLOB ve ALB düzeyleri MVM’nin Vet Test 8008 cihazı ile ölçüldü. Sonuçlar Tablo 4.5’te sunuldu.

Rivalta testi için kediler genellikle sedasyona alındıktan, ultrason kılavuzluğunda, torasentez veya abdominosentez yöntemiyle 5-8 ml effüzyon sıvısı toplandı.

Rivalta testini gerçekleştirmek için 7-8 ml distile su, 10 ml'lik bir tüpe yerleştirildi. Üzerine bir damla (20–30  $\mu$ L) asetik asit (%98–100) eklendi ve iyice karıştırıldı. Oluşan karışımın üzerine 1 damla (20-30  $\mu$ L) effüzyon damlatıldı. Çökelti oluşmuş ve yüzeye yapışık şeklini korumuşsa veya yavaşça çözeltinin dibine iniyorsa, rivalta testi pozitif (Şekil 3.1), effüzyon damlası dağılır ve çözelti berrak kalırsa negatif olarak kabul edildi.



Şekil 3.1. Rivalta testi (pozitif görünüm).

### 3.8. İstatistiksel Analiz

Araştırmada verilerin tanımlayıcı özellikleri, sayı, yüzde, ortalama, ortanca, minimum maksimum kullanılarak sunuldu. Tek değişkenli analizlerde iki grup karşılaştırmasında Mann Whitney U testi, üç veya daha fazla grup karşılaştırmasında

Kruskal Wallis H testi kullanıldı. Anlamlılık değeri  $p < 0.05$  kabul edildi. Analizler SPSS 25.0 programında yapıldı.



#### 4. BULGULAR

Klinik, makroskobik, mikroskobik ve moleküler bulgulara göre FIP pozitif 25 kedinin 21 tanesi yaş, 4 tanesi kuru form olarak sınıflandırıldı. Vakaların yaş cinsiyet ve ırk özellikleri Tablo 4.1’de sunuldu.

**Tablo 4.1.** Hasta grubuna ait hayvanların tanımlayıcı bilgileri.

Vaka	Yaş	Cinsiyet	İrk
1	7 Aylık	Erkek	Melez
2	5 Aylık	Erkek	Melez
3	4 Aylık	Dişi	Melez
4	7 Aylık	Erkek	Melez
5	5 Aylık	Dişi	Melez
6	3 Aylık	Erkek	Melez
7	7 Aylık	Erkek	Melez
8	8 Aylık	Dişi	Melez
9	2.5 Aylık	Dişi	Melez
10	6 Aylık	Erkek	Melez
11	7 Aylık	Dişi	Melez
12	7 Aylık	Dişi	Melez
13	2 Aylık	Erkek	Melez
14	3 Aylık	Erkek	Melez
15	4 Aylık	Erkek	Melez
16	6 Aylık	Dişi	Melez
17	1.5 Yaş	Erkek	Melez
18	2 Yaş	Erkek	Melez
19	4 Aylık	Dişi	Melez
20	9 Aylık	Dişi	Melez
21	2 Yaş	Erkek	Melez
22	1 Yaş	Erkek	Melez
23	8 Aylık	Dişi	Melez
24	1 Yaş	Erkek	British Shorthair
25	5 Aylık	Erkek	Melez



Hasta grubunu oluşturan kedilere ait asites, rivalta, IHC, ICC, PZR ve hastalık formu Tablo 4.2’de sunuldu. Asites gelişen 21 vakalardan alınan effüzyon sıvısına rivalta testi uygulandı. Yaş form olarak isimlendirilen 21 kedinin 15’inde pozitif, 6’sında ise negatif olarak tespit edildi. Kuru form olarak adlandırılan 4 vakada ise effüzyon sıvısı alınmadığı için rivalta testi yapılamadı.

**Tablo 4.2.** Hasta grubuna ait kedilere yapılan testlerin genel sonuçları.

Vaka	Asites/	Rivalta	IHC	ICC	PZR	Form
1	+	Pozitif	+	H Y	-	Yaş
2	+	Pozitif	+	H Y	+	Yaş
3	+	Negatif	+	+	-	Yaş
4	+	Negatif	+	+	-	Yaş
5	+	Pozitif	+	-	+	Yaş
6	+	Pozitif	+	+	+	Yaş
7	+	Pozitif	+	-	+	Yaş
8	+	Negatif	+	+	+	Yaş
9	+	Pozitif	+	HY	+	Yaş
10	+	Pozitif	+	HY	+	Yaş
11	-	NY	+	K	+	Kuru
12	+	Pozitif	+	-	-	Yaş
13	+	Pozitif	+	HY	+	Yaş
14	+	Negatif	+	+	+	Yaş
15	+	Pozitif	+	-	+	Yaş
16	+	Negatif	+	HY	+	Yaş
17	+	Pozitif	+	HY	+	Yaş
18	-	NY	+	K	+	Kuru
19	-	NY	+	K	+	Kuru
20	+	Pozitif	+	+	+	Yaş
21	+	Pozitif	+	-	+	Yaş
22	-	NY	+	K	+	Kuru
23	+	Negatif	+	+	+	Yaş
24	+	Pozitif	+	+	-	Yaş
25	+	Pozitif	+	HY	+	Yaş

HY: Hücre yok K: Kuru form NY:Numune yok

#### 4.1. Klinik Bulgular

Klinik bulgular hastalığın yaş veya kuru formuna göre değişmekle birlikte genel olarak iştahsızlık, kilo kaybı, mukozalarda solgunluk, ateş, kusma, ishal, sarılık, abdominal sıvı artışına bağlı distansiyon ve ağrı, solunum sayısı ve derinliğinde azalma, gözde üveit, mandibular lenf düğümlerinde büyüme, palpasyonda abdominal organlarda büyüme ile bazı kedilerde ataksi, koordinasyon bozukluğu gibi nörolojik bulgular gözlemlendi. Klinik bulgular forma göre değerlendirildiğinde (Tablo 4.3), yaş formunda iştahsızlık, ateş, mukozalarda solgunluk, ishal, karın ağrısı, abdomende sıvı artışına bağlı genişleme, palpasyonda sıvı dalgalanması, radyolojik incelemede abdominal effüzyon bulgusu olarak karın boşluğunda serozal detay kaybı, solunum sayısında artış, derinliğinde azalma ile kalp atım sayısında azalma gözlenmiştir. Kuru form olarak değerlendirilen 4 kedide yeme içmenin azaldığı, kaşektik ve depresif olduğu görüldü. Bir vakada belirgin ataksi, nistagmus ve koordinasyon bozukluğu şekillenirken diğer 3 kedi de mukozalarda solgunluk ve ikterik tablo gözlemlendi.



Şekil 4.1. FIP, yaş form, klinik görünüm.

**Tablo 4.3.** Hasta hayvanların klinik bulguları.

<b>Vaka</b>	<b>Effüzyon (abdomen)</b>	<b>Effüzyon (toraks)</b>	<b>Kaşeksi</b>	<b>İkterus</b>	<b>Mukozada solgunluk</b>
1	+		+		+
2	+		+	+	+
3	+				
4	+	+	+		+
5	+		+	+	
6	+				+
7	+	+	+	+	
8	+		+		
9	+				+
10	+		+	+	
11			+		+
12	+	+	+		
13		+	+	+	+
14	+	+			+
15	+		+	+	+
16	+				
17	+			+	
18			+		
19			+		
20	+		+		+
21		+			
22			+	+	+
23	+	+	+		+
24	+			+	
25	+			+	+



**Şekil 4.2.** FIP, kuru form, klinik görünüm.

## **4.2.Laboratuvar Bulguları**

### **4.2.1. Hematolojik ve Biyokimyasal Bulgular**

Çalışmada hasta kedilerden alınan kan örneklerinde WBC, LYM, MONO, GRA, LY%, MONO%, GR%, RBC, HGB, HCT, MCH, MCHC, RDWc, PLT ve MPV düzeyleri ölçüldü. Elde edilen hematolojik sonuçlar Tablo 4.4’de sunuldu.

Çalışmada hasta kedilerin kan örneklerinde total protein, albumin, globulin düzeyleri ölçüldü ve A/G oranı sonuçları Tablo 4.5 de sunuldu.

**Tablo 4.4.** Hasta grubuna ait kedilerin hematoloji sonuçları.

Parametre	Vaka No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
	Referans																									
WBC (10 <sup>9</sup> )	5,5-19,5	26,7	27,6	16,4	55,3	10	23,9	19,8	6,6	15,9	8,1	26	23,1	21,7	26	39,4	28,4	23,2	25,6	7,4	10,5	20,8	24,7	48,2	15,9	35,9
LYM (10 <sup>9</sup> )	1,5-7	5,6	6,5	4,2	7,8	1,7	3,7	4,6	1,6	3,8	2,1	6,2	5,3	4,8	5,3	9	3,2	4,2	3,2	1	3,5	4,2	0,96	2,6	0,6	0,71
MONO (10 <sup>9</sup> )	0-1,5	1,9	2,1	0,4	1,7	1,1	2,3	1,3	0,3	0,8	0,2	1,4	0,9	1,4	2,1	2,5	3,3	1,5	1,1	0,7	1,6	2,6	1,69	4,13	0,77	1,79
GRA (10 <sup>9</sup> )	2,5-14	23,5	21,2	11,8	45,8	7,2	17,9	13,9	4,7	11,3	5,8	18,4	17,5	15,5	18,6	27,9	21,9	17,5	9,2	5,7	19,5	17,2	22,3	41,5	14,6	33,4
LY%	20-55	18,3	15,4	25,9	14,1	17,3	15,7	23,6	24,6	24,1	27,1	24	23,8	22,4	22,9	23	11,5	18	16,7	13,7	15,2	22,9	3,9	5,4	3,8	2
MONO%	1--3	2,8	9,5	2,7	3	11,2	9,7	6,7	5	4,9	2,9	5,4	5,9	6,3	6,4	6,4	11,8	6,4	8,6	9,4	7,1	8,8	6,8	8,6	4,8	5
GR%	35-80	73,2	72,4	71,4	82,9	71,5	74,6	69,7	70,4	71	70	70,6	70,9	71,3	70,9	70,6	76,7	75,6	75,9	76,9	75,9	72,4	89,3	86	91,4	93
RBC (10 <sup>12</sup> )	5--10	6,7	7,6	5,95	8,8	5,6	7,82	6,99	4,81	8,25	9,49	5,75	6,2	7,17	6,92	6,08	7,26	6,2	7,1	7,41	6,57	7,12	5,69	6,29	9,91	5,1
HGB (g/dl)	8--15	9,2	10,1	7,9	12,3	6,3	9,7	8,5	6,6	9,3	11,4	7,3	7,8	8,5	7,9	7,5	3,5	8,8	8,9	9,2	8,8	9,1	9,4	10,9	12,6	8,6
HCT %	24-45	25,7	24,7	27,4	41,9	23,8	36,5	29,9	22,7	35,1	39	23,3	26,4	27,3	26,1	25,1	33,8	29,7	30,7	32,3	25,6	28,5	21,4	23,2	25,8	22,5
MCV (fl)	39-55	43,5	45,6	46,1	47,2	42,8	46,8	42,8	47,2	42,6	41,1	40,6	39,2	38,2	39,5	41,4	46,6	49,5	45,8	43,7	39	42,5	38	37	26	44
MCH (pg)	12,5-17,5	12,6	13,4	13,2	13,8	11,2	12,4	12,1	13,7	11,2	12	12,6	12,4	11,8	12,2	12,3	13	14,6	13,6	12,4	15,5	14,7	16,6	17,3	12,7	16,8
MCHC (g/dl)	30-36	30,5	28,9	28,8	29,3	26,3	26,5	28,4	29	26,4	29	31,3	31,2	31,1	30,2	29,8	28,1	29,6	27,5	28,4	40	33,8	44	46,8	49	38,2
RDWc %		18,5	21,2	13,8	13,6	16,9	15,6	18	27,9	18,1	17,6	17,7	15,8	14,1	15,6	16,4	17,7	22,3	20,5	17,7	21,7	19,3	22,2	26,1	33,1	21,9
PLT (10 <sup>9</sup> )	300-800	267	307	303	294	688	335	416	242	1350	642	309	297	591	231	791	229	199	259	475	356	452	323	29	1693	69
MPV (fl)	12--17	9,7	10,3	9,9	11,1	10,1	10,2	8,5	9,6	10,2	9,2	8,8	9,1	9,3	8,1	10	8,2	8,2	7,6	10,6	11,8	10,8	12,1	9,1	7,5	13,6

**Tablo 4.5.** Hasta grubuna ait kedilerin biyokimya sonuçları.

<b>VAKA</b>	<b>TP</b>	<b>ALB (2.2-4.0)</b>	<b>GLOB (2.8-5.1)</b>	<b>ALB/GLOB</b>
1	9.50	2.60	6.90	0.37
2	8.70	2.20	6.50	0.33
3	8.60	2.70	5.90	0.45
4	9.80	2.50	7.20	0.34
5	9.20	2.30	6.90	0.33
6	8.90	2.10	6.80	0.30
7	8.80	2.50	6.30	0.39
8	8.60	2.40	6.20	0.38
9	9.40	2.60	6.80	0.38
10	8.10	2.20	5.90	0.37
11	9.10	2.00	7.10	0.28
12	8.90	2.10	6.80	0.30
13	8.50	2.30	6.20	0.37
14	9.00	2.50	6.50	0.38
15	7.40	2.10	5.30	0.39
16	8.60	2.00	6.60	0.30
17	6.30	2.10	4.30	0.48
18	9.10	2.20	6.90	0.31
19	8.40	2.70	5.80	0.46
20	8.90	2.30	6.60	0.34
21	9.10	2.40	6.70	0.35
22	7.80	2.50	5.20	0.48
23	8.20	2.00	6.20	0.32
24	7.30	1.90	5.50	0.34
25	7.20	2.00	5.30	0.50

#### 4.2.2. PZR Sonuçları

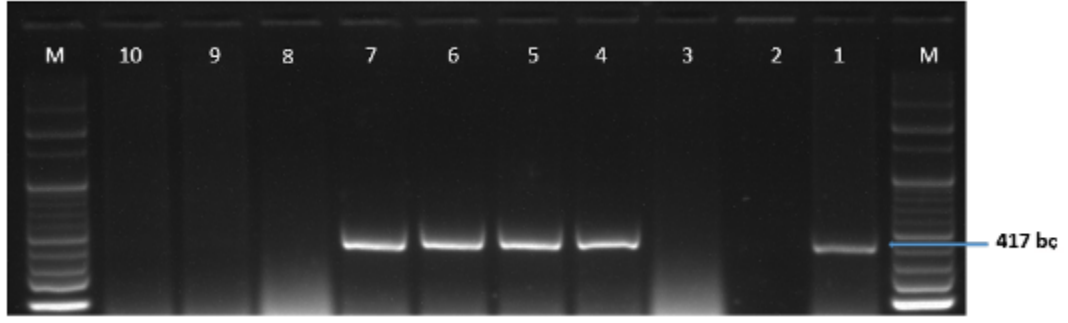
Çalışmadaki hasta kedilerden alınan effüzyon, kan, böbrek, karaciğer, lenf ve beyin doku örnekleri FCoV nsp-14 genine spesifik primerle RT-PZR testine tabi tutuldu. RT-PZR test sonuçları Tablo 4.6 ve Şekil 4.3’de sunuldu. Pozitif örneklerden 3 adeti (16-19-22) seçilerek sekans analizi yapılmış ve gen bankasına girilerek gen bank kabul numarası alındı. Bu örnekler pozitif kontrol olarak kullanıldı. Örneklerin gen bankası kabul numaraları sırası ile FCoV-16-2020 MZ502424 (Böbrek), FCoV-19-2020 MZ502423 (Beyin), FCoV-22-2020 MZ502425 (Lenf) verildi.

Çalışmada hasta 25 kediye ait örneklerin RT-PZR sonuçları incelendiğinde pozitiflik oranları effüzyonda %28 (6/21), kanda %16 (4/25), böbrekte %72 (18/25), karaciğerde %52 (13/25), lenf düğümü %68 (17/25), beyinde %16 (4/25) olarak belirlendi.

**Tablo 4.6.** Hasta grubunun RT-PZR test sonuçları.

Vaka	Effüzyon	Kan	Böbrek	Karaciğer	Lenf	Beyin	Toplam
1	-	-	-	-	-	-	0
2	+	-	+	-	+	-	3
3	-	-	-	-	-	-	0
4	-	-	-	-	-	-	0
5	-	-	+	+	+	-	3
6	+	-	+	+	+	-	4
7	-	-	+	+	+	-	3
8	-	-	+	+	+	-	3
9	-	-	-	-	-	+	1
10	-	-	+	+	+	-	3
11	Kuru	+	+	+	+	-	4
12	-	-	-	-	-	-	0
13	-	-	+	+	+	+	4
14	-	-	+	+	+	-	3
15	+	+	+	+	+	-	5
16	+	+	+	+	-	-	4
17	+	-	+	+	+	-	4
18	Kuru	-	+	-	+	+	3
19	Kuru	-	-	-	-	+	1
20	-	-	+	+	+	-	3
21	+	-	+	+	+	-	4
22	Kuru	-	+	-	+	-	2
23	-	+	+	-	+	-	3
24	-	-	-	-	-	-	0
25	-	-	+	-	+	-	2





**Şekil 4.3.** RT-PZR testi sonucu oluşan ürünlerin agaroz jel görüntüsü M:DNA merdiveni (100 bç), 1: pozitif kontrol, 2: negatif kontrol (Distile su) 4, 5, 6, 7: pozitif örnekler, 3, 8, 9, 10: negatif örnekler.

### 4.3. Patolojik Bulgular

#### 4.3.1. Makroskopik Bulgular

Yaş form olarak sınıflandırılan 21 kedide genel olarak kaşeksi, tüylerde matlaşma, dehidrasyon, mukozalarda solgunluk, karın bölgesinde genişleme ve karın boşluğunda asites tespit edildi. Vücut boşluklarının ve organların ayrıntılı incelemesinde karın ve göğüs boşluğu ile perikard kesesinde değişen derecelerde içerisinde yer yer fibrin kitlelerinin yer aldığı sarımsı renkte sıvı birikimi ile bağırsak serozasında pyogranümatöz odaklara rastlandı (Şekil 4.4). Sıvı birikimleri 14 vakada karın boşluğunda, 5 vakada hem karın hem göğüs boşluğunda, 2 vakada ise sadece göğüs boşluğunda şekillenmişti. Kuru form olarak sınıflandırılan kedilerin (olgu no; 11, 18, 19, 22) genel durumları bozulmuş, dehidre, kaşektik, mukozaları solgundu. Bu hayvanların makroskopik incelemelerinde ilk göze çarpan bulguların göz ve böbrekte olduğu dikkati çekti. Kuru formdaki kedilerin nekropsilerinde yaş formda gözlenen göğüs ve karın boşluğundaki sıvı birikimi ile bağırsak serozasındaki pyogranümatöz lezyonların oluşmadığı görüldü.



**Şekil 4.4.** Karın boşluğunda fibrinli sıvı birikimi, bağırsak ve karaciğer üzerinde pyogranülatöz odaklar.

#### **4.3.1.1. Periton, Plöra**

Yaş form şekillenen kedilerin karın boşluğunda sarımtırak renkte içinde fibrin kitleleri bulunduğu sıvı birikimi, karın duvarı ve organların üzerini kaplayan plöra ve peritonda fibrin birikimleri ile boz beyaz renkli granüler görünümlü odaklar, (olgu no; 1, 2, 8, 9 -14, 17, 20, 23-25) şekillenen fibrin ağları nedeniyle periton/plöra ile yüzeyini örttüğü organlar arasında yer yer adezyonlar görüldü (olgu no; 1, 2, 5, 7-9, 11-14, 18, 19, 22-24) (Şekil 4.5).



**Şekil 4.5.** Karın ve göğüs boşluğunda sıvı birikimi ve organlar üzerinde fibrin kitleleri.

#### **4.3.1.2. Bağırsak**

Hasta grubundaki kedilerde bağırsaklar hiperemik ve ödemliydi. Yaş formdaki kedilerde bağırsak serozası ve mezenteriyumunda genelde 1-3 mm çapında tek ya da bazı alanlarda birleşerek 6 mm çapa ulaşan boz beyaz renkli nodüler yapılar tespit edildi (şekil 4.6) (olgu no;1-3, 5, 6, 9-13, 15, 16, 19-22, 25). Bağırsak açıldığında lümende sarıdan yeşile kadar değişen renkte içerik bulunduğu, mukozanın hiperemik ve ödemli olduğu, 10 vakada ise bağırsak duvarının belirgin düzeyde kalınlaştığı görüldü. Kuru form olarak sınıflandırılan kedilerin bağırsaklarında hiperemiden başka makroskopik bulgu gözlenmedi.



**Şekil 4.6.** Bağırsak serozasında görülen boz beyaz renkli nodüler yapılar, yaş form.

#### **4.3.1.3. Karaciğer**

Yaş form olarak sınıflandırılan kedilerin karaciğerleri genelde büyümüş, kenarları kütleşmiş ve gevrek kıvamda, 10 vakada safran sarısı renkte diğer vakalarda ise solgun görünümdeydi. Kapsula üzerinde bazı vakalarda az bazılarında tüm karaciğere kapsayacak şekilde (Şekil 4.7) fibrin birikimleri ile loblar arasında yapışmalar gözlendi. Fibrin kitlelerinin yoğun şekillendiği vakalarda daha yaygın olmak üzere karaciğer kapsulası ve kesit yüzünde 1-2 mm büyüklüğünde multifokal beyaz renkli nekroz alanları tespit edildi (olgu no;1, 2, 4, 5, 6, 8, 11, 13, 15, 17, 18, 19, 20, 23, 25). Beş vakada karaciğer kapsulasında 1-3 mm büyüklüğünde beyaz renkli odaklar şekillenmişti (olgu no;2, 5, 13, 19, 22).

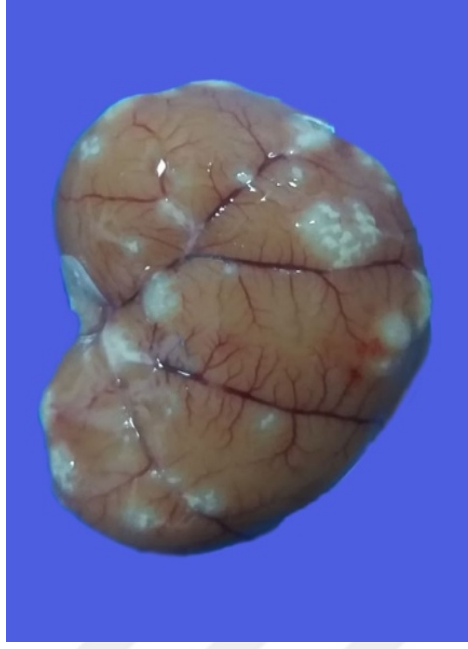
Kuru form olarak sınıflandırılan kedilerin karaciğeri solgun, bir vakanın karaciğerinde ise 1-3 mm büyüklüğünde multifokal düzensiz sarımsı renkte nekroz odakları görüldü.



**Şekil 4.7.** Kapsula üzerinde karaciğeri kaplayan fibrin birikimleri, yaş form.

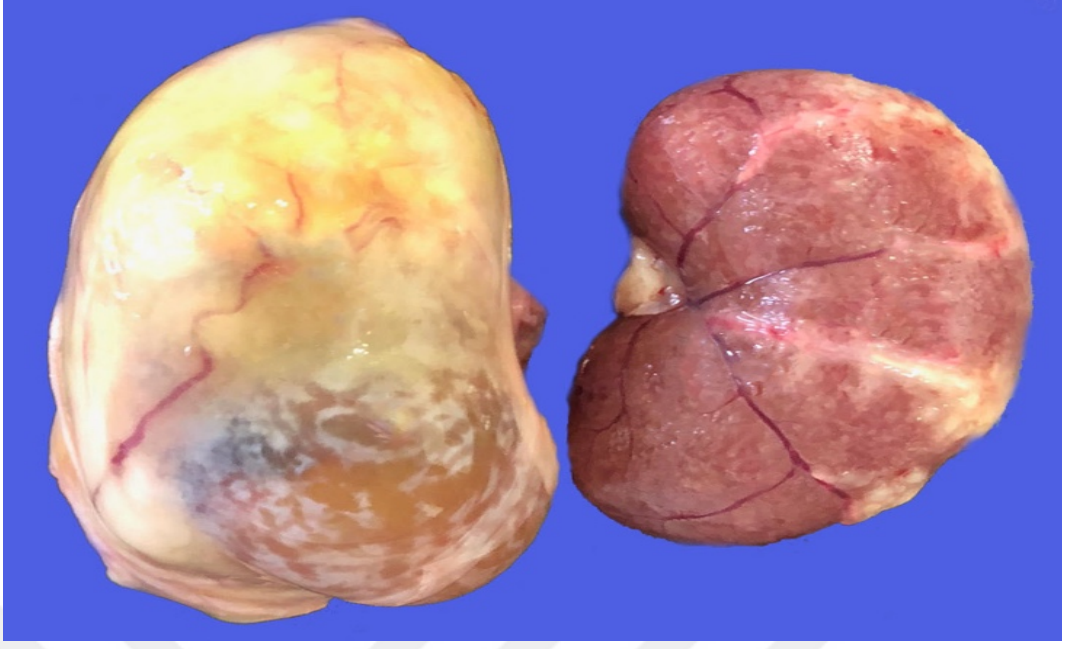
#### **4.3.1.4. Böbrek**

Yaş formda böbreklerdeki en belirgin bulgu kapsula üzerinde fibrin birikimleri ile tek veya çift taraflı büyümeydi (olgu no; 7, 13, 19). Böbrek yüzeyinde düzensiz, 1-6 mm'ye kadar değişen, beyaz renkte odaklar şekillenmişti (olgu; 1, 2, 3, 5, 7-11, 14, 17, 19, 20, 23) (Şekil 4.8). Bu alanların kesit yüzeyinde korteks ile sınırlı odaklar görüldü.

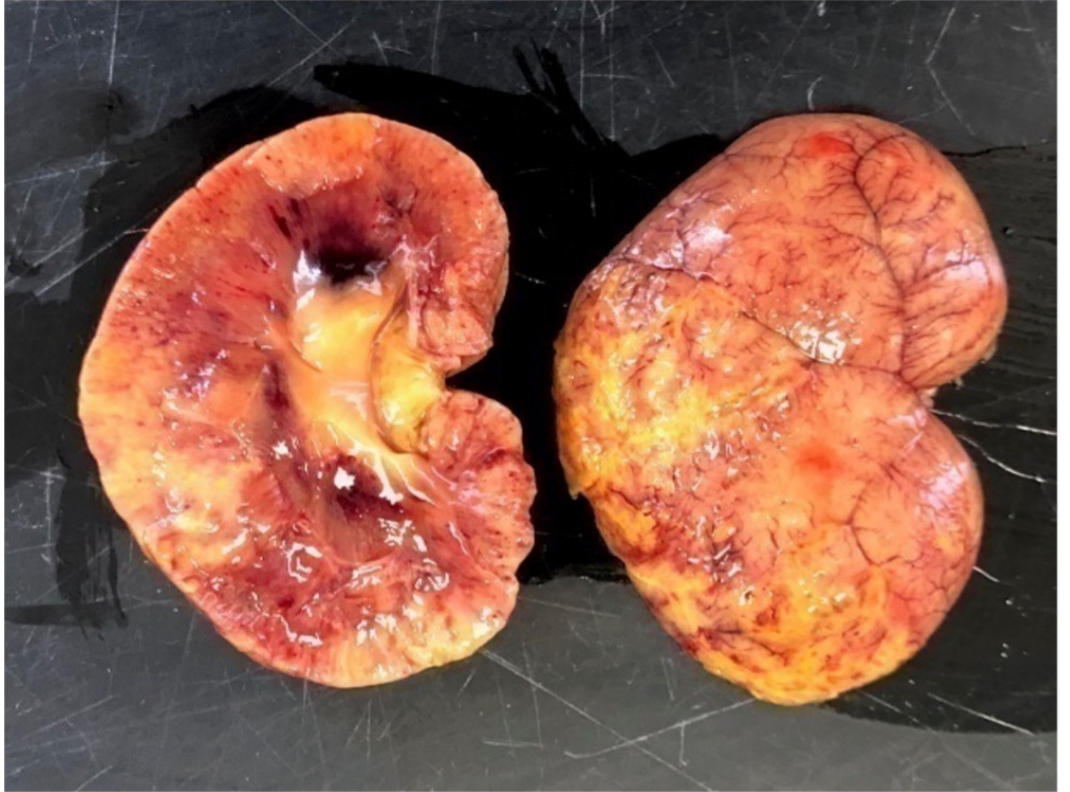


**Şekil 4.8.** Böbrek yüzeyinde düzensiz, farklı büyüklükte beyaz renkte odaklar, yaş form.

Kuru form olarak sınıflandırılan vakaların tamamında böbreklerin etkilendiği ancak bir vakada (olgu no;19) böbreklerden bir tanesinin diğerine göre daha büyük olduğu, böbreği saran periton ile böbrek kapsulası arasında sıvı birikiminin meydana geldiği (Şekil 4.9) dikkati çekti. Böbreklere yapılan kesitlerde kapsulanın kalınlaştığı, korteksten zor ayrıldığı, korteksten medullaya kadar uzanan düzensiz boz beyaz renkli alanlar gözlemlendi (Şekil 4.10).



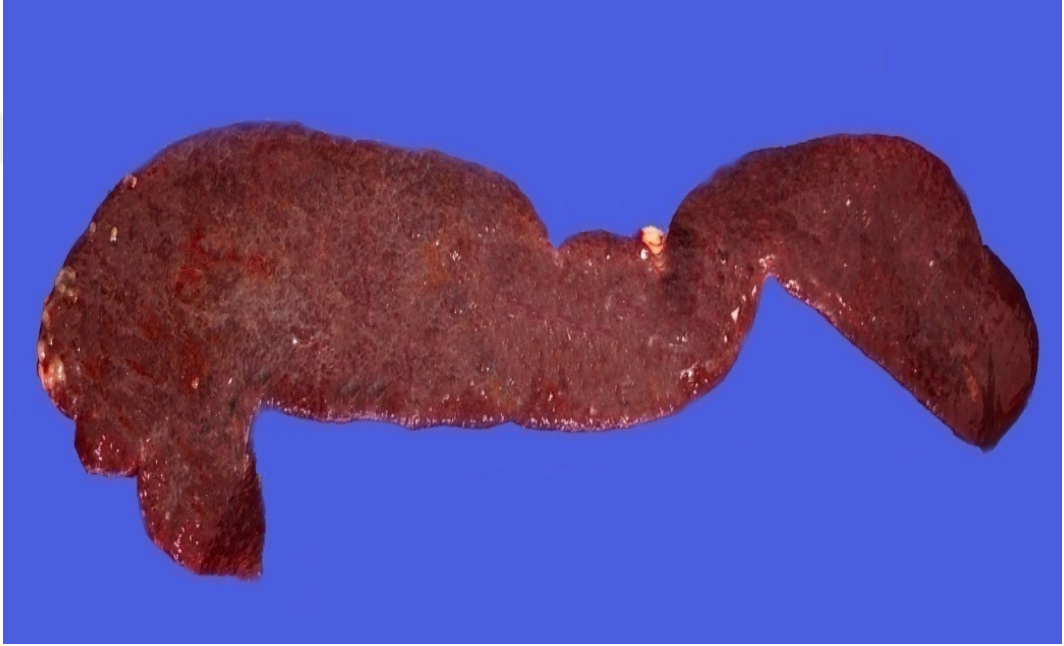
**Şekil 4.9.** Sol böbrekte büyüme, fibrin birikimi ve sağ böbrekte düzensiz beyaz renkte alanlar, kuru form.



**Şekil 4.10.** Böbrekte korteksten medullaya kadar uzanan düzensiz boz beyaz renkli alanlar, kuru form.

#### 4.3.1.5. Dalak ve Lenf Dügümü

Yaş formda dalak (olgu no; 6, 8, 13, 19, 23, 25) hafif büyümüş ve kapsulası üzerinde farklı derecelerde fibrin kitleleri ile kaplandığı tespit edildi (Şekil 4.11). Her iki formda mezenteriyal ve mediastinal lenf düğümleri hafif büyümüş, kesit yüzleri ödemli ve hiperemikti (olgu no; 1-3, 8, 9 -14, 17, 20, 23-25).



Şekil 4.11. Dalak kapsulası üzerinde fibrin kitleleri, yaş form.

#### 4.3.1.6. Akciğer

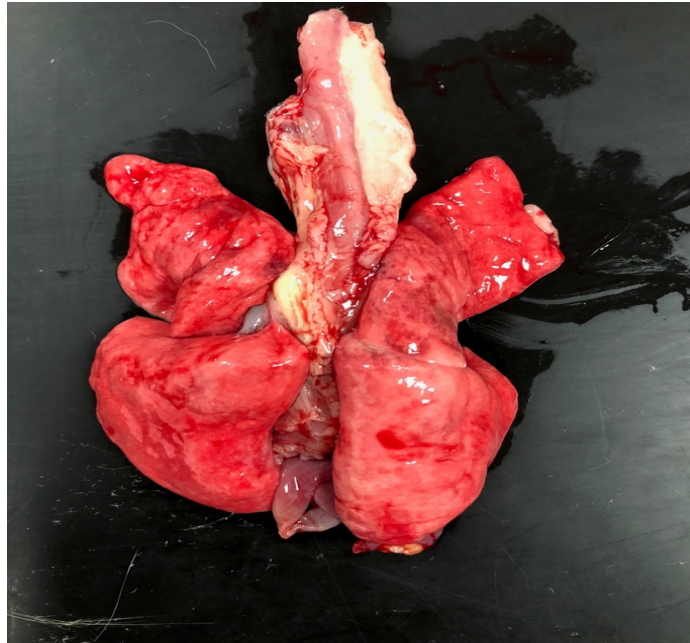
Yaş formda göğüs boşluğunda sıvı biriken kedilerin akciğerlerinin belirgin olarak etkilendiği dikkati çekti. Bu hayvanlarda akciğerleri örten plöral yüzeylerin fibrin ile kaplandığı, akciğer dokusunun solgun görünümde, kesit yüzünde beyaz renkli köpüklü ve içerisinde fibrin kitleleri bulunan sıvının sızdığı tespit edildi (olgu no; 2, 4, 5, 6, 8, 11, 21). Bu bulgulara ek olarak üç vakada akciğerin farklı loblarında çevredeki alanlardan çökük vaziyette, karaciğer kıvamında kırmızı renkli alanlar gözlemlendi (Şekil 4.12). Bu alanlara yapılan kesitlerde bronş ve broşiyollerden



bulanık beyaz renkli köpüklü eksudat sızdığı görüldü. Göğüs boşluğunda sıvı olmayan yaş ve kuru (Şekil 4.13) formdaki vakalarda ise akciğerlerde hafif hiperemi ve ödem belirlendi.



**Şekil 4.12.** Akciğer üzerinde fibrin birikimleri ve hepatize alanlar, yaş form.



**Şekil 4.13.** Akciğerlerde hiperemi ve ödem, kuru form.

#### **4.3.1.6. Kalp**

Kalpte her iki form için de belirgin lezyonlar görülmedi. Ancak göğüs boşluğunda sıvı biriken vakalarda (olgu no; 2, 4, 5, 6, 8, 11, 21) perikard kesesinde az miktarda sıvı birikimi ile miyokarda hafif solgunluk görüldü.

#### **4.3.1.7. Beyin, Beyincik ve Beyin Kökü**

İki adet yaş (olgu no; 6, 17) bir adet kuru form (olgu no;11) olarak sınıflandırılan vakalarda meninksler hiperemik ve ödemliydi.

#### **4.3.1.8. Göz**

Yaş ve kuru form olarak sınıflandırılan 9 olguda sklerada sarılık gözlemlendi (olgu no; 2, 5, 7, 10, 11, 15, 18, 24, 25). Ayrıca kuru form olarak sınıflandırılan 4 kedide korneal opasite, keratit presipitasyonu ve iki olguda kanama görüldü (olgu no;11, 19).

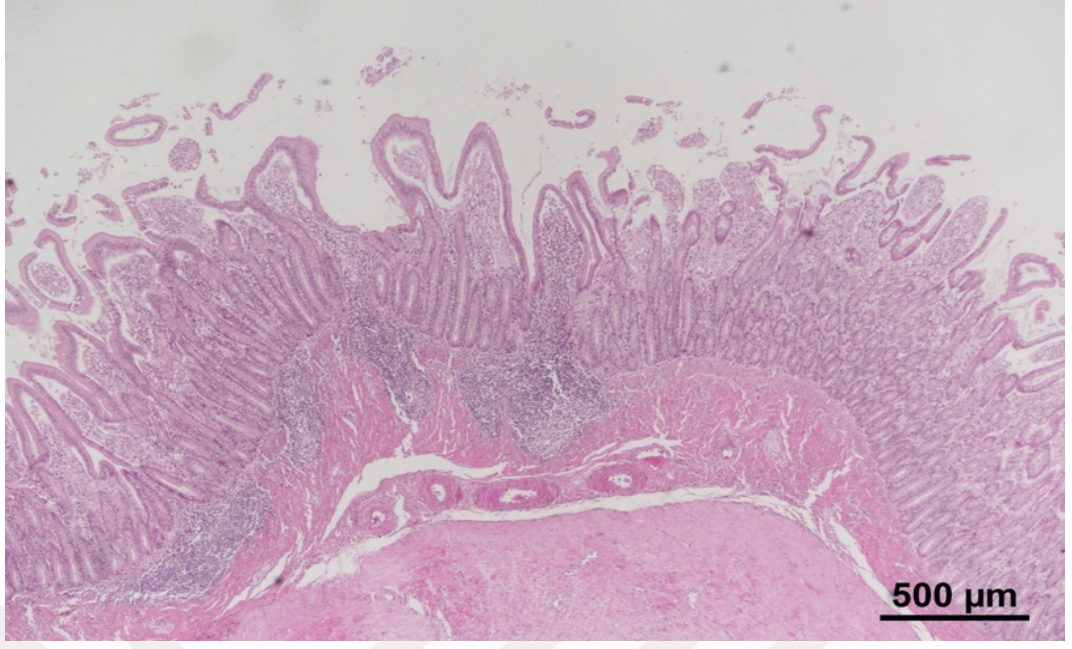
### **4.3.2. Mikroskopik Bulgular**

Yaş form olarak sınıflandırılan hayvanlarda en belirgin bulgu organların üzerini kaplayan serozalarındaki yangısal hücre infiltrasyonu ve fibrin birikimine bağlı olarak kalınlaşmaydı. Kuru formda ise böbrek, beyin ve göz başta olmak üzere parankim organlarda şekillenen şiddetli yangısal değişikliklerdi. Organlara göre belirlenen mikroskopik bulgular aşağıda özetlenmiştir.

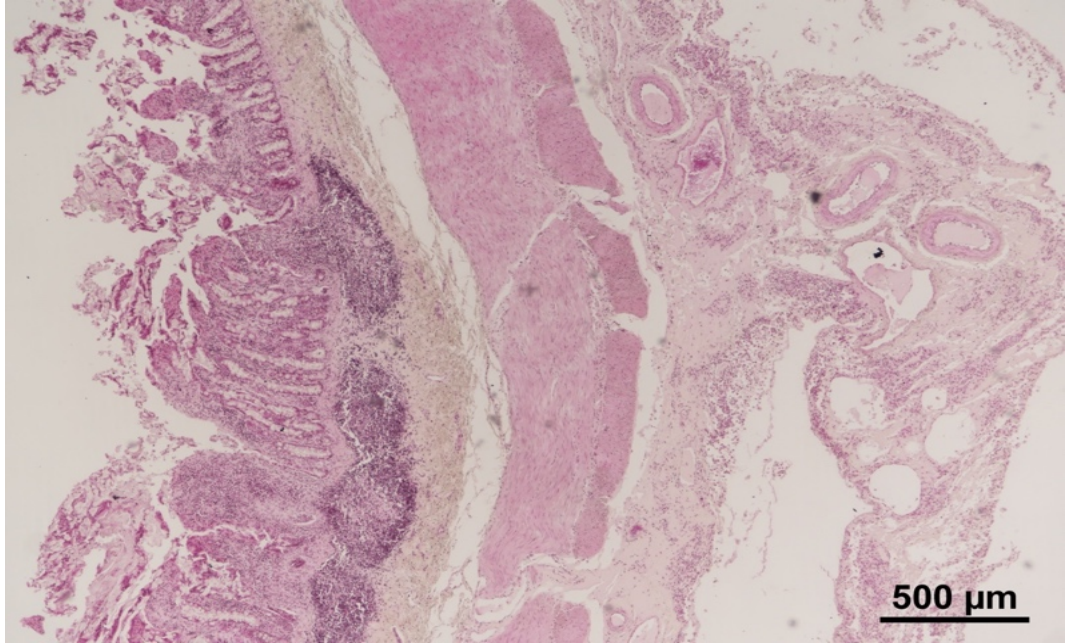
#### **4.3.2.1. Bağırsak**

Genel olarak ıslak formda bağırsaklarda lamina epitelyaliste dejenerasyon, deskuamasyon, lakteallerde dilatasyon, lamina propriada makrofajların baskın olduğu

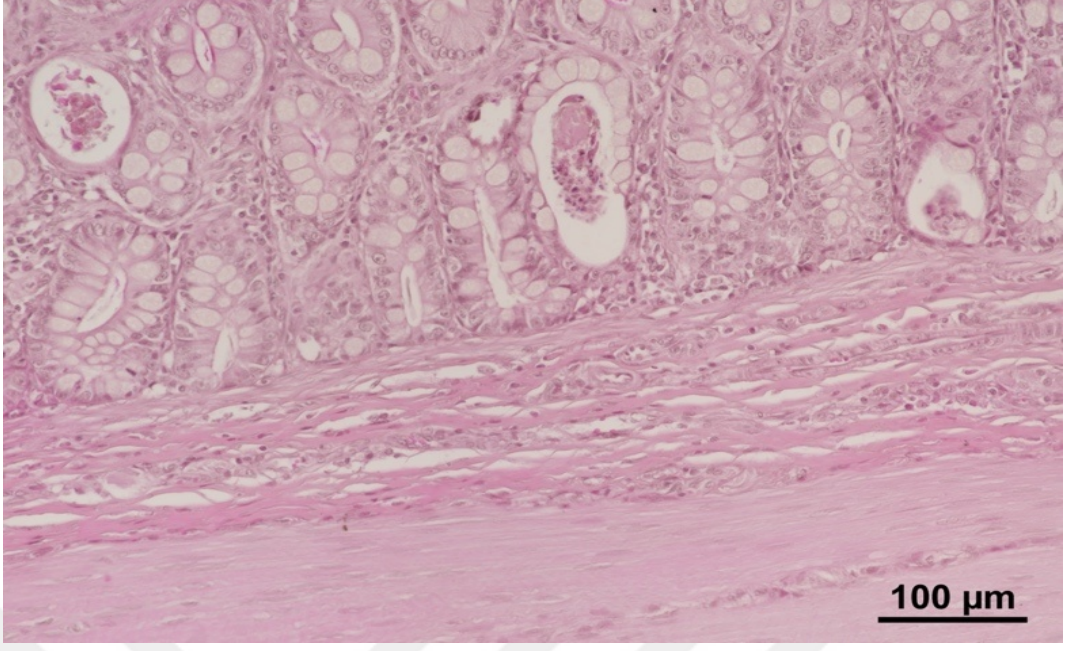
mononükleer hücre infiltrasyonu, ödem, serozal yüzeyde yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu, vaskülitis ve bazı damarlarda hiperemi gözlemlendi (Şekil 4.14). Şiddetli olgularda lamina epitelyalisdeki epitel tabakanın tamamen nekroze olarak lümeneye döküldüğü, oluşan villöz atrofi nedeniyle villuslarda kısalma veya yer yer kayıpların meydana geldiği dikkati çekti. Bu vakalarda (olgu no; 2, 4, 6, 10, 15, 21) lamina propriada yer yer bağırsak bölümleri boyunca devam eden, yer yer de fokal odaklar oluşturan makrofajların yoğunlukta olduğu mononükleer hücre infiltrasyonu ile damarların duvarlarında fibrinoid dejenerasyon ve nekroz ile bu damarların çevresinde yine makrofajların ağırlıkta olduğu yangısal hücre infiltrasyonu şekillenmişti. Aynı olgularda bağırsakların tunika serozasında ise yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu, fibrin birikimi ve ödem nedeniyle kalınlaşma ile şiddetli vaskülitis belirlendi (Şekil 4.15). Bazı olgularda (olgu no; 5, 8, 10, 15, 23) submukozal bezlerde dilatasyon, epitellerinin sitoplazmasında çok sayıda vakuol oluşumları ile az sayıda kript epitelinde dejenerasyon ve deskuamasyon şekillenmişti (Şekil 4.16). Tunica seroza da şiddetli perivaskülitis, panvaskülitis, özellikle damarların çevresinde makrofaj, lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşan yangısal hücre infiltrasyonu ile ödem belirgindi (Şekil 4.17). Özellikle şiddetli vaskülitis şekillenen damarların duvarlarında ve endotel hücrelerinde nekroz oluşumları görüldü (olgu no; 4, 5, 7, 9, 13, 14, 18, 23). Yapışmaların şekillendiği bağırsak segmentlerinde serozal yüzeyde yangısal hücrelerin yanısıra yoğun fibrinopurulent eksudat birikimi dikkati çekti (olgu no; 4, 5, 7, 8, 10, 17, 20, 25). Nodüler yapı şekillenen alanlarda, bağırsak serozasından dışarıya doğru yönelim gösteren yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu, peri ve panvaskülitis ile bu alanların çevresinde fibrin birikimlerinde yer aldığı en dışta çok ince bir bağ doku ile sınırlandırılan granülom oluşumları görüldü (Şekil 4.18). Kuru formdaki kedilerde bağırsakların yaş forma göre daha az etkilendiği, iki olguda (olgu no; 11, 22) lakteallerde dilatasyon, lamina propria ve submukoza katmanlarında mononükleer hücre infiltrasyonu, damarlarda hiperemi dikkati çekti (Şekil 4.19). Bir olguda (olgu no; 18) ise özellikle serozal yüzeydeki ven ve arterlerde panvaskülitis, perivaskülitis ile bu damarların çevresinde, makrofaj ve plazma hücrelerinin ağırlıkta olduğu mononükleer hücre infiltrasyonu belirlendi.



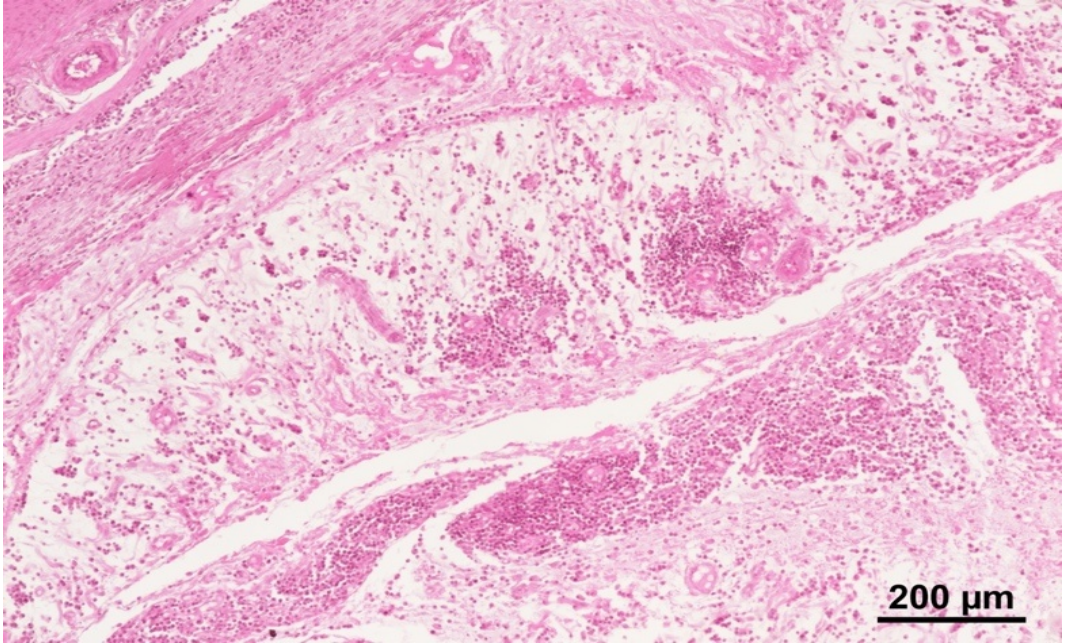
**Şekil 4.14.** Mononükleer hücre infiltrasyonu, ödem, vaskülitis ve hiperemi, bağırsak, yaş form, H&E.



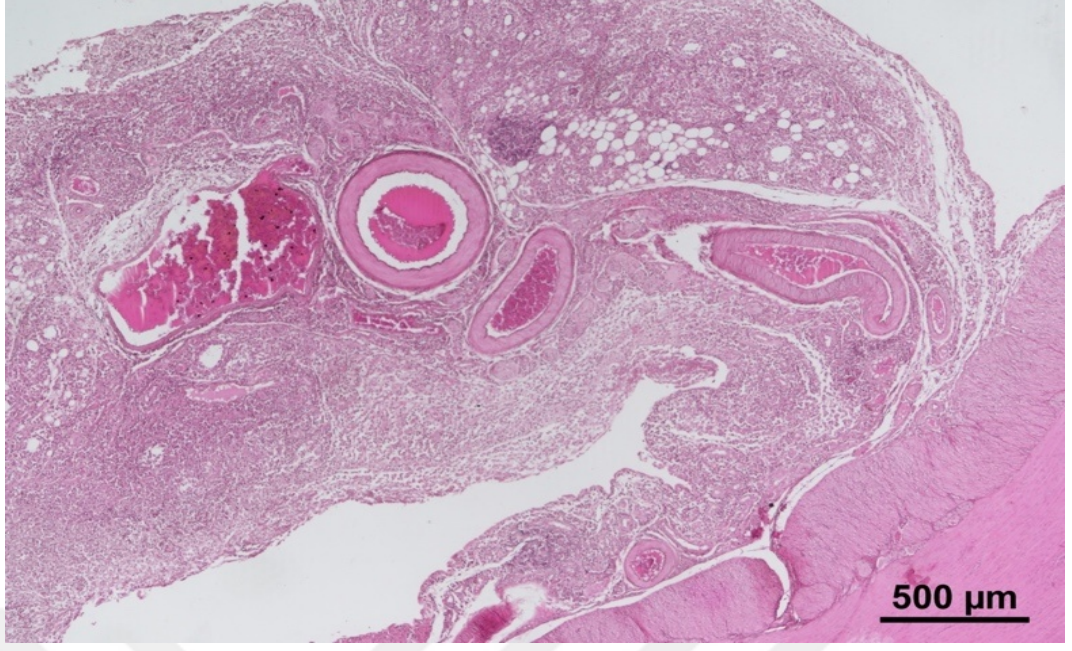
**Şekil 4.15.** Lamina epitelialiste nekroz, deskuamasyon, submukozada mononükleer hücre infiltrasyonu, fibrin birikimi, ödem, serozada kalınlaşma ve vaskülitis, bağırsak, yaş form, H&E.



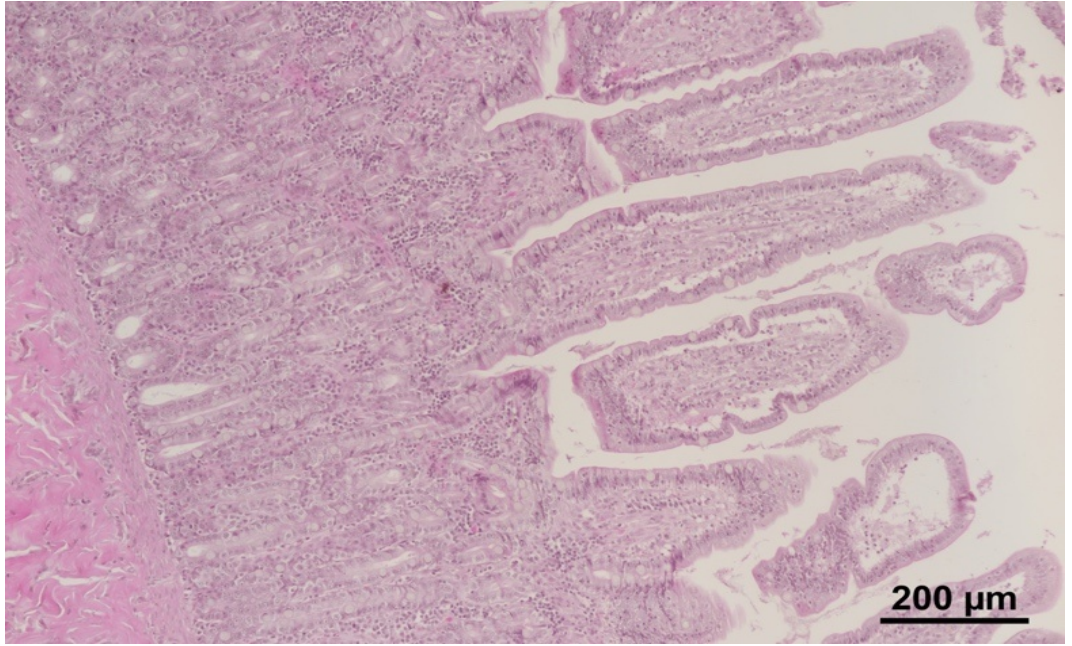
**Şekil 4.16.** Kript epitelinde dejenerasyon ve deskuamasyon, bağırsak, yaş form, H&E.



**Şekil 4.17.** Serozada damar çevresinde makrofaj, lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşan yangısal hücre infiltrasyonu ve ödem, bağırsak, yaş form, H&E.



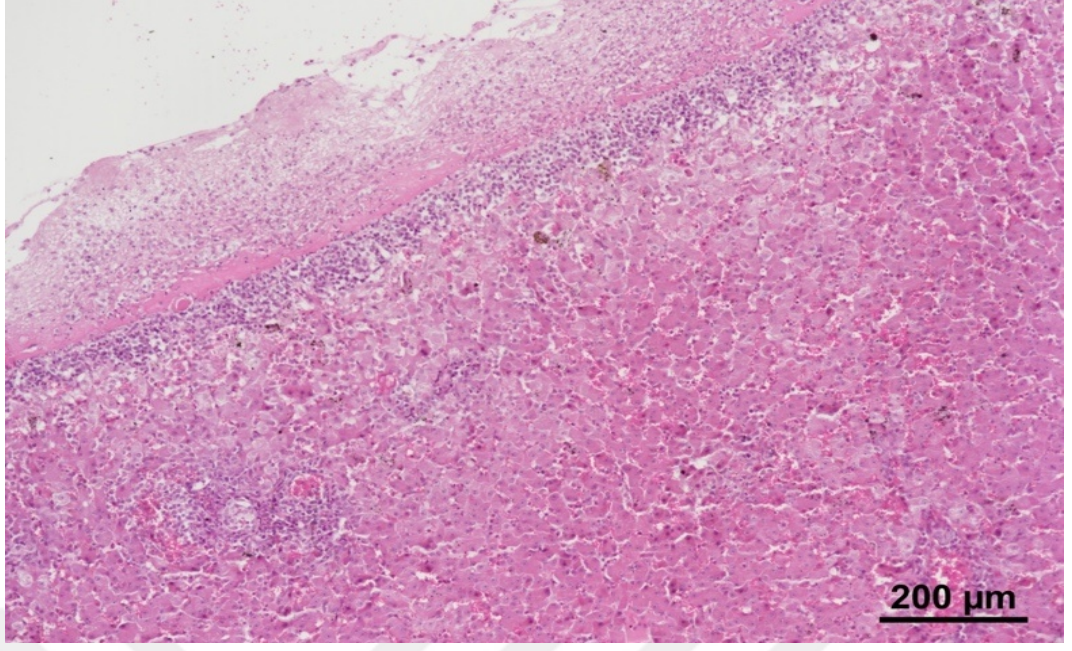
Şekil 4.18. İnce bir bağ doku ile sınırlandırılan granülom, bağırsak, yaş form, H&E.



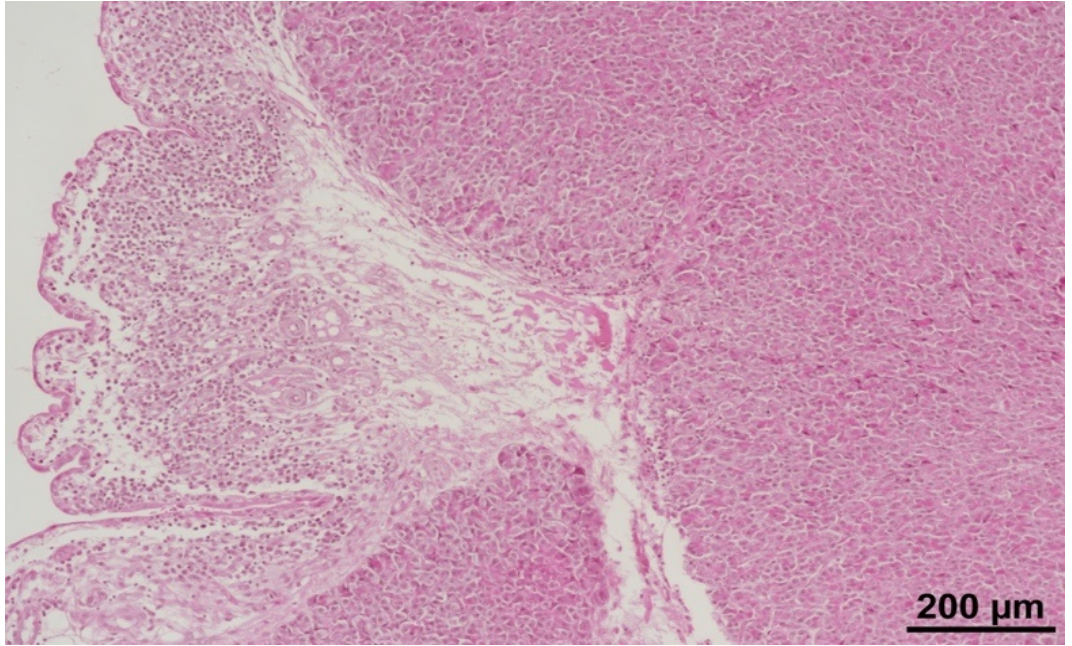
Şekil 4.19. Lakteallerde dilatasyon, mononükleer hücre infiltrasyonu ve hiperemi, bağırsak, kuru form, H&E.

#### 4.3.2.2. Karaciğer

Yaş form olarak sınıflandırılan kedilerin (olgu no; 2, 6, 8, 9, 14, 15, 18, 21, 25) karaciğer kapsulaları yoğun fibrin kitleleri ve makrofajların çoğunlukta olduğu mononükleer hücre infiltrasyonu ile kalınlaşmıştı. Bazı karaciğerlerde (olgu no; 3, 5, 7, 15, 17, 23) kapsula ve perikapsular alanlarda şekillenen bu bulgulara ilaveten portal alanlarda mononükleer hücre infiltrasyonu, hepatositlerde yer yer dejenerasyon ve nekroz, Kupffer hücrelerinde aktivasyon ve damarlarda vaskülitis şekillenmişti (Şekil 4.20). Az sayıdaki olguda (olgu no; 5, 12, 20) incelenen dokuda yaygın olarak dağılmış çok sayıda kimi zaman ise (olgu no; 13, 15, 17) kapsuladan başlayıp komşu parankime doğru ilerleyen sınırları net olmayan pyogranülomatöz odaklar tespit edildi (Şekil 4.21). Bu bulgulara ek olarak vakaların çoğunluğunda hiperemi, kanama, damar duvarlarında nekroz ve vaskülitis tablosu bulunmaktaydı (olgu no; 8, 9, 12, 13, 16, 20, 21, 23). Kuru formdaki kedilerin karaciğerlerinde çoğunlukla multifokal bazen de diffuz dağılımlı koagülasyon nekrozu, nekrozun çevresinde ve portal alanlarda mononükleer hücre infiltrasyonu, hiperemi ve vaskülitis tablosu şekillenmişti (olgu no; 11, 18, 19, 22) (Şekil 4.22). Karaciğer parankiminde şekillenen fokal nekrozların çevresindeki hepatositler çoğunlukla şişkin ve remark kordonunun düzeni bozulmuştu. Sinüzoidler eritrosit ve safra pigmenti ile dolu ve Kupfferin yıldız hücrelerinde aktivasyon vardı (Şekil 4.23).

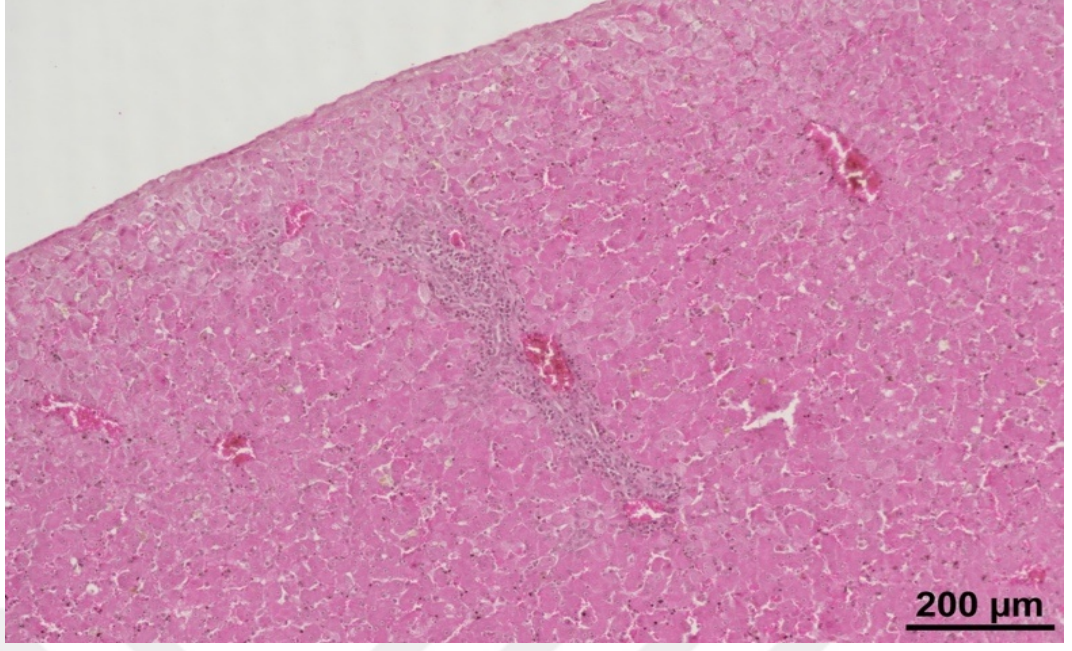


**Şekil 4.20.** Serozada mononükleer hücre infiltrasyonu, fibrin ve ödem nedeni ile kalınlaşma, hepatositlerde dejenerasyon, nekroz ve vaskülit, karaciğer, yaş form, H&E.

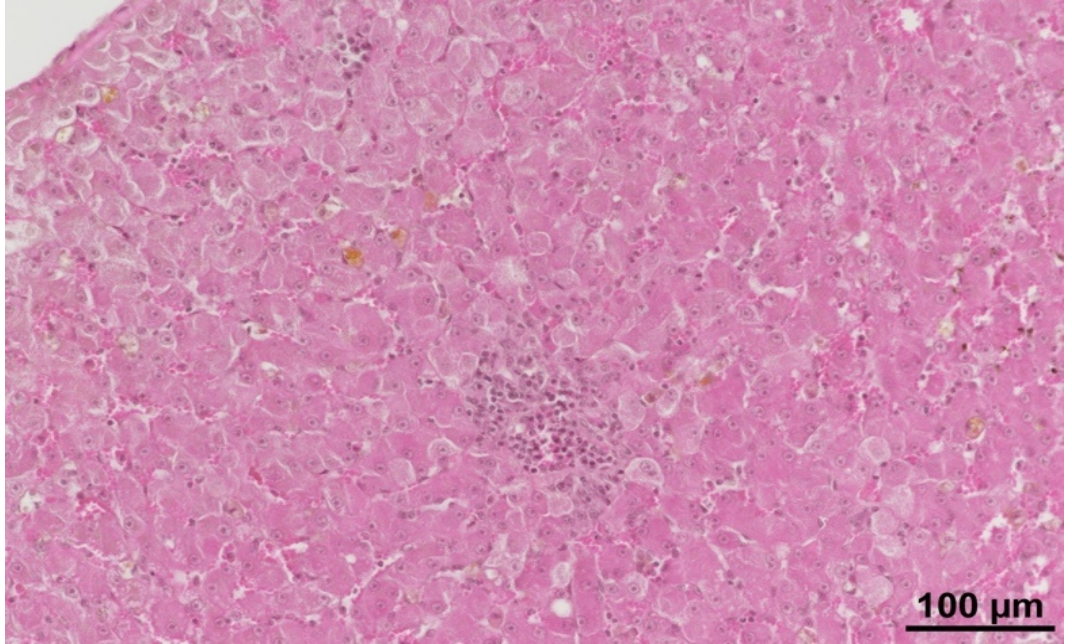


**Şekil 4.21.** Pyogranülatöz odak, karaciğer, yaş form, H&E.





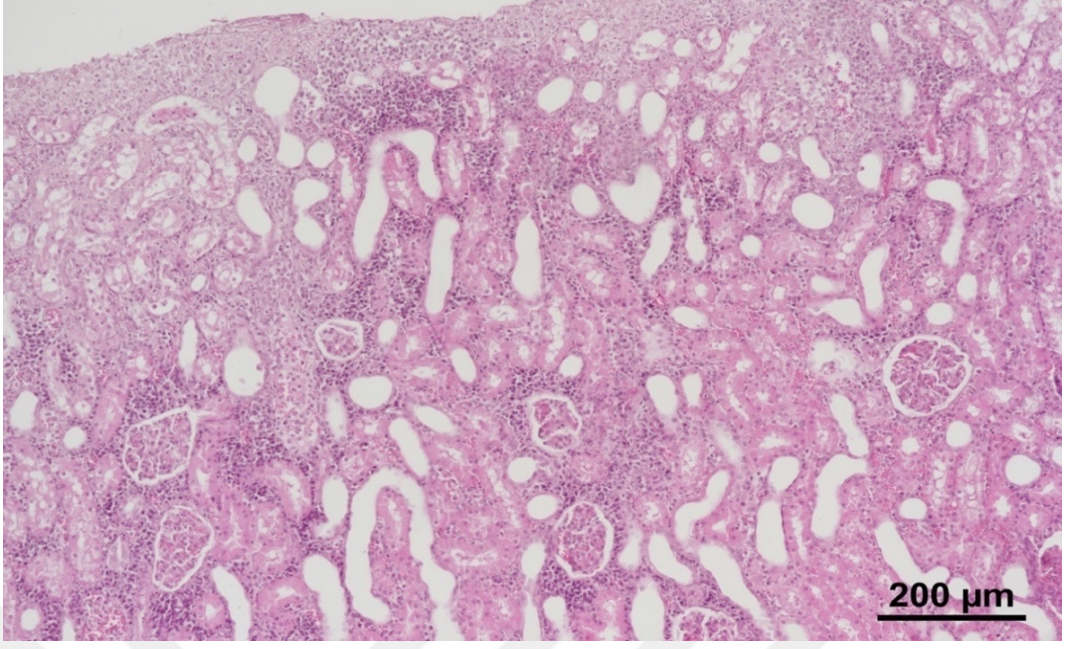
**Şekil 4.22.** Portal alanlarda mononükleer hücre infiltrasyonu, hiperemi ve vaskülitis, karaciğer, kuru form, H&E.



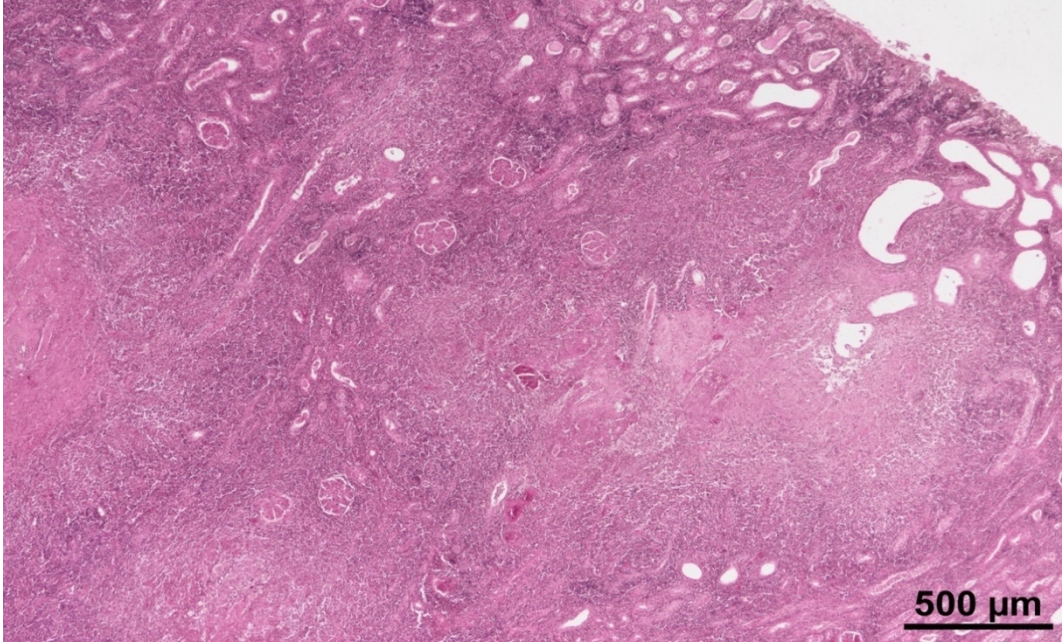
**Şekil 4.23.** Fokal mononükleer hücre infiltrasyonu ve intra hepatik safra pigmenti birikimi, karaciğer, kuru form, H&E.

#### 4.3.2.3. Böbrek

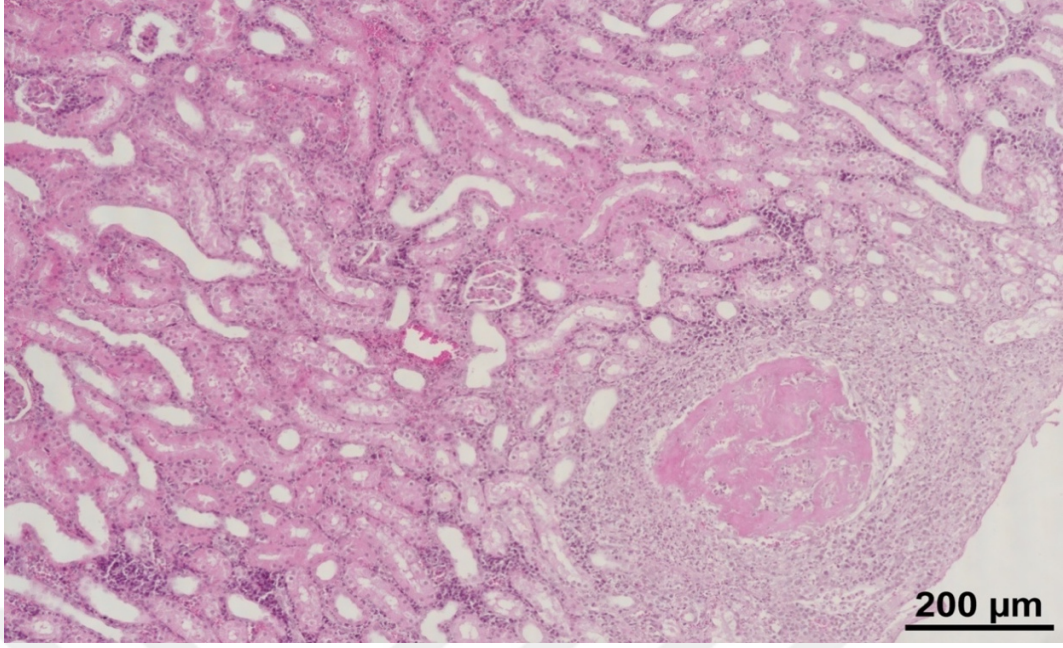
Böbrek kapsulası yer yer mononükleer hücre infiltrasyonları ve fibrin birikimleri ile kalınlaşmıştı (olgu no; 2, 3, 6, 7, 9, 12, 17, 20, 23). Korteksin serozaya yakın bölgesindeki proksimal tubüle pitellerinde hidropik dejenerasyon ve nekroz, tubüllerde dilatasyon (olgu no; 1, 3, 6, 7, 9, 10, 12, 14, 17, 25), glomeruluslarda mezengial hücre proliferasyonu (olgu no; 2, 8, 11, 15, 24, 25) ile az sayıda olguda (olgu no; 5, 7, 9, 13) fokal mononükleer hücre infiltrasyonları görüldü (Şekil 4.24). Medüller bölgedeki tubül epitelleri şişkin, bazılarının lümenleri dilataydı. Tüm böbrekte damarlar hiperemik, az sayıda olguda (olgu no; 3, 7, 9, 20, 23, 24) damar endotellerinde fibrinoid dejenerasyon ve nekroz şekillenmişti. Kuru formda en çok etkilenen organ olan böbreklerde farklı büyüklüklerde yer yer birbirleriyle de birleşen koagülasyon nekrozu ile bu nekroz alanlarının ve damarların çevresinde çoğunluğu makrofaj ve plazma hücrelerinden oluşan mononükleer hücre infiltrasyonu, tubül epitellerinde dejenerasyon, nekroz, tubül lümenlerinde dilatasyon, bazı tubül lümenlerinde pembe renkli hyalin silindirleri tespit edildi (Şekil 4.25). Nekroz alanları ve damarların çevresinde oluşan yoğun yangısal hücre infiltrasyonlarının periglomerular ve intersitisyel alanda şekillendiği, glomerulusların bazılarının hipertrofik bazılarının ise atrofik olduğu dikkati çekti (Şekil 4.26). Bu bulgulara ek olarak tüm damarlarda fibrinoid dejenerasyon ve vaskülitis ile bir olguda (olgu no; 18) kanama görüldü. Başka bir olguda (olgu no; 19) ise böbrek parankimindeki bu bulgulara ilaveten böbrek korteksi ile serozası arasında geniş bir nekroz alanı, nekrotik dokunun çevresinde mononükleer hücre infiltrasyonu ve fibrin birikimi bulundu.



**Şekil 4.24.** Fokal mononükleer hücre infiltrasyonu, böbrek, yaş form, H&E.



**Şekil 4.25.** Tubül epitellerinde dejenerasyon ve nekroz, tübüler dilatasyon ve hyalin silindirleri, böbrek, kuru form, H&E.



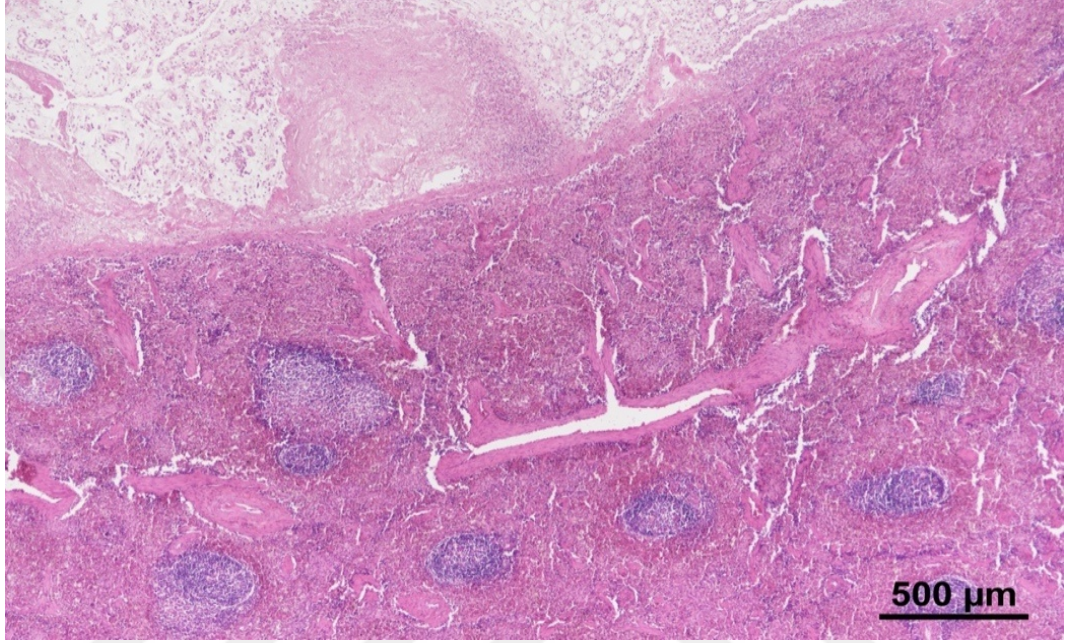
**Şekil 4.26.** Geniş bir alanda nekroz, çevresinde yangısal hücre infiltrasyonu, tubüllerde dejenerasyon, nekroz, periglomerular ve intersitisyel alanlarda fokal mononükleer hücre infiltrasyonu, glomerüluslarda hipertrofi ve atrofi, böbrek, kuru form, H&E.

#### 4.3.2.4. Dalak ve Lenf Yumrusu

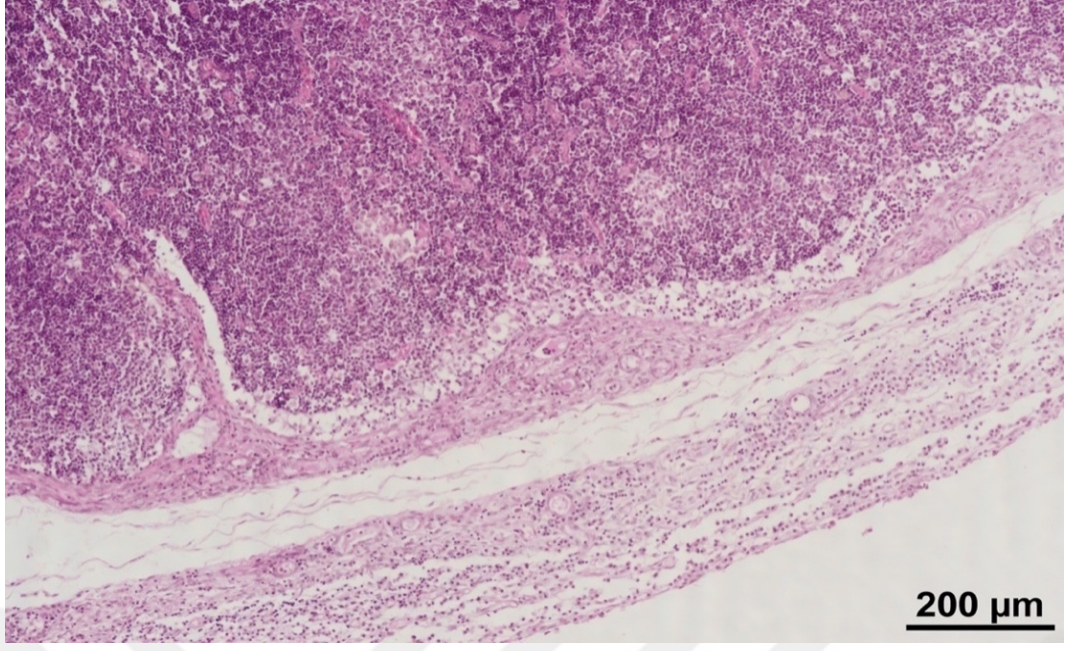
Dalak kapsulasında yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu, ödem ve fibrin birikimi ile kalınlaşma belirgindi (olgu no; 2, 3, 5, 8, 10, 15, 17, 21, 25). Subkapsular bölgede kırmızı pulpada makrofajların yoğunlukta olduğu mononükleer hücre infiltrasyonu ile az sayıda nötrofil granüositlere rastlandı. Lenfoid foliküllerde ise çoğunlukla boşalma dikkati çekti (olgu no; 2, 4, 5, 6, 9, 10, 13, 15, 16, 21, 24, 25) (Şekil 4.27).

Lenf yumrularında da benzer şekilde, kapsulada yangısal hücre artışı, ödem ve fibrin birikimi nedeniyle kalınlaşma, bu bölgedeki damarlarda vaskülitis ve perivaskülitis, folikül merkezinde lenfoid dokuda azalma, kapsula altı ve medüller bölgedeki sinüslerin makrofajların baskın olduğu mononükleer hücreler ile dolu olduğu tespit edildi (olgu no; 2, 5, 7-10, 13, 15, 17, 20, 24) (Şekil 4.28). Mezenteriyel lenf yumrularının birkaçında yoğun kanama gözlemlendi (olgu no; 3, 8, 13, 16, 21, 25).

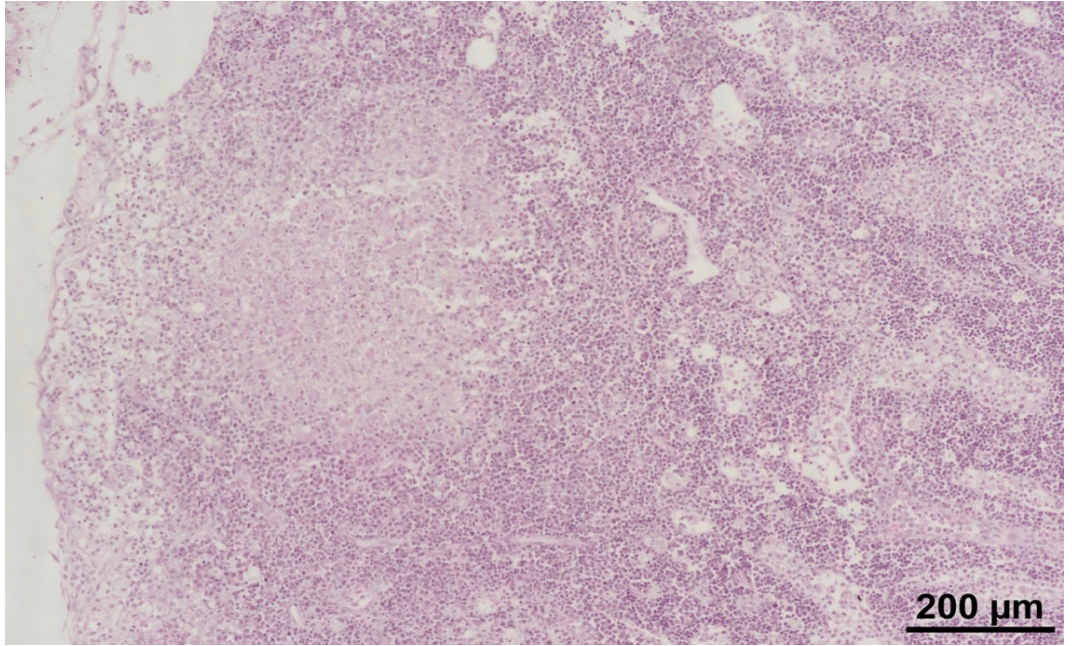
Kuru formda dalak ve lenf düğümlerinde lenfoid foliküllerin merkezlerindeki nekroz nedeniyle lenfoid tükenme, bazı olgularda foliküllerde kayıp, sinüzoid lümenlerinde çoğunlukla makrofaj, plazma hücresi ile az sayıda nötrofil lökosit bulunmaktaydı (Şekil 4.29).



**Şekil 4.27.** Serozada şiddetli yangısal hücre infiltrasyonu, ödem ve fibrin birikimi, kırmızı pulpada mononükleer hücre ve lenfoid foliküllerde tükenme, dalak, yaş form, H&E.



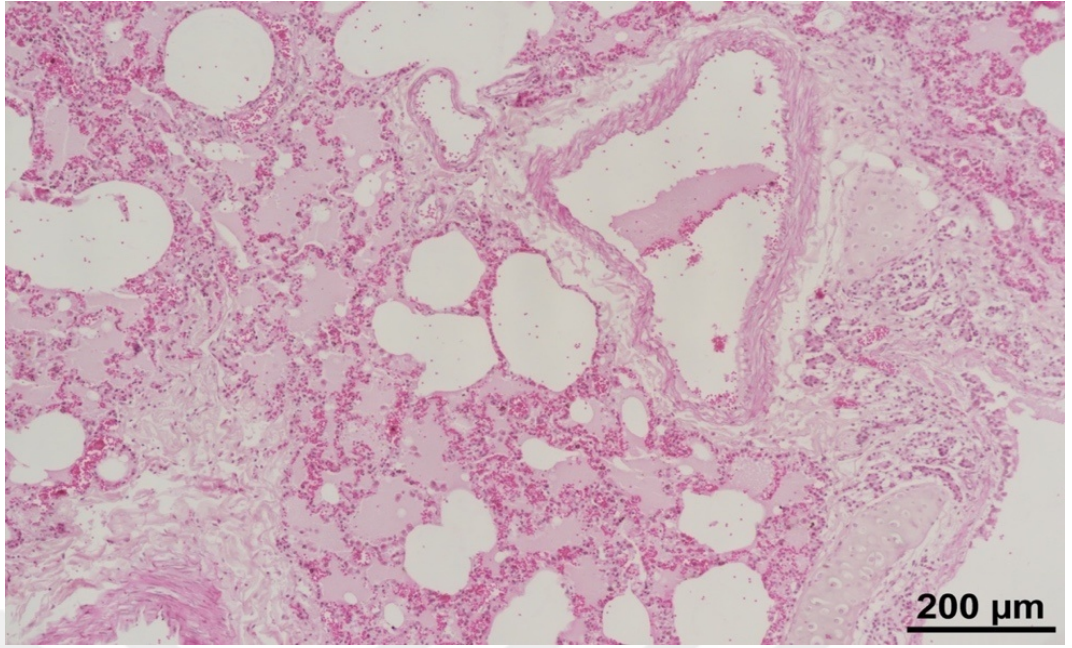
**Şekil 4.28.** Kapsulada makrofajların baskın olduğu mononükleer hücre infiltrasyonu, fibrin birikimi ve kalınlaşma, lenfoid foliküllerde tükenme, lenf düğümü, yaş form, H&E.



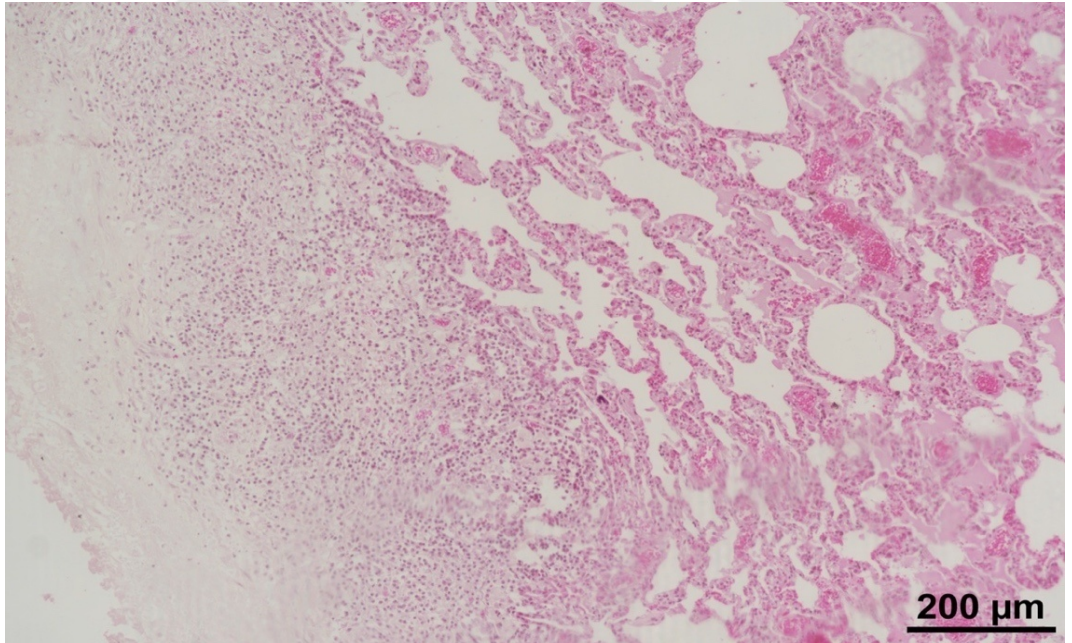
**Şekil 4.29.** Lenfoid tükenme, sinüzoid lümende makrofaj, plazma hücresi ve nötrofil lökosit infiltrasyonu, lenf düğümü, kuru form, H&E.

#### 4.3.2.5. Akciğer

Yaş formdaki kedilerin akciğerlerinde (olgu no; 1, 3, 5, 6, 7, 9, 13, 15, 16, 20, 21, 23, 24, 25) genel olarak alveoler ödem, amfizem ve interalveoler septumlarda hiperemi ve kalınlaşma gözlemlendi (Şekil 4.30). Göğüs boşluğunda sıvı effüzyonu oluşan vakalarda (olgu no; 2, 8, 9, 20, 23) ise plörada mononükleer hücre infiltrasyonu, ödem ve fibrin birikimi nedeniyle kalınlaşma, interalveoler bölgede hiperemi ve yer yer atelektazi oluşumları izlendi (Şekil 4.31). Bazı vakalarda (olgu no; 5, 7, 9, 15, 17, 23) bronşların çevresindeki bezlerde proliferasyon (Şekil 4.32) ile bronş içerisinde sıvı eksüdasyonu, çevresinde makrofajların yoğunlukta olduğu mononükleer hücre infiltrasyonu ve lenfoid dokuda hiperplazi gözlemlendi. Olguların bir kısmında bu bulgulara ek olarak alveol, bronş ve bronşiyol lümenlerinde nötrofillerin baskın olduğu yangısal hücre infiltrasyonu, alveol ve bronşiyol epitellerinde dejenerasyon ve nekroz görüldü (Şekil 4.33). Kuru formda bir kedide (olgu no;19) akciğerde interalveoler septumda mononükleer hücre artışı nedeniyle kalınlaşma, interalveoler kapillerlerde hiperemi, bazı alveollerde amfizem (Şekil 4.34) şekillenirken diğer olgularda herhangi bir bulguya rastlanmadı.

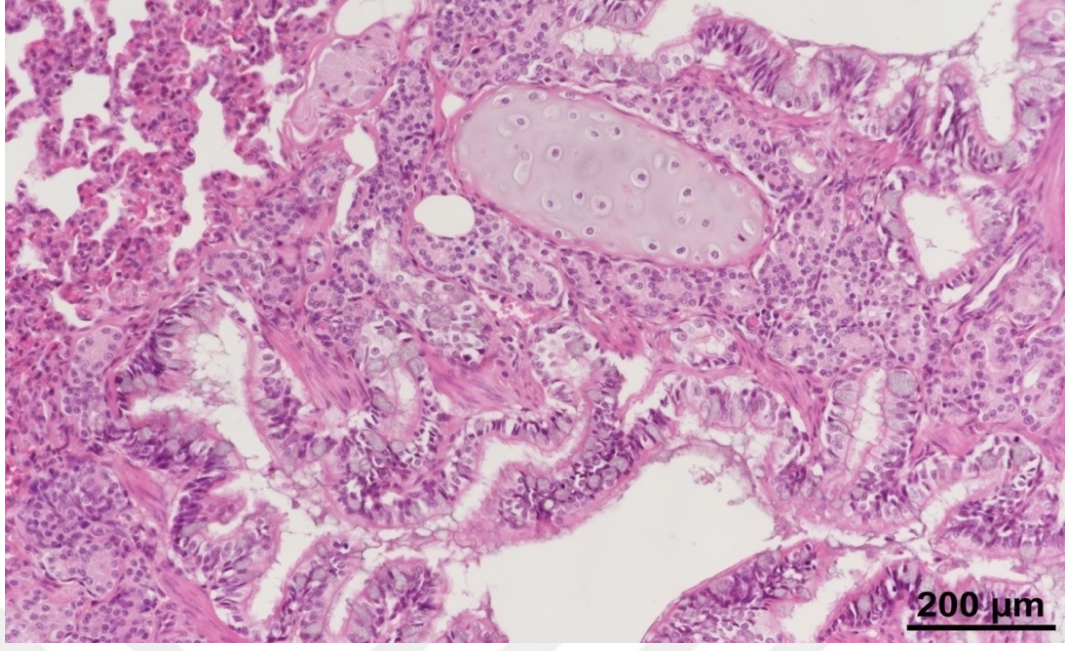


**Şekil 4.30.** Alveoler ödem, amfizem, interalveoler septumda hiperemi, akciğer, yaş form, H&E.

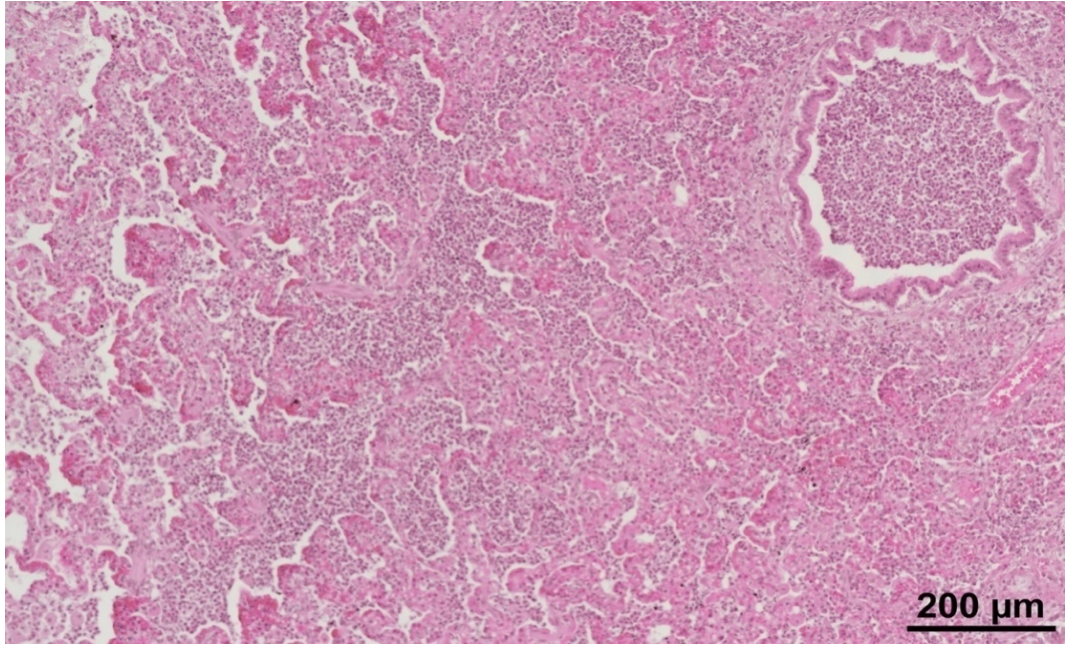


**Şekil 4.31.** Plörada mononükleer hücre infiltrasyonu, ödem ve fibrin birikimi nedeniyle kalınlaşma, interalveoler bölgede hiperemi ve atelektazi, akciğer, yaş form, H&E.

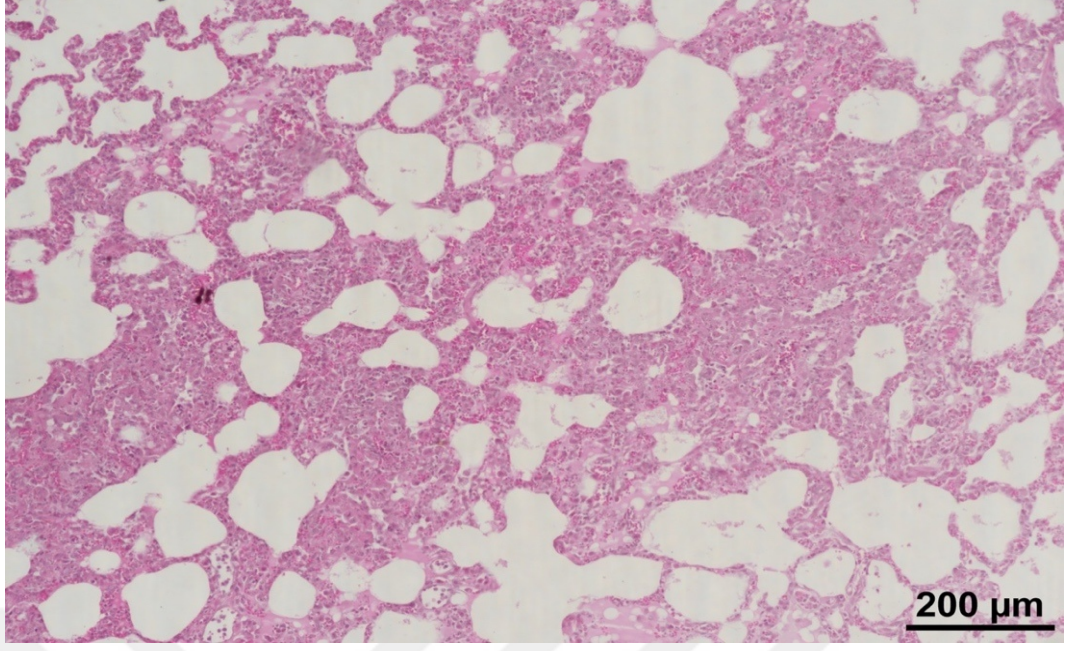




**Şekil 4.32.** Bronş çevresindeki bezlerde proliferasyon, akciğer, yaş form, H&E.



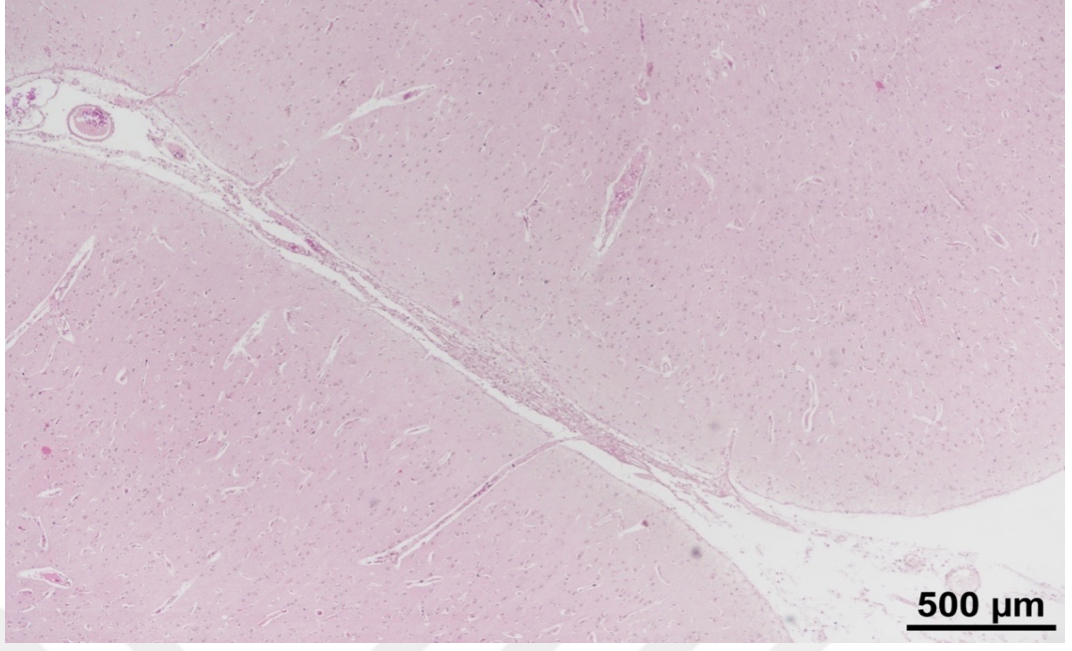
**Şekil 4.33.** Alveol, bronş ve bronşiyol lümenlerinde nötrofillerin baskın olduğu yangısal hücre infiltrasyonu, alveol ve bronşiyol epitellerinde dejenerasyon ve nekroz, akciğer, yaş form, H&E



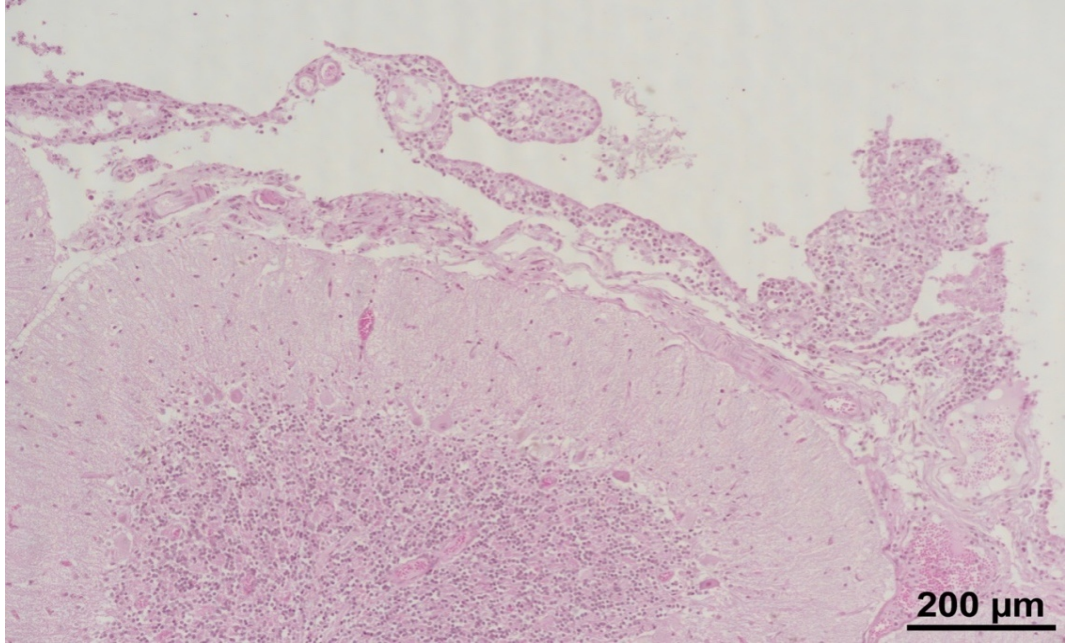
**Şekil 4.34.** İnteralvoler septumda mononükleer hücre artışı ve hiperemi nedeniyle kalınlaşma, alveoller amfizem, akciğer, kuru form, H&E.

#### 4.3.2.6. Beyin, Beyincik ve Beyin Kökü

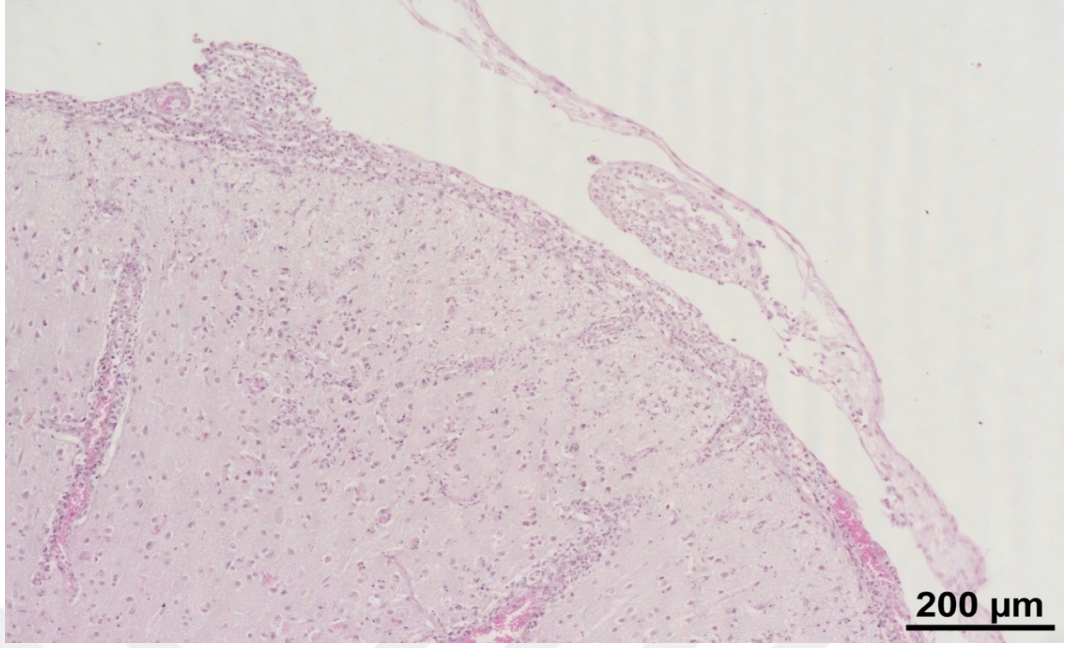
Mikroskopik incelemelerde beynin kuru formda yaş forma göre daha şiddetli etkilendiği dikkati çekti. Yaş formda beyinde oluşan lezyonlar genelde meninkslerde ve periventrikülerde şekillenmişti. Az sayıda olguda (olgu no; 10, 13, 14, 17, 20, 21) meninkste ödem, damar çevresinde mononükleer hücre infiltrasyonu ve beyin parankimindeki damar çevrelerinde yangısal hücre infiltrasyonu şeklindeydi (Şekil 4.35). Şiddetli lezyonların şekillendiği kuru formdaki kedilerde ise meninkslerin yoğun yangısal hücre infiltrasyonu, ödem ve fibrin birikimi nedeniyle kalınlaştığı (Şekil 4.36), lateral ventriküllerin çevresinde periventriküler ensefalitis ile beyaz madde de miyelin kaybı görüldü. İki olguda beynin meninkslerinde fokal odaklar halinde, çoğunlukla makrofajların ve az sayıda nötrofil granülositlerin yer aldığı yangısal hücre infiltrasyonları ile beyin parankimin de gliozis ve vaskülitis tablosunun oluştuğu dikkati çekti (Şekil 4.37).



**Şekil 4.35.** Meninkste ödem, damar çevrelerinde mononükleer hücre infiltrasyonu, beyin, yaş form, H&E.



**Şekil 4.36.** Meninkste yoğun yangısal hücre infiltrasyonu, ödem ve fibrin birikimi, beyin, kuru form, H&E.



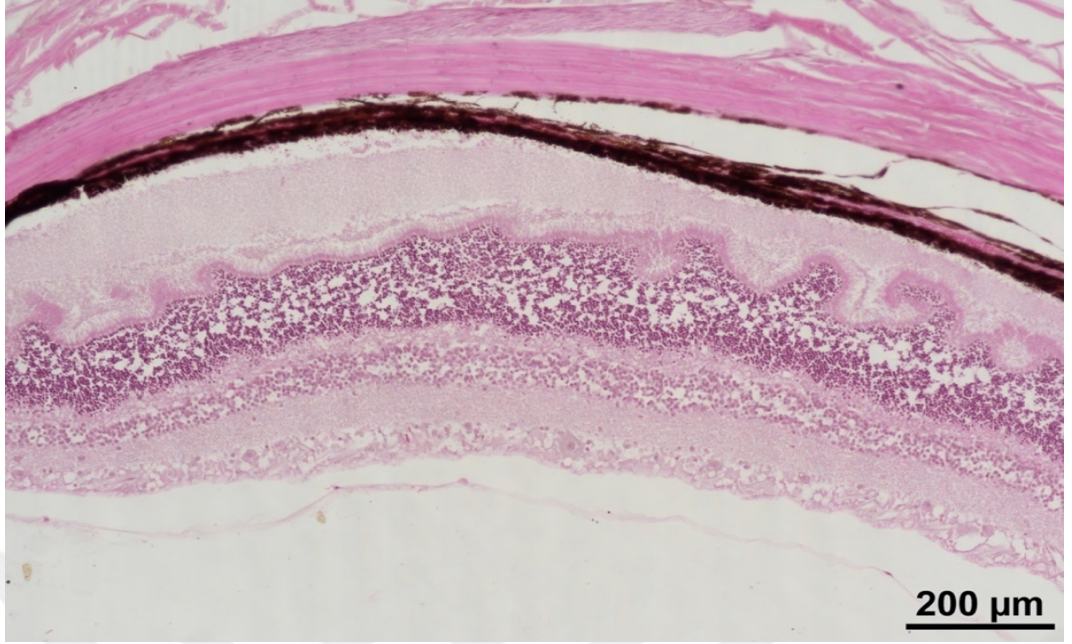
**Şekil 4.37.** Gliozis, damar çevrelerinde yangısal hücre infiltrasyonu ve vaskülitis, beyin, kuru form, H&E.

#### 4.3.2.7. Kalp

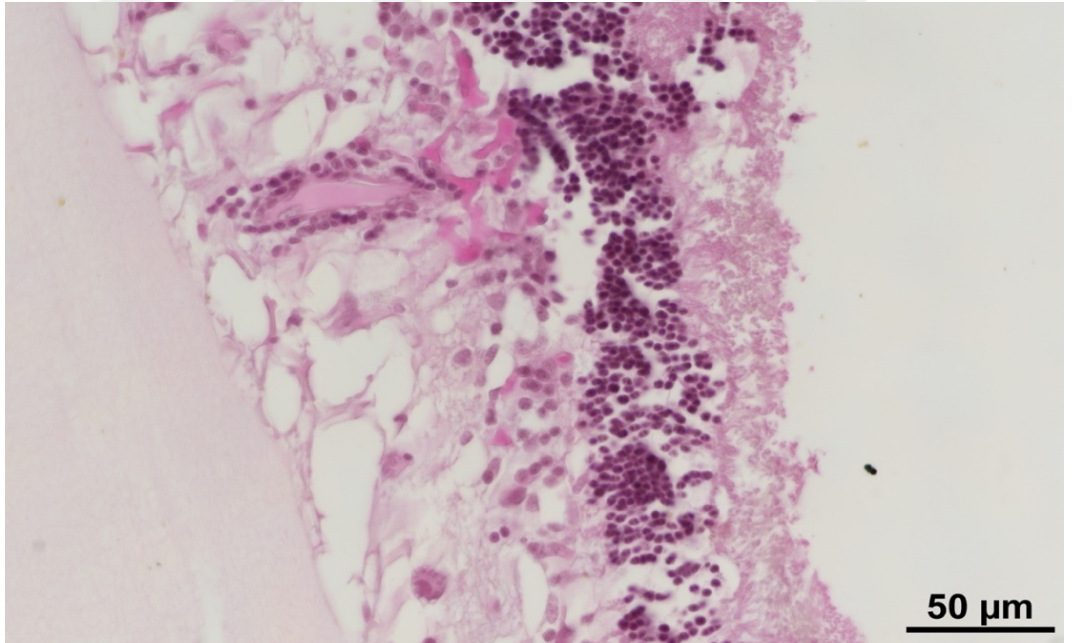
Perikard genelde yaş formda daha çok etkilenirken, miyokarda her iki formda da bazı vakalarda (olgu no; 3, 5, 9, 18, 23) hafif derecede hiyalin dejenerasyonu, damar çevreleri ve kas demetleri arasında az miktarda mononükleer hücre infiltrasyonları şekillenmişti.

#### 4.3.2.8. Göz

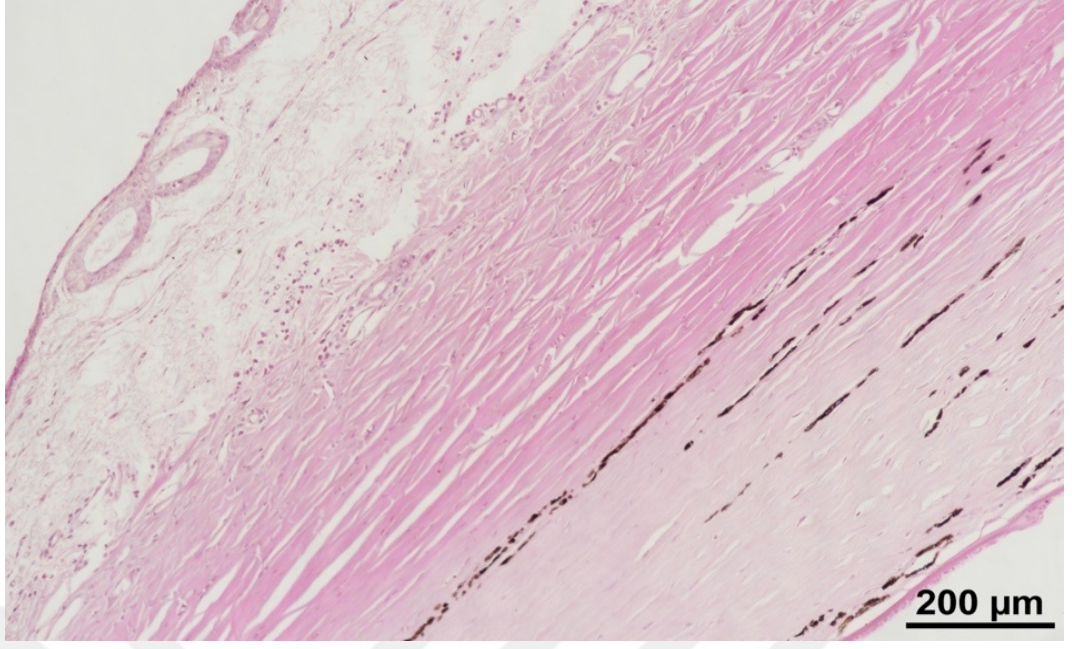
Yaş formda gözde herhangi bir bulgu gözlenmezken kuru formda oluşan bulgular (olgu no; 11, 19, 22) flebitis, granümatöz üveitis, koriyoretinitis, retinal ayrılma ile optik sinir meningitisi şeklindeydi (Şekil 4.38). Üç olguda (olgu no; 11, 18, 22) retinal pigment epitelinde hipertrofi şekillenmişti. Vakaların tamamında venlerde fibrinoid dejenerasyon ile birlikte perivasküler yerleşimli plazma ve makrofajların yoğun olduğu yangısal hücre infiltrasyonu gözlendi (Şekil 4.39). İki vakada ise korpus siliare'de pyogranülomatoz, sklerada fokal ve perivasküler yerleşimli mononükleer hücre infiltrasyonu görüldü (Şekil 4.40).



**Şekil 4.38.** Granümatöz üveitis, koriyoretinitis ve retinal ayrılma, göz, kuru form, H&E.



**Şekil 4.39.** Damarlarda fibrinoid dejenerasyon ile perivasküler yerleşimli plazma ve makrofajların yoğun olduğu yangısal hücre infiltrasyonu, göz, kuru form, H&E.



**Şekil 4.40.** Sklerada fokal perivasküler yerleşimli mononükleer hücre infiltrasyonu, göz, kuru form, H&E.

### **4.3.3 İmmunohistokimyasal Bulgular**

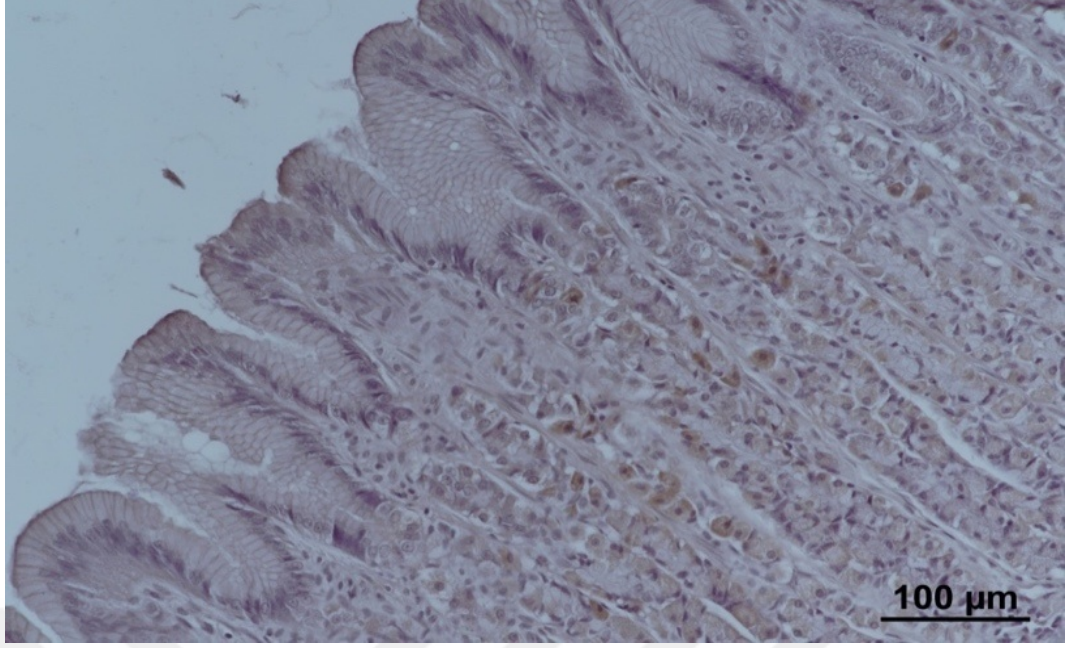
Çalışmada hasta kedilerin organ örneklerine yapılan immunohistokimyasal boyamaların sonuçları Tablo 4.7 de sunuldu.

**Tablo 4.7.** Hasta kedilerin organ örneklerinin IHC sonuçları.

Vaka	Böbrek	Akciğer	Karaciğer	Lenf	Dalak	Beyin		Göz	Bağırsak	Kalp	
						Kökü	Beyincik				
FIP 1	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-
FIP 2	+	+	-	+	+	-	-	-	+	-	-
FIP 3	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
FIP 4	+	-	+	+	+	-	-	-	-	+	-
FIP 5	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
FIP 6	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
FIP 7	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-
FIP 8	+	-	+	+	+	-	-	-	+	+	-
FIP 9	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
FIP 10	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-
FIP 11	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-
FIP 12	+	-	+	+	+	-	-	-	-	+	-
FIP 13	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-
FIP 14	+	-	+	-	+	-	-	-	-	+	-
FIP 15	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-
FIP 16	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
FIP 17	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
FIP 18	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
FIP 19	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-
FIP 20	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-
FIP 21	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
FIP 22	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-
FIP 23	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-
FIP 24	+	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-
FIP 25	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-

#### 4.3.3.1. Bağırsak

Lamina propriada kripte epitel ve makrofajların sitoplazmasında immün pozitif reaksiyon gözlemlendi (Şekil 4.41) (olgu no; 4, 10, 12, 19, 25). Tunica serosa katmanında ise pyogranülomların çevresindeki makrofajların sitoplazmasında immün pozitif reaksiyon görüldü. (olgu no; 1, 6, 8, 13, 14, 22).

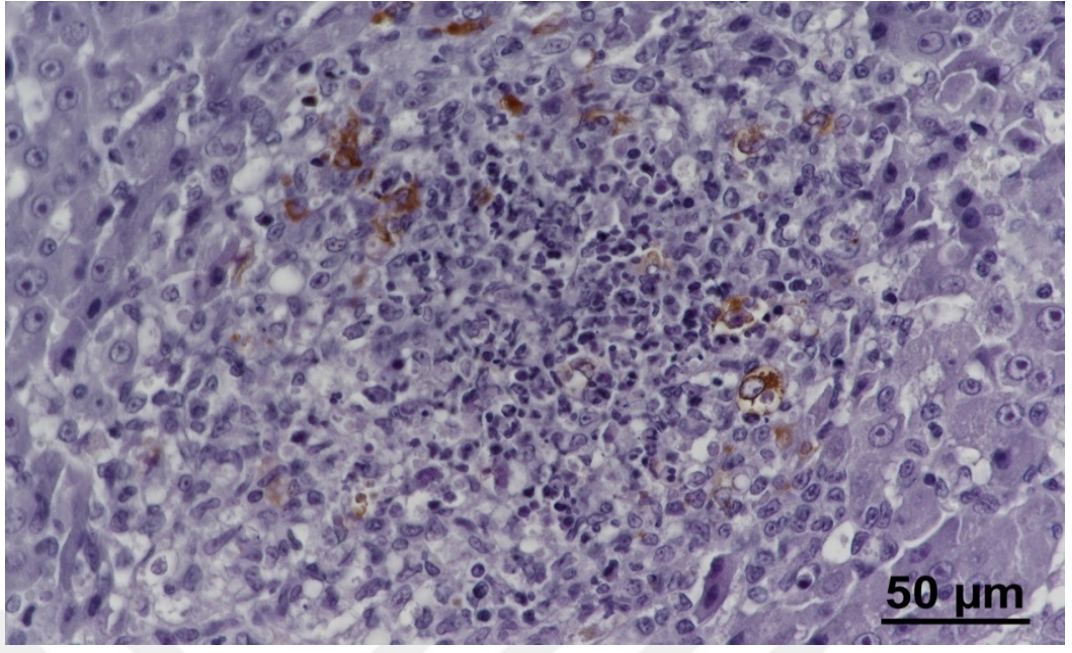


**Şekil 4.41.** Lamina propriada kript epiteli ve makrofajların sitoplazmasında immun pozitif reaksiyon, bağırsak, kuru form, IHC.

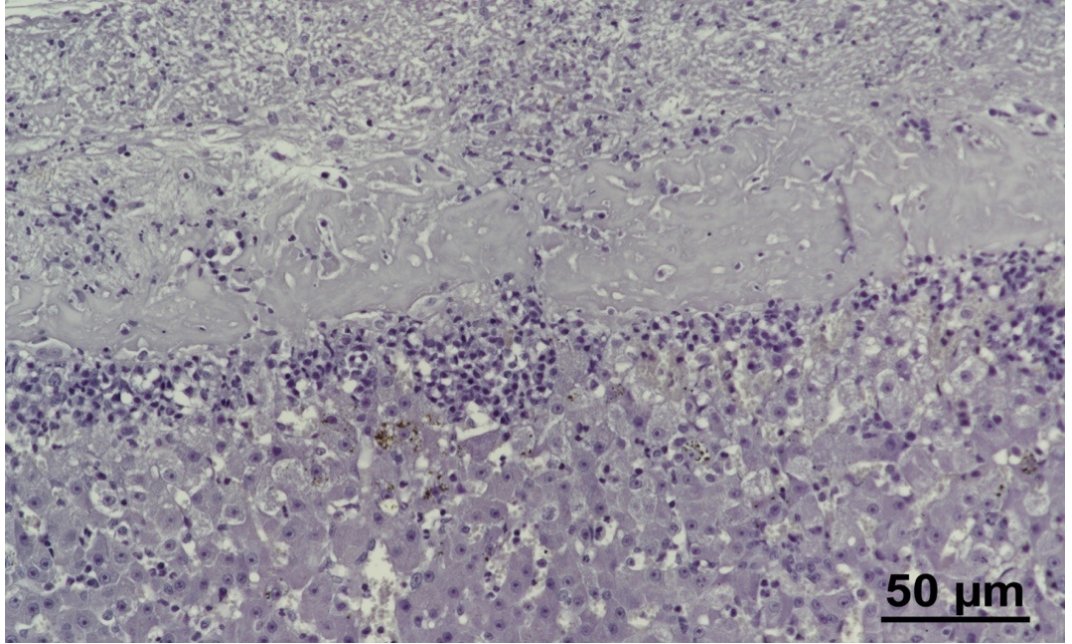
#### **4.3.3.2. Karaciğer**

Pyogranülomların çevresindeki makrofajların sitoplazmasında immun pozitif reaksiyonlar görüldü (Şekil 4.42) (olgu no; 1, 3-8, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 25). Daha az sayıda olmak üzere Kupffer hücreleri ile (Şekil 4.43) vaskülitis şekillenen damarların çevresindeki makrofajların sitoplazmalarında immun reaksiyon belirlendi (olgu no; 1, 3-6, 9-12, 15, 19-23) (Şekil 4.44).

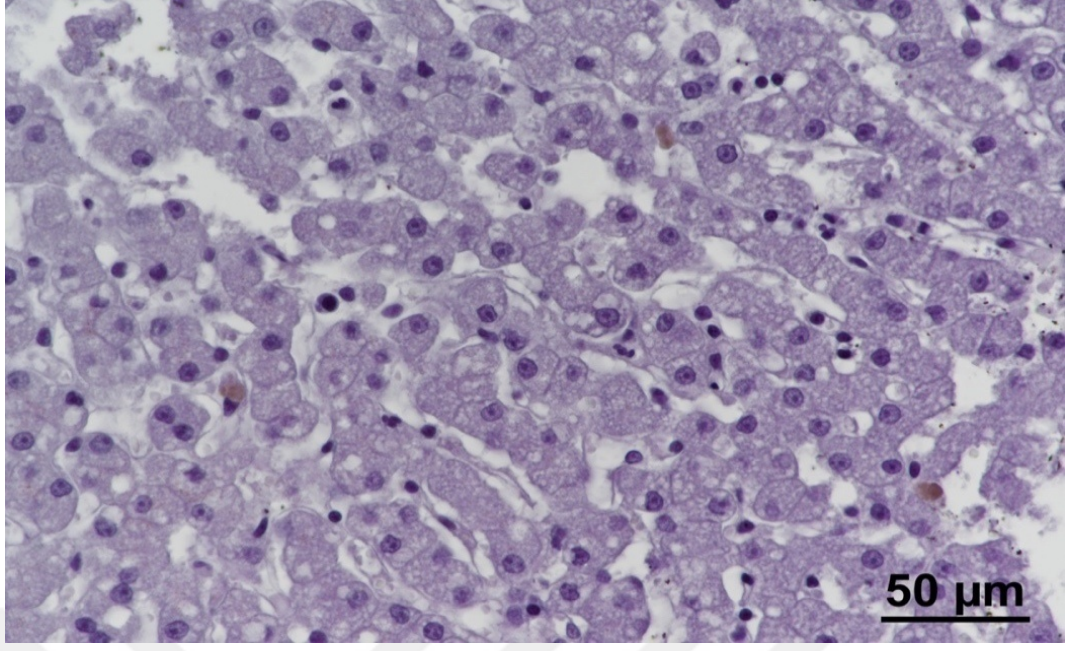




**Şekil 4.42.** Makrofajların sitoplazmasında immun pozitif reaksiyon, karaciğer, yaş form, IHC.



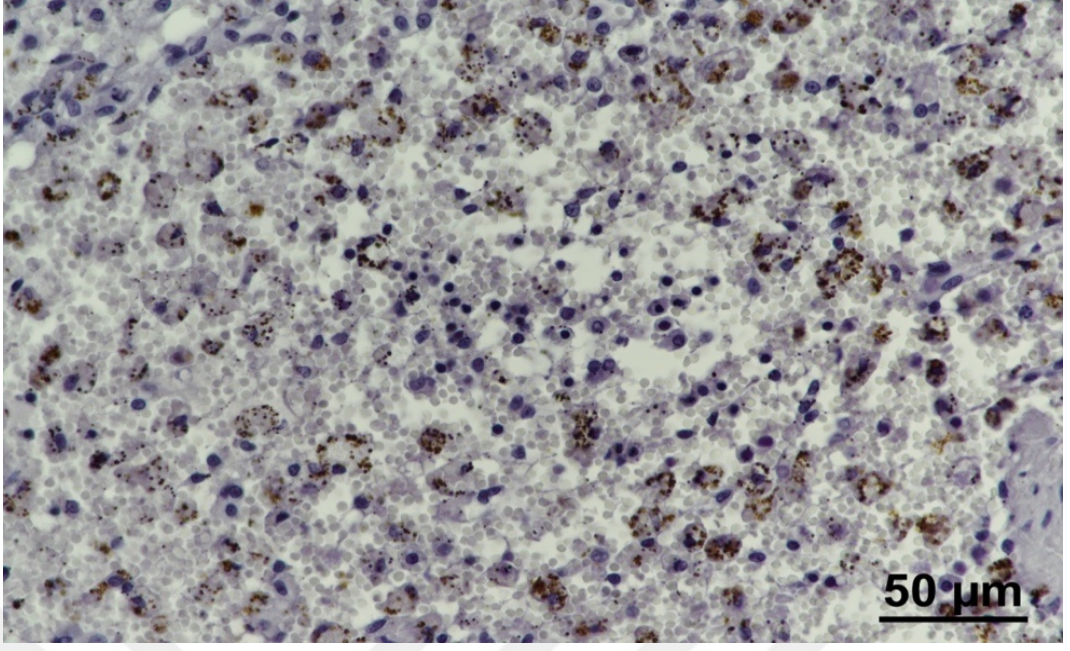
**Şekil 4.43.** Damarların çevresindeki makrofajların sitoplazmasında immun pozitif reaksiyon, karaciğer, yaş form, IHC.



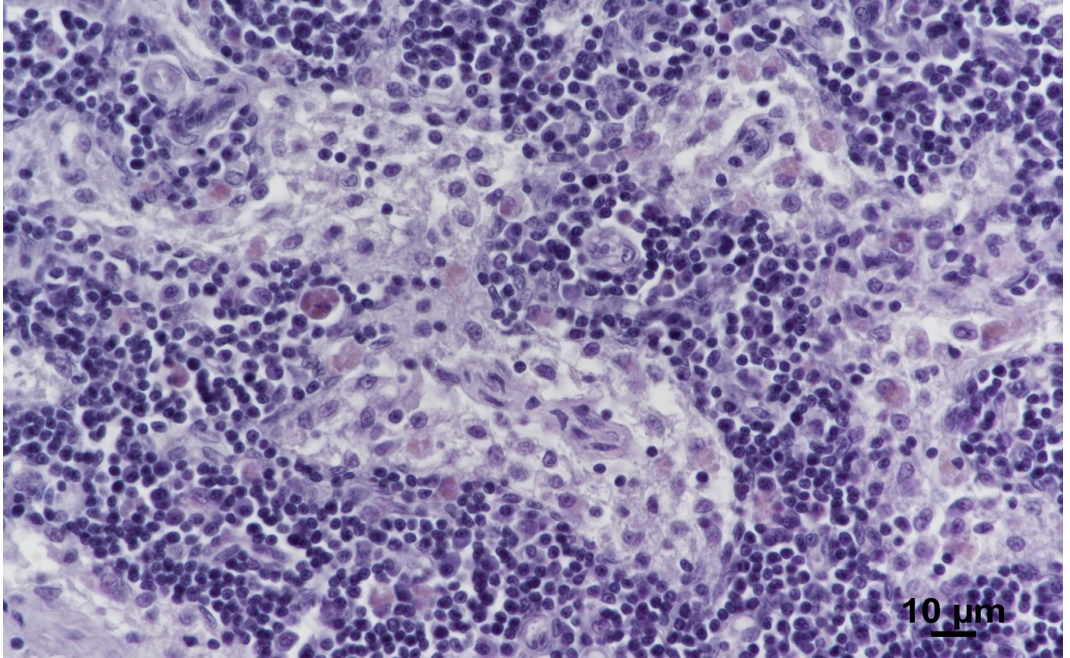
**Şekil 4.44.** Kupfferin yıldız hücrelerinde immun pozitif reaksiyon, karaciğer, kuru form, IHC.

#### **4.3.3.3. Dalak ve Lenf Yumrusu**

Dalakta makrofajların sitoplazmalarında yaygın immun reaksiyon gözlemlendi (Olgu no;1, 2, 4-12, 14-23, 25) (Şekil 4.45). Lenf düğümünde sinüzoidal makrofajların ve foliküllerdeki makrofajların sitoplazmalarında immun reaksiyon görüldü (olgu no; 1, 2, 3, 6,-12, 15-19, 21-25).



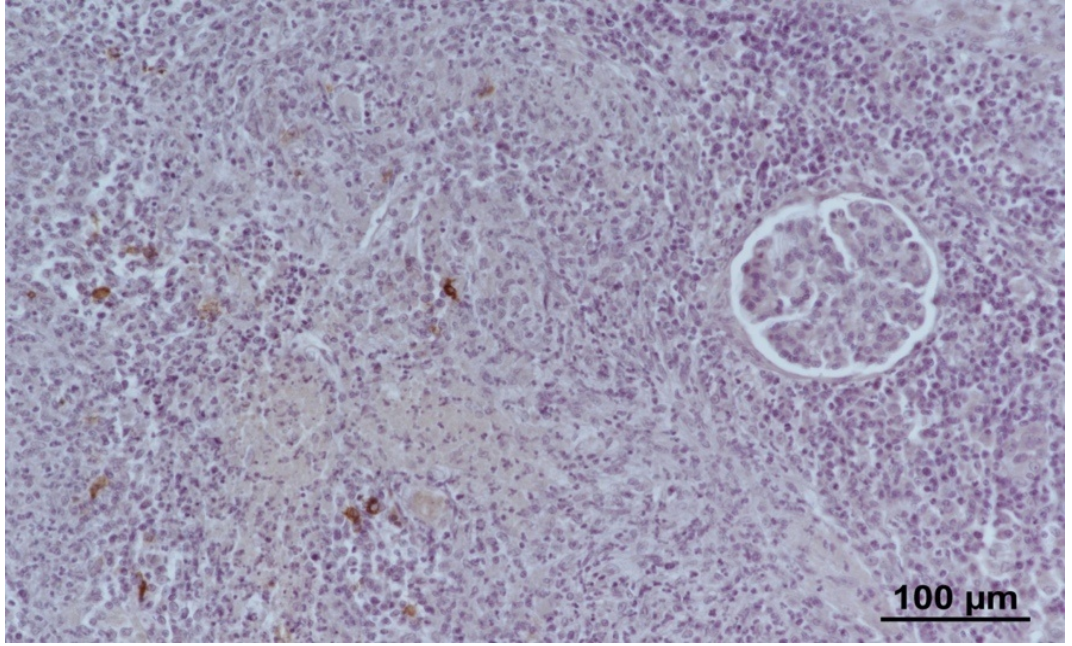
Şekil 4.45. Makrofajların sitoplazmalarında yaygın immun pozitif reaksiyon, dalak, yaş form, IHC.



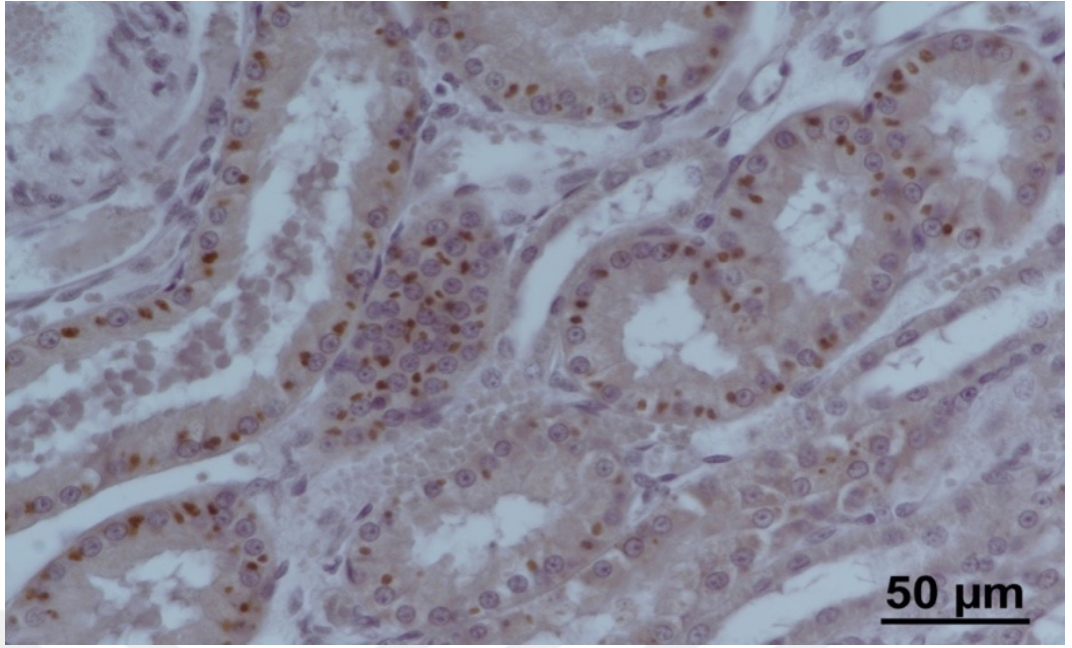
Şekil 4.46. Makrofajlarda sitoplazmalarında immun pozitif reaksiyon, lenf düğümü, kuru form, IHC.

#### 4.3.3.4. Böbrek

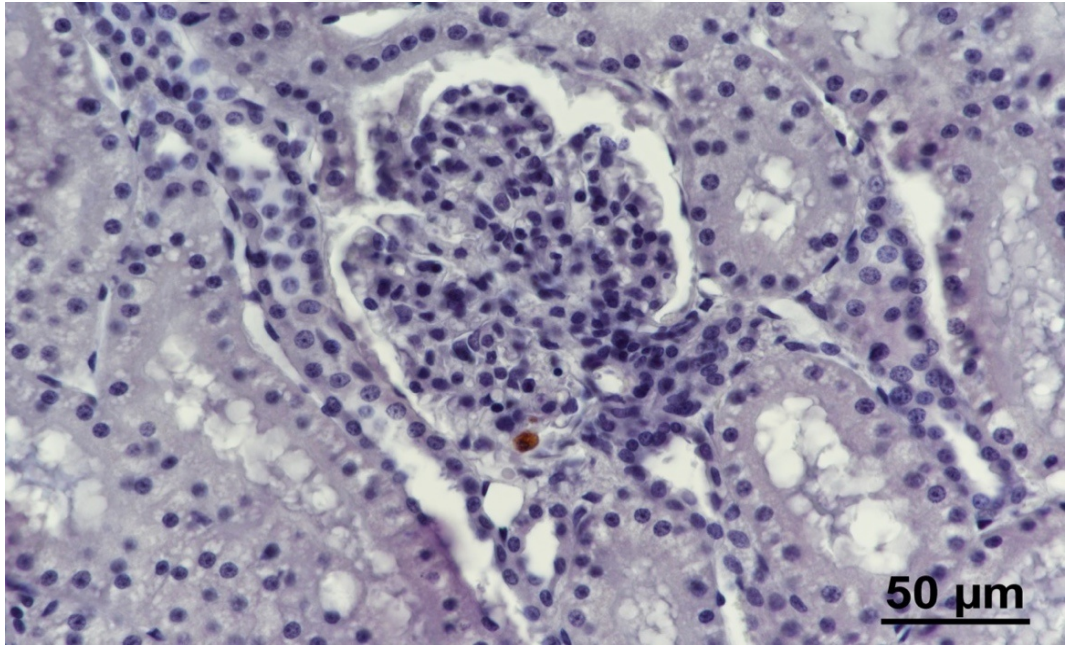
Böbrekte yangısal alanlardaki makrofajlarda yoğun immun pozitif reaksiyon gözlemlendi (Şekil 4.47) (olgu no; 5, 8, 14, 23, 24, 25). Çoğu olguda (olgu no; 1-5, 7, 8, 11, 12, 14-25) tubül epitellerinin sitoplazmalarında yoğun immun pozitif boyanma dikkati çekti (Şekil 4.48). Glomerülüslerde az sayıdaki mezengial hücrelerin sitoplazmalarında immun reaksiyon görüldü (Şekil 4.49) (olgu no; 1, 3, 12, 16, 17, 18, 20, 21).



Şekil 4.47. Makrofajların sitoplazmalarında immun pozitif reaksiyon, böbrek, kuru form, IHC.



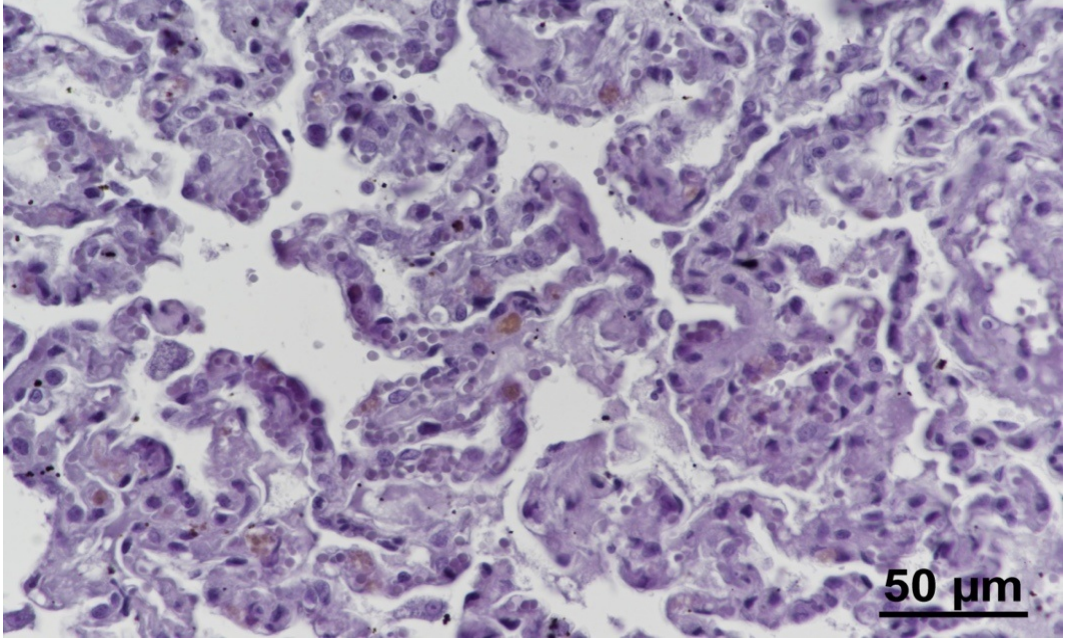
Şekil 4.48. Tubül epitellerinin sitoplazmalarında yoğun immun pozitif reaksiyon, böbrek, yaş form, IHC.



Şekil 4.49. Mezengial hücrelerin sitoplazmalarında immun pozitif reaksiyon, böbrek, kuru form, IHC.

#### 4.3.3.5. Akciğer

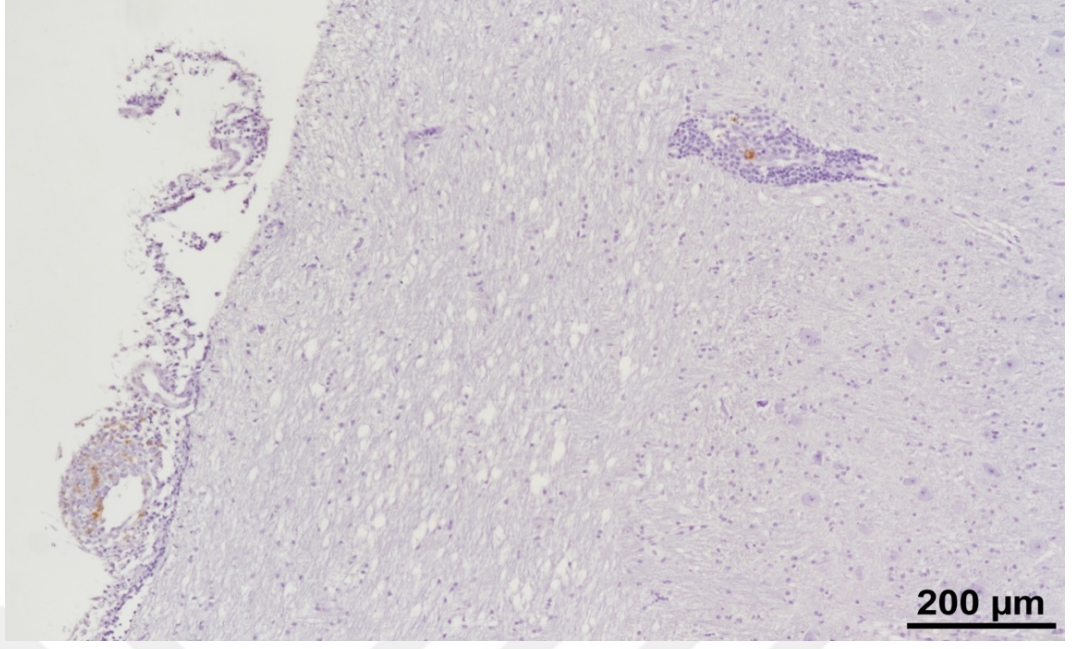
Akciğerlerde (olgu no; 1, 2, 5, 6, 10, 11, 15, 17, 18, 19, 21, 22, 24, 25) alveoler makrofajların sitoplazmalarında immun reaksiyon görüldü (Şekil 4.50).



Şekil 4.50. Alveoler makrofajların sitoplazmalarında immun pozitif reaksiyon, akciğer, yaş form, IHC.

#### 4.3.3.6. Beyin, Beyincik ve Beyin Kökü

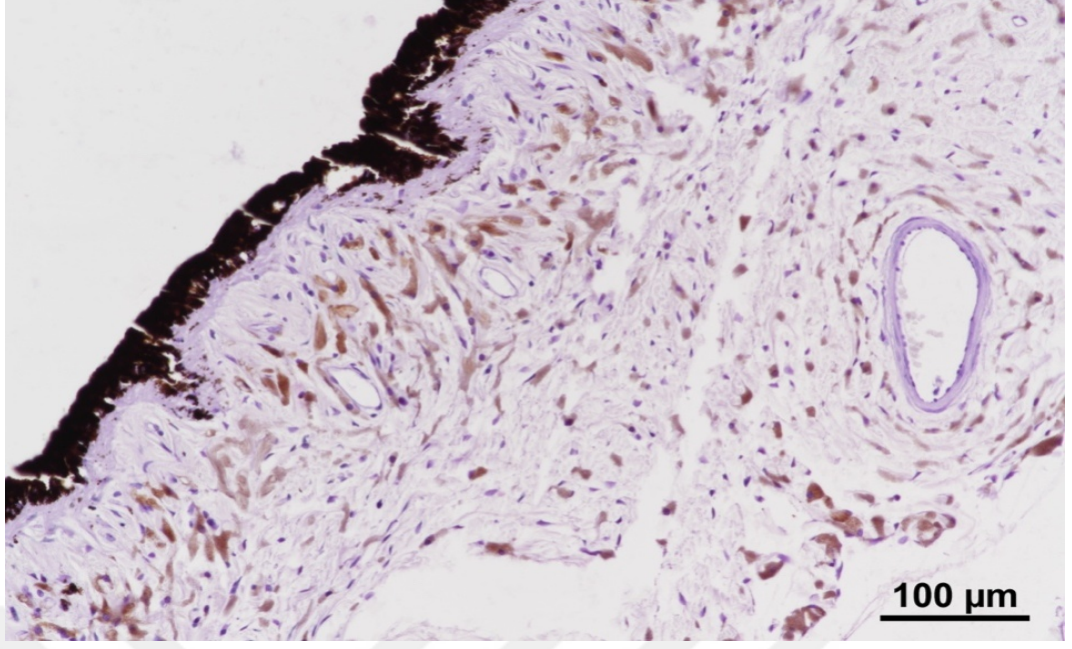
Meninksler (olgu no; 6 ve 24) ve beyin parankimindeki damarların çevresindeki (olgu no; 6, 17, 19) makrofajların sitoplazmasında immun pozitif reaksiyon görüldü (Şekil 4.51).



**Şekil 4.51.** Meninks ve damar çevresindeki makrofajların sitoplazmasında immun pozitif reaksiyon, beyin, IHC.

#### **4.3.3.7. Göz**

Hasta kedilere ait göz dokularının immunohistokimyasal değerlendirmelerinde sekiz adet yaş form (olgu no; 1, 2, 6, 7, 8, 10, 15, 20) ve 1 adet kuru form vakada (olgu no; 11) immun pozitif reaksiyon gözlenmiştir. İmmun pozitif reaksiyonlar bulbar konjunktivanın lamina propriyasında, endokorneal alanlar ve vaskülitis bölgelerindeki makrofajların sitoplazmalarında şekillenmiştir (Şekil 4.52).



Şekil 4.52. Makrofajların sitoplazmasında immün pozitif reaksiyon, göz, kuru form, IHC.

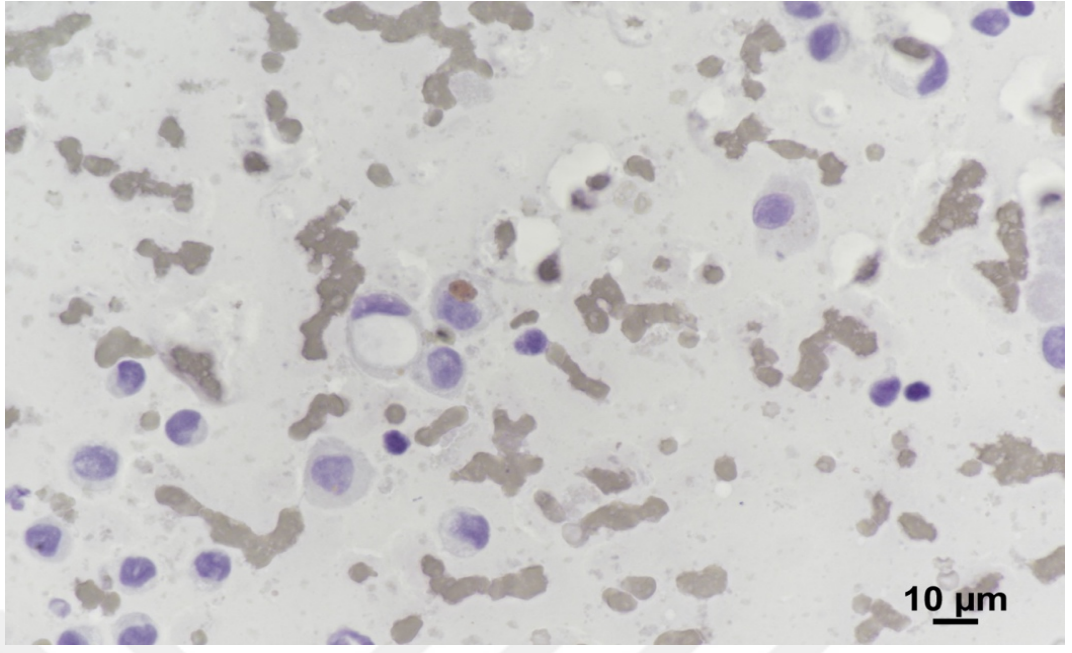
#### 4.3.3.8. Kalp

Herhangi bir immün pozitif reaksiyona rastlanmadı.

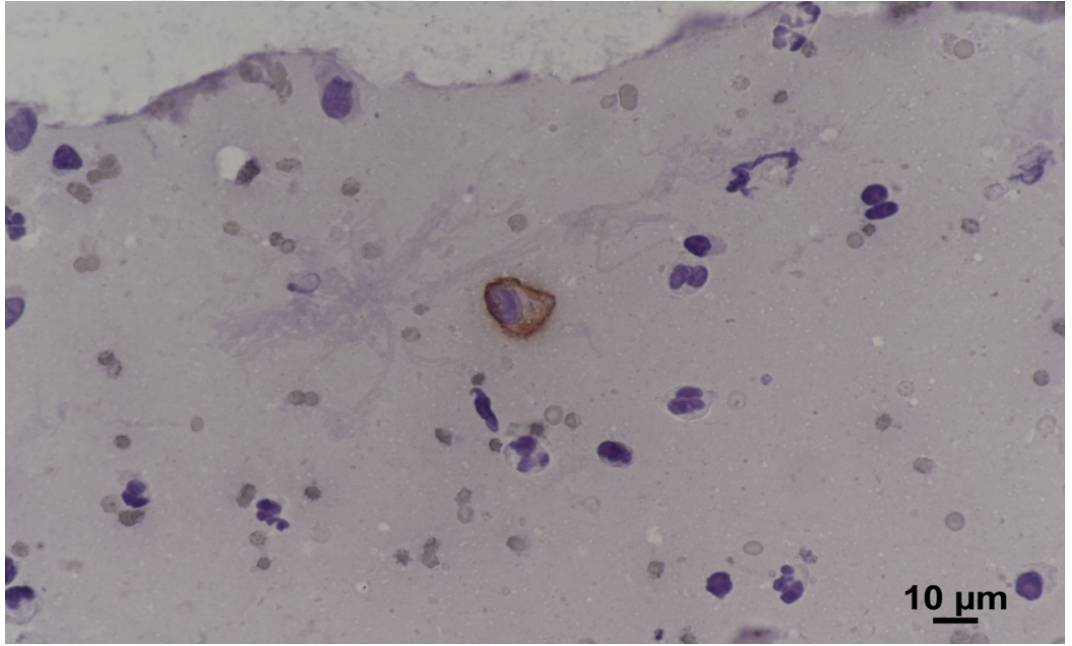
#### 4.3.4. İmmünohistokimyasal Bulgular

Yaş form olarak sınıflandırılan 21 vakanın abdominal sıvı örneklerinin 13'ünde immünohistokimyasal inceleme için yeterli hüresellik elde edildi. Bu örneklerin 8 adedinde (olgu no; 3, 4, 6, 14, 20, 23, 24) makrofajların sitoplazmalarında immün boyanma tespit edildi (Şekil 4.53-54). Yeterli hüresellik içermeyen (olgu no; 1, 2, 9, 10, 13, 16, 17, 25) 8 vakada ise immün reaksiyon meydana gelmedi (olgu no; 5, 7, 12, 15, 21). Kuru formdaki vakalarda abdominal sıvı örneği alınmadığından immünohistokimyasal inceleme yapılamadı.





Şekil 4.53. Makrofaj sitoplazmasında immun pozitif reaksiyon, effüzyon sıvısı, ICC.



Şekil 4.54. Makrofajların sitoplazmalarında immun pozitif reaksiyon, effüzyon sıvısı, ICC.

#### 4.3.5. İstatistik Bulgular

Çalışmaya ait istatistiksel bulgular Tablo 4.8 ve Tablo 4.9’de belirtilmiştir.

**Tablo 4.8.** Çalışmaya ait tanımlayıcı veriler.

<b>Değişkenler</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	28	56.0
Dişi	22	44.0
<b>Hastalık formu</b>		
Yaş	21	42.0
Kuru	4	8.0
Kontrol	25	50.0

**Tablo 4.9.** Çalışmadaki hayvanlara ait biyokimyasal ve hematolojik sonuçlar.

Değişkenler	Yaş <sup>a</sup>			Kuru <sup>b</sup>			Kontrol <sup>c</sup>			Test	p
	n	X±SS	Medyan (Min- Maks)	n	X±SS	Medyan (Min- Maks)	n	X±SS	Medyan (Min- Maks)		
Albumin (g/dl)	21	2.27±0.23	2.30 (1.90- 2.70)	4	2.23±0.31	2.35 (2.0- 2.70)	25	3.09±0.55	3.10 (2.20- 4.0)	24.715	<b>0.001</b> a=b<c
Globulin (g/dl)	21	6.25-0.69	6.50 (4.30- 7.20)	4	6.25±0.90	6.35 (5.20- 7.10)	25	3.94±0.71	4.00 (2.90- 5.00)	34.850	<b>0.001</b> a=b>c
Albumin/Globulin (g/dl)	21	0.36-0.05	0,37 (0,30- 0.50)	4	0.38±0.10	0.38 (0.28- 0.48)	25	0.76±0.22	0.70 (0.40- 1,30)	34.372	<b>0.001</b> a=b<c
WBC	21	23.94- 12.55	23.10 (7-55)	4	20.77±8.95	24.84 (7-26)	25	11.53±4.05	11.30 (5-19)	16.087	<b>0.001</b> a=b>c
LYM	21	4.05-2.15	1.48 (1- 9)	4	2.84±2.47	1.2 (1-6)	25	3.60±1.50	3.60 (2- 7)	28.604	<b>0.000</b> a=b<c
MONO	21	1.65-0.98	1.60 (0- 4)	4	1.22±0.42	1.25 (1- 2)	25	0.70±0.37	0.70 (0- 1)	14.564	<b>0.001</b> a=b>c
GRA	21	19.44- 10.57	17.50 (5-46)	4	13.90±7.74	13.80 (6-22)	25	7.54±2.64	8.50 (3- 12)	21.494	<b>0.001</b> a=b>c
LYM yüzde	21	17.94- 7.33	13.48 (2.00- 27.00)	4	14.57±8.32	12.13 (3.90- 24.00)	25	33.12±7.68	37.74 (21.60- 50.20)	35.290	<b>0.000</b> a=b<c
Mono YÜZDE	21	6.47-2.67	6.40 (2.70- 11.80)	4	7.55±1.79	7.70 (5.40- 9.40)	25	2.12±0.53	2.20 (1.20- 2.90)	34.791	<b>0.001</b> a=b>c
Gra yüzde	21	75.37- 6.97	72.40 (69.70- 93.00)	4	78.17±7.91	76.40 (70.60- 89.30)	25	56.30±14.12	55.50 (36.10- 79.40)	23.044	<b>0.001</b> a=b>c
Rbc	21	6.99-1.32	6.92 (5- 10)	4	6.49±0.89	6.43 (6- 7)	25	7.25±1.38	7.30 (5- 10)	1.273	<b>0.529</b> a=b=c
Hgb	21	8.82-2.05	8.80 (4- 13)	4	8.70±0.95	9.05 (7- 9)	25	11.48±1.94	11.10 (8-15)	18.266	<b>0.001</b> a<b<c
Hct	21	28.60- 5.52	26.40 (22-42)	4	2.93±5.37	27.00 (21-32)	25	34.11±5.76	33.10 (25-45)	11.799	<b>0.003</b> a<b<c
Mcv	21	42.31- 5.05	42.80 (26-50)	4	42.03±3.43	42.15 (38-46)	25	44.97±4.70	42.90 (40-54)	1.882	<b>0.390</b> a=b=c
Mch	21	13.28- 1.67	12.70 (11-17)	4	13.80±1.93	13.10 (12-17)	25	14.62±1.35	14.40 (13-17)	10.026	<b>0.007</b> a<b<c
Mchc	21	31.95- 6.31	29.60 (26-49)	4	32.80±7.64	29.85 (28-44)	25	32.50±1.35	32.40 (30-35)	8.432	<b>0.015</b> a=b<c
Plt	21	465.76- 403.205	307.00 (29- 1693)	4	341.50±93.143	316.00 (259- 475)	25	498.92±244.97	485.00 (63- 1010)	3.116	<b>0.211</b> a=b<c

## 5. TARTIŞMA

Koronavirüsler, insan ve hayvan sağlığı için tehdit oluşturan önemli patojenler arasındadır. İnsanlarda koronavirüs enfeksiyonları hafif soğuk algınlığı benzeri klinik tablodan, şiddetli bronşit ve pnömoni gibi bulgulara kadar değişen hastalık tablolarına sebep olmaktadır. İki bin iki yılında SARS ve 2012 yılında MERS salgınlarından sonra koronavirüslerin hayvanlardan insanlara bulaştığı kanıtlanmıştır (Dağalp ve ark., 2020). Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde başladıktan sonra dünya çapında hızla yayılarak pandemiye dönüşen ve milyonlarca insanın ölümüne sebep olan SARS-CoV-2 enfeksiyonu, günümüzde hala etkisini göstermeye devam etmektedir. Bunun yanında koronavirüslere bağlı enfeksiyonlar veteriner hekimlikte daha geniş bir yer tutmakta birçok memeli ve kanatlı hayvan türünde çeşitli enfeksiyonlara sebep olmaktadır. Kedilerde koronavirüslere (FCoV) bağlı enfeksiyonlar birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de yaygın olarak görülmekte ve ölümlere yol açmaktadır (Baş ve ark., 2020).

Kedilerde enfeksiyona neden olan koronavirüsler, feline enterik koronavirüs (FECV) ve feline enfeksiyöz peritonitis virüs (FIPV) olmak üzere birbirlerinden morfolojik olarak ayrımı yapılamayan iki patotipe ayrılır. FECV'ler fekal-oral yolla bulaşarak asemptomatik seyretmekte veya hafif bulgulara neden olmaktadır. Bazı kedilerde etken persiste enfeksiyon döneminde mutasyona uğrayıp yüksek patojeniteye sahip FIPV suşuna dönüşüp kedilerde yüksek oranda mortaliteye neden olmaktadır.

Feline enfeksiyöz peritonitis (FIP) ile ilgili çalışmalarda hastalığın oluşumunda yaşın önemli bir faktör olduğu bildirilmektedir. Hastalık 2 yaşından küçük kedilerde daha fazla gözlenirken, 7 yaşından büyük kedilerde az şekillendiği görüldüğu bildirilmektedir (Riemer ve ark., 2016). Gençlerde genellikle yaş formda, ileri yaşlarda ise daha çok kuru formda seyretmektedir (Addie ve ark., 2009). Bahsedilen epidemiyolojik verilerle uyumlu olarak, çalışmamızdaki hastalık grubunun tamamını iki yaşın altındaki, bunların %80'ini de bir yaşından küçük kediler oluşturmuştur.

Çalışmamızda ileri yaşlardaki kedilerin bulunmaması, hastalık grubunun düşük sayıda kediden oluşmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

FIP ile ilgili ilk çalışmalarda safkan kedilerde hastalığın insidansının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Pesteanu-Somogyi ve ark., 2006; Rohrbach ve ark., 2001). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda safkan kedilerdeki bu oranının melez ırklara göre üstünlük göstermediği rapor edilmektedir (Riemer ve ark., 2016; Ying ve ark. 2021). Bizim çalışmamız da bir hasta dışında melez kedilerden oluşturmaktadır. Bazı araştırmalar da erkek kedilerin FIP'e daha yatkın olduğunu göstermektedir (Riemer ve ark., 2016; Rohrbach ve ark., 2001). Yapılan bir çalışmada, FIP tespit edilen kedilerin %61'inin erkek olduğu bildirilmiştir ve genç erkek kedilerin FIP insidansının daha yüksek olduğunu, ayrıca kısırlaştırmanın hastalığın insidansı üzerine etkili olmadığı bildirmektedir (Worthing ve ark., 2012). Buna karşın FIP ve cinsiyet arasında bir ilişki bulunmadığını gösteren raporlarda mevcuttur (Ying ve ark., 2021). Çalışmamızda da erkek kediler %60 (15/25) oranını oluşturmuştur.

FECV enfeksiyonu için karakteristik klinik-patolojik özelliğinin olmadığı ve hematolojik profilin genellikle FIP'li kedilerde farklı olduğu bildirilmiştir (Addie ve ark., 2009). FIP'li kedilerin hematolojik parametreleri hastalığın formuna bakılmaksızın genellikle benzer anormallikler göstermektedir (Pedersen, 2009). Belirgin laboratuvar anormallikleri olarak nötrofillerin belirgin artışı ile seyreden lökositoz, lenfopeni, non-rejeneratif anemi, serum albümin düzeyinde azalma, globülin düzeyinde artışa bağlı olarak düşük A/G oranı belirlendiği kaydedilmiştir (Pedersen, 2014). FIP'li kedilerin yaklaşık %65'inde, genellikle hematokrit değerinde orta derecede düşüşle birlikte non-rejeneratif aneminde görülebildiği belirtilmektedir (Addie ve ark., 2009; Hartmann, 2005).

Koronavirüs enfeksiyonlarında lökosit sayısında artış veya azalma olabileceği bildirmektedir (Hartmann, 2005). Yapılan bir çalışmada viral hastalık semptomları gösteren 169 kedinin 63'ünde FCoV tespit etmiş, bu 63 kedinin 41'inde WBC değerinin yüksek, üçünde ise düşük olduğunu bildirmiştir (Tekelioglu ve ark., 2015). Başka bir çalışmada ise deneysel olarak FIP oluşturulan 20 kedinin 19'unda 2-6 haftalık gözlem süresinde WBC değerinin azaldığı belirtilmiştir (Pedersen ve ark., 2015). Çalışmamızda hasta grubunu oluşturan kedilerde WBC düzeyinin arttığı

dağılıma bakıldığında ise lökosit, monosit ve granülosit düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı oranda yükselme, lenfosit ve lenfosit yüzde düzeylerinde ise azalma olduğu tespit edilmiştir. Elde ettiğimiz bulgular ile sunulan literatür bilgileri uyuşmaktadır (Paltrinieri ve ark., 2001; Sparkes ve ark., 1991; Wolfe ve Griesemer, 1966).

FIP'li kedilerde hematolojik parametrelerden RBC, HGB ve HCT'nin araştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir (Paltrinieri ve ark., 2001; Sparkes ve ark., 1991; Wolfe ve Griesemer, 1966). Araştırmacılar 55'i FIP'li ve 50'si kontrol olmak üzere 105 kedi üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada RBC, HGB ve HCT değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmektedir (Paltrinieri ve ark., 2001). FIP'li 16 kedinin hematolojik incelemelerinde kedilerin dördünde anemi tespit edilirken, ikisinde HCT ve HGB değerleri normal sınırların altında bulunmuştur (Wolfe ve Griesemer, 1966). Çalışmamızda RBC değerinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. HCT ve HGB değerleri ise kontrol grubuna göre düşük olduğu görülmüştür. Hatta yaş form tespit edilen kedilerin HCT ve HGB değerleri kuru forma göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada FIP ile mikrositozis arasında bir bağlantı olduğu bildirilmiştir (Pedersen ve ark., 2016). Ancak çalışmamızda MCV değerinin hasta grup ile kontrol grubu değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

FIP'li kedilerde serum albümin düzeylerinin düşük olduğu da bildirilmektedir (Tsai ve ark., 2011). Serum albümin seviyesindeki azalmanın anemi ile orantılı olduğu ve karaciğerdeki hasar kaynaklı üretimin azalması ile protein kaybına bağlı olarak gerçekleşebileceği düşünülmektedir. Vaskülitisin, bağırsaklarda meydana gelen eksudatif enteropatilerin, glomerülofropatilere neden olan immun komplekslerin protein kaybına neden olabileceği bildirilmektedir (Hartmann, 2005). Yapılan bir çalışmada, ilk ölçümlerde (0-3 gün) kedilerin %8,9'unda hipoalbüminemi belirlenirken; son muayenede bu oranın %43,3'e kadar çıktığı görülmüştür (Tsai ve ark., 2011). FIP'li kedilerde yapılan çalışmada 55 kedide serum total protein konsantrasyonunda albümin konsantrasyonunun kontrol grubuna göre düşük olduğu görülmüştür (Paltrinieri ve ark., 2001). Bizim çalışmamızda da hasta grubun albümin düzeyinin kontrol grubuna göre düşük olduğu saptandı.

Serum albümin/globulin oranının FIP'in tanısında serum total protein ve  $\gamma$ -globulin konsantrasyonundan daha güvenilir olduğu bildirilmektedir (Tsai ve ark., 2011). Serum albümin/globülin (A/G) değerinin 0,6-0,8'den büyük olması FIP için ihtimalleri azaltırken bu oranın 0,4'den az olması hastalık olasılığını arttırmaktadır. (Riemer ve ark., 2016, Tekelioglu ve ark., 2015). Yaptığımız çalışmada serum globülin değeri ve A/G oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük bulunmuştur.

Rivalta testi, vücut boşluğundan alınan sıvının eksudat mı, transudat mı olduğunun ayırmak amacıyla yapılan bir test olup FIP klinik tanısı amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada Rivalta testi ile FIP prevalansını %34,6 belirlendiği kaydedilmektedir (Fischer ve ark., 2012). Bizim yaptığımız çalışmada yaş form kedilerde alınan örneklerle yapılan rivalta testi pozitifliği %71,4 olarak tespit edilmiştir.

Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PZR), FCoV'lerin epidemiyolojisini araştırmak, FCoV serotiplerinin prevalansını değerlendirmek, olası mutasyonları saptamak ve sirküle olan virüs suşunun filogenetik haritasının ortaya konulması için kullanılmaktadır (Jaimes ve ark., 2020; Tasker, 2018). Moleküler testler, histopatoloji ve immünohistokimyadan daha hızlı sonuçlar sağlar, ancak iki patotipi ayırt edecek spesifik bir mutasyon bulunmadığından, RT-PZR, FECV'yi FIPV'den ayıramamaktadır (Porter ve ark., 2014). Çalışmamızda hastalığın teşhisine yönelik klinik, hematolojik ve biyokimyasal analizlerin yanı sıra moleküler ve immunohistokimyasal yöntemlerde kullanılmıştır.

Çalışmamızda, FIP'li kedilerden toplanan doku ve organlardaki viral antijen IHC ve RT-PZR teknikleri ile saptanmış ve aynı doku ve organlardaki sonuçlar birbirleri ile kıyaslanmıştır.

FIP şüpheli kedilerin teşhisi için RT-PZR yöntemi çok sayıda çalışmada kullanılmıştır. FIP'li kedilerin karaciğer, mezenterik lenf düğümü, kemik iliği, böbrek ve dalak doku örnekleri üzerinde RT-PZR yöntemiyle yapılan bir çalışmada %88 oranında FCoV antijeni tespit edildiği kaydedilmektedir (Felten ve Hartmann, 2019). Bizim çalışmamızda ise bu oran %80 oranında tespit edildi. Doku örnekleri sonuçları değerlendirildiğinde, karaciğer, böbrek, lenf dokusunda RT-PZR pozitiflik oranının

yüksek olduğu görülmektedir. Yine benzer şekilde histolojik lezyonların belirgin olarak şekillendiği dokularda RT-PZR pozitiflik oranının yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Bu nedenle birden fazla organda histopatolojik lezyonların şekillendiği olgularda organlardan biyopsi alınmasının FIP teşhis olasılığını artırabileceğini akla getirmektedir. FCoV ile enfekte kedilerde viral yükün çok değişken olmasının RT-PZR pozitifliklerinin sayısını etkilediği ileri sürülmektedir. FIP'in RT-PZR ile teşhisi için serum ya da plazma örnekleri, kanda viral yükün düşük olması nedeniyle önerilmemektedir (Felten ve ark.,2017a). Bizim çalışmamızdaki kan örneklerinden yapılan RT-PZR anlizleri %16'lık pozitif oranıyla bu görüşü doğrulamaktadır.

İki farklı formu bulunan hastalığın yaş formu kuru formuna göre daha sık gözlenmektedir (Pedersen ve ark., 1981b). Formların hangisinin şekilleneceğinin belirlenmesinde hücrel ya da humoral immün yanıt rol oynamaktadır. Humoral immün yanıt güçlü, hücrel immün yanıt zayıf olduğu durumlarda yaş form oluştuğu öne sürülmektedir (Pedersen, 2009). Bizim çalışmamızda da 25 kediden oluşan hasta grubunun %84'ü yaş form %16'sı kuru form olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda yaş form olarak sınıflandırılan 21 vakada 30-300 ml viskoz, sarı renkli, bulanık sıvı effüzyonlu yaygın bir peritonitis ve plöritis gözlemlendi. Nekropside omentum ve mezenterde şiddetli konjesyon, ödem ve seröz yağ atrofisi görüldü. Vakaların bir kısmında özellikle tüm serozalarda ince granüler görünümünden 1-2 cm büyüklüğe ulaşan granülom/pyogranülomlar belirlendi. Yapılan bir çalışmada bağırsak mezenterleri, karın serozası ve karın organlarının kapsül yüzeylerinin daha düşük seviyede etkilendikleri, boyutları birkaç mm olan yüzeye yönelimli plaklar oluşturduğu bu bulguların peritoneal efüzyonlu kedilerde daha yaygın gözlemlendiği rapor edilmiştir (Pedersen ve ark., 2015). Çalışmamızda daha çok karın boşluğunda olmakla birlikte göğüs ya da her iki boşlukta effüzyon oluşumu gözlemlendi. Fibrin oluşumu karın boşluğunda genel görünümü etkilerken dalak ve karaciğer kenarlarında yoğunlaştığı dikkati çekti. Böbrek kapsülü, dalak ve karaciğerde mat görünümle birlikte boz-beyaz renkte granüler görünümde plaklar oluşmuştu. FIP ile yapılan çalışmalarda dalak, sekum ve mezenterik lenf düğümleri sıklıkla büyüdüğü (Pedersen ve ark., 2015), mezenteriyal ve mediastinal lenf düğümleri büyüdüğü ve kesit yüzlerinin ödemli ve hiperemik olduğu kaydedilmektedir (Kıpar ve ark., 1999b). Çalışmamızda da yukarıdaki literatür bilgileri ile paralel bulgular tespit edilmiştir.



Efüziv olmayan FIP olgularında, efüziv FIP'in pyogranülomlarına benzer şekilde böbrek, karaciğer, bağırsak segmentlerinde lezyonların şekillendiği bildirilmektedir (Pedersen, 2009). Bağırsak duvarı boyunca uzanan nodüler lezyonlar da bildirilmektedir (Uzal ve ark., 2016). Bir çalışmada kuru form olarak sınıflandırılan vakalarda gözde korneal opasite ve keratit presipitasyonu tespit edildiği kaydedilmektedir (Kipar ve ark., 1999b). Çalışmamızda kuru form olarak sınıflandırılan vakalarda lezyonların daha çok böbrek ve karaciğerde şekillendiği gözlemlendi. Göz için bildirilen korneal opasite ve keratit presipitasyonu da bir vakada belirgin bir şekilde gözlemlendi. Bağırsak yüzeylerindeki tipik granümatöz lezyonlara rastlanmadı.

Yaptığımız çalışmada hasta hayvanlarda şekillenen en belirgin mikroskopik bulgu karın ve göğüs boşluğundaki organların serozalarında şekillenen yangısal hücre infiltrasyonu ve fibrin birikimine bağlı olarak oluşan kalınlaşma ile parankim organlarda damar çevrelerinde şekillenen yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu ve vaskülit idi. Yapılan bir çalışmada başta tüm serozalar olmak üzere küçük ve orta çaplı venüllerde generalize vaskülit ve panvaskülit tespit edildiği kaydedilmektedir (Kipar ve ark., 2005). Çalışmamızda özellikle dalak, karaciğer ve akciğerler gibi parankim organlarda vaskülit ve fibrinöz serozitis ile birlikte pyogranümatöz lezyonlara rastlandı. Yapılan bir çalışmada, periton, karaciğer ve bağırsaklarda farklı lokalizasyonlarda çok sayıda kimilerinin merkezinde şiddetli koagülasyon nekrozu olan granülomların oluştuğu bildirilmektedir (Hartmann, 2005).

Çalışmamızda karaciğerlerde kapsula ve perikapsular alanlarda şekillenen fibrinöz serozitisin yanı sıra, portal alanlarda mononükleer hücre infiltrasyonu, hepatositlerde yer yer dejenerasyon ve nekroz, Kupffer yıldız hücrelerinde aktivasyon ile damarlarda vaskülit görüldü. Böbreklerde ise serozaya yakın bölgedeki proksimal tubül epitellerinde hidropik dejenerasyon ve nekroz, tubüllerde dilatasyon, glomeruluslarda mezengial hücre proliferasyonu gibi bulgular görüldü. Karaciğer ve böbrek dokusundan tespit edilen mikroskopik bulgular çalışmaları ile benzerlik taşımaktadır (Pedersen ve ark., 2015, Kipar ve ark., 2005). Bir çalışmada böbreklerde granümatöz/pyogranümatöz lezyonlar veya vaskülit ile birlikte sıklıkla lenfoplazmasitik infiltratlardan etkilendiğini bildirilmiştir (Stranieri ve ark., 2020).

Çalışmamızda dikkati çeken dalak ve lenf yumrularındaki lenfoid tükenme ve granülom oluşumları diğer araştırmalarında bildirdiği bulgulardandır (Olsen, 1993).

Çalışmamızda kuru formda böbrek, beyin ve göz başta olmak üzere parankim organlarda şiddetli yangısal değişiklikler şekillenmişti. Bir çalışmada nörolojik belirtiler gösteren FIP'li kedilerde, şiddetli, kronik, multifokal lenfoplazmasitik meningoensefalitis ve ependimitis bildirmiştir. Aynı çalışmada FIP için histopatolojik lezyonları en sık gösteren dokuların akciğer, böbrek ve mezenterik lenf nodu olduğu bunu karaciğer ve dalağın takip ettiği, bağırsakların ise daha az etkilendiği bildirilmiştir (Stranieri ve ark., 2020). Bizim çalışmamızda da küçük farklılıklar olmakla birlikte dokuların etkilenme yoğunluğunun aynı sıralama doğrultusunda olduğu görüldü. Gözde oluşan lezyonlar için korneanın kaudal kısmında fibrin, makrofajlar ve diğer yangısal hücre birikimlerinin neden olduğu presipitatlar, panoftalmitis ve üveitis olduğunu bildirilmiş (Olsen, 1993), bizim çalışmamızda ise flebitis, granüloamatöz üveit, korioretinit, retinal ayrılma ile belirgin optik sinir meningitisi şeklinde bulgular bulunmuştur.

FIPV antijeninin immunohistokimyasal yöntemle, yalnızca yangılı organlarda ve effüzyonda yüksek seviyelerde tespit edildiği lezyon görülmeyen dokularda ise az veya hiç tespit edilemediği bildirilmektedir (Pedersen ve ark., 2015) Bizim çalışmamızda her vaka için 11 doku üzerinden yapılan IHC incelemede böbrek, akciğer, karaciğer, lenf ve dalak dokularında yüksek pozitiflik tespit edilmiş, sırasıyla göz, bağırsak ve beyinde düşük kalpte ise hiç immun pozitif reaksiyon gözlenmemiştir. Yapılan bir çalışmada akciğer, lenf düğümü, dalak, karaciğer ve böbrekte daha yüksek immun pozitif reaksiyon görülürken, bağırsakta daha az oranda immun pozitif reaksiyon tespit edildiği bildirilmiştir (Stranieri ve ark., 2020).

Bir grup araştırmacı dalakta ve lenf yumrularında sinüzoidal makrofajlarda viral antijene karşı immun pozitif reaksiyonlara rastladıklarını bildirmektedir (Kıpar ve ark., 2010). Çalışmamızda da lenf düğümlerinde sinüzoidal makrofajların çoğunda, foliküllerdeki az sayıdaki makrofajlarda benzer immun reaksiyonlar görüldü.

Gözde, çoğunluğun makrofajların oluşturduğu mononükleer hücrelerin sitoplazmalarında yoğun ve venül çevrelerindeki mononükleer hücrelerde ve özellikle plazma hücrelerinde immun pozitif reaksiyon gözlemlenmektedir (Pedersen ve ark., 2015). Çalışmamızda gözlere yapılan immunohistokimyasal incelemede bulbar konjunktivanın lamina propriyasında ve endokorneal alanlar ile vaskülitis bölgelerinde makrofajların sitoplazmalarında yoğun ve diffuz immun pozitif reaksiyon gözlemledik.

Merkezi sinir sistemi dokularında immun pozitif reaksiyonların sadece birkaç hücre ile sınırlı olmak üzere infiltre olmuş makrofajların sitoplazmalarında ve nöropil dokunun bir kısmında yoğun pozitif reaksiyonlar görüldüğü bildirilmektedir (Ziółkowska ve ark., 2017). Çalışmamızda MSS'deki IHC bulguları meninksler pyogranülomların çevresinde ve parankimdeki damarların perivasküler boşluğundaki makrofaj sitoplazmalarında immun pozitif reaksiyon gözlemlendi. Böbrekte yangısal alanlardaki makrofajlarda yoğun, intersitisyel alanlardaki makrofajlarda ise nadiren immun pozitif reaksiyon gözlemlendi. Çalışmamızda başka bir çalışmadan farklı olarak tubül epitellerinin sitoplazmalarında yoğun immun pozitif boyanma dikkati çekti (Kipar ve Meli, 2014).

FIP'te viral replikasyon için hedef hücre makrofajlardır. Bu nedenle, makrofajları diğer hücre tiplerinden ayırt etmek ve immün boyanmış preparatların mikroskopik değerlendirmesi sırasında makrofajların boyanmasını yalnızca gerçek pozitif olarak düşünmek önemlidir. Antikoron FCoV antijeni dışındaki hücresel yapılara bağlanması, diğer hücrelerin (örneğin mezotelyal hücreler, nötrofiller, kırmızı kan hücreleri) spesifik olmayan boyanmasına yol açabilir. Preparatların değerlendirilirken bu hücrelerin bazılarının makrofaj olarak yanlışlıkla kabul edilmesi mümkündür (Stoddart ve Scott, 1989). Bizim çalışmamızda da bu kriterler göz önüne alınarak yaş form olan 21 kedinin abdomen effüzyonundan hazırlanan preparatlar değerlendirildi. Çalışmamızın sonucunda, effüzyondan yapılan immunositolojik değerlendirmenin hastalığın tanısında önemli bir yere sahip olduğunu düşünmekteyiz. Çalışma sonunda effüzyondan yapılan immunositokimyasal yöntemle değerlendirmeye alınan ve yeterli hücrelilik içeren 13 preparatın 8 tanesi pozitif bulunmuştur. Sekiz vakadan alınan effüzyon sıvısı örneğinden yeterli hücrelilik elde edilemediği için immunositokimyasal yöntem gerçekleştirilemedi. Yeterli hücre

sayısına ulaşmak için hücre bloğu gibi tekniklerin uygulanmasının daha doğru olabileceği kanısına varıldı. Kuru form vakaları için güncel çalışmalarda değerlendirilen parasentezis ile alınan aköz hümör (göz sıvısı) pratikte uygunluğu tartışıldığı ve yanlış immun pozitif reaksiyon verme ihtimalinden dolayı (melanin pigmentleri) göz önünde bulundurulmalıdır. Bu çalışmanın sonucunda %72,4'lük bir tanısal özgüllüğe ulaşıldı.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kedilerin enfeksiyöz peritonitisi'nin patogenezi bugüne kadar yapılan çalışmalarla hala tam olarak ortaya konamamıştır. Etken monositlerde ve makrofajlarda çoğalmaktadır. Konağın immün yanıtını ve patogenezi etkileyen bireysel faktörler, hastalığın başlangıcında ve prognozunda çok önemli bir yere sahiptir.

Çalışmamızda hastalığın daha çok cinsiyet ayrımı olmaksızın genç kedilerde yaş form şeklinde meydana geldiği görüldü. Hastalığın gençlerde oluşum riskini azaltmak için hastalık potansiyeli olan ebeveyn ve yetişkin kedilerin popülasyondan uzaklaştırılması, besleme ve bakım şartlarının iyileştirilmesi önerilmektedir.

Çalışmada hastalık grubunu oluşturan kedilerde ateş, iştahsızlık, düşkünlük, nadiren kusma gibi non-spesifik bulgularla birlikte, kedilerin önemli bir kısmında hastalıkla ilişkili olabilecek abdominal effüzyon bulgularına rastlandı. Bu hayvanlara yapılan laboratuvar analizlerinden Albumin/Globulin oranının düşük olması haricinde hastalığa spesifik bir bulgu tespit edilmedi. Hastalığa özgü klinik ve laboratuvar bulgularının olmaması sebebiyle şüpheli durumlarda ileri laboratuvar analizlerinin yapılması zorunludur. Hastalıktan ölen kedilerin en belirgin histopatolojik bulgusu vaskülitis ve buna bağlı olarak gelişen pyogranülomatöz tabiyatındaki lezyonlardı. Bu lezyonlar başka hastalıklarda da şekillenebildiğinden hastalığın tanısını doğrulamak için FCoV antijeni ile immün boyama yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda hastalığın teşhisi için klinik, hematolojik, biyokimyasal, ve histopatolojik bulgular ile rivalta testi, RT-PZR, immunohistokimyasal ve immunositokimyasal yöntemler kullanıldı. Klinik, rivalta testi, biyokimyasal ve hematolojik veriler ile histopatolojik bulgular hastalığı akla getirirde kesin tanı için daha ileri teknikler olan moleküler ve immunohistokimyasal yöntemlere ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir.

Kedi popülasyonunda oldukça yaygın olarak görülen ölümcül ve patogenezi henüz aydınlatılmamış olan FIP'in kesin tanısının konulması oldukça önemlidir. RT-PZR, bu hastalığın tanısında özgüllüğü ve duyarlılığı düşük bir teknik olup, ilk tanısıl yaklaşım olarak tercih edilmektedir. Yapılan çalışmalarda RT-PZR sonuçlarının IHC ile teyit edilmesi her zaman tavsiye edilmektedir. Hastalığın teşhisinde RT-PZR yönteminin parankim organlardan alınan örneklerde yüksek oranda pozitif sonuç verirken, kan ve effüzyon sıvısında ise pozitifliğin düşük olduğu görüldü. Kan ve effüzyon sıvısının RT-PZR ile teşhis amacıyla kullanılmasının faydalı olamadığı sonucuna varıldı. Histopatolojik olarak lezyon görülen tüm dokularda immunohistokimyasal yöntem ile viral antijen tespit edildi. Çalışmada kullanılan teşhis yöntemlerinin sonuçları kıyaslandığında en başarılı yöntemin immunohistokimyasal/immunositokimyasal yöntem olduğu belirlendiğinden hastalığın kesin teşhisinde bu yöntemlerin mutlaka kullanılması gerektiği kanaatine varıldı.

## KAYNAKLAR

- Addie, D. D. (2012). Infectious Diseases of the Dog and Cat. In C. E. Greene (Ed.), *Feline Corona Virus Infections* (4th ed., pp. 92–108). USA: Elsevier.
- Addie, D., Belák, S., Boucraut-Baralon, C., Egberink, H., Frymus, T., Gruffydd-Jones, T., Hartmann, K., Hosie, M. J., Lloret, A., Lutz, H., Marsilio, F., Pennisi, M. G., Radford, A. D., Thiry, E., Truyen, U., Horzinek, M. C. (2009). Feline Infectious Peritonitis: ABCD Guidelines on Prevention and Management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(7), 594–604. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2009.05.008>
- Addie, D. D., Jarrett, O. (2001). Use of a reverse-transcriptase polymerase chain reaction for monitoring the shedding of feline coronavirus by healthy cats. *Veterinary Record*, 148(21), 649–653. <https://doi.org/10.1136/vr.148.21.649>
- Armstrong, J., Niemann, H., Smeekens, S., Rottier, P., Warren, G. (1984). Sequence and topology of a model intracellular membrane protein, E1 glycoprotein, from a coronavirus. *Nature*, 308(5961), 751–752. <https://doi.org/10.1038/308751a0>
- Baş, T. M., Sevinç, M., Ok, M. (2020). Coronavirus Infections in Cats, *Eurasian Journal of Veterinary Sciences, Covid-19 Special Issue*, 106-117. <https://doi.org/10.15312/EurasianJVetSci.2020.300>
- Baydar, E., Eröksüz, Y., Timurkan, M. Ö., Eröksüz, H. (2014). Türkiye’de Bir Kedide Göz Lezyonlarıyla Belirgin Feline Enfeksiyöz Peritonitis Olgusu. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. <https://doi.org/10.9775/kvfd.2014.11195>
- Bell, E. T., Toribio, J., White, J. D., Malik, R., Norris, J. M. (2007). Seroprevalence study of Feline Coronavirus in owned and feral cats in Sydney, Australia. *Australian Veterinary Journal*, 84(3), 74–81. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2006.tb12231.x>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2003.07.010>
- Bosch, B. J., van der Zee, R., de Haan, C. A. M., Rottier, P. J. M. (2003). The Coronavirus Spike Protein Is a Class I Virus Fusion Protein: Structural and Functional Characterization of the Fusion Core Complex. *Journal of Virology*, 77(16), 8801–8811. <https://doi.org/10.1128/JVI.77.16.8801-8811.2003>
- Brown, M. A., Troyer, J. L., Pecon-Slattery, J., Roelke, M. E., O’Brien, S. J. (2009). Genetics and pathogenesis of feline infectious peritonitis virus. *Emerging Infectious Diseases*, 15(9), 1445–1452. <https://doi.org/10.3201/eid1509.081573>
- Can-Şahna, K., Ataseven, V. S., Pınar, D., Oğuzoğlu, T. Ç. (2007). The detection of feline coronaviruses in blood samples from cats by mRNA RT-PCR. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 9(5), 369–372. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2007.03.002>
- Chafekar, A., Fielding, B. (2018). MERS-CoV: Understanding the Latest Human Coronavirus Threat. *Viruses*, 10(2), 93. <https://doi.org/10.3390/v10020093>
- Chang, H.-W., Egberink, H. F., Rottier, P. J. M. (2011). Sequence Analysis of Feline Coronaviruses and the Circulating Virulent/Avirulent Theory. *Emerging Infectious Diseases*, 17(4), 744–746. <https://doi.org/10.3201/eid1704.102027>
- Chang, H. W., de Groot, R. J., Egberink, H. F., Rottier, P. J. M. (2010). Feline infectious peritonitis: insights into feline coronavirus pathobiogenesis and epidemiology based on genetic analysis of the viral 3c gene. *Journal of General Virology*, 91(2), 415–420. <https://doi.org/10.1099/vir.0.016485-0>
- Christian, P. D., and Scotti, P. (1994). A Suggested Taxonomy and Nomenclature for the Cricket Paralysis and Drosophila C Virus Complex. *Journal of Invertebrate Pathology*, 63(2), 157–162. Retrieved from <https://doi.org/10.1006/jipa.1994.1030>

- Dağalp, S. B., Şahinkesen, İ., Babaoğlu, A. R., Doğan, F., Arslan, E. A. (2020). Animal Coronaviruses, Interspecies Transmission and Zoonotic Potential. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences, Covid-19 Special Issue*, 99-105. <https://doi.org/10.15312/EurasianJVetSci.2020.293>
- de Haan, C. A. M., Kuo, L., Masters, P. S., Vennema, H., Rottier, P. J. M. (1998). Coronavirus Particle Assembly: Primary Structure Requirements of the Membrane Protein. *Journal of Virology*, 72(8), 6838–6850. <https://doi.org/10.1128/JVI.72.8.6838-6850.1998>
- Declercq, J., De Bosschere, H., Schwarzkopf, I., Declercq, L. (2008). Papular cutaneous lesions in a cat associated with feline infectious peritonitis. *Veterinary Dermatology*, 19(5), 255–258. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2008.00684.x>
- Dedeurwaerder, A., Olyslaegers, D. A. J., Desmarests, L. M. B., Roukaerts, I. D. M., Theuns, S., Nauwynck, H. J. (2014). ORF7-encoded accessory protein 7a of feline infectious peritonitis virus as a counteragent against IFN- $\alpha$ -induced antiviral response. *Journal of General Virology*, 95(2), 393–402. <https://doi.org/10.1099/vir.0.058743-0>
- DeDiego, M. L., Álvarez, E., Almazán, F., Rejas, M. T., Lamirande, E., Roberts, A., ... Enjuanes, L. (2007). A Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus That Lacks the E Gene Is Attenuated In Vitro and In Vivo. *Journal of Virology*, 81(4), 1701–1713. Retrieved from <https://doi.org/10.1128/JVI.01467-06>
- Denison, M. R., Graham, R. L., Donaldson, E. F., Eckerle, L. D., Baric, R. S. (2011). Coronaviruses. *RNA Biology*, 8(2), 270–279. <https://doi.org/10.4161/rna.8.2.15013>
- Dhama, K., Patel, S. K., Sharun, K., Pathak, M., Tiwari, R., Yatoo, M. I., Malik, Y. S., Sah, R., Rabaan, A. A., Panwar, P. K., Sing, P. K., Michalak, I., Chaicumpa, W., Martinez-Pulgarin, D. F., Bonilla-Aldana D. K., Rodriguez-Morales, A. J. (2020). SARS-CoV-2 jumping the species barrier: zoonotic lessons from SARS, MERS and recent advances to combat this pandemic virus. *Travel medicine and infectious disease*, 37, 101830. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101830>
- Doenges, S. J., Weber, K., Dorsch, R., Fux, R., Hartmann, K. (2017). Comparison of real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction of peripheral blood mononuclear cells, serum and cell-free body cavity effusion for the diagnosis of feline infectious peritonitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19(4), 344–350. <https://doi.org/10.1177/1098612X15625354>
- Duarte, A., Veiga, I., Tavares, L. (2009). Genetic diversity and phylogenetic analysis of Feline Coronavirus sequences from Portugal. *Veterinary Microbiology*, 138(1–2), 163–168. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.03.009>
- Dye, C., Helps, C. R., Siddell, S. G. (2008). Evaluation of real-time RT-PCR for the quantification of FCoV shedding in the faeces of domestic cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 10(2), 167–174. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2007.10.010>
- Dye, C., Siddell, S. G. (2005). Genomic RNA sequence of Feline coronavirus strain FIPV WSU-79/1146. *The Journal of General Virology*, 86(Pt 8), 2249–2253. <https://doi.org/10.1099/vir.0.80985-0>
- Dye, C., Siddell, S. G. (2007). Genomic RNA sequence of feline coronavirus strain FCoV C1Je. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 9(3), 202–213. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2006.12.002>
- Evermann, J. F., Heeney, J. L., McKeirnan, A. J., O'Brien, S. J. (1989). Comparative features of a coronavirus isolated from a cheetah with feline infectious peritonitis. *Virus Research*, 13(1), 15–27. [https://doi.org/10.1016/0168-1702\(89\)90084-1](https://doi.org/10.1016/0168-1702(89)90084-1)
- Fehr, A. R., Perlman, S. (2015). *Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis* (pp. 1–23). [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1)
- Felten, S., Hartmann, K. (2019). Diagnosis of Feline Infectious Peritonitis: A Review of the Current Literature. *Viruses*, 11(11), 1068. <https://doi.org/10.3390/v11111068>
- Felten, S., Hartmann, K., Doerfelt, S., Sangl, L., Hirschberger, J., Matiasek, K. (2019). Immunocytochemistry of mesenteric lymph node fine-needle aspirates in the diagnosis of feline



infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 31(2), 210–216. <https://doi.org/10.1177/1040638718825280>

Felten, S., Matiasek, K., Gruendl, S., Sangl, L., Wess, G., Hartmann, K. (2017). Investigation into the utility of an immunocytochemical assay in body cavity effusions for diagnosis of feline infectious peritonitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19(4), 410–418. <https://doi.org/10.1177/1098612X16630357>

Felten, S., Weider, K., Doenges, S., Gruendl, S., Matiasek, K., Hermanns, W., Mueller, E., Matiasek, L., Fischer, A., Weber, K., Hirschberger, J., Wess, G., Hartmann, K. (2017). Detection of feline coronavirus spike gene mutations as a tool to diagnose feline infectious peritonitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19(4), 321–335. <https://doi.org/10.1177/1098612X15623824>

Fischer, Y., Sauter-Louis, C., Hartmann, K. (2012). Diagnostic accuracy of the Rivalta test for feline infectious peritonitis. *Veterinary Clinical Pathology*, 41(4), 558–567. <https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2012.00464.x>

Giori, L., Giordano, A., Giudice, C., Grieco, V., Paltrinieri, S. (2011). Performances of different diagnostic tests for feline infectious peritonitis in challenging clinical cases. *Journal of Small Animal Practice*, 52(3), 152–157. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2011.01042.x>

Goodson, T., Randell, S., Moore, L. (2009). Feline infectious peritonitis. *Compendium (Yardley, PA)*, 31(10), E1–8; quiz E9.

Gunn-Moore, D. A., Gruffydd-Jones, T. J., Harbour, D. A. (1998). Detection of feline coronaviruses by culture and reverse transcriptase-polymerase chain reaction of blood samples from healthy cats and cats with clinical feline infectious peritonitis. *Veterinary Microbiology*, 62(3), 193–205. [https://doi.org/10.1016/S0378-1135\(98\)00210-7](https://doi.org/10.1016/S0378-1135(98)00210-7)

Hartmann, K. (2010). Merck Veterinary Manual. In S. A. Aiello (Ed.), *Feline infectious peritonitis* (10th ed., pp. 707–718). Pennsylvania: The Merck Publishing Group.

Haijema, B. J., Rottier, P. J. M., and de Groot, R. J. (2007). Coronaviruses: Molecular and Cellular Biology. In V. Theil (Ed.), *Feline coronavirus* (pp. 183–204). UK: Caister Academic Press.

Hartmann, K. (2005). Feline infectious peritonitis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 35(1), 39–79. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2004.10.011>

Hartmann, K., Binder, C., Hirschberger, J., Cole, D., Reinacher, M., Schroo, S., Frost, J., Egberink, H., Lutz, H., Hermanns, W. (2003). Comparison of Different Tests to Diagnose Feline Infectious Peritonitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(6), 781–790. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2003.tb02515.x>

Hayashi, T., Goto, N., Takahashi, R., Fujiwara, K. (1977). Systemic Vascular Lesions in Feline Infectious Peritonitis. *The Japanese Journal of Veterinary Science*, 39(4), 365–377. <https://doi.org/10.1292/jvms1939.39.365>

Herrewegh, A.A.P.M., Mähler, M., Hedrich, H. J., Haagmans, B. L., Egberink, H. F., Horzinek, M. C., Rottier, P. J. M., de Groot, R. J. (1997). Persistence and Evolution of Feline Coronavirus in a Closed Cat-Breeding Colony. *Virology*, 234(2), 349–363. <https://doi.org/10.1006/viro.1997.8663>

Herrewegh, Arnold A P M, Smeenk, I., Horzinek, M. C., Rottier, P. J. M., de Groot, R. J. (1998). Feline Coronavirus Type II Strains 79-1683 and 79-1146 Originate from a Double Recombination between Feline Coronavirus Type I and Canine Coronavirus. *Journal of Virology*, 72(5), 4508–4514. <https://doi.org/10.1128/JVI.72.5.4508-4514.1998>

Hohdatsu, T., Izumiya, Y., Yokoyama, Y., Kida, K., Koyama, H. (1998). Differences in virus receptor for type I and type II feline infectious peritonitis virus. *Archives of Virology*, 143(5), 839–850. <https://doi.org/10.1007/s007050050336>

Hohdatsu, Tsutomu, Yamato, H., Ohkawa, T., Kaneko, M., Motokawa, K., Kusuhara, H., Kaneshima, T., Arai, S., Koyama, H. (2003). Vaccine efficacy of a cell lysate with recombinant baculovirus-

- expressed feline infectious peritonitis (FIP) virus nucleocapsid protein against progression of FIP. *Veterinary Microbiology*, 97(1–2), 31–44. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2003.09.016>
- Holliday, T. A. (1971). Clinical Aspects of Some Encephalopathies of Domestic Cats. *Veterinary Clinics of North America*, 1(2), 367–378. [https://doi.org/10.1016/S0091-0279\(71\)50038-7](https://doi.org/10.1016/S0091-0279(71)50038-7)
- Holst, B. S., Englund, L., Palacios, S., Renström, L., Berndtsson, L. T. (2006). Prevalence of antibodies against feline coronavirus and Chlamydomphila felis in Swedish cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 8(3), 207–211. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2005.12.004>
- Holzworth, J. (1963). Some important disorders of cats. *The Cornell Veterinarian*, 53, 157–160. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13961523>
- Hoskins, J. D. (1993). Coronavirus Infection in Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 23(1), 1–16. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(93\)50001-3](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(93)50001-3)
- Hu, B., Guo, H., Zhou, P., and Shi, Z. L. (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), 141–154.
- Jaimés, 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. <https://doi.org/10.3390/v12010083>
- Jaimés, J. A., Whittaker, G. R. (2018). Feline coronavirus: Insights into viral pathogenesis based on the spike protein structure and function. *Virology*, 517, 108–121. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2017.12.027>
- Kennedy, M. A., Abd-Eldaim, M., Zika, S. E., Mankin, J. M., Kania, S. A. (2008). Evaluation of antibodies against feline coronavirus 7b protein for diagnosis of feline infectious peritonitis in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 69(9), 1179–1182. <https://doi.org/10.2460/ajvr.69.9.1179>
- Kipar, A, Bellmann, S., Gunn-Moore, D. A., Leukert, W., Köhler, K., Menger, S., Reinacher, M. (1999). Histopathological alterations of lymphatic tissues in cats without feline infectious peritonitis after long-term exposure to FIP virus. *Veterinary Microbiology*, 69(1–2), 131–137. [https://doi.org/10.1016/S0378-1135\(99\)00101-7](https://doi.org/10.1016/S0378-1135(99)00101-7)
- Kipar, A, Koehler, K., Bellmann, S., Reinacher, M. (1999). Feline infectious peritonitis presenting as a tumour in the abdominal cavity. *Veterinary Record*, 144(5), 118–122. <https://doi.org/10.1136/vr.144.5.118>
- 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. <https://doi.org/10.1354/vp.42-3-321>
- Kipar, A, Meli, M. L. (2014). Feline Infectious Peritonitis. *Veterinary Pathology*, 51(2), 505–526. <https://doi.org/10.1177/0300985814522077>
- Kipar, A, Meli, M. L., Baptiste, K. E., Bowker, L. J., Lutz, H. (2010). Sites of feline coronavirus persistence in healthy cats. *Journal of General Virology*, 91(7), 1698–1707. <https://doi.org/10.1099/vir.0.020214-0>
- Kipar, Anja, 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. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2005.07.002>
- Kiros, M., Andualem, H., Kiros, T., Hailemichael, W., Getu, S., Geteneh, A., Alemu, D., Abegaz, W. E. (2020). COVID-19 pandemic: current knowledge about the role of pets and other animals in disease transmission. *Virology journal*, 17(1), 1-8.
- Kuiken, T., Fouchier, R. A. M., Schutten, M., Rimmelzwaan, G. F., van Amerongen, G., van Riel, D., Laman, J. D., de Jong, T., van Doornum, G., Lim, W., Ling, A. E., Chan, P. K. S., Tam, J. S., Zambon, M. C., Gopal, R., Drosten, C., van der Werf, S., Escriou, N., Manuguerra, J.-C., ... Osterhaus, A. D. M.

- E. (2003). Newly discovered coronavirus as the primary cause of severe acute respiratory syndrome. *The Lancet*, 362(9380), 263–270. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13967-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13967-0)
- Kummrow, M., Meli, M. L., Haessig, M., Goenczi, E., Poland, A., Pedersen, N. C., Hofmann-Lehmann, R., Lutz, H. (2005). Feline Coronavirus Serotypes 1 and 2: Seroprevalence and Association with Disease in Switzerland. *Clinical and Vaccine Immunology*, 12(10), 1209–1215. <https://doi.org/10.1128/CDLI.12.10.1209-1215.2005>
- Licitra, B., Duhamel, G., Whittaker, G. (2014). Canine Enteric Coronaviruses: Emerging Viral Pathogens with Distinct Recombinant Spike Proteins. *Viruses*, 6(8), 3363–3376. <https://doi.org/10.3390/v6083363>
- 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. <https://doi.org/10.3201/eid1907.121094>
- Litster, A. L., Pogranichniy, R., Lin, T.-L. (2013). Diagnostic utility of a direct immunofluorescence test to detect feline coronavirus antigen in macrophages in effusive feline infectious peritonitis. *The Veterinary Journal*, 198(2), 362–366. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.08.023>
- Longstaff, L., Porter, E., Crossley, V. J., Hayhow, S. E., Helps, C. R., Tasker, S. (2017). Feline coronavirus quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction on effusion samples in cats with and without feline infectious peritonitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19(2), 240–245. <https://doi.org/10.1177/1098612X15606957>
- Marioni-Henry, K., Vite, C. H., Newton, A. L., Van Winkle, T. J. (2004). Prevalence of Diseases of the Spinal Cord of Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(6), 851. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2004\)18<851:PODOTS>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2004)18<851:PODOTS>2.0.CO;2)
- Masters, P. S., and Perlman, S. (2013). Coronaviridae. In D. M. Knipe & P. M. Howley (Eds.), *Fields Virology* (6th ed., pp. 825–858). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Meli, M., Kipar, A., Müller, C., Jenal, K., Gönczi, E., Borel, N., Gunn-Moore, D., Chalmers, S., Lin, F., Reinacher, M., Lutz, H. (2004). High viral loads despite absence of clinical and pathological findings in cats experimentally infected with feline coronavirus (FCoV) type I and in naturally FCoV-infected cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 6(2), 69–81. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2003.08.007>
- Millet, J. K., Whittaker, G. R. (2015). Host cell proteases: Critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus Research*, 202, 120–134. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.11.021>
- Milli, Ü. H., and Hazıroğlu, R. (2001). *Veteriner Patoloji*, 1. Cilt (2. Baskı). Ankara: Tamer Matbaacılık.
- Molenkamp, R., Spaan, W. J. M. (1997). Identification of a Specific Interaction between the Coronavirus Mouse Hepatitis Virus A59 Nucleocapsid Protein and Packaging Signal. *Virology*, 239(1), 78–86. <https://doi.org/10.1006/viro.1997.8867>
- Montali, R. J., Strandberg, J. D. (1972). Extraperitoneal Lesions in Feline Infectious Peritonitis. *Veterinary Pathology*, 9(2), 109–121. <https://doi.org/10.1177/030098587200900204>
- Motokawa, K., Hohdatsu, T., Hashimoto, H., Koyama, H. (1996). Comparison of the Amino Acid Sequence and Phylogenetic Analysis of the Peplomer, Integral Membrane and Nucleocapsid Proteins of Feline, Canine and Porcine Coronaviruses. *Microbiology and Immunology*, 40(6), 425–433. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.1996.tb01089.x>
- Murphy, F. A. (1999). *Veterinary Virology* (3rd ed.). San Diego: Academic Press.
- Myrrha, L. W., Silva, F. M. F., Peternelli, E. F. de O., Junior, A. S., Resende, M., de Almeida, M. R. (2011). The Paradox of Feline Coronavirus Pathogenesis: A Review. *Advances in Virology*, 2011, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2011/109849>
- Narayanan, K., Huang, C., Makino, S. (2008). SARS coronavirus accessory proteins. *Virus Research*, 133(1), 113–121. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.10.009>

- Narayanan, K., Makino, S. (2001). *Characterization of Nucleocapsid-M Protein Interaction in Murine Coronavirus* (pp. 577–582). [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1325-4\\_85](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1325-4_85)
- Negrin, A., Cherubini, G. B., Lamb, C., Benigni, L., Adams, V., Platt, S. (2010). Clinical signs, magnetic resonance imaging findings and outcome in 77 cats with vestibular disease: A retrospective study. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12(4), 291–299. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2009.10.001>
- 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. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2005.tb13044.x>
- Olsen, C. W. (1993). A review of feline infectious peritonitis virus: molecular biology, immunopathogenesis, clinical aspects, and vaccination. *Veterinary Microbiology*, 36(1–2), 1–37. [https://doi.org/10.1016/0378-1135\(93\)90126-R](https://doi.org/10.1016/0378-1135(93)90126-R)
- Oostra, M., de Haan, C. A. M., de Groot, R. J., Rottier, P. J. M. (2006). Glycosylation of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Triple-Spanning Membrane Proteins 3a and M. *Journal of Virology*, 80(5), 2326–2336. <https://doi.org/10.1128/JVI.80.5.2326-2336.2006>
- Opriessnig, T. and Huang, Y. W. (2021). Third update on possible animal sources for human COVID-19. *Xenotransplantation*, 28(1). <https://doi.org/10.1111/xen.12671>
- Paltrinieri, S., Grieco, V., Comazzi, S., Parodi, M. C. (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. <https://doi.org/10.1053/jfms.2001.0126>
- Paltrinieri, Saverio, Parodi, M. C., Cammarata, G. (1999). In Vivo Diagnosis of Feline Infectious Peritonitis by Comparison of Protein Content, Cytology, and Direct Immunofluorescence Test on Peritoneal and Pleural Effusions. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 11(4), 358–361. <https://doi.org/10.1177/104063879901100411>
- Pedersen, N., Liu, H., Dodd, K., Pesavento, P. (2009). Significance of Coronavirus Mutants in Feces and Diseased Tissues of Cats Suffering from Feline Infectious Peritonitis. *Viruses*, 1(2), 166–184. <https://doi.org/10.3390/v1020166>
- Pedersen, N C, Boyle, J. F., Floyd, K. (1981). Infection studies in kittens, using feline infectious peritonitis virus propagated in cell culture. *American Journal of Veterinary Research*, 42(3), 363–367. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6267959>
- 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6267960>
- Pedersen, N C, Ward, J., Mengeling, W. L. (1978). Antigenic relationship of the feline infectious peritonitis virus to coronaviruses of other species. *Archives of Virology*, 58(1), 45–53. <https://doi.org/10.1007/BF01315534>
- Pedersen, Niels C. (2009). A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963–2008. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(4), 225–258.
- Pedersen, Niels C. (2014). An update on feline infectious peritonitis: Diagnostics and therapeutics. *The Veterinary Journal*, 201(2), 133–141. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.04.016>
- Pedersen, Niels C, Allen, C. E., Lyons, L. A. (2008). Pathogenesis of feline enteric coronavirus infection. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 10(6), 529–541. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2008.02.006>
- Pedersen, Niels C, Eckstrand, C., Liu, H., Leutenegger, C., Murphy, B. (2015). Levels of feline infectious peritonitis virus in blood, effusions, and various tissues and the role of lymphopenia in disease outcome following experimental infection. *Veterinary Microbiology*, 175(2–4), 157–166. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2014.10.025>

- Pedersen, Niels C, Liu, H., Durden, M., Lyons, L. A. (2016). Natural resistance to experimental feline infectious peritonitis virus infection is decreased rather than increased by positive genetic selection. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 171, 17–20. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2016.01.002>
- Pedersen, Niels C, Liu, H., Scarlett, J., Leutenegger, C. M., Golovko, L., Kennedy, H., Kamal, F. M. (2012). Feline infectious peritonitis: Role of the feline coronavirus 3c gene in intestinal tropism and pathogenicity based upon isolates from resident and adopted shelter cats. *Virus Research*, 165(1), 17–28. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2011.12.020>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2005.04.003>
- 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. <https://doi.org/10.1186/1297-9716-45-49>
- Pratelli, A., Yesilbag, K., Siniscalchi, M., Yalçm, E., Yılmaz, Z. (2009). Prevalence of feline coronavirus antibodies in cats in Bursa province, Turkey, by an enzyme-linked immunosorbent assay. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(10), 881–884. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2009.02.008>
- 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. <https://doi.org/10.1177/1098612X15586209>
- 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. <https://doi.org/10.2460/javma.2001.218.1111>
- Rottier, P. J. M., 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. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.22.14122-14130.2005>
- Scott, F. W. (1999). *Evaluation of Risks and Benefits Associated with Vaccination against Coronavirus Infections in Cats* (pp. 347–358). [https://doi.org/10.1016/S0065-3519\(99\)80026-3](https://doi.org/10.1016/S0065-3519(99)80026-3)
- Sharun, K., Tiwari, R., Natesan, S., Dhama, K. (2021). SARS-CoV-2 infection in farmed minks, associated zoonotic concerns, and importance of the One Health approach during the ongoing COVID-19 pandemic. *Veterinary Quarterly*, 41(1), 50–60. <https://doi.org/10.1080/01652176.2020.1867776>
- Shiba, N., Maeda, K., Kato, H., Mochizuki, M., Iwata, H. (2007). Differentiation of feline coronavirus type I and II infections by virus neutralization test. *Veterinary Microbiology*, 124(3–4), 348–352. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2007.04.031>
- Simons, F. A., Vennema, H., Rofina, J. E., Pol, J. M., Horzinek, M. C., Rottier, P. J. M., Egberink, H. F. (2005). A mRNA PCR for the diagnosis of feline infectious peritonitis. *Journal of Virological Methods*, 124(1–2), 111–116. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2004.11.012>
- Slauson, D. O., Finn, J. P. (1972). Meningoencephalitis and panophthalmitis in feline infectious peritonitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 160(5), 729–734. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5010614>
- Sparkes, A., Gruffydd-Jones, T., Harbour, D. (1991). Feline infectious peritonitis: a review of clinicopathological changes in 65 cases, and a critical assessment of their diagnostic value. *Veterinary Record*, 129(10), 209–212. <https://doi.org/10.1136/vr.129.10.209>
- Stoddart, C. A., Scott, F. W. (1989). Intrinsic resistance of feline peritoneal macrophages to coronavirus

infection correlates with in vivo virulence. *Journal of Virology*, 63(1), 436–440. <https://doi.org/10.1128/jvi.63.1.436-440.1989>

Stranieri, A., Scavone, D., Paltrinieri, S., Giordano, A., Bonsembiante, F., Ferro, S., Gelain, M. E., Meazzi, S., Lauzi, S. (2020). Concordance between Histology, Immunohistochemistry, and RT-PCR in the Diagnosis of Feline Infectious Peritonitis. *Pathogens*, 9(10), 852. <https://doi.org/10.3390/pathogens9100852>

Sturman, L. S., Holmes, K. V., Behnke, J. (1980). Isolation of coronavirus envelope glycoproteins and interaction with the viral nucleocapsid. *Journal of Virology*, 33(1), 449–462. <https://doi.org/10.1128/JVI.33.1.449-462.1980>

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. <https://doi.org/10.1007/s00705-009-0371-3>

Takano, T., Ohyama, T., Kokumoto, A., Satoh, R., Hohdatsu, T. (2011). Vascular endothelial growth factor (VEGF), produced by feline infectious peritonitis (FIP) virus-infected monocytes and macrophages, induces vascular permeability and effusion in cats with FIP. *Virus Research*, 158(1–2), 161–168. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2011.03.027>

Tanaka, Y., Sato, Y., Osawa, S., Inoue, M., Tanaka, S., Sasaki, T. (2012). Suppression of feline coronavirus replication in vitro by cyclosporin A. *Veterinary Research*, 43(1), 41. <https://doi.org/10.1186/1297-9716-43-41>

Tasker, S. (2018). Diagnosis of feline infectious peritonitis: Update on evidence supporting available tests. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 20(3), 228–243. <https://doi.org/10.1177/1098612X18758592>

Tekelioglu, B. K., Berriatua, E., Turan, N., Helps, C. R., Kocak, M., Yilmaz, H. (2015). A retrospective clinical and epidemiological study on feline coronavirus (FCoV) in cats in Istanbul, Turkey. *Preventive Veterinary Medicine*, 119(1–2), 41–47. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2015.01.017>

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. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2007.06.004>

Tresnan, D. B., Levis, R., Holmes, K. V. (1996). Feline aminopeptidase N serves as a receptor for feline, canine, porcine, and human coronaviruses in serogroup I. *Journal of Virology*, 70(12), 8669–8674. <https://doi.org/10.1128/jvi.70.12.8669-8674.1996>

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. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2010.09.014>

Uzal, F. A., Plattner, B. L., Hostetter, J. M. (2016). Alimentary System. In *Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals: Volume 2* (pp. 1–257.e2). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-5318-4.00007-3>

Vennema, H., Poland, A., Foley, J., Pedersen, N. C. (1998). Feline Infectious Peritonitis Viruses Arise by Mutation from Endemic Feline Enteric Coronaviruses. *Virology*, 243(1), 150–157. <https://doi.org/10.1006/viro.1998.9045>

Vignuzzi, M., Stone, J. K., Arnold, J. J., Cameron, C. E., Andino, R. (2006). Quasispecies diversity determines pathogenesis through cooperative interactions in a viral population. *Nature*, 439(7074), 344–348. <https://doi.org/10.1038/nature04388>

Vogel, L., Van der Lubben, M., Te Lintelo, E. G., Bekker, C. P. J., Geerts, T., Schuijff, L. S., Grinwis, G. C. M., Egberink, H. F., Rottier, P. J. M. (2010). Pathogenic characteristics of persistent feline enteric coronavirus infection in cats. *Veterinary Research*, 41(5), 71. <https://doi.org/10.1051/vetres/2010043>

- Ward, B. C., Pederson, N. (1969). Infectious peritonitis in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 154(1), 26–35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4178159>
- Ward, J. M. (1970). Morphogenesis of a virus in cats with experimental feline infectious peritonitis. *Virology*, 41(1), 191–194. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(70\)90070-X](https://doi.org/10.1016/0042-6822(70)90070-X)
- Weis, R. C. (1998). The Merck Veterinary Manual. In S. E. Aiello (Ed.), *Feline infectious peritonitis and pleuritis* (8th ed., pp. 551–555). Philadelphia: Merck&Co. Inc
- Weiss, R. C., Scott, F. W. (1981). Antibody-mediated enhancement of disease in feline infectious peritonitis: Comparisons with dengue hemorrhagic fever. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 4(2), 175–189. [https://doi.org/10.1016/0147-9571\(81\)90003-5](https://doi.org/10.1016/0147-9571(81)90003-5)
- White, J. M., Delos, S. E., Brecher, M., Schornberg, K. (2008). Structures and Mechanisms of Viral Membrane Fusion Proteins: Multiple Variations on a Common Theme. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 43(3), 189–219. <https://doi.org/10.1080/10409230802058320>
- WHO (2021, August 31). Weekly epidemiological update on COVID-19 - 31 August 2021. World Health Organisation. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---31-august-2021>
- Wolfe, L. G., Griesemer, R. A. (1966). Feline Infectious Peritonitis. *Pathologia Veterinaria*, 3(3), 255–270. <https://doi.org/10.1177/030098586600300309>
- Woo, P. C. Y., Lau, S. K. P., Huang, Y., Yuen, K. Y. (2009). Coronavirus Diversity, Phylogeny and Interspecies Jumping. *Experimental Biology and Medicine*, 234(10), 1117–1127. <https://doi.org/10.3181/0903-MR-94>
- 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(6), 405–412. <https://doi.org/10.1177/1098612X12441875>
- Yin, Y., Li, T., Wang, C., Liu, X., Ouyang, H., Ji, W., Liu, J., Liao, X., 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), 1–9.
- Zhou, P., Yang, X.-L., Wang, X.-G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H.-R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C. L., Chen, H. D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R. D., Liu, M. Q., Chen, Y., Shen, X. R., Wang, X., ... Shi, Z.-L. (2020). Addendum: A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 588(7836), E6–E6. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2951-z>
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., Tan, W. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
- 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. <https://doi.org/10.1177/0300985817728557>
- Zook, B. C., King, N. W., Robison, R. L., McCombs, H. L. (1968). Ultrastructural Evidence for the Viral Etiology of Feline Infectious Peritonitis. *Pathologia Veterinaria*, 5(1), 91–95. <https://doi.org/10.1177/030098586800500112>


## ÖZGEÇMİŞ

<b>Kişisel Bilgiler</b>	
<b>Adı Soyadı</b>	Muhammed Yusuf KURBAN
<b>Eğitim</b>	
<b>Lise</b>	Balıkesir Bahçelievler Lisesi (2009)
<b>Lisans</b>	Konya Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi (2010-2016)
<b>Yüksek Lisans</b>	-
<b>Doktora</b>	-
<b>Yabancı Dil Bilgisi</b>	
<b>İngilizce</b>	-
<b>Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar</b>	
<b>Kuruluş Adı</b>	-



## EKLER

### EK-1. Etik Kurulu Onay Formu



**T.C.**  
**BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ**  
**HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU**  
**Çağış Yerleşkesi, (Bigadiç yolu üzeri 17. km) 10145, BALIKESİR-TÜRKİYE**  
**ARAŞTIRMA BAŞVURUSU DEĞERLENDİRME FORMU**

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	ARAŞTIRMANIN ADI	"Kedilerin Enfeksiyöz Perionitisinin Patolojik, Sitolojik, ve İmmunohistokimyasal Yöntemlerle Araştırılması"		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Prof. Dr. Musa KARAMAN BAÜN Veteriner Fakültesi Patoloji AD.		
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Vet. Hek. Muhammed Yusuf KURBAN Özel Pati Vet. Kliniği		
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Yüksek Lisans		
	ARAŞTIRMANIN SÜRESİ	03/07/2020 – 15/12/2021		
	KULLANILACAK HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI	KEDI - 50 ADET		

<b>DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER</b>	<b>Belge Adı</b>	<b>Tarihi</b>
	HADYEK BAŞVURU FORMU	16/08/2021

<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	<b>Karar No : 2021/7/3</b>	<b>Tarih : 25.08.2021</b>
	Görüşme Sonunda; proje dosyasının Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmeliğin 8.Maddesi, 8. Fıkrası'nın (k) bendi kapsamında HADYEK iznine tabi olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ				
ÜYELER				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyesiği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişki (*)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi EİF AKSÖZ Başkan	Tıbbi-Farmakoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Gülten ERKEN Başkan Yardımcısı	Tıbbi- Fizyoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Ziya İLHAN Üye	Veteriner - Mikrobiyoloji	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Hatice YILDIRIM Üye	Moleküler Biyoloji ve Genetik	Fen Edebiyat Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Muhamrem EROL Üye	Veteriner Cerrahi	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Dr. Öğr. Üyesi Fatih UĞUN Üye	Tıp-Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Hacer ERDEN Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Ev Hanımı	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Mehmet UÇAR Üye	Sivil Üye	Emekli	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Vet. Hek. Mustafa H. YARANOĞLU Üye	Veteriner Hekim	BAUNDEHAM	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	

(\*) Başvurulan Projelerde Proje Sahibi veya Yardımcı Araştırmacıların İhtisarı Yerli Etik Kurul Üyesi veya 1. Derece Akademi Üyesi halinde ilgili üye projeye katılmaya hak kazanmaz.



Eğitimde, bilimde, sanatta çağdaş...



Balıkesir Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanlık Binası  
Çağış Yerleşkesi/BALIKESİR



(0 266) 612 14 62  
sagbilen@balikesir.edu.tr  
<http://www.balikesir.edu.tr>

