

Feline Enfeksiyöz Peritonitis ve COVID-19 Arasındaki Benzerlik ve Farklılıklar: Geleneksel Derleme

Similarities and Differences Between Feline Infectious Peritonitis and COVID-19: Traditional Review

^{id} Mutlu SEVİNÇ^a, ^{id} Mahmut OK^a, ^{id} Merve İDER^a

^aSelçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Konya, Türkiye

ÖZET Koronavirüsler [coronaviruses (CoVs)], insan ve hayvanlarda ciddi hastalıklara ve salgınlara sebep olmaktadır. Günümüzde hâlen etkinliğini sürdüren şiddetli akut solunum sendromu-CoV-2 [severe acute respiratory syndrome-CoV-2 (SARS-CoV-2)], tüm dünyanın yaşam tarzında köklü değişikliklere sebep olmasının yanı sıra sağlık sistemleri ve finansman üzerine de ciddi sonuçlar doğurmuştur. İnsanlarda SARS-CoV-2'nin biyolojisi ve patogenezi ile ilgili son 1 yıldır kapsamlı ve detaylı araştırmalar yapılmakta, hastalığın önlenmesi ve tedavisinde yeni stratejiler geliştirilmeye çalışılmaktadır. CoV'ların 1930'lu yıllardan beri çeşitli hayvan türlerinde respiratorik, gastrointestinal, hepatik, nörolojik ve renal hastalıklara sebep olduğu bilinmektedir. Feline enfeksiyöz peritonitis, patojenik kedi CoV'larının neden olduğu bir hastalıktır. Bu hastalık, granüloamatöz lezyonlar (kuru veya non-effüvizif form) ya da vücut boşluklarında efüzyon oluşumuna sebep olan vaskülitis (ıslak veya efüvizif form) ile karakterizedir. Kedilerin enfeksiyöz peritonitisi, veteriner hekimlik alanında iyi bilinmesine rağmen hekimler için hâlen insanlardaki koronavirüs hastalığı-2019 gibi tedavide zorluk yaratan ve esrarengiz bir hastalık olmasının yanı sıra kedi sahipleri için de üzücü ve kahredici bir tanı olmaya devam etmektedir. Feline enfeksiyöz peritonitisin ortaya çıktığı son 40 yılı aşkın bir süredir patogenezi, teşhisi ve tedavisini geliştirme çabaları için çok sayıda araştırma yapılmış ve yapılmaya da devam etmektedir. Bu derleme, hâlen gizemini koruyan SARS-CoV-2 ve kedi CoV enfeksiyonları arasındaki olası benzerlikler ve farklılıkların ortaya konarak, yapılacak araştırmaların muhtemel tartışma noktalarına katkı sağlaması amacıyla ele alındı.

ABSTRACT Coronaviruses (CoVs) have caused serious diseases and epidemics in humans and animals. Severe acute respiratory syndrome-CoV-2 (SARS-CoV-2), which is still ongoing today, has caused serious changes in the life style of the world, as well as serious consequences on health systems and finances. For the last 1 year, comprehensive and detailed research has been carried out on the biology and pathogenesis of SARS-CoV-2 in humans, and new strategies are tried to be developed for the prevention and treatment of the disease. It has been known that CoVs cause respiratory, gastrointestinal, hepatic, neurological and renal diseases in various animal species since the 1930s. Feline infectious peritonitis is a disease caused by pathogenic feline CoVs. This disease is characterized by granulomatous lesions (dry or non-effusive form) or vasculitis (wet or effusive form) that causes effusion in body cavities. Although feline infectious peritonitis is well known in veterinary medicine, it is still a frustrating and mysterious disease like coronavirus disease-2019 for physicians, and continues to be a sad and overwhelming diagnosis for owners. For more than 40 years, a great deal of research has been done and continues to be done for the pathogenesis, diagnosis and treatment of feline infectious peritonitis in cats. This review is discussed to reveal the possible similarities and differences between SARS-CoV-2 and feline CoV infections, which are still surprising and remain mysterious, and to contribute to possible discussion points for research on human and feline CoVs.

Anahtar Kelimeler: Koronavirüs; feline enfeksiyöz peritonitis; SARS-CoV-2

Keywords: Coronavirus; feline infectious peritonitis; SARS-CoV-2

Koronavirüsler [coronaviruses (CoVs)], insanlarda Orta Doğu solunum sendromu-CoV [Middle East respiratory syndrome-CoV (MERS-CoV)] ve şiddetli akut solunum sendromu-CoV [severe acute respiratory syndrome-CoV (SARS-CoV)] gibi ciddi hastalıklara ve salgınlara sebep

olmuştur. İnsanlarda, 2019 yılında Çin'in Wuhan şehrinde sebebi bilinmeyen pnömöni vakaları görülmüş ve Çin makamları tarafından muhtemelen yarasa kaynaklı olduğu düşünülen yeni bir CoV türü nedensel ajan olarak tanımlanmıştır. Bu yeni tür, Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi tarafından

Correspondence: Mutlu SEVİNÇ

Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Konya, Türkiye

E-mail: msevinc@selcuk.edu.tr



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences.

Received: 15 Mar 2021

Received in revised form: 25 May 2021

Accepted: 24 Jun 2021

Available online: 13 Aug 2021

2146-8850 / Copyright © 2022 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

SARS-CoV-2 olarak tescillenmiştir. SARS-CoV-2, genellikle koronavirüs hastalığı-2019 [coronavirus disease-2019 (COVID-19)] olarak tanınmış ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir.^{1,2} COVID-19 pandemisi, SARS ile karakterizedir.^{1,3} Günümüzde hâlen etkinliğini sürdüren SARS-CoV-2, yaşam tarzımızda köklü değişikliklere sebep olmasının yanı sıra sağlık sistemleri ve finansman üzerine de ciddi sonuçlar doğurmuştur. SARS-CoV-2'nin biyolojisi ve patogenezi ile ilgili son 1 yıldır kapsamlı ve detaylı araştırmalar yapılmakta, hastalığın önlenmesi ve tedavisinde yeni stratejiler geliştirilmeye çalışılmaktadır.^{4,5} CoV'ların 1930'lu yıllardan beri çeşitli hayvan türlerinde (sığır, deve, at, kedi, köpek, domuz, kemirgenler, tavşan, kuş, yaras vb.) respiratorik, gastrointestinal, hepatik, nörolojik ve renal hastalıklara sebep olduğu bilinmektedir.⁶ Ancak kedilerde patojen CoV'un sebep olduğu feline enfeksiyöz peritonitis [feline infectious peritonitis (FIP)] hastalığı, COVID-19 gibi tedavide zorluk yaratan ve esrarengiz olmasının yanı sıra hayvan sahipleri için de üzücü ve kahredici bir tanı olmaya devam etmektedir. FIP'in ortaya çıktığı son 40 yılı aşkın bir süredir patogenezi, teşhisi ve tedavisini geliştirme çabaları için çok sayıda araştırma hâlen devam etmektedir.⁷⁻⁹ Bu derleme, şaşırtıcı olmaya devam eden ve gizemini koruyan SARS-CoV-2 ve feline CoV (FCoV) enfeksiyonları arasındaki olası benzerlikler ve farklılıkların ortaya konarak, bu alanlarda yapılacak araştırmaların muhtemel tartışma noktalarına katkı sağlaması amacıyla ele alındı.

ETİYOLOJİ

CoV'larda rekombinasyon, yaygın bir davranıştır ve doğal rezervuarları dışındaki türleri enfekte edip, yeni varyantlar oluşturabilir. Hayvanlarda sekans analizleri ve filogenetik çalışmalar, yeni CoV türlerini belirleyerek, rekombinasyon olaylarının tanımlanmasına ve yaras CoV'larının domuz, ruminant, kuş veya kemirgenlerdeki CoV'ların ataları olduğunun belirlenmesine izin vermiştir. SARS-CoV-2, beta-CoV cinsine ve SARS ile ilişkili CoV türüne aittir ve diğer türlerin CoV'ları ile arasındaki rekombinasyondan kaynaklandığı düşünülen

tamamen yeni bir virüstür.^{1,10} Yarasalar, SARS-CoV-2'nin en muhtemel rezervuar konakçılarıdır.^{1,11} Bazı pangolin CoV'ları ile SARS-CoV-2 arasında reseptör bağlama bölgeleri [receptor-binding domain (RBD)] bakımından güçlü benzerlikler vardır. Bu nedenle pangolinlerin, SARS-CoV-2'nin insanlara yayılmasında muhtemel rol oynadığı düşünülmektedir.^{10,12} Daha yakın bir zamanda, SARS-CoV-2 ile pangolin sekansları arasında spike RBD'deki benzerliğin, muhtemelen yaklaşık 40 yıl öncesine dayandığı ve eski bir intergenomik introgresyondan kaynaklandığı ortaya konmuştur.^{13,14} Yaras ve pangolin CoV'ları ile insanların SARS-CoV-2 virüsü arasındaki temel RBD kalıntıları ve polibazik bölünme bölgelerinde farklılıklar bildirilmiştir.¹⁴ Bu nedenle SARS-CoV-2'nin orijininin ve ara geçişinin anlaşılmasında çeşitli araştırmalara ihtiyaç vardır. SARS-CoV-2'nin muhtemel rezervuarları ve ara konakçıları belirleme çalışmaları hâlen devam etmektedir.^{1,5,1,13}

Tüm hayvanlar, farklı CoV türlerine sahiptir. FCoV'lar yaygındır, fakat hepsi hayatı tehdit eden FIP hastalığına sebep olmaz. FCoV'lar, alfa-CoV cinsine aittir ve sadece 2 tip FCoV (serotip I ve serotip II) bilinmektedir. Alfa-CoV'ların, muhtemelen yarasalardan orijin aldığı bilinmesine rağmen Tip I FCoV'ların orijini hâlen bilinmemektedir.¹⁵ Tip II FCoV'lar ise FCoV Tip I ve kanin CoV [canine CoV (CCoV)] arasında çift rekombinasyondan kaynaklanmıştır.¹⁶ Bu rekombinasyon, virüsün biyolojisini etkileyen faktörlerden birisi olabilir. Tip II FCoV, Tip I FCoV ile kıyaslandığında, in vitro olarak kolayca çoğalabildiği ve farklı bir hücrel giriş yoluna sahip olduğu zannedilmektedir.¹⁷ Aslında Tip I ve II, sırasıyla geç ve erken endozomlardan sitozola giriyor gibi görünmektedir. Bu 2 serotipin patojeniteleri farklılık göstermemektedir. Ancak doğal FIP vakalarına en yaygın olarak Tip I FCoV'lar sebep olur.^{5,9} FCoV'lar feline enterik CoV (FECV) ve FIP virüsü (FIPV) olmak üzere 2 biyotipe sahiptir. FECV, kedilerin kalabalık olarak bulunduğu yerlerde oldukça yaygın ve bulaşıcıdır. FECV ile enfekte bir kedi, ortamdaki diğer kedilerin tamamına yakınına enfekte eder, ancak asemptomatik veya sadece hafif ishale sebep olabilir.¹⁸

CoV'ların mutasyon riski fazladır, ayrıca bir hücre birden fazla farklı virüs ile enfekte olduğunda, diğer virüslerle rekombinasyona girme kabiliyetinde olan büyük bir RNA genomuna sahiptir. Tip II FCoV'ların, spike glikoprotein geninde Tip I FCoV ile CCoV arasındaki rekombinasyonla oluştuğu düşünülmektedir.^{9,19} Rekombinasyon olayı, yeni FCoV varyantlarının oluşumuna katkıda bulur. Ancak diğer hayvan türlerine göre kedilerdeki viral varyant sayısı çok sınırlıdır.²⁰ Bu durum, FCoV'ların, diğer türlerin CoV'ları ile daha az sıklıkla etkileşime girmeleri veya yabancı kedilerin sosyal/davranışsal özelliklerine bağlı olabilir. Özellikle kediler ve insanlar arasındaki bir arada yaşama isteği nedeniyle muhtemel rekombinasyondan kaçınmak için kedilerin SARS-CoV-2 ile enfekte olması önlenmelidir. SARS-CoV-2'nin insanlardaki yayılımını önlemek için evcil hayvanların evde karantinaya alınması önerilmektedir.²¹ CoV ile enfekte kedilerin prevalansı, sahipleri için bir tehdit gibi görünmemektedir. Ancak farklı ülkelerden SARS-CoV-2 pozitif kedi vakaları bildirilmiştir.²² Çin'in Wuhan kentinde sadece 2 kedide SARS-CoV-2 seropozitif bulunmuştur.¹² ELISA testi ile 102 kedide yapılan bir çalışmada, 15 kedinin virüse uygun RBD'ye sahip olduğu belirlenmiştir.¹⁰ Ayrıca birisi Belçika diğeri de Hong Kong'da olmak üzere 2 kedide polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile SARS-CoV-2 pozitif bulunmuştur.^{23,24} Belçika'daki kedinin dışkı ve kusmuşunda, Hong Kong'daki kedinin de ağız, burun boşluğu ve rektumundan alınan örnekler pozitif çıkmıştır. Her 2 kedinin sahibi de SARS-CoV-2 pozitifdir. Sadece Belçika'daki kedi hafif solunum ve gastrointestinal bulgulara sahipken, Hong Kong'daki diğer kedi asemptomatiktir. ABD'de, 2'sinde hafif solunum semptomları ve 1'inde de ateş, oral lezyonlar ve dilde ülserler olan 3 kedi pozitif bulunmuştur. Ancak bu 3 hasta kediden yalnız 2'sinin sahibi SARS-CoV-2 pozitifdir.²⁵ Ayrıca sahiplerinin SARS-CoV-2 olduğu belirlenen ve solunum sistemi hastalığı semptomları gösteren Kanada'da 3, Fransa'da 2, İsviçre'de 2, Birleşik Krallık'ta 2, İspanya'da 2 ve İtalya'da 1 kedi SARS-CoV-2 pozitif bulunmuştur.²² Almanya'da bir huzurevinde COVID-19 nedeniyle ölen yaşlının kedisinin test sonuçları pozitif çıkmıştır. Ancak aynı huzurevinde bulunan

diğer 2 kedinin test sonuçları negatif belirlenmiştir.²⁶ Yine Yunanistan'da aynı evde yaşayan 3 kediden yalnızca 2'sinde SARS-CoV-2 pozitif bulunmuştur.²² Hollanda'da SARS-CoV-2 ile enfekte olduğu bildirilen bir vizon çiftliğinde 3 kedinin test sonuçları pozitif çıkmıştır.²⁷ Ayrıca New York'ta bir hayvanat bahçesinde, tüm kaplan ve aslanların dışkı örneklerinde viral RNA'ya rastlanmıştır. Bu vakaların yanı sıra Rusya, Arjantin, Brezilya, Şili, Japonya, Letonya, Danimarka ve İsveç'ten de SARS-CoV-2 pozitif kedi vakaları bildirilmiştir.²² Aynı zamanda, 2000'li yılların başında kedilerin SARS-CoV'a karşı olası bir duyarlılığı hakkında rapor yayımlanmıştır. Bu raporda, asemptomatik kedilerde antikorların varlığı bildirilmiştir.²⁸

FCoV'ların, diğer CoV'lar ile rekombinasyon oranı düşüktür. Ancak FCoV RNA'sının bazı bölgelerinde mutasyon riski çok yüksektir. FCoV ile enfekte kedilerin bağırsaklarında yüksek replikasyon oranı, her bir kedide benzer genomlara sahip virüs grubuna "quasispecies" yol açar. Bu yeni varyantlardan bazıları, kedilerin kendilerine özgü bağışıklık tepkileri ile birleştiğinde, FIP'in patogeneğinde anahtar rol oynayabilecek mutasyonlar oluşabilir.²⁹

SARS-CoV-2'de görülen mutasyonlar, virülansı ve bulaşabilirliği etkileyebilir.^{13,30,31} Yüksek frekanslı SARS-CoV-2 genomları, mutasyonlara dayanarak farklı gruplara ayrılmıştır.¹⁹ Danimarka'da ilk defa Ağustos ve Eylül 2020 tarihlerinde, vizon çiftliklerinde çalışan insanlardan vizonlara ve vizonlardan da insanlara bulaşabilen SARS-CoV-2 suşu tespit edilmiştir. Danimarkalı yetkililer bunu "Cluster 5" varyantı olarak adlandırmış ve 12 insanı etkilediğini bildirmişlerdir. Bugüne kadar bu varyant ile ilgili Dünya Hayvan Sağlığı Örgütüne Danimarka, Hollanda, ABD, İspanya, İsveç ve İtalya dâhil toplam 6 ülkedeki vizon çiftliklerinden vakalar bildirilmiştir. Virüsün muhtemel rezervuarı olarak yarasalar düşünülmese de vizon çiftliklerindeki vakalar, virüs kaynağı ve ara konakları hakkında şüpheler uyandırmıştır.³¹ İngiltere, "SARS-CoV-2 VOC 202012/01" olarak adlandırılan bir varyantı Aralık 2020'de DSÖ'ye bildirmiştir. Bu varyant ile ilgili ilk epidemiyolojik, modelleme, filogenetik ve klinik çalışmalar, SARS-CoV-2 VOC 202012/01'in

bulaşabilirliğinin daha fazla olduğunu göstermektedir. Ancak diğer SARS-CoV-2 virüslerine kıyasla hastalığın şiddetinde veya yeniden enfeksiyon oluşturmada herhangi bir farklılık belirlenmemiştir. Daha sonra 31 ülke DSÖ'ye SARS-CoV-2 VOC 202012/01 varyantını rapor etmişlerdir.³² Güney Afrika makamları, Aralık 2020'de hızla yayılan yeni bir SARS-CoV-2 varyantını tespit etmiş ve N501Y.V2 varyantı olarak adlandırıldığını bildirmiştir. Bu varyantın, hastalık oluşturabilmesi için yüksek viral yüke sahip olunması gerektiği ileri sürülmüştür.³¹ Son zamanlarda B.1.1.7 olarak anılan VOC 202012/01 varyantının kedi ve köpeklere bulaşabildiği, solunum sistemi semptomları görülmeksizin, kardiyak anormallikler ve miyokarditis ile ilişkili semptomlara neden olduğu rapor edilmiştir.³³

SARS-CoV-2 suşlarının genetik heterojenitesi kesin değildir ve sadece hipotez boyutunda bilgiler olduğu unutulmamalıdır.³⁴ Bununla birlikte COVID-19 hastalarında farklı virülansa sahip suşların varlığı hipotezini, hafif grip benzeri semptomlardan şiddetli ölümcül pnömoniye kadar değişen semptomlar hakkı gösterebilir.¹¹ Ancak bu hipotezin desteklenmesi için COVID-19 popülasyonlarının genetik çeşitliliği üzerine daha fazla araştırma yapılmalıdır.^{10,12} Kedilerde asemptomatik ve yaygın olan FECV'lerin, daha az yaygın ve neticesi ölümle sonuçlanan FIPV'lere nasıl dönüştüğü hâlen soru işaretidir. Bu dönüşümde virüsün kendisi, konakçının özellikleri ve çevre rol oynayabilir. Kedilerde avirüent "good twin; FECV" FCoV'ların, "evil twin; FIPV" virüent FCoV'a dönüşümü ile ilgili araştırmalar hâlen yoğun şekilde devam etmektedir.⁹

EPİDEMİYOLOJİ

SARS-CoV-2 ve FCoV'lar, kendi popülasyonları içinde bulaşıcıdır ve hızla yayılır. Ancak SARS-CoV-2'nin kedilere bulaşabildiği gösterilmesine rağmen FCoV ile ilgili böyle bir bilgi bulunmamaktadır. CoV'lar, yeni bir popülasyona dâhil olduklarında enfeksiyon farklı epidemiyolojik modeller gösterebilir (Tip II FCoV'larda olduğu gibi). MERS, SARS-CoV ve SARS-CoV-2 gibi CoV enfeksiyonları salgınlara sebep olurken, hCoVs-229E, -NL63, -OC43 ve -HKU1 gibi diğer insan

CoV'ları büyük ölçüde asemptomatik ve daha düşük ölüm oranıyla endemik seyredebilir.³⁵ İnsanlardaki bu 4 CoV suşu, FECV ile benzer görünmektedir.^{6,36} İnsanda bilinen bu CoV'lar, esas olarak solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmasına rağmen SARS-CoV-2 enfeksiyonu multi-organ yetersizliği ile ilişkili olarak kalp, böbrek, beyin, karaciğer ve bağırsak gibi organları etkileyerek farklı klinik semptomlara neden olmaktadır. COVID-19'lu kişilerde gözlemlenen multi-organ hasarı, sitokin fırtınası olarak bilinen aşırı immünolojik cevabın tetiklenmesi ile ilişkilendirilmektedir. Ancak hasarlı organlarda virüsün tespit edildiğinde, organ hasarının virüs tarafından mı yapıldığı yoksa sitokin fırtınası yoluyla mı geliştiği henüz net değildir.⁶

Kedilerde FCoV'lar, endemik bir seyir gösterebilir. FCoV'ların bir suşu tarafından sebep olunan FIP hastalığı, ilk kez 1960'larda ABD'de ortaya çıkmış ve daha sonra muhtemelen diğer ülkelere yayılmıştır. Bu tarihten sonra farklı ülkelerde teşhis edilen FIP vakaları ile ilgili raporlar, 1960'ların sonu ve 1970'lerin başından başlayarak bilimsel dergilerde yayımlanmaya başlamıştır.^{37,38} Sonraki yıllarda, dünya çapında FCoV ile enfekte kediler ve FIP vakaları bildirilmiştir. Çok sayıda kedinin bir arada bulunduğu ortamlarda, PCR-pozitif ya da seropozitiflik oranı genellikle %100'lere yaklaşır. Kedilerin bir arada bulunduğu yerlerde enfeksiyon oranı, kedi sayısı ile orantılı olarak artmaktadır.^{5,39} Bu durum strese atfedilmektedir. Stres, lenfositleri olumsuz etkileyen glikokortikoid üretimini artırır. Glikokortikoid artışı, doğrudan hücre aracılı bağışıklığın azalmasına ve virüs klirensinin engellenmesine sebep olabilir.⁹ FECV'lerde yüksek enfeksiyon oranına rağmen FIP hastalığının sınırlı olması, kısmen intestinal koruyucu bağışıklıkla ilgili olabilir. Kedilerdeki kısmi koruyucu bağışıklık, periyodik olarak enfeksiyonla mücadele edilmesine imkân sağlar. FCoV'un endemik olduğu bölgelerde, kedilerde lokal bağışıklığın azalması reenfeksiyonlara sebep olabilir. FCoV'un endemik olduğu kalabalık ortamlarda, kedilerin çoğu virüs saçmaya devam eder ve enfeksiyon süreklilik kazanır. Kedilerde, yüksek enfeksiyon oranına rağmen kendilerine özgü immünoopatogenezi nedeniyle ölüm oranı düşüktür.²⁹ Ancak ölümcül FIP

hastalığında genetik faktörlerin etkisi kesin olarak bilinmemektedir. FIP'in bazı kedilerde görülmesi, diğerlerinde görülmemesinde kalıtım ve heterozigosite kaybının rolü olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle akraba erkek ve dişilerin çiftleştirilmesinden kaçınılması tavsiye edilir.⁹ COVID-19 ve FIP hastalıklarında, kalıtım ve heterozigosite kaybının rolü daha kapsamlı araştırılmalıdır. Virüsün ortadan kaldırılması olası değildir ve enfeksiyon endemik aşamada tutulabilir. Bu senaryoda, başka salgına sebep olabilecek enfeksiyon odağı riski ve gelecekte virüsün virülansını değiştirebilecek mutasyon riski mevcuttur.

PATOGENEZ

Etiyolojik ve epidemiyolojik olarak FCoV ve SARS-CoV-2 enfeksiyonları, bazı ortak özelliklere sahip olmalarına rağmen patogenezi bazı farklılıklar vardır. Bu farklılıklardan birisi, daha hücrelere giriş aşamasında başlar.⁴⁰ SARS-CoV-2, hücrelere girmek için anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 [angiotensin-converting enzim-2 (ACE-2)] reseptörü olarak bilinen özel hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak bağışıklık sisteminden kaçır. ACE-2; akciğer, arter, kalp, böbrek ve bağırsaklardaki hücrelerin dış yüzeyine (hücre zarı) bağlı bir enzimdir. ACE-2, damar daraltıcı anjiyotensin II hormonunun, anjiyotensine (1-7) hidrolizini hızlandırarak kan basıncının düşmesini sağlar. Ayrıca ACE-2, bazı CoV'ların SARS-CoV-2'de de olduğu gibi hücrelere giriş noktası görevini üstlenir. SARS-CoV-2'nin, ACE-2 reseptörlerine, diğer bir CoV olan SARS-CoV'dan 10 kat daha güçlü tutunabildiği belirlenmiştir. Kedi ve köpeklerde ACE-2 reseptörünün belirlenmesi, bu hayvanlarda SARS-CoV-2 enfeksiyonunun görülebileceğini düşündürmüştür.⁴¹ Bu durum, kedi ve insan ACE-2 reseptörlerinin benzeştiği öngörüsünü doğurmuştur. Ancak FCoV'lar, ACE-2 reseptöründen farklı reseptörleri de bağlar. Tip II FCoV'lar, hücresele reseptör olarak kedi aminopeptidaz N'yi kullanırken; Tip I FCoV'lar tarafından kullanılan reseptör hâlâ bilinmemektedir. Bununla birlikte her 2 FCoV serotipi için hücreye girişte, hücre zarı lektinleri (C-

type lectin dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonintegrin, FDC-SIGN) rol oynar.⁴²

FCoV ve SARS-CoV-2'nin hücresele tropizmi kısmen farklılık gösterir. FIPV'ler, farklı organları etkileyen sistemik bir hastalıkken, SARS-CoV-2 görünüşe göre daha çok akciğerleri etkiler.¹⁹ Bununla birlikte dışkı örneklerindeki RT-PCR sonuçları, SARS-CoV-2 için oral-fekal yolun başka bir enfeksiyon şekli olabileceğini de düşündürmektedir.⁴³ SARS-CoV ve SARS-CoV-2 gastrointestinal tutulum için hücrelere girişte aynı reseptörleri paylaşır. SARS-CoV-2'de akciğer epitel hücreleri yanında gastrointestinal tutulum olması, ileum ve kolondaki enterositlerde ACE-2 reseptörlerinin yüksek oranda eksprese edilmesi ile açıklanabilir. Yakın bir zamanda SARS-CoV-2'nin, in vitro olarak insan enterositlerinde aktif bir şekilde çoğalabildiği de gösterilmiştir.⁴⁴

RNA virüslerinin viral polimerazları, hataya eğilimli olmaları yanında bunu düzeltme yeteneğinden de yoksundur ve doğal şartlarda mutasyon riski büyüktür. Virüsler, replike oldukça mutasyon olasılığı artar. Virüs replikasyonu, kronik enfeksiyonlarda sürekli ve mutasyon için mükemmel bir fırsattır. RNA virüslerden FCoV'ların, kronik persistent enfeksiyonları bilinmektedir. Persistent enfeksiyonlarda, dışkıyla belli aralıklarla virüs atılır ve kalıcı enfeksiyonlar görülür. FCoV enfeksiyonlarının başlangıcı, intestinal epitel hücrelerdir. Ancak mutasyona uğradıklarında, monosit ve makrofajlara girerek çoğalma yeteneği kazanırlar. Virulent ya da "evil twin" FIPV, monosit ve makrofajlarda yüksek miktarda çoğalır. Bu durum, FIPV'nin sistemik olarak yayılmasını sağlar. İlginç bir şekilde FIPV'nin, monosit ve makrofajlarda replikasyon yeteneği artıkça, enterositlerdeki replikasyon yeteneği azalır. Bu durumda, FIPV dışkıda gözlenmez veya nadiren düşük düzeylerde atılabilir. FIPV'nin bu özelliği, panlökopeni ya da *Feline calicivirus* gibi diğer patojenlerin aksine FIP hastalığının düşük yoğunlukta olmasının bir sebebi olabilir.⁹

Tip I ve Tip II FCoV'lar, 2 farklı patotiptir. Bunlardan birisi, bazen hafif gastrointestinal

semptomlara sebep olan enterik tropizimli FECV; diğeri de çoğunlukla makrofajlarda kopyalanarak tüm vücuda yayılabilen FIPV'dir. FIP, granümatöz lezyonlar (kuru veya nonefüzif) ya da vücut boşluklarında efüzyon oluşumuna sebep olan vaskülit (ıslak veya efüzif) ile karakterize sistemik bir hastalıktır. FECV ve FIPV, uzun bir süre ayrı viral türler olarak kabul edilmiştir. Ancak moleküler çalışmalar, aynı virüsün farklı virülansa sahip 2 varyantı olduğunu göstermiştir.²⁹ Buna karşılık farklı virülansın, FECV'lerdeki mutasyonlara bağlı olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte kesin olarak FIP hastalığından sorumlu tek bir mutasyon tespit edilmemiş, ancak farklı virülansın birden fazla gene bağlı olduğu varsayılmaktadır.^{18,39} Virülansın bağımsız olarak FCoV ile ilgili son çalışmalar, spike proteinindeki mutasyonları göstermiş ve sistemik yayılda bir gösterge olarak kabul edilmiştir.⁴⁵

FIP hastalığının patogeneğinde önemli durumlardan ilki avirulent patotipten, virulent patotipe dönüştüren mutasyonken; ikincisi hastaların immün yanıt aktivasyonudur. Humoral (Th2) bağışıklığın aktif olduğu kedilerde, FIP hastalığının seyri daha kötüyken, enfeksiyona daha dirençli olan kediler (bağırsaklarında aylarca FCoV taşıyan ya da rekürrent virüs saçan kediler) daha etkili bir hücre aracılı (cell-mediated; Th1) bağışıklık tepkisine sahiptir.⁵ İn vitro olarak anti-FIPV antikörlerinin, antikora bağımlı güçlendirme [antibody dependent enhancement (ADE)] olarak bilinen bir mekanizmayla makrofajların Fc reseptörleri vasıtasıyla FIPV'lerin hücreye girişini artırdığı gösterilmiştir.⁴⁶ Doğal enfekte kedilerde yapılan ilk araştırmalarda, hastalıktan iyileşen kedilerdeki yüksek antikör titresinin koruyucu bir rolünün olmadığı ve antikör varlığının, FIP riskini artırdığı ileri sürülmüştür.³⁷ Son zamanlarda in vitro çalışmalarla ADE'nin, hastalığın oluşum mekanizmalarındaki rolü doğrulanmıştır. FIPV'ye karşı aşılamanın ve deneysel olarak enfekte edilen kedilerde ADE doğrulanırken, aşılammamış kedilerde ADE doğrulanmamıştır.¹⁷ İlginçtir ki diğeri CoV'lar tarafından da stimüle edilen ADE'nin, SARS-CoV-2 içinde geçerli olduğu ve genellikle enfekte yaşlı hastaların küçük kısmında görülen şiddetli vakalardan sorumlu olduğu düşünülmektedir.⁴⁷

Özellikle bu fenomen, SARS-CoV'a maruz kalmayan, sadece hafif semptomlara neden olan diğeri soğuk algınlığı virüsleri ile karıştırılan, ancak konağın bir antikör yanıtı oluşturmasına izin veren diğeri CoV'lara maruz kalmanın bir sonucu olabilir.⁴⁸ Makrofajların antikora bağlı olarak enfekte olması, aslında hastalığın hafif bulgulardan şiddetli semptomlara doğru ilerlemesinde önemli bir adım olabilir. Bu durum, COVID-19 hastalarındaki düzensiz immün yanıt, T hücre lenfopenisi ve aşırı proinflatuar salınım (sitokin fırtınası) ile açıklanabilir. Ayrıca hastalığın kritik evreye ilerlemesi, humoral bağışıklık antikör tepkisinin başlangıcı ile çakışır. T hücre lenfopenisi ve aşırı proinflatuar salınım, FIP hastalığında da aşırı makrofaj aktivasyonunu gösteren önemli bir durumdur.^{29,49} MERS-CoV ve FCoV'ların aktif olarak monosit ve makrofajları enfekte ettiği gösterilmiştir. Alveolar makrofajlarda ACE-2'nin eksprese edildiği düşünüldüğünde, SARS-CoV-2'nin alveolar makrofajlarda da replike olabileceği daha kapsamlı araştırılmalıdır.^{29,50} Ayrıca SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında aşırı inflamasyon ve sistemik yayılda CD169 makrofajlarının rolü sorgulanmış ve daha fazla araştırılması gerektiği sonucuna varılmıştır.⁵¹ Bu sonuçlara rağmen doğal enfekte FIP'li kedilerde ADE'nin rolü hâlen sorgulanmaktadır. Aynı şekilde SARS-CoV-2 enfeksiyonunda da ADE ile ilgili veriler hâlâ spekülatiftir.⁵

Efüzif FIP'in patogeneğinde, ADE mekanizmasından bağımsız antikörlerin de rolü olduğu ileri sürülmektedir. FIP'te gözlenen efüzyonlar, Tip III hipersensitivite reaksiyonlarının katkısıyla ortaya çıkan vaskülitin bir sonucudur. FCoV ve anti-FCoV antikörleri tarafından oluşturulan immün kompleksler, damar duvarları civarında birikir ve makrofajlarda üretilen sitokin salınımını indükler. Bu sitokinler, dokulara zarar verir ve şiddetli yangıya sebep olarak ciddi doku hasarından sorumlu nötrofillerin salınımına neden olur.^{39,52} Aynı ortamda yaşayan bazı seropozitif kedilerde, immün kompleks hastalığı gelişirken, diğeri seropozitif kedilerde neden gelişmediği hâlen açık değildir. Klinik olarak asemptomatik seropozitif kediler ile FIP'li kedilerin serum ve doku modelleri karşılaştırıldığında, doğal ve spesifik immün yanıtta

yer alan molekül ve hücrelerin farklı olduğu gözlemlenmiştir. Bu yanıtların aktivasyon türüne bakarak, kedilerde FIP hastalığının gelişip gelişmeyeceği öngörülebilir.²⁹ Bazı çalışmalarda, FCoV'un spesifik yapısal protein dizinlerinin, oluşacak bağışıklık tepkisinin türünü etkileyebileceği ileri sürülmüştür. Bu nedenle virüsteki mutasyonların, konakçı-virüs etkileşiminde rol oynayabileceği varsayılabilir.^{17,53}

SARS-CoV-2 vakalarında, immünopatogeneze ilişkin ilk veriler, konakçının immün yanıtının, hastalığa bağlı lezyonlarda doğrudan bir etkisinin olmadığı yönündedir. İlk olarak, SARS-CoV-2'nin ortalama inkübasyon süresi 4 gündür. Bu süre, immün yanıt oluşturan hücrelerin antikor üretimi için gereken süreden çok kısadır.⁵⁴ İkincisi, SARS-CoV-2'den iyileşen hastalardan elde edilen plazmanın (nötralize edici antikor), klinik olarak kritik hastalara verilmesi, yararlı bir destek tedavisi gibi görünmektedir. Bu tedavideki amaç, antikorların hastalığı önlemesinden ziyade, virüse karşı koruyucu etkiye sahip olabileceğinin düşünülmesidir.⁵⁵ Üçüncüsü, SARS-CoV-2 hastalığında interstisyel pnömoni görülür. Böyle hastaların akciğer lezyonlarında sitopatik sinsityal hücreler ve pnömositlerin yanı sıra lenfosit, monosit ve makrofajlardan oluşan mononükleer infiltrat bulunabilir. Sitopatik lezyonlara direkt olarak hücre içerisindeki virüs replikasyonunun sebep olduğu görünmektedir.³ SARS-CoV-2 lezyonlarının aksine FIP lezyonları, tipik olarak immün kompleks vaskülitise özgü fibrinoid nekroz gösteren damarların etrafında aktif makrofajlar ve lenfoplazmositik infiltrat ile karakterizedir.³⁹ Diğer taraftan SARS-CoV-2 hastalarının akciğer lezyonlarının immün boyamasında, damarlar üzerinde minimum viral protein ekspresyonu bildirilmiştir.¹⁰ Bununla birlikte SARS-CoV-2'ye bağlı lezyonların oluşumunda, bağışıklık sisteminin rolü hâlâ belirsizdir. Bu bakımdan, viral antijenlerin akciğer dışındaki dokularda olası dağılımlarına da odaklanılmalıdır. Spesifik olarak çocuklarda SARS-CoV-2'nin yıkıcı neticesi olan multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C) nadiren görülmesine rağmen primer olarak kalp ve kan damarlarını hedefleyen, aşırı proinflamatuvar sitokin ekspresyonu ve otoantikor üretimi ile

Kawasaki hastalığına benzerdir. COVID-19 hastalığından iyileşen erişkinlerde, birkaç ay sonra yüksek ateş, hipotansiyon, hâlsizlik ve ishalle karakterize MIS-A sendromunun görülebileceği bildirilmektedir.⁵⁶

SARS-CoV-2 ve FIP hastalığında, bazı patojenik farklılıklara rağmen şiddetli akut sistemik inflamatuvar reaksiyon sendromu (SIRS) yaygındır. Bilindiği üzere kediler, FCoV'ları yıllarca klinik semptom göstermeden taşıyabilir. Ancak FIP hastalığı geliştiğinde, immün cevap aktivasyonu hızlıdır. Hızlı immün cevap aktivasyonu, şiddetli klinik ve laboratuvar değişikliklerinden sorumlu aşırı proinflamatuvar sitokinlerin üretimine "sitokin fırtınasına" yol açar. Sitokin fırtınası, COVID-19'lu kritik hastalarda yüksek ölüm oranından sorumlu çoklu organ yetersizliğine neden olabilir. Bu hipotez, özellikle tümör nekrozis faktör- α blokerleri gibi antisitokin ilaçların kullanılması ve immünoterapinin umut verici sonuçlarıyla desteklenmektedir.⁵⁷ Bu tip tedaviler, FIP'li kedilerde, maliyet ya da kedilere ruhsatlı ilaçların bulunmaması nedeniyle şimdiye kadar araştırılmamıştır. Bununla birlikte kedilerin klinik olarak steroid antiinflamatuvar ilaçlara iyi yanıt vermesi, şiddetli yangısal cevabın baskılanması ile geçici olarak klinik durumu iyileştirebileceği hipotezini destekler.⁵⁸ Bu tedavi, FIP'li kedilerin kendilerine özgü immünopatogenik mekanizmasından dolayı tamamen düzelme sağlayan bir tedavi değildir. Ancak COVID-19 hastalarında antiviral immün reaksiyonları aktive etmek ya da antiviral ilaçların etkinliğini artırmak için umut verici bir seçenek olabilir.⁵

KLİNİK GÖRÜNÜM VE TEŞHİS

FCoV'lar, nonspesifik laboratuvar anormallikleri yanında hafif gastrointestinal bulgulardan, şiddetli ve ölümcül sistemik bir hastalığa (FIP) sebep olabilir. FIP hastalığı, çeşitli kaynaklara göre değişmekle birlikte 2 yaşın altında ve genellikle 1 yaşından küçüklerde görülür.^{5,9} FECV'lerin mutasyonu ile FIPV'ye dönüşen ölümcül sistemik hastalık FIP, kendisine özgü bağışıklık tepkisine sahiptir. FIP hastalığı, ıslak veya kuru formlarda birbiriyle örtüşebilen 2 ana klinik görünümle karakterizedir. FIP'in efüzif ya da ıslak formu, vücut boşluklarında

proteinden zengin fibrinöz sıvıların birikmesi ile karakterizedir. Bu durumda, şiddetli ve akut hipovolemi semptomları veya etkilenen organ bozuklukları (dispne ya da peristaltizmin azalması gibi) ile ilgili bulgular görülür. Hastalığın kuru formunun klinik görünümü ise granümatöz lezyonların olduğu yere bağlıdır. Bu lezyonlar, özellikle böbreklerde fonksiyon bozukluğuyla uyumlu klinik ve laboratuvar bulgularına yol açabilir. Ancak böbrek dışında granümatöz lezyonlar, göz, santral sinir sistemi, karaciğer, akciğer, bağırsak gibi diğer organlarda da görülebilir.³⁹ Her 2 klinik formda ateş, depresyon, asteni ve zayıflama gibi SIRS'a bağlı sistemik bulguların yanı sıra anemi, lenfopeni, artmış serum globülin konsantrasyonu ve akut faz proteinleri gibi laboratuvar değişiklikleri yaygın olarak görülür.^{58,59} Diğer taraftan, COVID-19'un en sık karşılaşılan klinik görünümü, inatçı ateş, şiddetli kas ağrıları ve interstisyel pnömoni ile ilişkili şiddetli akut solunum güçlüğüdür. Bunun yanında nörolojik ve hepatik semptomlar ile gastrointestinal tutulumu gösteren bulgular da tanımlanmıştır.⁶⁰ Bazı COVID-19 hastalarında, genellikle solunum bulguları başlamadan önce gastrointestinal semptomlar bildirilmiştir.⁶¹

CoV'ların farklı biyolojisi ve patogenezi, hastalığa teşhis yaklaşımlarını da etkilemektedir. Özellikle FIP'in immünopatogenezi, hastalığın doğru teşhis edilme olasılığını etkiler. Bu nedenle kedilerde FIP hastalığının muhtemel teşhisi, çeşitli klinik testlerle birlikte eşkal, anamnez ve klinik semptomların kombine olarak değerlendirilmesi ile konur. Ancak kesin teşhisi, çoğunlukla postmortem olarak etkilenen dokuların immünohistokimyasal boyanması ile yapılır.⁹ FIP hastalığının terminal aşamasında lenfopeni ile birlikte nonspesifik lökositozis ve normositik normokromik anemi belirlenir. Teşhiste, immünofenotipleme için flow-sitometri de yardımcı olabilir. FIP'li hastalar için spesifik olmasa da total lenfosit sayısı normal belirlenmesine rağmen seçici olarak T lenfositler düşüktür. Pedersen ve ark., lenfopeninin görüldüğü FIP vakalarında, hastalığın ilerlediğinin düşünülmesi gerektiğini bildirmişlerdir.⁷ Ancak lenfositler üzerindeki bu etki, virüsün lenfositlerde replike olmaması nedeniyle kafa karıştırıcıdır. Virüsün,

önemli sitokin üreticileri olan monosit ve makrofajlar üzerindeki etkisinin, lenfosit apoptozuna yol açabileceği düşünülmektedir. Lenfosit apoptozuna, spesifik olarak tümör nekrozis faktör- α salgılanması sebep olur.^{7,17} FIP'li hastalarda genellikle etkilenen organ veya organlara bağlı biyokimyasal değişiklikler gözlenir. Serum biyokimyasında genellikle yükselmiş total protein konsantrasyonu ve hemen hemen daima γ -globulin artışı yansıtan, azalmış albumin globulin (A:G) oranı belirlenir. FIP'li kedilerin çoğunda bilirubinemi ve bilirubinüri görülür. Serum biyokimyasındaki bu değişikliklerin hiçbiri, hastalık için patognomonik değildir. Hastalığın teşhisinde, efüzyon sıvısının analizi ziyadesiyle yardımcı olabilir. FIP vakalarında efüzyon sıvısı tipik olarak hücre (<5,000 nükleuslu hücre/mL), protein (>3,5 g/dL) ve fibrinden zengin nonseptik eksudat olup, dansitesi 1,017-1,047 arasında değişmektedir.⁵⁸ Efüzif FIP'li kedilerde efüzyon sıvısının, kuru FIP'li kedilerde ise (özellikle nörolojik veya oküler bulgu gösteren) serebrospinal sıvılarının qRT-PCR analizlerinin FIP tanısı için güvenilir ve spesifiktir.^{38,62} Son araştırmalarda haptoglobin, serum amiloid A ve α -1 asit glikoprotein gibi akut faz proteinlerinde yükselme belirlenmiştir. Efüzyonlu ve efüzyonsuz FIP'li kedilerin ayırt edilmesinde en iyi akut faz proteini, α -1 asit glikoproteindir. FIP'in teşhisinde 1,550 μ g/mL cut-off değeri, %93 spesifite ve hassasiyete sahiptir. Bununla birlikte efüzif formun teşhisi, genellikle nonspesifik bulgu ve kan parametrelerine sahip nonefüzif form kadar zor değildir. Abdominal ve plevral boşluktaki az miktarda sıvının belirlenmesi ve alınması amacıyla ultrasonografik muayene yapılabilir.^{9,58,59}

FCoV'lara özgü spesifik testler, virüs spesifik antikor testi ve antijenik ya da genetik olarak FCoV enfeksiyonunun saptanmasıdır. FCoV spesifik antikor tayininde, seroloji sınırlı bir değer ifade eder. Hastada antikor varlığını, sadece FCoV'a maruz kaldığını gösterir. FIP teşhisinde, teşhis laboratuvarları arasında da farklılıklar vardır. Çünkü her laboratuvarın kullandığı eşik değerler ve testlerde kullandıkları virüs suşu sonuçları etkiler. Yüksek antikor titresi, FIP ile uyumlu olmasına rağmen FCoV ile enfekte asemptomatik kedilerde de görülür. Ancak bazı FIP'li kedilerde düşük ya da negatif

FCoV antikor titreleri de belirlenebilir. Hiçbir moleküler veya serolojik test, virülent (FIPV) ve avirüent (FECV) FCoV suşlarını ayırt edemez. Bu nedenle gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) veya seroloji, enfeksiyonu belirlemesine rağmen hastalığı doğrulamaz. RT-PCR pozitif ya da seropozitif kedilerde, FIP hastalığına benzer bulgular gösteren diğer hastalıklar nedeniyle hatalı teşhis yaygındır. Diğer taraftan FIP hastası olmasına rağmen dokularda gelişen bağışıklık kompleksi nedeniyle RT-PCR negatif veya seronegatif hâle dönüşebilir. Nihayetinde klinik veya klinik-patolojik değişiklikler, büyük ölçüde FIP'i düşündürmesine rağmen sadece efüzyon veya lezyonlarda virüsün saptanması hastalığı doğrular. Tüm bu olumsuzluklar, SARS-CoV-2 hastalarında da görülebilir. Asemptomatik SARS-CoV-2 pozitif hastalar sıklıkla belirlenir. Ancak SARS-CoV-2'nin kesin tanısı, hastalıkla uyumlu klinik bulgular (ateş, yorgunluk), göğüs görüntü bulguları (tomografi) ve laboratuvar bulguları (lenfopeni, akut faz proteinlerinde artış) ile birlikte alınan sürüntü örneklerinin pozitif (RT-PCR) olmasıyla konur.⁵ Standart test yöntemi (RT-PCR), kişiden alınacak nazofaringeal, orofaringeal sürüntüler, nazofaringeal/trakeal aspiratlar, bronkoalveoler lavaj ve balgam gibi solunum yollarından alınan örneklerle gerçekleştirilmektedir.⁶³

YÖNETİM VE KORUNMA

Kedilerde şu ana kadar sadece bir anti-FIP/anti-FCoV aşısı geliştirilmiştir. Ancak yalnızca birkaç ülkede mevcuttur. Bu aşı, maternal antikorların azalmasından birkaç hafta sonra yani 16 haftalık ya da daha büyük yavru kedilere uygulanmalıdır.¹⁸ Ancak aşı uygulamasının aşırı antikor üretimini uyarmasına bağlı ADE mekanizması vasıtasıyla hastalığı önlemek yerine tetikleyebileceği tartışılmaktadır.⁶³ Bu nedenle FIP'e karşı Dünya Küçük Hayvan Veterinerler Birliği aşığı tavsiye etmemektedir.⁶⁴

Hâlen SARS-CoV-2 enfeksiyonunun önlenmesine yönelik aşı geliştirme çabaları devam etmektedir ve çok sayıda (yaklaşık 200) aşı aday farklı deneme aşamasında olup, bunlardan bazıları acil kullanım izni ile çeşitli ülkelerdeki vatandaşlara uygulanmaya başlanmıştır. Faz 1-3. aşamada olan

50'nin üzerinde aşı geliştirme çalışmaları hâlâ devam etmektedir. Aşı geliştirme ile ilgili güncellemeler, "<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/3/covid-19-vaccine-tracker>" adresinden takip edilebilir (Erişim tarihi: 10.2.2021).

FCoV'lara göre SARS-CoV-2 suşlarının genetik çeşitliliği hakkındaki bilgiler yetersizdir ve bu nedenle humoral immün tepkinin kısmen rol oynadığı düşünülmektedir. Belirli bir aşılama rejiminin insan ve hayvanlardaki CoV'ların farklı immünolojik tepkilerinden dolayı uzun vadeli koruma sağlayıp sağlamayacağı değerlendirilmelidir. Ancak CoV'larda aşılama, umut verici bir koruyucu araç olabilir.⁶⁵ Tespit edilen SARS-CoV-2 mutasyonlarının virüs nötralizasyonunda azalmaya neden olabileceği ve bunun da potansiyel olarak aşılama veya doğal enfeksiyona bağlı bağışıklık süresinde azalmaya sebep olabileceği endişeleri vardır. SARS-CoV-2 mutasyonlarının, virüs nötralizasyonunu nasıl etkilediğini belirlemeye yönelik çalışmalar hâlâ devam etmektedir.³¹

İnsanların bazı viral hastalıklarında henüz etkili bir aşılama olmaması durumunda, dünya çapında benimsenen başlıca önleyici tedbirler; karantina, sokağa çıkma kısıtlaması, hijyen, maske ve sosyal mesafe kurallarıdır. Pandemi boyutundaki hastalıklar, sosyal hayatımızı derinden etkilemesi ve küresel ekonomi üzerinde büyük bir etkiye sahip olmasına rağmen COVID-19 pandemisi ile birlikte böyle tedbirlerin dünya çapında uygulanması hem enfeksiyon hem de ölüm oranını büyük ölçüde azaltmıştır. Kedilerde de böyle bir yaklaşım zaten önerilmektedir. Yıllardır semptomatik ya da asemptomatik kedilerin, dışıklarında tekrarlanan revers transkripsiyon PCR test sonuçları negatif belirlenene kadar izolasyon tavsiye edilmektedir.⁶² Bunun yanında seropozitif ya da PCR-pozitif dışı kedilerden doğan yavruların süttten erken kesilmesi de önerilmektedir. Her ne kadar bu yaklaşım, tek bir kedinin kaldığı ortamlarda, enfeksiyonun kontrol altına alınmasında başarılı olsa da bu kurallara, tüm kedi sahiplerinin uyup uymadıkları tartışmalıdır. Kedi sahipleri ya da barınak yöneticileri, genellikle böyle stratejileri uygulamada isteksizdir. Gerçekten de karantinadan çıkmış kedilerin, hemen ortak faaliyetlere (çiftleştirme, kedi gösterileri) katılımı, kaçınılmaz

olarak yeniden enfeksiyon riski doğurmaktadır. Böyle olumsuzluklar, kedilerde FCoV veya FIP hastalığını kontrol altına alma çabalarını neredeyse imkânsız hâle getirmektedir.

TEDAVİ

FIP hastası kediler, hastalığın şiddetine ve konakçı faktörlerine bağlı olarak haftalar ya da aylarca hayatta kalabilir. Bu hastalık, son zamanlara kadar başarılı bir tedavisinin olmaması nedeniyle ölümcül olarak kabul edilmekteydi. Ancak son zamanlarda FIP hastalığının tedavisi ile ilgili ümit verici sonuçlar alınmakta ve etkili tedaviler geliştirilmeye çalışılmaktadır. FIP tedavisinde, FCoV'lara karşı immün yanıtın modifikasyonu ve FCoV replikasyonunun direkt inhibisyonu şeklinde 2 yaklaşım vardır. FIP, immün aracılı bir hastalık olduğu için uzun süredir humoral bağışıklık da dâhil immün cevabı baskılamak için kortikosteroid kullanımı, tek seçenek olmuştur. Hastalarda kortikosteroid kullanımı, hafif rahatlama sağlaması dışında neticeyi etkilemez. Kortikosteroidler, lezyonun anterior üveit gibi tek bir doku ile sınırlı olduğu durumlarda yararlı olabilir.⁹ Yıllardır FIP'li kedilere sadece yaşam kalitesini artırmaya yönelik destekleyici ve antiinflamatuvar tedavi uygulanmıştır. Ancak ne enfeksiyon temizlenmiş ne de hastalığın immünopatogenezinde düzelleme sağlanabilmiştir.³⁸ Aslında bu durum, COVID-19 hastalarının yoğun bakım ünitelerindeki hastalığı kontrol altına almaya yönelik çabalarıyla örtüşmektedir.⁶⁶ Hastalığın tedavi çabası, akut respiratorik distressin yönetimi ve yangısal reaksiyonların modülasyonuna dayanır.⁵

FIP'li kedilerde hücre-aracılı bağışıklığın uyarılması uzun zamandır öne sürülen ve hâlâ en çok kullanılan terapötik yaklaşımlardan birisidir. Bu amaçla antiviral özelliklere sahip interferon- α veya kedi rekombinant- ω (omega) kullanılmaktadır. Bu tedavilerin etkinliği, poliprenil immünoestimülant oldukları için tartışmalıdır.^{58,67} Veteriner hekimlikte, poliprenil immünoestimülanlar, ABD Tarım Bakanlığınca 8 haftalıktan büyük kedi yavrularında herpesvirüs semptomlarının şiddetini azaltmaya yönelik tavsiye edilen lisanslı biyolojik ajanlardır. Bu ilaçlar, hücresel bağışıklığın baskılanması gereken

hastalıklarda faydalı olabilmektedir.⁸ Poliprenil immünoestimülanlar FIP'in kuru formunda hayatta kalma süresini uzatmasına rağmen ıslak formun tedavisinde yetersiz kalmıştır.^{58,67} COVID-19 hastaları için antiviral aktivitesinden dolayı interferon kullanımı değerlendirilmiş ve diğer antiviral ajanlar (ribavirin gibi) ile birlikte kullanımına ilişkin denemeler hâlen devam etmektedir.⁶⁸

Son birkaç yılda FIP'li kedilerin tedavi yaklaşımlarında, önemli değişiklikler meydana gelmiştir. Peptidomimetik GC-376 (GC) ve nükleozit analogu GS-441524 (GS) gibi FCoV replikasyonunu farklı şekillerde inhibe edebilen moleküller mevcut hâle gelmiştir. Bu preparatlar, doğal deneysel ve in vitro FIP vakalarında test edilmiştir.⁶⁹⁻⁷¹ Daha spesifik olarak GC-376 ile tedaviye alınan FIP vakalarının %35'inde hastalığın hafiflemesine ve bazı klinik görünümlere karşı daha etkili bulunmuştur.⁷⁰ Remisyon oranı, 18 haftalıktan küçük efüzif FIP'li veya bir mezenterik lenf düğümü ile sınırlı kuru FIP'li kedilerde daha yüksekken, kuru, kuru-ıslak veya oküler semptomlar gösteren 18 haftadan büyük kedilerde daha sınırlı kalmıştır.⁷⁰ Diğer taraftan enfekte kedilerde GS-441524 kullanımı, büyük ölçüde viral yükü azaltmış ve klinik semptomlar büyük çoğunlukta (%96,1), bir ya da daha fazla tedavi siklusundan sonra hafiflemiştir. Birçok ülkede kedilerin tedavisi amacıyla lisanslı olmamasına rağmen GS-441524 kullanımı, ilacı satın alabilen kedi sahipleri ve üreticiler tarafından yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (Letter from Dr. Pedersen, <https://sockfip.org/>). Bu ilaçlar, şu anda ticari olarak mevcut değildir ve karaborsadan yasa dışı olarak temin edilebilmektedir. Bu ilaçların etkinliği ile ilgili çalışmaları yapan Dr. Neils Pedersen'e göre büyük ölçüde Çin'deki bazı firmalar, bu ilaçları çaresiz FIP hastası kedi sahiplerine satmak için üretmektedir. Bu tür ilaçların pazarlanma ve kullanımları, teknik olarak etik olmamasına rağmen hasta sahiplerinin tedarik etmesi durumunda FIP'li kedilerde kullanılmaktadır. Şu anda bu ürünlerin araştırma amacı dışında kullanımı tavsiye edilmemektedir.⁹ Daha önceden GS-441524'ün etkinliği Ebola ve Nipah virüs enfeksiyonlarında gösterilmiştir.⁷² Bu hastalıklarda umut verici sonuçlarından dolayı biyolojik olarak aktif bileşeni GS-441524 olan fosforamidat ön ilacı

GS-5734 (remdesivir), COVID-19 hastalarında da test edilmiştir.^{73,74} Remdesivir tedavisinin COVID-19 hastaları üzerindeki etkinliği ile ilgili klinik çalışmalar hâlen devam etmektedir.⁷² Bu ilacın, COVID-19 hastalarının akciğerlerindeki biyoyararlılığının, FIP'li kedilerin bağırsak gibi diğer dokularında ne kadar farklı olabileceğini düşünmek ilginç olacaktır.⁵ İnsanlarda viral enfeksiyonların tedavisi için geliştirilen bir nükleozit analogu remdesivirin ana ilacı GS-441524, kedilerin hücrelerinde in vitro olarak ve ardından laboratuvar kedilerinde de in vivo olarak değerlendirilmiştir.⁶⁹ Bunu, doğal FIP gelişmiş kedilerde bir saha çalışması izlemiştir. Bu saha çalışmasında, 26 FIP'li kedi, 3 ay boyunca bu ilaçla tedavi edilmiş, 18 kedi tamamen sağlığına kavuşurken, 5 kedide nüks görülüp, daha yüksek dozda yeniden tedavi edilmiş ve remisyon (hastalığın gerileme süreci) sağlanmıştır.⁷¹ İki kedide hastalık 2 kez nüks etmesine rağmen tedaviye iyi cevap vermiştir. Çalışmada, 25 kedinin uzun süre hayatta kalması sağlanmasına rağmen GS-441524 tedavisine yanıt, kuru FIP formda, efüzif formdaki kadar etkili bulunmamıştır.

Son zamanlarda oral yoldan kullanılan mantar kökenli antiinflamatuvar bir sterol olan inotodiol içeren Mutian®Xraphconn (Nantong MUTIAN Biyoteknoloji Co., Ltd, China) (Mutian X) preparatı, FCoV ile enfekte kedilerde, muhtemelen viral replikasyonu azaltarak, bağırsaklardaki virüsü tamamen ve hızlı bir şekilde temizlediği gösterilmiştir.⁷⁵ Bu ilacın, lisanssız olmasına rağmen kuru FIP'li kedilerdeki terapötik başarısına ilişkin anekdotal raporlar, çevrim içi bloglarda yayımlanmaktadır.⁵

İn vitro olarak RNA'ya küçük bir müdahalenin yapıldığı bir proses, virüs replikasyonunu sınırlamada etkinlik göstermiştir. Bu proses, posttranskripsiyonel gen susturulması tetiklenerek (mRNA üzerindeki protein sentezinin engellenmesi) yapılır. İn vitro olarak FCoV'un genomik dizilerine karşılık gelen küçük RNA dubleks parçaları eklenir ve viral mRNA'nın spesifik sekansları hedeflenerek endonükleaz yıkımı sağlanır. Bu tedavi, FCoV'larda in vitro olarak etkili olmuştur. Bu teknolojinin, FCoV'larda in vivo olarak kullanılıp kullanılmayacağı henüz bilinmemektedir. Çünkü ilaç

dağıtımını ve hedef dışı etkilerinin ortadan kaldırılması dâhil birçok engel devam etmektedir. Ancak terapötik uygulamalar için bu teknoloji umut vaat etmektedir.⁹

SONUÇ

FCoV ve SARS-CoV-2 enfeksiyonları, kendi popülasyonları içerisinde hızla yayılmaları, enfekte hastaların izole edilerek enfeksiyon oranının azaltılması ve benzer antiinflamatuvar veya antiviral bileşiklerin kullanılması gibi bazı ortak özellikleri paylaşırlar. Bununla birlikte her 2 hastalık, virüsün biyolojisi, hedef hücreleri, patogenezi ve klinik bulguları bakımından farklılıklar gösterir. FCoV ile enfekte kedilerde yıllardır yapılan araştırmalar, virüsün biyolojisi ve konakçı-virüs hakkındaki bilgilerin artmasına sebep olmuştur. Böylece enfeksiyonun kontrolü ve hastalıkla mücadele şansını artırabileceği gösterilmiştir. İnsan ve kediler arasındaki sıkı ilişkiler nedeniyle FCoV ve SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının ortak yönleri hakkında şimdiye kadar elde edilen bilgi ve veriler, COVID-19'un önlenme ve tedavi stratejilerinde hızlı bir ilerlemeye katkı sağlayabilir. Ayrıca SARS-CoV-2 ve FCoV'un olası etkileşimleri üzerine yapılacak çalışmalarda bir temel oluşturabilir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirdişlik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Mutlu Sevinç; **Tasarım:** Mutlu Sevinç, Mahmut Ok; **Denetleme/Danışmanlık:** Mahmut Ok, Merve İder; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Mutlu Sevinç, Merve İder; **Analiz ve/veya Yorum:** Mutlu Sevinç, Mahmut Ok, Merve İder; **Kaynak Taraması:** Mutlu Sevinç; **Makalenin Yazımı:** Mutlu Sevinç, Mahmut Ok, Merve İder; **Eleştirel İnceleme:** Mahmut Ok, Merve İder; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Mutlu Sevinç, Mahmut Ok; **Malzemeler:** Mutlu Sevinç, Mahmut Ok.

KAYNAKLAR

- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270-3. [Link]
- Maden M. COVID-19 pandemisi: sağlık iletişimi, tek sağlık ve biyogüvenlik [COVID-19 pandemic: health communication, one health and biosecurity]. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci*. 2020;11(2):81-91. [Crossref]
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-2. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2020. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Cyranoski D. Profile of a killer: the complex biology powering the coronavirus pandemic. *Nature*. 2020;581(7806):22-6. [Crossref] [PubMed]
- Paltrinieri S, Giordano A, Stranieri A, Lauzi S. Feline infectious peritonitis (FIP) and coronavirus disease 19 (COVID-19): Are they similar? *Transbound Emerg Dis*. 2020;10.1111/tbed.13856. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Vijaykrishna D, Smith GJ, Zhang JX, Peiris JS, Chen H, Guan Y. Evolutionary insights into the ecology of coronaviruses. *J Virol*. 2007;81(8):4012-20. Erratum in: *J Virol*. 2007;81(15):8371. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Pedersen NC, Eckstrand C, Liu H, Leutenegger C, Murphy B. Levels of feline infectious peritonitis virus in blood, effusions, and various tissues and the role of lymphopenia in disease outcome following experimental infection. *Vet Microbiol*. 2015;175(2-4):157-66. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Legendre AM, Kuritz T, Galyon G, Baylor VM, Heidel RE. Polyphenyl immunostimulant treatment of cats with presumptive non-effusive feline infectious peritonitis in a field study. *Front Vet Sci*. 2017;4:7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Kennedy MA. Feline infectious peritonitis: update on pathogenesis, diagnostics, and treatment. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2020;50(5):1001-11. [Crossref] [PubMed]
- Zhang Q, Zhang H, Huang K, Yang Y, Hui X, Gao J, et al. SARS-CoV-2 neutralizing serum antibodies in cats: A serological investigation. *bioRxiv*. 2020. [Crossref]
- Lau SY, Wang P, Mok BW, Zhang AJ, Chu H, Lee AC, et al. Attenuated SARS-CoV-2 variants with deletions at the S1/S2 junction. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):837-42. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Chen J, Huang C, Zhang Y, Zhang S, Jin M. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibodies in pets in Wuhan, China. *J Infect*. 2020;81(3):e68-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Chaw SM, Tai JH, Chen SL, Hsieh CH, Chang SY, Yeh SH, et al. The origin and underlying driving forces of the SARS-CoV-2 outbreak. *J Biomed Sci*. 2020;27(1):73. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Malaiyan J, Arumugam S, Mohan K, Gomathi Radhakrishnan G. An update on the origin of SARS-CoV-2: Despite closest identity, bat (RaTG13) and pangolin derived coronaviruses varied in the critical binding site and O-linked glycan residues. *J Med Virol*. 2021;93(1):499-505. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- MacLachlan NJ, Dubovi EJ. *Fenner's Veterinary Virology*. 4th ed. San Diego: Elsevier; 2010. [Link]
- Herrewegh AA, Smeenk I, Horzinek MC, Rottier PJ, de Groot RJ. Feline coronavirus type II strains 79-1683 and 79-1146 originate from a double recombination between feline coronavirus type I and canine coronavirus. *J Virol*. 1998;72(5):4508-14. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Takano T, Wakayama Y, Doki T. Endocytic pathway of feline coronavirus for cell entry: differences in serotype-dependent viral entry pathway. *Pathogens*. 2019;8(4):300. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Addie DD. Feline infectious peritonitis: Answers to frequently asked questions concerning FIP and coronavirus. *Vet Nurs J*. 2019;34(8):201-6. [Crossref] [PMC]
- Wang M, Li M, Ren R, Li L, Chen EQ, Li W, et al. International expansion of a novel SARS-CoV-2 mutant. *J Virol*. 2020;94(12):e00567-20. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Lin XD, Wang W, Hao ZY, Wang ZX, Guo WP, Guan XQ, et al. Extensive diversity of coronaviruses in bats from China. *Virology*. 2017;507:1-10. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science*. 2020;369(6499):77-81. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- OIE [Internet]. Copyright © OIE 2022 [Erişim tarihi: 02 Kasım 2022]. Covid 19. Events in animals. Erişim linki: [Link]
- Garigliany M, Van Laere AS, Clercx C, Giet D, Escriou N, Huon C, et al. SARS-CoV-2 natural transmission from human to cat, Belgium, March 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(12):3069-71. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Barrs VR, Peiris M, Tam KWS, Law PYT, Brackman CJ, To EMW, et al. SARS-CoV-2 in quarantined domestic cats from COVID-19 households or close contacts, Hong Kong, China. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(12):3071-4. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Newman A, Smith D, Ghai RR, Wallace RM, Torchetti MK, Loiacono C, et al. First reported cases of SARS-CoV-2 infection in companion animals - New York, March-April 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(23):710-3. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- ProMED [Internet]. © 2021 International Society for Infectious Diseases [Erişim tarihi: 28 Ocak 2021]. COVID-19 update (181): Germany (BY), France (AC), cat, OIE animal case defin. 2020. Erişim linki: [Link]
- Hossain MG, Javed A, Akter S, Saha S. SARS-CoV-2 host diversity: An update of natural infections and experimental evidence. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021;54(2):175-81. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Martina BE, Haagmans BL, Kuiken T, Fouchier RA, Rimmelzwaan GF, Van Amerongen G, et al. *Virology: SARS virus infection of cats and ferrets*. *Nature*. 2003;425(6961):915. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Pedersen NC. An update on feline infectious peritonitis: virology and immunopathogenesis. *Vet J*. 2014;201(2):123-32. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Kim SJ, Nguyen VG, Park YH, Park BK, Chung HC. A novel synonymous mutation of SARS-CoV-2: is this possible to affect their antigenicity and immunogenicity? *Vaccines (Basel)*. 2020;8(2):220. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- WHO [Internet]. © 2022 WHO [Erişim tarihi: 02 Kasım 2022]. Tracking SARS-CoV-2 variants. Erişim linki: [Link]
- Public Health England [Internet]. © Crown copyright [Erişim tarihi: 02 Kasım 2022]. Investigation of novel SARS-CoV-2 variant, variant of concern. 2020. Erişim linki: [Link]
- Ferasin L, Fritz M, Ferasin H, Becquart P, Legros V, Leroy EM. Myocarditis in naturally infected pets with the British variant of COVID-19. *bioRxiv*. 2021. [Crossref]
- Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol*. 2016;24(6):490-502. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Petersen E, Koopmans M, Go U, Hamer DH, Petrosillo N, Castelli F, et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(9):e238-44. [Crossref] [PubMed] [PMC]

36. Roussel Y, Giraud-Gatineau A, Jimeno MT, Rolain JM, Zandotti C, Colson P, et al. SARS-CoV-2: fear versus data. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105947. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
37. Addie DD, Toth S, Murray GD, Jarrett O. Risk of feline infectious peritonitis in cats naturally infected with feline coronavirus. *Am J Vet Res*. 1995;56(4):429-34. [[PubMed](#)]
38. Addie D, Belák S, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Frymus T, Gruffydd-Jones T, et al. Feline infectious peritonitis. ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg*. 2009;11(7):594-604. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
39. Pedersen NC. A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963-2008. *J Feline Med Surg*. 2009;11(4):225-58. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
40. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318(5):H1084-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
41. Luan J, Lu Y, Jin X, Zhang L. Spike protein recognition of mammalian ACE2 predicts the host range and an optimized ACE2 for SARS-CoV-2 infection. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;526(1):165-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
42. Van Hamme E, Desmarests L, Dewerchin HL, Nauwynck HJ. Intriguing interplay between feline infectious peritonitis virus and its receptors during entry in primary feline monocytes. *Virus Res*. 2011;160(1-2):32-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
43. Cipriano M, Ruberti E, Giacalone A. Gastrointestinal infection could be new focus for coronavirus diagnosis. *Cureus*. 2020;12(3):e7422. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
44. Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020;369(6499):50-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
45. Barker EN, Stranieri A, Helps CR, Porter EL, Davidson AD, Day MJ, et al. Limitations of using feline coronavirus spike protein gene mutations to diagnose feline infectious peritonitis. *Vet Res*. 2017;48(1):60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
46. Olsen CW, Corapi WV, Jacobson RH, Simkins RA, Saif LJ, Scott FW. Identification of antigenic sites mediating antibody-dependent enhancement of feline infectious peritonitis virus infectivity. *J Gen Virol*. 1993;74(Pt 4):745-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Peron JPS, Nakaya H. Susceptibility of the elderly to SARS-CoV-2 infection: ACE-2 overexpression, shedding, and antibody-dependent enhancement (ADE). *Clinics (Sao Paulo)*. 2020;75:e1912. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
48. Tetro JA. Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? *Microbes Infect*. 2020;22(2):72-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
49. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363-74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
50. Chu H, Chan JF, Wang Y, Yuen TT, Chai Y, Hou Y, et al. Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1400-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
51. Merad M, Martin JC. Author correction: pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(7):448. Erratum for: *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):355-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
52. Acar DD, Olyslaegers DAJ, Dedeurwaerder A, Roukaerts IDM, Baetens W, Van Bockstael S, et al. Upregulation of endothelial cell adhesion molecules characterizes veins close to granulomatous infiltrates in the renal cortex of cats with feline infectious peritonitis and is indirectly triggered by feline infectious peritonitis virus-infected monocytes in vitro. *J Gen Virol*. 2016;97(10):2633-42. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Rossi G, Cornaro C, Battilani M, Pocacqua V, Paltrinieri S. Production of IFN- γ in feline whole blood after incubation with potential T-cell epitopes of the nucleocapsid protein of feline coronavirus. *Vet Microbiol*. 2011;150(3-4):248-56. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
54. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
55. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 critically ill patients With COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*. 2020;323(16):1582-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
56. Mahase E. Covid-19: concerns grow over inflammatory syndrome emerging in children. *BMJ*. 2020;369:m1710. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Russell B, Moss C, George G, Santaolalla A, Cope A, Papa S, et al. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19-a systematic review of current evidence. *Ecanermed-icalscience*. 2020;14:1022. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
58. Pedersen NC. An update on feline infectious peritonitis: diagnostics and therapeutics. *Vet J*. 2014;201(2):133-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
59. Stranieri A, Giordano A, Paltrinieri S, Giudice C, Cannito V, Lauzi S. Comparison of the performance of laboratory tests in the diagnosis of feline infectious peritonitis. *J Vet Diagn Invest*. 2018;30(3):459-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
60. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(6):552-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
61. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1518-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
62. Addie DD, Jarrett O. Use of a reverse-transcriptase polymerase chain reaction for monitoring the shedding of feline coronavirus by healthy cats. *Vet Rec*. 2001;148(21):649-53. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
63. Bálint Á, Farsang A, Szeredi L, Zádori Z, Belák S. Recombinant feline coronaviruses as vaccine candidates confer protection in SPF but not in conventional cats. *Vet Microbiol*. 2014;169(3-4):154-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
64. Day MJ, Horzinek MC, Schultz RD, Squires RA; Vaccination Guidelines Group (VGG) of the World Small Animal Veterinary Association (WSAVA). WSAVA Guidelines for the vaccination of dogs and cats. *J Small Anim Pract*. 2016;57(1):E1-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
65. Saif LJ. Vaccines for COVID-19: Perspectives, prospects, and challenges based on candidate SARS, MERS, and animal coronavirus vaccines. *Europ Med J*. 2020. [[Crossref](#)]
66. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020;46(5):854-87. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
67. Hartmann K, Ritz S. Treatment of cats with feline infectious peritonitis. *Vet Immunol Immunopathol*. 2008;123(1-2):172-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
68. Lu CC, Chen MY, Lee WS, Chang YL. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far. *J Chin Med Assoc*. 2020;83(6):534-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
69. Murphy BG, Perron M, Murakami E, Bauer K, Park Y, Eckstrand C, et al. The nucleoside analog GS-441524 strongly inhibits feline infectious peritonitis (FIP) virus in tissue culture and experimental cat infection studies. *Vet Microbiol*. 2018;219:226-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]

70. Pedersen NC, Kim Y, Liu H, Galasiti Kankanamalage AC, Eckstrand C, Goutas WC, et al. Efficacy of a 3C-like protease inhibitor in treating various forms of acquired feline infectious peritonitis. *J Feline Med Surg.* 2018;20(4):378-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
71. Pedersen NC, Perron M, Bannasch M, Montgomery E, Murakami E, Liepnieks M, et al. Efficacy and safety of the nucleoside analog GS-441524 for treatment of cats with naturally occurring feline infectious peritonitis. *J Feline Med Surg.* 2019;21(4):271-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
72. Nili A, Farbod A, Neishabouri A, Mozafarihashjin M, Tavakolpour S, Mahmoudi H. Remdesivir: A beacon of hope from Ebola virus disease to COVID-19. *Rev Med Virol.* 2020;30(6):1-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
73. Ledford H. Hopes rise for coronavirus drug remdesivir. *Nature.* 2020. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
74. Cao YC, Deng QX, Dai SX. Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence. *Travel Med Infect Dis.* 2020;35:101647. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
75. Addie DD, Curran S, Bellini F, Crowe B, Sheehan E, Ukrainchuk L, et al. Oral Mutian®X stopped faecal feline coronavirus shedding by naturally infected cats. *Res Vet Sci.* 2020;130:222-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]