



**KEDİLERDE ANTİVİRAL TEDAVİ
ANTIVIRAL TREATMENT IN CATS**

Yaprak DURMUŞ¹, Handan Hilal ARSLAN¹

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun

ÖZ

Koronavirüs pandemisini yaşadığımız şu günlerde viral enfeksiyonların yaşam dinamiklerimizi nasıl değiştirebildiğini ve yıkıcı gücünü bir kez daha fark etmiş bulunmaktayız. Viral hastalıklar, insanoğlu ve çevresindeki bütün canlılar için dünya var olduğundan bu yana epidemik ve pandemilere yol açarak hayati tehlike oluşturmuştur. Milyonlarca hayvanın ölümüne veya itlafına yol açan bu salgınlar, korunma ve tedavi gereksinimlerini de beraberlerinde getirmiştir. İnsan ve hayvanlardaki bazı viral hastalıklar üzerine etkili antiviral tedavi alternatifleri olmakla beraber hala tedavi seçenekleri oldukça sınırlıdır. Bu makalede veteriner hekimlikte kullanılabilir ve in vivo çalışması yapılmış antiviral ajanların bir bölümü kedilerdeki viral hastalıklar üzerinden değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Antiviral ilaçlar, kedi, tedavi, viral hastalıklar

GİRİŞ

Antiviral ajanların ana amaçları, konakçı sistemine zarar vermeyi en aza indirmek ve ölümcül viral hastalıkları ortadan kaldırmaktır. Ancak, virüslerin konakçı sistemlerinde replikasyon yetenekleri olması bakteri ve mantarlarla karşılaştırıldığında viral hastalıklar için önemli bir tedavi gücünü oluşturmaktadır. Antiviral ilaçlar sadece virüsün hücre bölünmesini bozmak için nüfuz etmekle kalmayıp, konakçıdaki normal fizyolojik yollar üzerinde de olumsuz etki oluşturmaktadır. Bu sorunlar nedeniyle, antiviral ajanlar antibakteriyel ilaçlardan daha dar bir terapötik endekse sahiptir. Ayrıca, antiviral ilaçların insanlarda ve hayvanlarda nefrotoksisite gibi olumsuz yan etkileri diğer ilaçlardan biraz daha fazla ön plana çıkmaktadır (1,2). Bu makalede veteriner hekimlikte klinik pratikte kullanılabilir ve in vivo çalışması yapılmış antiviral ajanların bir bölümü kedilerdeki viral hastalıklar üzerinden değerlendirilmiştir.

Antiviral İlaçların Etki Şekilleri

ABSTRACT

In these days when we are experiencing the coronavirus pandemic, we have once again realized how viral infections can change our life dynamics and their destructive power. Viral diseases have been life-threatening by causing epidemics and pandemics for humans and other organisms since the world existed. These outbreaks, which caused the death or culling of millions of animals, brought the need for protection and treatment. Although there are effective antiviral treatment alternatives for some viral diseases in humans and animals, treatment options are still very limited. In this article, some of antiviral agents that can be used in veterinary medicine and have been studied in vivo were evaluated over viral diseases in cats.

Keywords: Antiviral drugs, cat, treatment, viral diseases

Antiviral ilaçların etki şekilleri ya da etki ettiği bölge virüsün RNA ve DNA virüsü olmasına göre değişir. Bazı antiviraller her iki virüs grubuna da etkili olmaktadır. Antivirallerin virüsün replikasyon basamaklarındaki etkilerine göre aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır;

- 1) Hücreye girişi ve penetrasyonu üzerine etkili olanlar: Amantadine, rimantadine, oseltamivir
- 2) Kapsidin soyunması üzerine etkili olanlar: Rimantadin, amantadin
- 3) Viral kodlamayı engelleyenler: İdoksuridin, ribavirin
- 4) Erken protein sentezini engelleyenler: Asiklovir, gansiklovir, pensiklovir
- 5) DNA sentezi üzerine etkili olanlar: Vidarabin, asiklovir
- 6) DNA polimerazı engelleyenler: Foskarnet, famsiklovir
- 7) RNA sentezi üzerine etkili olanlar: Kuanidin, hidroksibenzil benzimidazol
- 8) Nükleik asit sentezi üzerine etkili olanlar: Nükleosid Analogu Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NRTI), non-nükle-

Corresponding Author: Yüksek Lisans Öğrencisi Yaprak Durmuş, DVM, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kurupelit-Atakum, Samsun
ORCID ID: 0000-0002-3111-8971
E-mail: yaprakdurmus75@gmail.com
Doç. Dr. Handan Hilal ARSLAN, hharslan@omu.edu.tr, ORCID ID: 0000-0003-2606-6043

osid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NNRTI), asiklovir, foskarnet, ribavirin 9) Geç viral protein sentezi ve işlenmesi üzerine etkili olanlar: Proteaz inhibitörleri 10) Viral salınımı engelleyenler: Nörominidaz inhibitörleri 11) Bağışıklığı düzenleyiciler: İnterferonlar ve gama globülinler (2,3).

Kedilerin İmmün Yetmezlik Virüsü (Feline Immunodeficiency Virus, FIV) Enfeksiyonunda Antiviral Tedavi

Kedilerin immün yetmezlik virüsü (FIV), bütün dünyada kedileri etkileyen en yaygın enfektif ajanlardan biridir. FIV ve HIV birçok özelliği paylaşır: her ikisi de genetik olarak ve morfolojik olarak benzer, ayrıca yaşam boyu kalıcı lentivirüslerdir ve her iki virüs de T-lenfosit makrofajlarında ve sinir hücrelerinde çoğalır (4). İnsan hekimliğinde ve veteriner hekimlikte en yaygın kullanılan antiretroviral ilaçlar Revers Transkriptaz İnhibitörleri (RTI)'dir (4). FIV tedavisinde kullanılan antiviral ilaçların bazıları aşağıdaki gibidir.

Revers Transkriptaz İnhibitörleri

Zidovudin

Zidovudin (AZT) ilk olarak 1960'larda potansiyel bir antikanser ilacı olarak sentezlenmiştir. 1985'te HIV'e karşı etkili olduğu gösterilmiş ve HIV enfeksiyonunun tedavisi için onaylanan ilk ilaç olmuştur (4). Nükleozit reverz transkriptaz inhibitörlerine karşı hızlı bir şekilde direnç şekillendiği için bu ajanlar, HIV tedavilerinde virusun yaşam siklusunun farklı basamaklarına etki eden antiviral ajanlarla kombine edilerek kullanılmaktadır (5). Zidovudine dirençli FIV mutantları ile ilacın altı ay kullanıldıktan sonra ortaya çıkabilir ve dirençten FIV genindeki tek noktali bir mutasyon sorumludur (4). İn vivo olarak, zidovudin plazma viral yükünü azaltarak, FIV ile enfekte olmuş kedilerin immünolojik ve klinik durumunu iyileştirebilmekte, yaşam kalitesini arttırmakta ve yaşam beklentisini uzatabilmektedir. Ayrıca, FIV ile ilişkili nörolojik bulguları olan bazı kedilerde, tedavinin ilk günlerinde belirgin iyileşme olduğu bildirilmiştir. Diğer yandan, zidovudin sadece reverz transkriptazı değil, aynı zamanda hücrel polimerazları da inhibe eder ve bu kemik iliği baskılanmasına neden olabilir. Zidovudin tedavisi sırasında düzenli tam kan sayımı yapılması gerekmektedir, çünkü rejeneratif olmayan anemi yaygın olan bir yan etkidir. Kemik iliği supresyonu olan kediler zidovudin ile tedavi edilmemelidir. İki yıl boyunca zidovudin ile tedavi edilen ve çoğu FIV ile enfekte olan kediler ilacı iyi tolere etmişlerdir. Hematokrit değer, tedaviye başlandıktan sonraki üç hafta içinde, alt sınırın yaklaşık %50'sine düşebilir, ancak çoğu durumda, tedaviyi bırakmadan bile artmaktadır. Hematokrit %20'nin altına düşerse, tedavinin kesilmesi önerilir böylece anemi genellikle birkaç gün içinde düzelmektedir. Kedilerde kusma veya anoreksi gibi diğer yan etkiler de nadir olarak bildirilmiştir (4). Zidovudin, iki FIV pozitif kediye 3 hafta boyunca günde iki kez 10 mg/kg dozda subkutan olarak verildiğinde klinik bulguların azaldığı gösterilmiştir. Şu anda, zidovudin öncelikle FIV ve FeLV'li kedilerin stomatit gibi klinik belirtilerini iyileştirmek için kullanılmaktadır (6). Retroviral enfeksiyonların klinik döneminde, zidovudin 12 saatte bir 5-10 mg / KG PO yolla verilebilir (7). Oral ya da SC yolla günde 2-3 kez 5-15 mg/kg dozda 4-5 hafta boyunca kullanılabileceği de bildirilmiştir (3).

Lamivudin

Lamivudin in vitro olarak FIV' e karşı aktiftir. Zidovudin ve lamivudin kombinasyonu hücre kültürlerinde sinerjistik anti-FIV aktivitesi göstermektedir. Bu yüksek doz ikili ilaç tedavisi ile kedilerin bazılarında ateş, anoreksi ve belirgin hematolojik değişiklikler de dahil olmak üzere ciddi yan etkiler gözlenmiştir. Bu nedenle, doğal olarak FIV ile enfekte kedilerde yüksek doz lamivudin tedavisi veya zidovudin ile kombinasyon halinde verilmesi önerilmez (4). Kedilerde oral olarak 25mg/kg dozda kullanıldığında 12 saat boyunca etkili yoğunlukta kalmaktadır. Zidovudin ile birlikte kullanıldığında, plazmadaki virüs titresini 1 yıl boyunca 10 kat azaltmaktadır (3). In vitro olarak lamivudin, FIV'ye karşı zidovudin ile kombine halde sinerjistik, ancak deneysel olarak kronik enfekte kedilerde, bu kombinasyon FIV yükünü azaltmamıştır ve ciddi yan etkiler gözlenmiştir (6).

Nükleozit Reverz Transkriptaz İnhibitörleri (NRTI)

Nükleozit Reverz Transkriptaz İnhibitörleri "gerçek" nükleosidlere benzeyen ve aktivasyon için hücre içi fosforilasyon gerektiren moleküllerdir. Yapısal benzerlikleri nedeniyle, enzimlerin aktif merkezine (örneğin Revers transkriptaz, diğer polimerazlar) bağlanabilir ve enzim aktivitesini bloke edebilirler. NRTI, viral enzimlerin yanı sıra hücrel enzimler tarafından yanlış substratlar olarak kabul edilir, bu onların toksisitesinin ana nedenidir (4).

Adefovir

Başta non-rejeneratif anemi olmak üzere önemli yan etkileri bulunmaktadır. FIV tespit edilen kedilerde 10 mg/kg dozda haftada 2 defa 6 hafta boyunca uygulandığında hayati risk teşkil edecek kadar şiddetli anemi tablosu gelişmiştir. Bu nedenle klinik pratikte FIV tedavisinde önerilmemektedir (4). Kedilerde 5 mg/kg dozda kullanılabileceği bildirilmiştir (3).

Non- Nükleozit Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NNRTI)

Suramin

Suramin, FeLV üzerine in vivo olarak etkilidir. Bu nedenle FIV üzerine de etkili olduğu düşünülmektedir. Kedilerdeki en önemli yan etkisi kusma ve iştahsızlıktır (4).

Nükleotit Sentezi İnhibitörleri

Ribavirin

Ribavirinin veteriner sahada kullanımına dair çalışmaların çoğu başarısız olmuştur. Oral ribavirin, deneysel olarak kalısivirüs ile enfekte olan kedilerin durumunu kötüleştirmiştir. Kemik iliği supresyonu, kilo kaybı, artmış hepatik enzimler ve ikterus görülmüştür. Bu yan etkiler ilaç verilen sağlıklı kedilerde de görülmüştür; ancak 2 hafta boyunca 60 mg/kg dozda verildiğinde köpeklerde görülmemiştir. Ribavirinin, 150 µg/ml'lik konsantrasyonlarda kedi infeksiyöz peritonitisi (FIP) virüsüne karşı in vitro antiviral aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, deneysel olarak FIP virüsü ile enfekte olan yavrularda, plasebo ile tedavi edilenlere kıyasla anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kalısivirüs ile enfekte olan kedilere benzer şekilde, FIP'li yavru kedilerde de klinik belirtilerin kötüleşmesine neden olmuştur (6). Ancak Ribavirin, FIV dahil birçok in vitro virüse karşı aktiftir (4).

Kombine Tedavi

HIV'e özel olarak hazırlanan zidovudin, lamivudin ve abakavirinin antiretroviral tedavi kombinasyonunun

FIV replikasyonunun inhibe edilmesinde etkili olabileceği bildirmiştir (8).

İnterferon

İnterferon-omega, kedilerde bağışıklık sistemini uyararak için, FeLV ve FIV enfeksiyonlarında 1 milyon U/kg dozda 0. 14. ve 60'ıncı günlerde 5 gün boyunca uygulanmaktadır (3). Bir çalışmada, FeLV +/- FIV'li kediler, 0, 14 ve 60. günlerden başlayarak üç kez, beş gün boyunca günde 1MU/kg Virbagen omega ile tedavi edilmiştir (9).

Kedilerin Lösemi Virüs (Feline Leukemia Virus, FeLV) Enfeksiyonlarında Antiviral Tedavi

İnterferon

İnterferon omega, in vivo ve vitro bazı viral enfeksiyonlara karşı, umut verici antiviral aktivite göstermiş olsa da zayıf farmakokinetik ve kısa yarılanma zamanı gibi çeşitli faktörler antiviral etkinliğini sınırlandırmaktadır (10). Ticari kedi IFN- ω , ipekböceği hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiştir. Avrupa genelinde, FeLV enfeksiyonu ve/veya FIV enfeksiyonu olan kedilerde, ateşin olmadığı hastalık evrelerinde ve köpek parvoviral enteritisi için lisanslanmıştır (9). Kedi IFN- ω için tedavi protokolü olarak 1 milyon IU/kg dozda 24 saatte bir SC olarak 5 gün boyunca uygulanması önerilmiştir. Kedilerde hiçbir yan etki bildirilmemiştir (11).

Nükleosit analogları

Zidovudin'in (AZT) FIV ile enfekte olmuş kedilerde ve FeLV enfeksiyonunun erken dönemlerinde yararlı olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, rejeneratif olmayan anemi, dikkate alınması gereken yaygın bir yan etkidir (9). Zidovudin, in vitro olarak FeLV' ye karşı etkilidir ve FeLV ile enfekte olmuş kedilerde deneysel ve saha deneylerinde kullanılmıştır (11). Deneysel FeLV enfeksiyonları virüs tehtidinden sonraki 1 hafta içinde yüksek dozlarda (8 saatte bir 20 mg/kg) AZT ile tedavi edildiğinde, yavrular kemik iliği enfeksiyonu ve viremiden korunmuştur. Tedavinin FeLV inokülasyonundan 1 ve 3 hafta sonraya ertelenmesi durumunda AZT uygulaması yavrulardaki viremiyi ortadan kaldırmamıştır ancak kandaki antijen yükünü azaltmıştır (6).

Kedilerin Herpes Virüs (Feline Herpes Virus, FHV) Enfeksiyonunda Antiviral Tedavi

Gansiklovir

Sekiz farklı antiviral ilacın kedilerin herpes virüs-1 (FHV-1) replikasyonu üzerindeki etkisi in vitro olarak araştırılmış ilaçların etkinlik dereceleri kendi arasında etkinlik derecesine göre değerlendirilmiştir. Sonuçta, trifluridin idoksuridinden etkili olduğu, gansiklovirin idoksuridinle eşit derecede ve sidofovirden daha etkili olduğu, pensiklovirin sidofovirden daha az etkili ancak vidarabinden daha etkili olduğu, asiklovirin vidarabinden daha az etkili ve foskarnet ile eşit etki derecesine sahip olduğu tespit edilmiştir (12). Damar içi infüzyon şeklinde 2,5-5 mg/kg dozda 8-12 saat ara ile 2-3 hafta süreyle kullanılabilir (3). Gansiklovirin küçük bir kedi grubuna 8 saatte bir % 0.15 jel olarak uygulandığında iyi tolere edildiği bildirilmiştir (13).

Sidofovir

Sidofovir, klinik kullanım için onaylanan ilk nükleosid analogudur ve bugün hala immün sistemi baskılanmış kişilerde sitomegalovirüs enfeksiyonlarının tedavisinde parenteral veya oftalmik bir implant formülasyonu olarak kullanılmaktadır. Sidofovir, çeşitli DNA virüslerine karşı, diğer nükleosid analoglarından daha geniş bir şekilde aktiftir, çünkü viral enzimler yerine hücresele

olarak fosforile edilebilir. Herpetik keratitli kedilerde % 0,5 bileşik topikal sidofovir formülasyonu kullanılır. Her 12 saatte bir uygulanan Sidofovir oftalmik solüsyon, deneysel olarak aşılınmış kedilerde oküler FHV-1 viral yükünü azaltmıştır. Bu durum uygulama sıklığının azaltılabileceğini göstermiştir (6).

Lizin

L-lizin, hem insan herpes virüsü hem de FHV enfeksiyonuna karşı koruyucu bir etkiye sahip normal bir amino asittir. Oral takviye (30 gün boyunca günde bir kez gıdada 400 mg L-lizin), enfeksiyondan önce uygulandığında deneysel olarak indüklenen FHV konjunktivitinin şiddetini ve latent enfeksiyonun reaktivasyonu ile ilişkili yayılma riskini azaltmaktadır. Bu nedenle L-lizin'in akut enfeksiyonun erken döneminde veya stres durumlarında hastalık ve virüs miktarını azaltmak için kullanılabilirliği bildirilmiştir (9).

İdoksuridin

İdoksuridin 1959 yılında keşfedilerek antiviral ajan olarak kullanılmaya başlanmıştır. İlacın geliştirilme amacı başlarda kanseri tedavi etmek olsa da sonraları yapılan çalışmalarda herpetik göz enfeksiyonlarının topikal tedavisinde de işe yaradığı görülmüştür (5). İdoksuridin, yüksek klinik etkinliği, maliyet ve irritasyon düzeyinin düşük olması nedeniyle hayvanlarda daha pratik bir seçim olabilir. İdoksuridin %0,1 oftalmik bir çözelti veya %0,5 bir merhem olarak formüle edilmektedir (12). Çözelti ve merhem formları bulunmaktadır. Çözelti formu gün içinde 1 saat, geceleri 2 saat ara ile 1 damla; merhem formu gün içinde 4 saat arayla, gece ise yatmadan önce uygulanmaktadır (3).

Trifluridin

Trifluridin, timidin analogu olması, etki şekli, daha güçlü olması ve viral DNA'ya ilgisinin daha fazla olması dışında idoksuridine benzerdir (3). Herpes simplex virüs-1 (HSV-1)' in yol açtığı epitelyal keratit olgularında kullanılmıştır. İdoksuridine kıyasla yan etkileri daha seyrek fakat daha fazla irritasyona neden olur ve daha pahalıdır. Bu yüzden idoksuridin ile yapılan tedavilerde sonuç alınmazsa kullanılması tercih edilir (5). Sistemik olarak uygulanamayacak kadar zehirlidir, ancak topikal olarak uygulanan trifluridin, HSV-1 keratitinin tedavisinde en etkili ilaçlardan biri olarak kabul edilir. Bu kısmen kornea epiteline yüksek penetrasyon yeteneğinden kaynaklanmaktadır (14). Göze çözelti formunda ilk 2 gün 2 saat ara ile sonraki günlerde 4-6 saat ara ile uygulanması önerilmektedir (3).

Vidarabin

Adenozin türevi bir pürin analogudur. Streptococcus antibioticus kültürlerinden elde edilmiştir. Viral DNA polimerazının etkinliğini engeller ve DNA sentezini önler (3). 1976 yılında nükleosit analogları içerisinde yer almıştır. HSV-1, HSV-2 ve AIDS gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır ancak yüksek toksisitesi nedeniyle başka ajanlar tercih edilmiştir (5). Vidarabine, insanlarda herpes virüs enfeksiyonlarının sistemik tedavisi için lisanslanan ilk antiviral ajandır (2). HSV ve Varisella Zoster Virus (VZV) suşları için en küçük etki yoğunluğu $\leq 3 \mu\text{g/ml}$ 'dir. HSV'nin neden olduğu keratokonjunktivite etkilidir fakat idoksuridin ve trifluridinden daha etkili değildir (3). İdoksuridinin hedeflediğinden farklı bir viral replikasyon aşamasını etkilediği için vidarabin, hastalığı idoksuridine dirençli görünen hastalarda etkili olabilir. İdoksuridine benzer şekilde, lezyonlu göze gün-

de 5-6 defa uygulanmalıdır (14). Vidarabine'in, % 3'lük merhem formu mevcuttur. Keratokonjonktivitis sikka belirgin olduğunda özellikle merhem formunun kullanılması yararlı olabilir. Genellikle kediler vidarabini iyi tolere etmektedir (12). Göze lokal olarak günde 5 kez 7 gün boyunca uygulanmasının etkili olduğu bildirilmiştir (3).

Asiklovir ve Valasiklovir

Asiklovir, herpes simpleks virüsü enfeksiyonu tedavisinde yaygın olarak kullanılan düşük sitotoksisiteye sahip bir guanin analogudur. Sadece kısmi bir nükleosid yapısı içerir ve şeker halkası açık zincirli bir yapı ile değiştirilir (15). Etki mekanizması viral DNA polimerazını hedef alarak gerçekleşir (16). Valasiklovir, bir asiklik nükleosid analogudur. İnsanlarda ve kedilerde, asiklovir ile karşılaştırıldığında gastrointestinal sistemden daha iyi emilmektedir. Aslında, hepatik bir hidrolaz ile asiklovire dönüştürülen bir tür asiklovir ön ilaştır (14). Asiklovirin ve ilgili ilaçların yan etkileri, hayvanlarda sık kullanılmadıkları için iyi belgelenmemiştir. İntravenöz asiklovir, maliyet ve varsayılan MSS etkileri riski nedeniyle veteriner sahada nadiren kullanılır (17). Yüksek dozda valasiklovir alan kedilerde klinik toksisite belirtileri, nefrotoksisite ve ayrıca farmakolojik etkilerin bir uzantısı olabilecek kemik iliği supresyonunu içermektedir. Bununla birlikte, renal tübüler nekroz ve kristalürinin de görülebileceği bildirilmiştir (6). Kedilerde FHV-1 için oral olarak günde 2 kez 10-25 mg/kg dozda kullanılması etkilidir (3).

Kedilerin Koronavirüs ve Kedilerin İnfeksiyöz Peritonitis Enfeksiyonlarında (Feline Infectious Peritonitis, FIP) Antiviral Tedavi

Feline infeksiyöz peritonitis için hala etkili bir tedavi yoktur, ancak araştırılmakta olan yeni tedavilerden gelen umut ışığı bulunmaktadır (18).

Poliprenil immunostimulant

Feline infeksiyöz peritonit (FIP), klinik olarak etkili bir tedavisi olmayan ölümcül bir hastalıktır. Bir bilimsel çalışmada, efüzif olmayan FIP'li kedilerde Poliprenil Immunostimulant (PI) tedavisi değerlendirilmiştir. Bağışıklığın baskılanması FIP patolojisinde önemli bir faktör olduğundan, bir bağışıklık sistemi uyarıcısı ile tedavinin kuru FIP'li kedilerin hayatta kalma sürelerini artıracığı varsayılmıştır. Çalışma kriterlerini karşılayan kuru FIP tanısı olan altmış kedi, hastalık düzeylerine bakılmadan PI ile tedavi edilmiştir. Kuru FIP teşhisi konan kedilerde PI tedavisinin başlamasından sonraki hayatta kalma süresi; 60 kedinin 8'inde 200 gün ve dördünde 300 gün olarak saptanmıştır. Literatür taraması, efüzyonlu olmayan veya kuru FIP'li 59 vakayı değerlendirmiş; kuru FIP şekillenmiş kedilerden hiçbirinin 200 günden uzun yaşamadığı tespit edilmiştir. PI ile tedavi edilen ve 30 gün boyunca hayatta kalan kedilerin, klinik belirtiler ve davranışlarında iyileşmeler olduğu bildirilmiştir. FIP'in kuru formunun tedavisinde PI umut vaat etmektedir, ancak yararını kanıtlamak için kontrollü çalışmalar gerekmektedir (19). Efüzif FIP için ise PI tavsiye edilmemektedir. PI kuru FIP olgularında 3 mg/kg dozda gün aşırı olarak kullanılabilir (20). Legendre ve Bartges (21), PI kullandıkları lokalize kuru FIP'li 3 kedinin 2 yıldan uzun yaşadığını tedaviye sadece 4.5 ay devam eden üçüncü kedinin ise 14 ay yaşadığını bildirmiştir.

İnterferon

Efüzif FIP için kedi interferon ω efüzyon bölgesine 1 MU/kg (karın veya torasik boşluğa veya mümkün değilse SC olarak her gün uygulanmaktadır, remisyon meydana gelirse tedavi sıklığı haftada bire düşürülmelidir. Kuru FIP için ise globulinler, hematokrit, lenfosit sayısı ve klinik bulgular normale dönene kadar 50.000 U/kedi PO 24 saatte bir şekilde kullanılmaktadır (20).

Ribavirin

Feline koronavirüs'e (FCoV) karşı in vitro aktif olmasına rağmen, ribavirin, kedilerin FIP ile tedavisinde etkili değildir. Ribavirin, başka bir patojen taşımayan ve FIP ile deneysel olarak enfekte edilen kedi yavrularına enfeksiyondan 18 saat sonra 10 ila 14 gün boyunca her 24 saatte bir (16,5 mg/kg, PO, kas içi veya intravenöz olarak) uygulanmıştır. Ribavirin ile tedavi edilen ve tedavi edilmeyen kedi yavruları da dahil olmak üzere tüm yavru kediler FIP'e yenik düşmüştür (11).

Nelfinavir

Nelfinavir ve Galanthus nivalis agglutinin (GNA)'in FCoV ile enfekte olmuş hücrelere birlikte eklendiğinde, viral replikasyonun tamamen tıkanmasıyla tanımlanan sinerjistik bir antiviral etkisi olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar, GNA ve nelfinavir' in kombi-ne kullanımının erken teşhis edilen FIP'te profilaksiste ve tedavide terapötik potansiyele sahip olduğunu göstermektedir (22). Bununla birlikte, hem SARS-CoV-1 hem de FIP koronavirüsünü içeren bir aktivite spektrumuna sahiptir, ağızdan biyolojik olarak kullanılabilir ve günde iki kez 3000 mg dozda verildiğinde 7.3 mg/L plazma konsantrasyonuna ulaşabilir (23).

U18666A

Doki ve ark., (24) 2020 yılında yaptıkları bir çalışmada deneysel olarak FIPV ile enfekte edilmiş kedilere U18666A ilacını subkutan olarak 0. Gün 2,5 mg/kg, 2. ve 4. günlerde de 1.25 mg/kg dozlarında uygulamış ilacın kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hastalığın ortaya çıkışını suprese etme yeteneğinin olabileceğini bildirmişlerdir.

Mutian X

Yirmi dokuz kedide yapılan bir çalışmada Mutian X'in kedilere oral yolla 4 mg/kg dozda 24 saat ara ile 4 gün üst üste verilmesi halinde dışkı ile FCoV saçılımını azalttığı bildirilmiştir (25). Ayrıca bu preparatın kullanımının FIP şekillenmiş kedilerde klinik olarak iyileşmeyi sağladığına dair anekdotal bilgiler de mevcuttur.

GS-441524

GS-441524'ün 12 hafta boyunca 24 saatte bir 4 mg/kg dozda SC uygulanmasının FIP için güvenli ve etkili bir tedavi olduğu bildirilmiştir (26).

Kedilerin Panlökopeni (Feline Panlökopeni, Feline Parvo Virus, FPV) Hastalığında Antiviral Tedavi

İnterferon

Kedi rekombinant interferon- ω (feIFN- ω), deneysel çalışmalarda ve saha denemelerinde köpeklerde CPV enfeksiyonunu tedavi etmek için başarıyla kullanılmıştır. Bir çalışmada, tedavi CPV enfeksiyonunun mortalitesini yaklaşık beş kat azaltmıştır. FeIFN- ω ayrıca hücre kültüründe FPV replikasyonunu inhibe etmektedir, ancak kedi panleukopenisi için bir tedavi olarak etkinliği kanıtlanmamıştır. IFN- ω , olası bir profilaktik etkiyi araştırmak için panleukopeni salgını öncesinde kedilere uygulanmıştır. Yirmi üç yavruya feIFN- ω (1 MU/kg SC, 3 gün boyunca günde bir kez) enjekte edilerek değerlendirilmiştir.

dirilmiştir. Sağ kalım ve kan parametreleri tedavi edilmeyen 17 kedininki ile karşılaştırılmış, ancak gruplar arasında sağ kalımda anlamlı bir fark bulunmamıştır. Tedavi edilen kedi yavrularında daha düşük α_1 -globulin seviyeleri ve daha yüksek ω -globulin ve immunglobulin değerleri bulunmuştur, bu da IFN- ω 'un antikor üretimini uyarabildiğini düşündürmektedir (27).

İmmunglobulinler

Feline panlökopeni enfeksiyonu olan kedileri tedavi etmek için spesifik immünoglobulinler de kullanılmaktadır. FPV antikorları içeren konsantre immünoglobulin preparatları bazı ülkelerde ticari olarak temin edilebilmekte ve duyarlı hayvanlarda enfeksiyonu tedavi etmek ve önlemek için kullanılmaktadır (28).

Kedilerin Solunum Hastalığı Kompleksinde (Feline Respiratory Disease Complex) Antiviral Tedavi

Kedilerin solunum hastalığı kompleksi birden fazla etkenin rol oynadığı ve oldukça bulaşıcı bir hastalıktır. Kedi gripi olarak da bilinmekte ve özellikle barınaklar gibi kedilerin bir arada yaşadığı yerlerde yavru kediler açısından oldukça önem arz etmektedir. Hastalığın oluşumunda bakteri, mantar ve virüsler rol oynamaktadır. Bunlar arasında en öneli viral etkenler kedi kalısivirüs (Feline Calicivirus, FCV) ve FHV'tür. FHV ile ilgili bilgilere daha önce değinildiği için bu bölümde FCV konusundaki antiviral tedavi alternatifleri belirtilecektir.

Ribavirin

Kedi kalısivirüs, kedi popülasyonunda yaygın dağılıma sahip oldukça bulaşıcı bir patojendir. FCV yaklaşık 3 hafta boyunca çevrede bulaşıcı kalabilir. FCV enfeksiyonu gibi RNA virüsü enfeksiyonlarının tedavi etmek için az sayıda antiviral etken mevcuttur. Ribavirin, in vitro olarak FCV replikasyonunu inhibe ettiği gösterilen birkaç ajandan biridir, ancak sistemik olarak kullanıldığında kediler için çok toksiktir (28).

İnterferon

İnterferonlar (IFN'ler) ilk olarak Isaacs ve Lindenmann tarafından viral enfeksiyona yanıt olarak hücreler tarafından üretilen antiviral proteinler olarak bildirilmiştir (29). Kedilerin Solunum Hastalığı Kompleksinde feline feIFN- ω on milyon ünitelik miktarın 19 ml %0.09'lük NaCl ile sulandırılmasından sonra her iki göze dört-altı saatte bir 2 damla, oral yolla ise her 24 saatte bir 50.000-100.000 U, SC olarak ise 0.75-1,5 milyon U/kg dozda her 24 saatte bir uygulanması önerilmektedir. İnsan interferon- alfa ise oral yolla kedi başına 24 saatte bir 30-50 U, subkutan olarak ise serum fizyolojik ile sulandırıldıktan sonra 10000U/kg dozda uygulanabilmektedir (30).

İmmunglobulin

Ticari olarak temin edilebilen spesifik immunglobulinler de FCV enfeksiyonu olan kedileri tedavi etmek için kullanılmıştır. Özel immunglobulinlerle yapılan bir çalışmada, doğal FHV-1 ve / veya FCV enfeksiyonu olan kedilerde klinik belirtilerin daha hızlı iyileşmesine neden olmuştur. İmmünoglobulin ile tedavi edilen kediler ve plasebo grubunda etkili olanlar arasında tedavinin 3. gününde klinik belirtilerin iyileşmesinde önemli bir fark saptanmıştır. Bununla birlikte, 7. günde her iki gruptaki kediler eşit derecede iyileşmiş ve neredeyse hiç klinik belirti göstermemiştir (28).

SONUÇ

Kedilerde daha çok in vitro çalışması yapılan çok sayıda

antiviral ajan olmasına karşın klinik pratikte ulaşılabilirlik ve yan etkileri göz önünde tutulduğunda seçenekler oldukça sınırlıdır. Son dönemde etkinlikleri ile ön plana çıkan kedilere spesifik immunglobulinler ve interferon grubu antivirallere ise daha çok büyük şehirlerde ulaşılabilir olması ve oldukça pahalı olmaları nedeniyle ülkemizde geniş bir kullanım alanı bulamamaktadır. Bu nedenle kedilerdeki viral hastalıklara karşı hala elimizde çok az tedavi alternatifi mevcuttur.

Diğer yandan interferonların ve son dönemde FIP'te in vivo olarak etkinliği gösterilen U18666A, GS-441524 ve Mutian X gibi ajanların önceki antiviral ilaç alternatiflerine göre daha etkili ve güvenli oldukları görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Aktaş F. Antiviral ajanlar. Flora Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi 1997; 4:227-235.
2. Bule M, Khan F, Niaz K. Antivirals: Past, present and future. In: Malik YS, Singh RK, Yadav MP (eds), Recent advances in Animal Virology. Springer, India 2019; pp 425-441.
3. Kaya S. Veteriner Farmakoloji Kitabı (5. Baskı), Cilt 2. Medisan Yayınları, Ankara 2013; ss 653-665.
4. Hartmann K, Wooding A, Bergmann M. Efficacy of antiviral drugs against feline immunodeficiency virus. Vet Sci 2015; 2:456-476.
5. Küçük A, Yıldırım Y. Antiviral ilaçlar. Etlik Vet Mikrobiyol Derg 2019; 30(1):100-108.
6. Davis JL, Maxwell L. Antifungal and antiviral drugs. In: Riviere JE, Papich MG (eds), Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Wiley-Blackwell, 2018; pp 1010-1020.
7. Little S, Levy J, Hartmann K, et al. 2020 AAEP Feline Retrovirus testing and management guidelines. Journal of Feline Medicine and Surgery 2020; 22 (1):5-30.
8. Bisset LR, Lutz H, Böni J, et al. Combined effect of zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC) and abacavir (ABC) antiretroviral therapy in suppressing in vitro FIV replication. Antivir Res 2002; 53:35-45.
9. Radford A. Antiviral therapy in cats. What works and what doesn't? World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings 2006, <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?id=3859012&pid=1122>
10. Li SF, Zhao FRS, Jun-jun X, et al. Interferon-omega: Current status in clinical applications. International Immunopharmacology 2017; 52:253-260.
11. Hartmann K. Feline Leukemia Virus infection, In: Greene CE (eds), Infectious diseases of the dog and cat (4th ed). Elsevier, Athens, Georgia 2012; pp 108-136.
12. Maggs DJ. Update on pathogenesis, diagnosis, and treatment of feline herpesvirus type 1. Clinical Techniques in Small Animal Practice 2005; 20:94-101.
13. Lewin CA, Liu CC, Alling C, et al. In vitro efficacy of ganciclovir against feline herpesvirus type 1 and assessment of ocular tolerability in healthy cats. Journal of Feline Medicine and Surgery 2020; 1-5.
14. Maggs DJ. Antiviral therapy for feline herpesvirus infections. Vet Clin Small Anim 2010; 40:1055-

- 1062.
15. El-Gallad SB. Investigation of the antiviral effect of ribavirin and acyclovir on canine distemper and infectious canine hepatitis viruses. *Suez Canal Vet Med J* 2008; 13:555-563.
 16. De Clercq E, Li G. Approved antiviral drugs over the last 50 years. *Clin Microbiol Rev* 2016; 29:695-747.
 17. Bentz BG, Maxwell LK, Erkert RS, et al. Pharmacokinetics of acyclovir after single intravenous and oral administration to adult horses. *J Vet Intern Med* 2006; 20:589-594.
 18. Pedersen NC. An update on feline infectious peritonitis: Diagnostics and therapeutics. *The Veterinary Journal* 2014; 201:133-141.
 19. Legendre AM, Kuritz T, Galyon G, et al. Polyphenyl immunostimulant treatment of cats with presumptive non-effusive feline infectious peritonitis in a field study. *Front Vet Sci* 2017; 4:7.
 20. Addie DD. Feline coronavirus infections. In: Greene CE (eds), *Infectious diseases of the dog and cat* (4th ed). Elsevier, Athens, Georgia 2012; pp 92-108.
 21. Legendre AM, Bartges JW. Effect of polyphenyl immunostimulant on the survival times of three cats with the dry form of feline infectious peritonitis. *ACVN J. Feline Med Surg* 2009; 11(8):624-626.
 22. Hsieh LE, Lin CN, Su BL et al. Synergistic antiviral effect of Galanthus nivalis agglutinin and nelfinavir against feline coronavirus. *Antivir Res* 2010; 88:25-30.
 23. Olsen M, Cook SE, Huang V, et al. Perspectives: Potential therapeutic options for SARS-CoV-2 patients based on feline infectious peritonitis strategies: Central nervous system invasion and drug coverage. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020; 105964.
 24. Doki T, Tarusawa T, Hohdatsu T, Takano T. In vivo antiviral effects of U18666A against type I feline infectious peritonitis virus. *Pathogens* 2020; (9):67.
 25. Addie DD, Curranb S, Bellinic F, et al. Mutian@X stopped faecal feline coronavirus shedding by naturally infected cats. *Res Vet Sci* 2020; 130:222-229.
 26. Pedersen NC, Perron M, Bannasch 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):271-281.
 27. Stuetzer B, Hartmann K. Feline parvovirus infection and associated diseases. *The Vet J* 2014; 20:150-155.
 28. Hartmann K. Feline upper respiratory tract infections-current treatment strategies. *Thai J Vet Med Suppl* 2017; 47:105-107.
 29. Chen K, Liu J, Cao X. Regulation of type I interferon signaling in immunity and inflammation: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2017; 83:1-11.
 30. Pfaff A. Feline upper respiratory complex. In: Drobatz KJ, Hopper K, Rozanski EA, Deborah C (eds). *Textbook of Small Animal Emergency Medicine*. Wiley-Blackwell, Philadelphia 2018; pp 186-192.