

## FIP'te Zor-Refrakter Vakalar

FIP, FCoV'nin makrofaj-tropik mutantlarının tetiklediği immün aracı sistemik bir vaskülit ve granülomatöz inflamasyon hastalığıdır. Güncel literatüre göre FIP patogenezi içinde üç ana ekseni birlikte değerlendirilmelidir:

- viral replikasyon ve doku yayılımı,
- dengesiz immün-inflamatuvar yanıt (özellikle nötrofili + lenfopeni, acil granülopoez),
- konakta antioksidan savunmanın çökmesi sonucu gelişen oksidatif/nitrozatif stres

**FIP tedavisinde, geç tanı alan, daha önce FIP tedavisi görmüş bazı kediler yetersiz, kısmi veya geçici yanıtlar sergiler ve sonuçta virolojik baskılama rağmen hastalık ilerlemeye devam eder.** Bu durum Refrakter FIP vakası olarak adlandırılmaktadır. Refrakter vaka antiviral tedavinin başarısızlığı değil, geri dönüşümsüz konak hasarının, immün tükenmişliğin ve ileri düzey redoks-vasküler çöküşün klinik ifadesidir.

Antiviral tedaviler birinci ekseni hızlıca baskılarken, ikinci ve üçüncü eksenlerde yer alan redoks çöküşü, endotel hasarı, mikrotromboz ve organ yetmezliği antiviral tedavinin başarısını sınırlayabilmektedir. Bu nedenle FIP, güncel anlayışta yalnızca bir viral yük hastalığı değil; aynı zamanda immün disfonksiyon hastalığıdır. Saha olgularından, klinik verilerden ve deneyel çalışmalarдан elde edilen veriler, refrakter hastlığın ortaya çıktığı aşamada viral replikasyonun artık morbiditenin birincil belirleyicisi olmadığını; doku hasarının прогнозu kötüleştiren bir süreçে dönüştüğünü göstermektedir.

## Refrakter FIP Sendromunun Patofizyolojik Temelleri

### Antiviral Başlangıcı Öncesinde Geri Dönüşümsüz Doku Hasarı

FIP çoğunlukla ileri evrede teşhis edilir; bu aşamada granülomatöz lezyonlar, vaskülit ve organ-spesifik hasar (hepatik dejenerasyon, renal papiller nekroz, MSS granülomları) çoktan yerleşmiştir. Viral baskılama şu durumları geri döndüremez:

- Granüлом ile ilişkili parankim yıkımı
- Fibrozis
- Kronik vaskülit ve mikro-trombus oluşumu
- Nörolojik FIP'te nöronal kayıp ve glial skarlaşma

FIP ile ilişkili lezyonlar sadece viral mevcudiyeti değil, kronik immün aracı hasarı da yansıtır (Kipar ve Meli, 2014). Kritik organ rezervi kaybedildikten sonra antiviral tedavi başlanan kedilerde görülen erken iyileşme ve aşırı immun yanıtı baskılama ve doz artırmaya rağmen gerileme de refrakter tablonun tipik örneğidir.

### Endotelyal Disfonksiyon, Vaskülit ve Mikrotromboz

**FIP temelde vasküler bir hastalıktır.** Histopatolojide sıkılıkla immün-kompleks vaskülit, kapiller kaçak, fibrin birikimi ve mikrotrombus oluşumu raporlanır (Tasker, 2023; Kipar & Meli, 2014; Boudreaux, 1990). Özbek et al. (2022), FIP'li kedilerde artmış homosistein ve NO düzeyleri bildirmiştir; bu durum endotelyal stresin ve nitrosatif dengesizliğin göstergesidir. Dolayısıyla viral RNA baskılansa bile ağır mikrovasküler çöküşün sonuçları refrakter tabloya önemli katkıda bulunur.

## **İmmün Tükenmişlik ve Adaptif İmmünenin Başarısızlığı**

FIP'li kedilerde görülen karakteristik nötrofili (çoğu zaman sol kayma ile), belirgin lenfopeni, yüksek serum amiloid A (SAA), artmış  $\alpha$ 1-asit glikoprotein (AGP) gibi akut faz protein düzeyleri ve hiperglobulinemiye bağlı düşük A/G oranı, hastalığın temel immünopatolojik mekanizmasını yansıtır (Kipar & Meli, 2014; Hazuchová et al., 2017). Persistan lenfopeni, özellikle CD4+ ve CD8+ T-hücre popülasyonlarında tükenme, IFN- $\gamma$ /IL-6/TNF- $\alpha$  ağırlıklı sitokin fazlalığı hastalığın makrofaj-dominant yapısının bir göstergesidir; çünkü FIPV'nin primer replikasyon hedefi makrofajlardır ve enfekte makrofajlar hem inflamasyonu sürdürür hem de adaptif bağılıklığın toparlanması engeller (Dewerchin & Nauwynck, 2021; Takano et al., 2007). Bu durumda antiviral tedavi viral replikasyonu baskılasa bile, inflamasyonun çözülmesi, enfekte makrofajların immün yollarla temizlenmesi ve granüloomatöz odakların gerilemesi için gerekli olan adaptif immün toparlama fazı devreye giremez. Klinik düzeyde bu, steroidlere geçici yanıt veren fakat antivirale dirençli inflamatuvar döngüler, persistan akut faz proteinlerinin yüksekliği, doku hasarının devamı ve refrakter FIP sendromunun en temel bileşenlerinden birinin ortaya çıkmasıyla sonuçlanır. Literatür, bu adaptif immün yetmezliğin FIP'in kötü прогнозlu formlarında söz konusu olduğunu desteklemektedir (Zwicklbauer et al., 2023; Hartmann, 2020).

## **Redoks Çöküşü ve Oksidatif-Nitrosatif Hasar**

Çeşitli çalışmalar, FIP'in hem sistemik hem dokusal düzeyde ağır oksidatif stres ve tükenmiş antioksidan kapasite ile karakterize olduğunu göstermektedir. Tecles vd. (2015), FIP'li kedilerde paraoksonaz-1 (PON1) aktivitesi ve total antioksidan kapasite (TAC) düzeylerinin belirgin şekilde azaldığını bildirmiştir, bunun FIP'te antioksidan savunmanın çöktüğünün biyokimyasal bir göstergesi olduğunu vurgulamıştır. Kayar vd. (2015) ise FCoV seropozitif kedilerde bile malondialdehit (MDA) düzeylerinin ve total oksidan kapasitenin (TOC) arttığını göstererek, **oksidatif yükün yalnızca klinik FIP döneminde değil, erken enfekte popülasyonda bile başladığını** ortaya koymuştur. Nörolojik FIP olgularında beyin-omurilik sıvısında oksidatif DNA hasarı belirteci 8-OHdG'nin artış gösterdiği (Baştan et al., 2025), deneysel koronavirüs ensefaliti ve nöroenflamasyon literatürüyle uyumlu biçimde merkezi sinir sistemi düzeyinde de redoks dengesizliğinin oluştuğu gözlenmiştir (Yamato et al., 2021). **Antioksidan savunmalar çöktüğünde:**

- Aktive makrofajlar yoğun ROS üretir
- Endotel hücreleri oksidatif hasara uğrar
- Eritrosit membran deformasyonu → oksijen taşıma bozulur
- Mikrovasküler perfüzyon kötüleşir
- Kendini sürdürden oksidatif bir döngü oluşur

## **Komorbiditeler**

FIP temelde şiddetli bir redoks-bozucu hastalıktır; FCoV'nin makrofaj-tropizmi, sürekli IL-1 $\beta$ /IL-6/TNF- $\alpha$  salınımı ve nitrik oksit artışıyla aşırı reaktif oksijen türleri (ROS) üretir ve antioksidan savunmayı (özellikle PON1, TAC, GSH/GSSG dengesi) hızla tüketir (Tecles et al., 2015; Giordano et al., 2021). Aynı dönemde karaciğer hastalıkları, kronik böbrek hastalığı, FeLV, diyabet mellitus ve pankreatit gibi komorbid durumlar da kendi başlarına ciddi mitokondriyal disfonksiyon, lipid peroksidasyonu, yüksek ROS üretimi, AGE birikimi ve glutatyon tükenmesi ile karakterizedir (Ingwersen et al., 2020; O'Brien et al., 2019; Gilor & Graves, 2021; Oppliger et al., 2020). Bu nedenle FIP ile komorbiditelerin aynı anda bulunduğu kedilerde antioksidan kapasite hızla çöker, sistemik inflamasyonun esigi düşer. Klinik olarak bu kediler antiviral tedaviye yanıt verseler bile tam düzeltme yerine kısmi iyileşme, kolay destabilizasyon, sık relaps, persistan iştahsızlık, kas kaybı, dalgalı CRP/SAA profilleri ve kilo kaybı eğilimi gösterir. Literatür, hem FIP hem de komorbid hastalıkların ortak paydasının oksidatif stres ve mitokondriyal hasar olduğunu; ikisinin birleştiğinde antiviral yanıt zayıflattığını ve iyileşme penceresini daralttığını açık biçimde desteklemektedir (Kipar & Meli, 2014; Dewerchin & Nauwynck, 2021).

## Refrakter FIP'e Neden Olan Faktörler

### 1. Farmakokinetik/farmasötik belirleyiciler ve doz-maruz kalım ilişkisi

Farmakokinetik/farmasötik faktörler refrakter olguların en baskın bileşenlerinden biridir: yetersiz başlangıç dozu, yanlış uygulama yolu, zayıf biyoyararlanması, tabletlerin, kapsüllerin bölünmesi nedeniyle doz kaybı veya hızla değişen vücut ağırlığının doza yansıtılmaması, subterapötik ilaç maruziyetine yol açarak viral temizlenmeyi secteye uğratır (Pedersen et al., 2018; Krentz et al., 2021). Özellikle nörolojik ve oküler FIP olguları, kan-beyin ve kan-göz bariyerlerinin neden olduğu farmakokinetik dezavantaj nedeniyle daha yüksek eşik doza ihtiyaç duyar ve bu olgular tedavinin en yavaş yanıt veren alt grubunu oluşturur. Bu nedenle geniş klinik kohortlar ve farmakokinetik modeller, refrakter olguların büyük çoğunluğunda temel belirleyicinin antiviral direnç değil yetersiz ilaç maruziyeti olduğunu ortaya koymaktadır. Farmakokinetik çalışmalar kan-beyin bariyeri hem GS-441524 hem de remdesivir metabolitlerinin geçişini yaklaşık %80–90 oranında azalttığını göstermektedir (Dickinson et al., 2020; Pedersen et al., 2019). Buna karşın molnupiravir (EIDD-2801) ve aktif metaboliti  $\beta$ -D-N4-hidroksisitidin (NHC), düşük molekül ağırlığı (259 Da) ve P-gp substrati olmaması nedeniyle CNS'e anlamlı derecede daha iyi penetre olur (Chang et al., 2023) ve kan beyin bariyerinden geçişi aktif hücre dışı pompalama ile atılamaz (FitzGerald et al., 2022); yani NHC, hücre dışına taşıyıcılar (efflux transporter) takılma riski düşüktür. Fare, gelincik ve SARS-CoV-2 modellerinde NHC'nin BOS ve beyin dokusunda plazmanın %30–50'sine ulaşan konsantrasyonlara erişebildiği gösterilmiştir (Painter et al., 2021; Zhou et al., 2021). Literatür, molnupiravirin özellikle ensefalitik/meningoensefalitik FIP olgularında daha hızlı klinik yanıt ve daha iyi nörolojik toparlanma sağladığının temel nedenlerinden birinin yüksek BBB geçişi olduğunu desteklemektedir.

### 2. Viral Faktörler: Spike Füzyonu, Makrofaj Tropizmi

FIPV'nin spike proteini ve replikasyon kompleksindeki minimal aminoasit değişimleri RdRp bağlanması, spike füzyonu veya makrofaj tropizmi gibi fonksiyonları değiştirebilen küçük fakat etkili mutasyonlardır (Brown et al., 2009; Chang et al., 2012; Licitra et al., 2013). Bağırsak lenf nodlarında ve kolon/mezenterik yapılarda büyük granülomlara neden olan mutantlar virüsün makrofaj tropizmini artırarak daha agresif granüلومatöz lezyonlara yol açabilmekte; özellikle kolon, mezenterik lenf nodları ve abdominal granülomlarda viral yükün daha geç temizlenmesine neden olabilmektedir (Chang et al., 2012; Brown et al., 2009). Benzer şekilde FCov/FIPV replikaz kompleksindeki küçük varyasyonlar ile oluşan varyantların, GS-441524, remdesivir RdRp inhibitörlerine duyarlılığı azaltıldığı, SARS-CoV ve MHV modellerinden bilinmektedir (Agostini et al., 2018; Kokic et al., 2021).

### 3. Konak Faktörleri: Hiperglobulinemi, İmmün Kompleksler, Granüلومatöz İnflamasyon

Hiperglobulinemi, yoğun immün kompleks yükü ve çok düşük A/G oranları, antiviral baskılansa bile inflamasyonun kendi kendini sürdür formda kalmasına neden olur; bu durum özellikle granüلومatöz-hiperimmün vakalarda belirgindir (Kipar & Meli, 2014; Hazuchová et al., 2017). **Klinik açıdan kötü başlangıç** durumundaki kedilerde çoklu organ hasar, mitokondriyal disfonksiyon ve endotel bozukluğu nedeniyle antiviral yanıt gecikmiş şekilde ortaya çıkar. Abdominal granülomlar, özellikle mezenterik lenf nodları ve bağırsak duvarındaki granüلومatöz odaklar, yoğun inflamasyon ve zayıf vaskülarizasyon nedeniyle sistemik ilaçların dokuya difüzyonunu azaltır; granülomlarındaki fibröz kapsül ve makrofaj yoğunluğu antiviral etkinliği daha da sınırlar (Kipar & Meli, 2014). Bu bariyer bölgelerinde antiviral maruziyetinin düşük olması, aynı plazma dozuna rağmen dokuda subterapötik ilaç konsantrasyonu oluşmasına yol açar. Sonuç olarak viral replikasyon daha geç bastırılır, inflamatuvar süreç daha uzun sürer ve klinik tablo yavaş yanıt veya refrakter görünümü bir seyir kazanır.

#### 4. Doku Penetrasyonu Düşük Bölgelerdeki Lezyonların Refrakter Fip'e Katkısı

Refrakter veya yavaş yanıt veren FIP olgularının önemli bir bölümü, antiviral ilaçların doku penetrasyonunun doğal olarak düşük olduğu anatomik bölgelerde lezyon bulunması ile ilişkilidir. **Merkezi sinir sistemi, göz içi dokular ve büyük granülomların bulunduğu dokularda plazma seviyeleri terapötik eşiklere ulaşsa bile doku içi konsantrasyonun yeterli olmadığı gösterilmiştir.** Nörolojik FIP'te, kan-beyin bariyeri (BBB) ve oküler FIP'te kan-retina bariyerleri, uveal dokularda antiviral difüzyonunu ciddi biçimde kısıtlar ve sistemik plazma düzeyleri terapötik aralıktı olsa bile intraoküler antiviral konsantrasyon yeterli seviyeye ulaşamaz (Maggs et al., 2013; Pedersen et al., 2019). Pedersen et al. ve 2019; Dickinson et al., 2020 bu bölgelerin hem GS-441524 hem remdesivir için düşük penetrasyonlu bölgeler olduğunu ifade etmektedir.

### Refrakter FIP Sendromunun Klinik Fenotipleri

**Başlangıçtan İtibaren Yanıtsız Olgular:** Bu kedilerde hiçbir erken iyileşme işaretleri görülmez. Bunun nedeni başlangıçta ağır organ yetmezliği, derin redoks çöküşü, farmakokinetik yetersizlik (emilim bozukluğu, düşük doz, ilaç kalitesi), ciddi MSS/oküler tutulum ve düşük penetrasyon. Bu olgular gerçek refrakterliği temsil eder; konak da tedavi de hastalığın momentumunu aşamaz.

**Geç Evre Multiorgan Refrakter Olgular:** İlerleyici azotemi, hiperbilirubinemi, refrakter efüzyon, persistan nörolojik defisitler, antiviral tedaviye rağmen kaşeksi bulgularıyla karakterizedir. Bu olgular antiviral başarısızlığı değil, konak başarısızlığını temsil eder.

### Refrakter Seyri Öngören Tanısal Göstergeler

#### Hematolojik ve Biyokimyasal Belirteçler

- Persistan A/G < 0.5
- Lenfopeninin iyileşme trendi göstermemesi
- Virolojik iyileşmeye rağmen artan bilirubin
- ALT/AST'de düzelmeye olmaması
- Kötüleşen azotemi
- Persistan yüksek SAA/AGP

Bu markerlar devam eden inflamasyonu ve vasküler hasarı gösterir.

#### Klinik Uyarı İşaretleri

- İlk iyileşmeden sonra ani kötüleşme
- Ateş veya anoreksinin tekrarlaması
- İlerlemiş ikter
- Nörolojik kötüleşme
- Kaşeksi veya kilo alamama
- Solunum zorluğu (mikrotrombus ilişkili)

## Refrakter Olguda Tedavi Stratejisi

Refrakter FIP vakalarında antiviral ilaçların başarısızlığından ziyade patolojik hasar fizyolojik onarım kapasitesini aştuğında konağın iyileşememesi söz konusudur. Bu yüzden FIP tedavisi üç katmanlıdır:

- 1.Antiviral → virüsü durdurur**
- 2.Redoks/antioksidan destek → dokuyu korur**
- 3.İmmün & vasküler stabilizasyon → kediyi yaşatır**

Bu üçü birlikte uyumlu çalışmazsa olgu refrakterleşebilir. Bazı nörolojik vakalar uzun süreli antiviral kullanımı gerektiren kronik seyre dönüşebilir.

### 1. Yetersiz ilaç maruziyeti

- Yetersiz doz (örneğin 8–10 mg/kg ile başlayan olgular)
- Tutarlı / düşük biyoyararlanım (tabletlerin doğru bölünmemesi, absorpsiyon problemi)
- Vücut ağırlığı değişimine göre dozun güncellenmemesi
- İleri olgularda, nörolojik, oküler olgularda daha yüksek terapötik dozun uygulanmaması
- Tedavinin erken kesilmesi → sessiz rezidüel replikasyon

Refrakter veya tedavi sonrası yeniden ortaya çıkan FIP olgularının önemli bir bölümü, gerçek anlamda antiviral dirençli değildir. Mevcut literatür bu vakaların çoğunda yetersiz ilaç maruziyetinin (subterapötik doz, uygunsuz doz aralığı, yanlış uygulama yolu/düşük biyoyararlanım veya tedavinin erken kesilmesi) temel belirleyici olduğunu göstermektedir (Pedersen et al., 2018; Krentz et al., 2021). Özellikle nörolojik ve oküler FIP olguları, terapötik eşiklerin diğer organlara göre daha yüksek olduğu ve santral sinir sistemi (SSS) bariyerleri nedeniyle farmakokinetik olarak dezavantajlı bir konumdadır (Dickinson et al., 2020; Maggs, 2013). Coggins (2023), remdesivir/GS-441524 ile tedavi edilen 28 kediden 3'ünde relaps geliştiğini; bu kedilerin 15–20 mg/kg aralığında yeniden tedavi edildiğinde remisyona girdiğini bildirmiştir. Jones (2021) ve Gokalsing (2024) düşük doz/erken kesim öyküsünün relapslarla ilişkili olduğunu vurgulamaktadır. Taylor vd. (2023) çalışmasında, 307 kedilik geniş kohortunda tedavi döneminde 15 kedide (%45.5) ve tedavi bittikten sonra 18 kedide (%54.5) bildirilen nüks vakalarında dozaj, uygulama yolu, tedavi süresi gibi faktörler etkili olmuştur. Bu, refrakterliğin büyük bölümünün biyolojik direnç değil, yetersiz maruziyet olduğunu desteklemektedir.

### 2. Erken Tanı ve Tedavinin Kritik Önemi

Refrakter FIP vakaları güçlü şekilde geç tanı ile ilişkilidir. Erken tanı, erken antiviral başlama ve şu parametrelerin yakın izlenmesi önemlidir:

- CBC (özellikle nötrofil/lenfosit oranı yüksekliği, lenfosit sayısı)
- A/G oranı
- Redoks stres göstergeleri (bilirubin, MDA, SAA/AGP)
- Renal ve hepatik fonksiyon

### 3. Tek Başına Antiviral Artırımı Yeterli Değildir

Dozun yetersiz olduğu ve doz artırımı ile olumlu yanıt alınan vakaların dışındaki gerçek refrakter FIP vakalarında sadece antiviral dozu artırmak hastayı kurtaramaz; çünkü patoloji ve прогноз artık viral replikasyon tarafından değil, konak doku hasarı tarafından yönlendirilmektedir.

#### 4. Redoks Modülasyonu ve Antioksidan Destek

FIP'te gözlenen belirgin oksidatif stres ve antioksidan tükenmesi (Tecles et al., 2015; Kayar et al., 2015), makrofaj aktivasyonu ve endotel disfonksiyonunu sürdürün bir redoks döngüsü oluşturur. Bu noktada çeşitli fitokimyasal bileşenlerin vücutun kendi antioksidan savunma ve hücresel stres yanıtını yöneten en kritik üç biyokimyasal yolak olan Nrf2/Keap1-ARE, AMPK ve SIRT1 eksenlerini aktive ederek bu döngüyü kırdığı gösterilmiştir (Dai et al., 2019; Dajas, 2012; Lambert et al., 2010; Baur & Sinclair, 2006; Zhao et al., 2018; Marin-Neto et al., 2020).

**Nrf2 / Keap1 – ARE Ekseni (Ana Antioksidan Savunma Yolu)**: Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor Hücreyi oksidatif strese karşı koruyan ana transkripsiyon faktöründür. Keap1, Nrf2'yi sitoplazmada tutar ve yıkıma gönderir. ARE (Antioxidant Response Elements) ise Nrf2 nükleusa geçince bağlandığı DNA bölgeleridir. Bu bağlanma ile HO-1 (Heme oxygenase-1), NQO1, SOD (Süperoksit dismutaz), GPx (Glutatyon peroksidaz), CAT (Katalaz) ve GSH sentez enzimlerinin üretimi artar. Bu eksen aktifleştiğinde hücre oksidatif hasarı tamir eder ve ROS birikimini azaltır. FIP gibi yüksek ROS üreten hastalıklarda bu eksen çöker. Fitokimyasallar Nrf2'yi yeniden aktive ederek kırılgan konağı toparlamaya yardımcı olur. Kurkumin, antioksidan yanıtın ana düzenleyicisi olan Nrf2'nin nükleer translokasyonunu artırarak HO-1, NQO1, SOD ve GPx ekspresyonunu uyardığını hem in vitro hem in vivo modellerde kanıtlamıştır (Dai et al., 2019; Yang et al., 2017). Kuersetin, benzer biçimde Nrf2 aktivasyonunu güçlendirerek lipid peroksidasyon ürünü MDA düzeylerini azaltır ve antioksidan enzim kapasitesini artırır (Dajas, 2012). EGCG, Nrf2 üzerinden SOD/GPx/CAT enzimlerini indükler ve ROS birikimini azaltarak redoks dengesini yeniden kurar (Lambert et al., 2010).

**AMPK Ekseni (Enerji Duyarlı Anti-inflamatuvar Yolak)**: AMPK (AMP-activated protein kinase) hücrenin enerji durumunu algılayan en kritik metabolik sensördür. Düşük enerji / stres → AMPK aktif olur ve inflamasyonu azaltır, yağ asidi oksidasyonunu artırır, ROS üretimini düşürür, Nrf2'yi aktive eder. Makrofajlar FIP'te hipermetabolik ve proinflamatuvar M1 modunda kalır, AMPK aktive edildiğinde makrofajlar M2 antiinflamatuvar fenotipe kayabilir. Berberin, kurkumin, resveratrol AMPK'yi güçlü şekilde aktive eden fitokimyasallardır. Berberin, makrofajlarda AMPK-Nrf2 etkileşimini aktive ederek hem inflamasyonu hem oksidatif stresi azaltır (Marin-Neto et al., 2020). Ayrıca kurkumin ve kuersetin'in glukokortikoid reseptör ekspresyonunu artırarak düşük doz prednisolonun anti-inflamatuvar etkisini potansiyalize ettiği gösterilmiştir (Kang, Cha & Kim, 2015).

**SIRT1 Ekseni (Mitokondri & Anti-Aging / Anti-inflamatuvar Yolak)**: SIRT1 (Sirtuin 1) NAD<sup>+</sup> bağımlı bir deasetilazdır; mitokondri biyogenezi, inflamasyon ve DNA tamirinde yüksek etkisi vardır. SIRT1 aktive olduğunda:

- Nrf2 aktivasyonu artar
- NF-κB baskılanır (TNF-α / IL-6 düşer)
- Mitokondriyal fonksiyon iyileşir
- Hücre stres toleransı artar

SIRT1 aktivasyonu → kırılgan, redoks-uğraşan konakta mitokondriyi desekler, inflamasyonu stabilize eder. Resveratrol SIRT1'in en güçlü doğal aktivatörlerinden biridir, SIRT1-Nrf2 hattını aktive ederek oksidatif stres, inflamasyon ve mitokondriyal disfonksiyonu baskılar (Baur & Sinclair, 2006; Zhao et al., 2018).

Bu mekanizmaların tamamı birlikte değerlendirildiğinde, kurkumin, kuersetin, resveratrol, EGCG ve berberin gibi fitokimyasal bileşenlerin FIP'te görülen ağır oksidatif yükü azaltarak antioksidan savunmayı yeniden güçlendirdiği, böylece hem inflamatuvar kaskadın baskılanmasına hem de endotel bütünlüğü ve hücresel metabolizmanın korunmasına katkı sağladığı anlaşıılır.

## 5. Yardımcı/Destekleyici Tedavi

Refrakter FIP Sendromu, yalnızca antiviral ilaçların başarısızlığı değil; patolojik hasar fizyolojik onarım kapasitesini aşlığında konağın iyileşememesi durumunu;

- geri dönüşümsüz doku hasarını,
- konak redoks çöküşünü,
- mikrovasküler disfonksiyonu,
- immün tükenmişliği ifade eder.

Bu vakaların ayrı bir klinik durum olarak tanınması; прогноз, tedavi kararları ve hasta sahipleriyle iletişim açısından gereklidir. Ayrıca, refrakter FIP'te redoks–vasküler–immün ekseninin anlaşılması, antiviralden ziyade konağın direncini koruma veya onarmaya yönelik destek tedavi hayatı kalım ve tedavi başarısı açısından kritiktir.

- Anti-platelet veya endotelyal destek stratejileri
- Erken dönemde düşük doz kortikosteroid
- İşahsızlık varsa arttırma (mirtazapin/metoklopramid)
- Dehidratasyon düzeltme
- Ağrı kontrolü
- Antibiyotik (sekonder enfeksiyonlar için)

## Kaynakça

- Agostini, M. L., Andres, E. L., Sims, A. C., Graham, R. L., Sheahan, T. P., Lu, X., Smith, E. C., Case, J. B., Feng, J. Y., Jordan, R., Ray, A. S., Cihlar, T., Siegel, D., Mackman, R. L., Clarke, M. O., Baric, R. S., & Denison, M. R. (2018). Coronavirus susceptibility to remdesivir is mediated by polymerase and proofreading exonuclease. *mBio*, 9(2), e00221-18.
- Baştan, İ., İrdem, D. İ., Sel, T., Kartal, Y. K., Ergin, S. H., & Tunç, A. S. (2025). Oxidative stress in neurological feline infectious peritonitis: Cerebrospinal fluid 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and superoxide dismutase levels. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 31(4), 547–556.
- Boudreaux, M. K. (1990). Feline infectious peritonitis: A review of pathogenesis, clinical signs, and clinical pathology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 20(1), 1–16.
- Brown, M. A., Troyer, J. L., Pecon-Slattery, J., Roelke, M. E., & O'Brien, S. J. (2009). Genetic mutations of feline infectious peritonitis virus associated with macrophage tropism. *Veterinary Microbiology*, 136(3–4), 177–185.
- Černá, P., Wittenburg, L., Hawley, J., Willis, M., Siegenthaler, B., & Lappin, M. R. (2025). Pharmacokinetics of molnupiravir in cats with naturally occurring FIP. *Pathogens*, 14(7), 666.
- Chang, C.-H., Peng, W.-Y., Lee, W.-H., Yang, L., Lin, T.-Y., Yang, M.-H., & Tsai, T.-H. (2023). Transporter modulation of molnupiravir and NHC across the blood–brain barrier in rats. *Journal of Neurochemistry*.
- Chang, H.-W., Egberink, H. F., Halpin, R., Spiro, D. J., & Rottier, P. J. M. (2012). Mutation of coronavirus spike protein modulates macrophage tropism. *Journal of Virology*, 86(19), 10262–10274.
- Clark, T. M., Coggins, S. J., Korman, R., King, J., & Malik, R. (2025). Treatment of feline infectious peritonitis in cats with molnupiravir: Clinical observations and outcomes for 54 cases. *Australian Veterinary Journal*, 103, 339–353.
- Dewerchin, H. L., & Nauwynck, H. J. (2021). FIPV pathogenesis and macrophage biology. *Viruses*, 13(7), 1132.
- Dickinson, P. J., Bannasch, M. J., Thomasy, S. M., Murthy, V. D., Vernau, K. M., Liepnieks, M. L., Schissler, J. R., Daly, E., Walker, M., & Pedersen, N. C. (2020). Antiviral treatment using GS-441524 in cats with neurologic FIP. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(4), 1327–1336.
- Giordano, A., Paltrinieri, S., Bertolani, C., Rossi, G., Crippa, S., & Meazzi, S. (2021). Oxidative stress markers in feline systemic inflammatory diseases. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 237, 110258.
- Gokalsing, E., Ferrolho, J., Gibson, M. S., Vilhena, H., & Anastácio, S. (2025). Efficacy of GS-441524 for feline infectious peritonitis: A systematic review (2018–2024). *Pathogens*, 14(7), 717.

- Gülersoy, E., Ok, M., Üney, K., Durgut, M. K., Parlak, T. M., & Ekici, Y. E. (2023). Intestinal injury and vasculitis biomarkers in cats with feline enteric coronavirus and effusive feline infectious peritonitis. *Veterinary Medicine and Science*, 9(6), 2420–2429.
- Hartmann, K. (2020). Feline infectious peritonitis—An update on diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 22(11), 1023–1038.
- Kayar, A., Dokuzeylul, B., Kandemir, F. M., Kirbas, A., Bayrakal, A., & Or, M. E. (2015). Total oxidant and antioxidant capacities, nitric oxide and malondialdehyde levels in cats seropositive for the feline coronavirus. *Veterinarni Medicina*, 60(5), 274–281.
- Kipar, A., & Meli, M. L. (2014). Feline infectious peritonitis: Still an enigma? *Veterinary Pathology*, 51(2), 505–526.
- Kokic, G., Hillen, H. S., Tegunov, D., Dienemann, C., Seitz, F., Schmitzova, J., Farnung, L., Siewert, A., Höbartner, C., & Cramer, P. (2021). Mechanism of SARS-CoV-2 polymerase stalling by remdesivir. *Nature Communications*, 12, 279.
- Krentz, D., Zenger, K., & Tomlinson, C. (2021). GS-441524 treatment failures: Dosing, bioavailability and inconsistent formulations. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 23(12), 1197–1210.
- Meazzi, S., Paltrinieri, S., Lauzi, S., Stranieri, A., Brentali, I., Ferriani, R., Rossi, G., & Giordano, A. (2021). Role of paraoxonase-1 as a diagnostic marker for feline infectious peritonitis. *The Veterinary Journal*, 272, 105661.
- Özbek, M., Özkan, C., Kaya, A., Yıldırım, S., Kozat, S., & Akgül, Y. (2022). Clinicopathological and biochemical evaluation of Feline Infectious Peritonitis in Turkish Van cats. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 73(3), 4379–4388.
- Pedersen, N. C., Eckstrand, C., Liu, H., Leutenegger, C., & Murphy, B. (2015). Levels of feline infectious peritonitis virus in blood, effusions and tissues, and the role of lymphopenia. *Veterinary Microbiology*, 175(2–4), 157–166. Talan, B., & Köse, S. İ. (2023). A fatal threat to cats: Feline infectious peritonitis. *Veterinary Microbiology*, 175(2–4), 157–166.
- Pedersen, N. C., Perron, M., Bannasch, M., Montgomery, E., Murakami, E., Liepnieks, M., & Liu, H. (2019). Efficacy and safety of the nucleoside analog GS-441524 for treatment of naturally occurring FIP. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 21(4), 271–281.
- Renner, K. A., Cattin, R., Kimble, B., Munday, J., White, A., & Coggins, S. (2025). Efficacy of oral remdesivir in treating feline infectious peritonitis: A prospective observational study of 29 cats. *J Feline Med Surg*. 2025 May;27(5):1098612X251335189.
- Sase, O. (2023). Molnupiravir treatment of 18 cats with feline infectious peritonitis: A case series. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 37(5), 1876–1880.
- Sase, O., Iwami, T., Sasaki, T., & Sano, T. (2024). GS-441524 and molnupiravir are similarly effective for the treatment of cats with FIP. *Frontiers in Veterinary Science*, 11, 1422408.
- Sase, O., Iwami, T., Sasaki, T., & Sano, T. (2024). GS-441524 and molnupiravir are similarly effective for the treatment of cats with feline infectious peritonitis. *Frontiers in Veterinary Science*, 11, 1422408.
- Slaviero, M., Cony, F. G., da Silva, R. C., & De Lorenzo, C. (2024). Pathological findings and patterns of feline infectious peritonitis in the respiratory tract of cats. *Journal of Comparative Pathology*, 210(3), 15–24.
- Takano T., Hohdatsu T., Hashida Y., Kaneko Y., Tanabe M., Koyama H. A “possible” involvement of TNF-alpha in apoptosis induction in peripheral blood lymphocytes of cats with feline infectious peritonitis. *Vet. Microbiol.* 2007;119:121–131.
- Takano T., Hohdatsu T., Toda A., Tanabe M., Koyama H. TNF-alpha, produced by feline infectious peritonitis virus (FIPV)-infected macrophages, upregulates expression of type II FIPV receptor feline aminopeptidase N in feline macrophages. *Virology*. 2007;364:64–72.
- Talan, B., & Köse, S. İ. (2023, February 17–19). A fatal threat to cats: Feline infectious peritonitis. 5th International Food, Agriculture and Veterinary Sciences Congress, Kafkas University, Kars, Türkiye.
- Tasker, S. (2023). Feline infectious peritonitis: Pathogenesis, clinical features and treatment. *Journal of Feline Medicine and Surgery*.
- Tecles, F., Calduñ, M., Tvarijonaviciute, A., Escribano, D., Martínez-Subielo, S., & Cerón, J. J. (2015). Serum biomarkers of oxidative stress in cats with feline infectious peritonitis. *Research in Veterinary Science*, 100, 12–17.
- Yamato, O., Inaba, M., Maede, Y., et al. (2021). Oxidative DNA damage (8-OHdG) in coronavirus-associated neuroinflammation: Evidence from feline and ferret models. *Journal of Veterinary Medical Science*, 83(7), 1120–1127.
- Zwicklbauer, K., Grassl, P., Alberer, M., Kolberg, L., Schweintzger, N. A., Härtle, S., Matiassek, K., Hofmann-Lehmann, R., Hartmann, K., Friedel, C. C., & von Both, U. (2025). Whole blood RNA profiling in cats dissects the host immunological response during recovery from feline infectious peritonitis. *PLOS ONE*, 20(9), e0332248.