

FIP Tedavisinde İmmün Yanıtını Kontrol Etmek

Makrofaj Tropizmi ve Bağışıklık Yanıtının Seyri

- Feline Coronavirus (FCoV), bağırsak epitel hücrelerinde çoğalabilen bir virus iken, mutasyon geçirmiş suşlar makrofaj/monosit tropizmi kazanırlar. Bu virus-makrofaj tropizmi değişimi sistemik yayılımın temelini oluşturur.
- Kuru form daha çok granulomlarla, yaşı form ise yaygın vaskülit ve proteinden zengin effüzyonla seyreder. Bu seyirde temel belirleyici, etkisiz kalan hücresel (Th1/CMI) yanıt karşısında aşırı/yanlış odaklanmış hümoral (Th2) yanittır (Paltrinieri, 1998; Kipar, 2005).

Th1/Th2 dengesi ve hücresel yanıt (CMI)

- Koruyucu bağışıklık Th1 hücresel yanıtın baskın olduğu durumlarda oluşur; buna karşın Th2-ağırlıklı hümoral yanıt hastalığın progresyonuna katkı sağlar (Kipar and Meli, 2014; Pedersen, 2019). Th1-dominant hücresel bağışıklık (CMI) ile karakterizedir; IFN- γ aracılığıyla makrofaj aktivasyonu, fagositoz kapasitesinin artışı ve antijen sunumunun güçlenmesi viral kontrol için gereklidir.
- Ancak FIP gelişen kedilerde birçok çalışma, IFN- γ üretiminin yetersiz kaldığını, TNF- α / IFN- γ oranlarının dengesiz olduğunu göstermiştir (Kiss, et al. 2004; Kiss, et al. 2016).
- FIP lezyonlarında hücre düzeyinde hem B/plazma hücreleri hem CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ T hücreleri bulunur; bu "karışık" infiltrat CMI'nin yetersiz ama var olduğunu, fakat Th2/b-hücre yanıtının baskınlaştığını ifade eder (Berg, et al. 2005).
- Mezenteryal LN ve etkilenen organlarda IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN-tip I/II ve kemokinler artar. Dokudaki sitokin paterni, inflamatuvar yolakları aktive eder (Malbon, et al. 2019).

Interferon ekseni (özellikle IFN- γ)

- IFN- γ , FCoV enfeksiyonunda CMI'nin başlıca modülatörüdür, FIP gelişen kedilerde ise "yüksek TNF- α / düşük IFN- γ " söz konusudur (Tasker, 2023; Foley et al. 2003).
- Doku ve lezyonlardaki granüloomatöz odaklarda IFN- γ pozitif hücreler vardır; bu, lokal makrofaj aktivasyonunu gösterir ancak tam viral klirensi sağlamaya yetmez (Berg et al., 2005, Rossi et al., 2011).

Hümoral yanıt, IgG dinamikleri ve ADE

- Seronegatif kediler FCoV ile enfekte olduktan **yaklaşık 7–28 gün içinde seropozitif** olur (Addie et al., 2009; Tasker et al., 2023).
- İlk antikor yanıtı genellikle **IgM**, ardından **IgG**'dir. FIP'li kedilerde antikor titresi genelde daha yüksektir ama yüksek antikor titresi koruyuculuğu garanti etmez (Tasker, 2023; Foley et al. 1997).
- FIP'te **IgG** antikor yanıtı kuvvetlidir. Özellikle effüzyiv formda düşük A/G, hiper-globulinemi ve immün kompleks bulguları antikor yanıtının aşırılığını yansıtır (Takano et al, 2008; Hohdatsu et al, 1998).
- Kuvvetli antikor yanıt ile ADE (antikor aracılı artış) devreye girer: özellikle S proteinini antikorları makrofajların Fc reseptörlerine bağlanarak virüsün makrofaj içine girişini kolaylaştırır (Hohdatsu, T., et al. 1998; Takano, T., et al. 2008). Nötralizan olmayan bu antikor cevap, yanlış bağlandığında hastalık progresyonunu artırıcı rol oynar (Hohdatsu et al., 1998).

Asemptomatik

Interferon Yanıt
Makrofaj Aktivasyonu
Hücresel Bağışıklık



Semptomatik

Antikor Yanıt
Granülomatöz İnfiltrasyon
Merkezi Sinir Sistemine Geçiş
Nörolojik / Oküler Semptomlar



Multisistemik İnflamasyon

Sitokin Fırtınası
Antikora Bağımlı Alevlenme
Vaskülit ve Damar Sızıntısı
Peritoneal / Pleural Asites



Çoklu Organ Yetmezliği

Multisistemik Tutulum
Endotel Disfonksiyon
Organ Hasarı
Çoklu Organ Yetmezliği



Güçlü Hücresel İmmün Yanıt

Orta Hücresel İmmün Yanıt
ve Güçlü Hümoral İmmün Yanıt

Zayıf Hücresel İmmün Yanıt
ve Aşırı Aktif Hümoral İmmün Yanıt

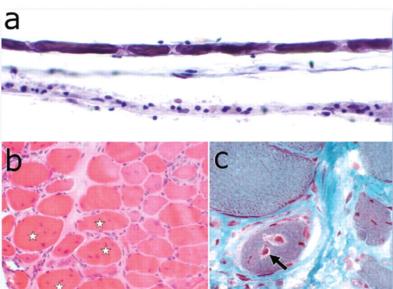


Evre / Alt Evre	İmmün Yanıt	Klinik Müdahale
Pre-semptomatik / İmmün Uyarı	Th1 baskın	Kısa süreli antiviral ile profilaksi, yanıtın klinik takibi + Bağışıklık yükseltme
Subklinik Başlangıç	Th1 baskın	Antiviral ile tedavi, yanıtın klinik takibi + Bağışıklık yükseltme
Erken Sistemik (Hafif)	Th1 aktif	Antiviral ile tedavi + Sekonder enfeksiyon kontrolü
Erken Sistemik (Orta)	Th1→Th2 geçiş	Antiviral ile tedavi + Kortizon ile immun yanıt kontrol + Sekonder enfeksiyon kontrolü
İleri Sistemik (Nöro/oküler yok)	Th2 baskın	Antiviral ile tedavi + Kortizon ile immun yanıt kontrol + Sekonder enfeksiyon kontrolü
İleri Sistemik (Nöro/oküler dahil)	Th2 baskın, lokal immün kaçış	Antiviral ile tedavi + Kortizon ile immun yanıt kontrol + Sekonder enfeksiyon kontrolü + Destekleyici tedavi
İleri Sistemik (Efüzyon)	Th2 baskın, ADE	Yüksek doz antiviral ile tedavi + Antiinflamatuvlar + Sekonder enfeksiyon kontrolü + Destekleyici tedavi
Terminal (Kısmi Yanıt Olasılığı)	T hücre anergisi	Yüksek doz antiviral ile tedavi + Antiinflamatuvlar + Sekonder enfeksiyon kontrolü + Destekleyici tedavi
Terminal (Yanıtsız / Palliativ)	T hücre anergisi	Yüksek doz antiviral ile tedavi + Antiinflamatuvlar + Sekonder enfeksiyon kontrolü + Destekleyici tedavi

- Enfeksiyonun ilk günleri: Viral replikasyon ve yayılım; bağırsak epitelinden başlayan süreç
- 1–3. hafta: Serokonversiyon (IgG artışı)
- Eğer hücresel bağışıklık (CMI) yeterliyse, subklinik enfeksiyon veya taşıyıcı durum gelişebilir (Kuru FIP) viral replikasyon devam ettikçe enfeksiyon ilerler CMI yetersiz kalır (Kuru FIP → Nörolojik/Oküler Semptomlar)
- Eğer CMI yetersiz ise, aşırı hümoral yanıt + immun kompleksler patolojik süreci tetikler (Yaş FIP → Efüzyon)
- Hastalık evresi: Lezyonlarda inflamatuvlar sitokinler (IL-1 β , IL-6, TNF- α , tip I & II IFN'ler) ve kemokinler artar bu sebeple immunostimülantlar/IFN takviyesi enfiamasyon ve viral yük azaltılmadan (tercihen tedavi süresince) kullanılmamalıdır.
- Rutin, uzun süreli sistemik steroid önerilmez; antiviral etkinliği maskeler, enfeksiyon kontrolünü zorlaştıracaktır (Hartmann et al., 2008).

Glukokortikoid Aracılı İmmün Modülasyon

- Prednisolon glukokortikoid reseptörüne bağlanır, NF-κB gibi inflamasyonla ilişkili transkripsiyon faktörlerinin baskılanmasına, lökosit migrasyonunu, damar geçirgenliğinin, kapiller dilatasyonun, effüzyonların azalmasına ve klinik durumun stabilizasyonuna yardım eder (Puckett et al, 2025).
- Ağır effüzyon, immun aracı hemolitik anemi (Goto 2025), şiddetli nörolojik bulgular ödem/intrakraniyal basınç varsa kontrolü amacıyla (Murphy 2024) antiviral ile eşzamanlı ve dikkatli izlemle kısa süreli 1–2 mg/kg/gün kullanılır, klinik düzeltme başlar başlamaz hızlı ve kademeli azaltılmalıdır (Tasker et al, 2023).
- Oküler FIP/üveit varsa sistemik olmayan topikal güçlü glukokortikoid (ör. prednisolon asetat damla) ile İOP düzenli izlenerek, topikal tedavi antiviralle birlikte azaltılırak sürdürülür (Ishida 2004).
- Poliprenil immunostimülant veya rIFN- ω gibi ajanlarla birlikte sistemik glukokortikoid kombinasyonlarından kaçınılması önerilir. (Daha kısa sağkalım bildirimleri var)



Görselde akson çevresinde belirgin mononükleer infiltrasyon ve miyelin kılıfında dejenerasyon (a) ile miyofibril invazyonu ve endomisyal lenfosit birikimi (yıldızlı alanlar) (b) bulunan sinir dokuda immün modülasyon sonrası dokuda rejenerasyon yanıt (c) (Volk et al., 2011)

İmmün modülasyon sonrası fibrozis zemininde rejeneratif alan olmuş, infiltrasyon azalmış ve predejeneratif lifler (ok) yenilenme göstermekte.

FIP'te kısa süreli immün modülasyon aşırı yanımı geçici olarak bastırarak doku hasarını sınırlar; antiviral tedaviyle birlikte inflamatuvar hücre yükü azalınca ejeneratif endotel ve fibröz onarımları gelişir. Eğer immün modülasyon hiç yapılmazsa veya geç yapılrsa (a–b benzeri tablo), granülomatöz nekroz ve vasküler geçirgenlik artışı kalıcı hale gelir.

Fitokimyasal İmmün Modülasyon

FIP'te fitoterapik bileşenler ile düşük doz prednisolonun birlikte kullanımı, yüksek doz kortikosteroidlerin yan etkilerinden kaçınırken benzer düzeyde immün regülasyon sağlayabilecek fizyolojik bir sinerji oluşturur.

- FIP'te hastalık progresyonu, NF-κB aracı proinflamatuvar sitokin üretimi (özellikle TNF- α ve IL-6 artışı) ile karakterizedir (Pedersen, 2019; Kipar & Meli, 2014). Bu noktada Kurkumin, Apigenin ve Resveratrol, NF-κB sinyalini baskılayarak inflamatuvar kaskadın erken aşamasını kontrol altına alır (Chainani-Wu, 2003; Shukla & Gupta, 2010; Baur & Sinclair, 2006).
- FIP'in granülomatöz formunda makrofajların M1 fenotipinde kalması, doku hasarını sürdürürken; Berberin ve Kurkumin, AMPK-Nrf2 eksenini aktive ederek bu hücreleri anti-inflamatuvar M2 fenotipine yönlendirir (Lao et al., 2006; Marin-Neto et al., 2020).
- Ayrıca hastalığın kronikleşmesinde etkili olan Th2-ağırlıklı yanıt, EGCG ve *Ganoderma lucidum* (Reishi) β -glukanları aracılığıyla Th1-sitokin profiline kaydırılarak yeniden dengelenir; bu da IFN- γ üretiminin artmasına ve antiviral hücresel bağılıklığın güçlenmesine katkı sağlar (Lambert et al., 2010; Boh et al., 2007).
- Effüzyonlu FIP formunda görülen kapiller geçirgenlik artışı, Kurkumin ve Kuersetin'in endotelyal bariyer bütünlüğünü koruyucu etkisiyle azalır (Dajas, 2012; Chainani-Wu, 2003). Bunun yanında Resveratrol ve Berberin, Nrf2/SIRT1 yolaklarını aktive ederek oksidatif stres kaynaklı hücre hasarını önler (Baur & Sinclair, 2006; Marin-Neto et al., 2020). Kurkumin ve Kuersetin'in glukokortikoid reseptör ekspresyonunu artırdığı ve bu yolla prednisolonun anti-inflamatuvar etkisini potansiyalize ettiği gösterilmiştir (Kang, Cha, & Kim, 2015).

Kaynakça

- Addie, D. D., Toth, S., Murray, G. D., & Jarrett, O. (2009). *Feline coronavirus infection*. *Veterinary Record*, 164(22), 651–652.
- Addie, D. D., Jarrett, O., Hartmann, K., Lutz, H., Paltrinieri, S., Pennisi, M. G., Lloret, A., Ferrer, L., Tasker, S., Hofmann-Lehmann, R., & ABCD Europe. (2024). *Guidelines for diagnosis and monitoring of feline infectious peritonitis (FIP)*. European Advisory Board on Cat Diseases (ABCD).
- Baur, J. A., & Sinclair, D. A. (2006). Therapeutic potential of resveratrol: The in vivo evidence. *Nature Reviews Drug Discovery*, 5(6), 493–506.
- Berg, A. L., Ekman, K., Belák, S., & Berg, M. (2005). Cellular composition and interferon- γ expression of the inflammatory exudates in feline infectious peritonitis. *Veterinary Microbiology*, 111(1–2), 15–23.
- Boh, B., Berovič, M., Zhang, J., & Lin, Z.-B. (2007). Ganoderma lucidum and its pharmaceutically active compounds. *Biotechnology Annual Review*, 13, 265–301.
- Chainani-Wu, N. (2003). Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: A component of turmeric (*Curcuma longa*). *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 9(1), 161–168.
- Dajas, F. (2012). Life or death: Neuroprotective and anticancer effects of quercetin. *Journal of Ethnopharmacology*, 143(2), 383–396.
- Foley, J. E., Rand, C., Leutenegger, C., & Pedersen, N. C. (2003). Inflammation and changes in cytokine levels in neurologic feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(4), 538–546.
- Goto, Y., Takahashi, K., Hayashi, T., Koyama, H., & Ishida, T. (2025). Feline immune-mediated hemolytic anemia secondary to infectious disease: Diagnostic and therapeutic considerations. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 27(1), 55–63.
- Hohdatsu, T., Yamada, M., Tominaga, R., Makino, K., Kida, K., & Koyama, H. (1998). Antibody-dependent enhancement of feline infectious peritonitis virus infection in feline alveolar macrophages and human monocyte cell line U937 by serum of cats experimentally or naturally infected with feline coronavirus. *Journal of Veterinary Medical Science*, 60(1), 49–55.
- Ishida, T., Shibanai, A., Tanaka, S., Uchida, K., & Mochizuki, M. (2004). Therapeutic effect of recombinant feline interferon- ω in cats with ocular feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Medical Science*, 66(8), 877–881.
- Kang, J. S., Cha, H. J., & Kim, S. H. (2015). Curcumin-induced glucocorticoid receptor expression enhances anti-inflammatory potential through p38 MAPK inhibition. *International Immunopharmacology*, 28(1), 520–529.
- Kipar, A., & Meli, M. L. (2014). Feline infectious peritonitis: Still an enigma? *Veterinary Pathology*, 51(2), 505–526.
- Kipar, A., May, H., Menger, S., Weber, M., Leukert, W., Reinacher, M., & Schöniger, S. (2005). Morphologic features and development of granulomatous vasculitis in feline infectious peritonitis. *Veterinary Pathology*, 42(3), 321–330.
- Kiss, I., Kecskeméti, S., & Madarasz, E. (2004). Preliminary findings suggest immunity against feline infectious peritonitis is associated with high TNF- α /low IFN- γ responses. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 6(S1), 1–8.
- Lambert, J. D., Sang, S., Yang, C. S., & Huang, M.-T. (2010). Safety of green-tea catechins in humans: A systematic review. *Food and Chemical Toxicology*, 48(1), 129–136.
- Lao, C. D., Ruffin, M. T., Normolle, D., Heath, D. D., Murray, S. I., Bailey, J. M., Boggs, M. E., Crowell, J., Rock, C. L., & Kelloff, G. J. (2006). Dose escalation of a curcuminoid formulation. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 6(1), 10.
- Malbon, A., Hecht, W., & Galyon, G. (2019). Feline infectious peritonitis as a systemic inflammatory disease: Cytokine profiling in tissues. *Journal of Comparative Pathology*, 170, 115–125.
- Marin-Neto, J. A., Carvalho, B. A., Dantas, R. P., Ribeiro, A. L. P., & Ferreira, R. C. (2020). Pharmacological properties of berberine: Mechanisms and therapeutic perspectives. *Pharmacological Research*, 155, 104741.
- Moyadee, W., Sunpongnsri, S., Choowongkomon, K., Roytrakul, S., Rattanasrisomporn, A., Tansakul, N., & Rattanasrisomporn, J. (2024). Feline infectious peritonitis: A comprehensive evaluation of clinical manifestations, laboratory diagnosis, and therapeutic approaches. *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research*, 11(1), 19–26.
- Murphy, C., Finlay, R., Williams, D., Green, M., & Hartmann, K. (2024). Neurological manifestations and therapeutic outcomes in feline infectious peritonitis: A retrospective analysis. *Viruses*, 16(3), 462.
- Paltrinieri, S., Cammarata, M. P., Cammarata, G., & Comazzi, S. (1998). Some aspects of humoral and cellular immunity in naturally occurring feline coronavirus infection and feline infectious peritonitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 65(2–4), 205–220.
- Pedersen, N. C. (2019). An update on feline infectious peritonitis: Diagnostics and therapeutics. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 21(10), 1026–1038.
- Puckett, Y., Patel, P., & Bokhari, A. A. (2025, April 26). *Prednisone*. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Takano, T., Kawakami, C., Yamada, S., Satoh, R., & Hohdatsu, T. (2008). Antibody-dependent enhancement occurs upon re-infection with the identical serotype virus in feline infectious peritonitis virus infection. *Journal of Veterinary Medical Science*, 70(12), 1315–1321.
- Tasker, S., Addie, D. D., Belák, S., Boucraut-Baralon, C., Egberink, H., Frymus, T., Gruffydd-Jones, T., Hosie, M. J., Lloret, A., Lutz, H., Marsilio, F., Pennisi, M.