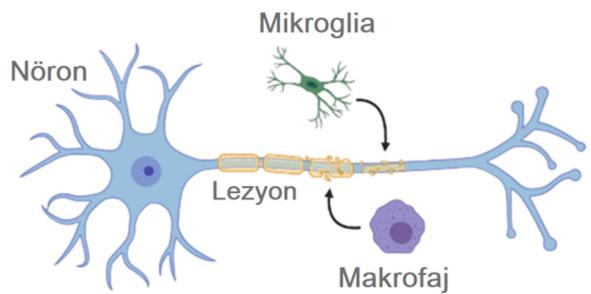


Nöro-FIP Olgularında Klinik Yanıt ve Remisyon

Monosit/Makrofaj Tropizmi ve Merkezi Sinir Sistemine Taşınma

Feline enfeksiyöz peritonit (FIP), mutasyona uğramış FCoV'nin makrofaj tropizmi kazanmasıyla gelişir. Bu durum, monositlerin sistemik dolaşma katılması ve damar içi yerleşim göstermesiyle sonuçlanır. FCoV'nin FIP'e dönüşen mutant varyantı, monositlerde etkin replikasyon kazanarak bu hücreler aracılığıyla beyin ve sinir dokularına taşınır (Kipar and Meli, 2010). Nöro-FIP genellikle "kuru form" FIP'in ilerlemiş evresinde gözlenir.



Nöroinflamasyon

IL-6, TNF- α , IL-1 β ve CXCL10 gibi sitokinlerin artışı, kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini bozarak FIP'te gözlenen nöroinflamatuvar kaskadı tetikler. Bu süreç, hemimmün hücrelerin hem de viral partiküllerin sinir sistemine geçişini kolaylaştırır (Dickinson, 2020; Cataldi et al., 2020). Böylece enfeksiyon ve inflamasyon birbirini besleyen bir **nöroinflamasyon** döngü oluşturur. FIPV抗jeninin özellikle makrofaj sitoplazmasında lokalize oluşu, bu hücrelerin hastalık sürecindeki ana rezervuar işlevini destekler (Rissi, 2018; Wang et al., 2018). Özellikle santral sinir sisteminde meningoensefalit, vaskülit ve pyo-granülomatöz reaksiyonun bir arada bulunması, hastlığın nörolojik formunu diğer sistemik varyantlardan ayırrır (Kipar and Meli, 2014; Wang et al., 2018).

Klinik Bulgular

Nörolojik FIP iki klinik formda görülür: Primer nörolojik FIP ve Sekonder nörolojik FIP

1) Primer nörolojik FIP: Bu kedilerde, öncelikle nörolojik semptomlar göze çarpar genellikle buna iştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik gibi belirtiler de eşlik eder. Ateş olabilir veya fark edilmeyebilir. Primer nörolojik FIP'li kedilerin yaklaşık yarısında merkezi sinir sistemi dışı organlarda da lezyonlar bulunur; bu kedilerin kan değerleri sistemik FIP'e benzer. Buna karşın, yalnızca nörolojik belirtilerle seyreden kedilerde CBC ve biyokimya sonuçları çoğu kez normaldir. Erken belirtiler genellikle fark edilmeyebilir (Pedersen.2019).

Zemin veya duvar yalama, kas seğirmeleri, anizokori (göz bebekleri eşitsizliği), davranışsal değişiklikler ve ilk ipuçlarıdır. Başlangıçta kedi yüksek yerbere atlama isteksiz hale gelir. Koordinasyon bozukluğu ve arka bacak zayıflığı başlar ve plantigrat postür gözlenir, klinik olarak ilerlemiş vakalarda bilişsel anormallikler, nöbet, vestibüler disfonksiyon, öne çıkar (Timmann et al., 2008). Bu belirtiler bazen periferik sinir kökü tutulumu veya poliradikülönör sitoplazmaya ilişkili olabilir (Hartmann, 2005; Foley et al., 2008).

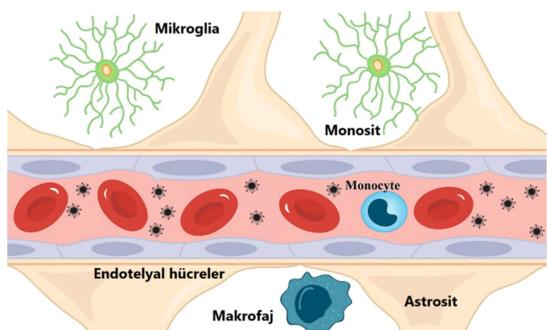
2) Sekonder nörolojik FIP: Sekonder nörolojik FIP'te kedi önce sistemik FIP belirtileri gösterir; merkezi sinir sistemi tutulum daha sonra ortaya çıkar hareket bozuklukları gelişir. Bu tablo genellikle antiviral tedavi sırasında veya sonrasında gelişir ve nüksün en yaygın nedenidir. Relapslar çoğunlukla tedavi bittiğinden 1–4 hafta içinde görülür. Omurilik tutulumu çoğu kez gözden kaçar, oysa inflamatuvar spinal hastlıkların %50'sinden fazlası FIP'e bağlıdır. Omurilik tutulumu idrar/dışkı inkontinansı, arka bacak veya kuyruk felci ile sonuçlanabilir. Bu formun, beyin tutulumuna kıyasla kalıcı nörolojik hasar bırakma olasılığı daha yüksektir.

Nörolojik iyileşme ve immünmodülasyon

Nörolojik FIP vakalarında makrofaj içi viral persistansın ve doku rezidüsünün tamamen ortadan kalkması için en az 12 haftalık (\approx 84 gün) antiviral tedavi gereklidir (Renner et al., 2025; Felten et al., 2025; Murphy et al., 2024). Bazı çalışmalarda nörolojik ve oküler olgularda daha yüksek doz ve ≥ 12 hafta rejimlerin gerekebildiği, aksi halde nüks ihtimalinin yükseldiği gösterilmiştir (Coggins et al., 2023; Pedersen, 2019).

Tedavide enflamasyon kontrolü için belli süre ile kortikosteroid ve tedavi süresince antiinflamatuvar kullanımı iyileşmeye ve immünmodülasyona katkı sağlar. Şiddetli nörolojik semptomların olduğu olgularda erken antiviral dönemde, ödem/kafa içi basınç kontrolü ve anti-inflamatuvar etki için kısa süreli prednisolon ~ 1 mg/kg/gün önerilmektedir (Tasker, 2023). Volk et al. (2011), immünmodülatör tedavi öncesi dönemde sinir liflerinde demiyelinizasyon ve yoğun mononükleer infiltrasyon olduğunu, tedavi sonrasında ise rejeneratif değişikliklerin başladığını göstermiştir. Bu sayede granülotomatöz fazdan rejeneratif faza geçiş süreci immünmodülatör tedavi ile hızlanmıştır.

Antiviral Tedavi Süresi ve Rezidüel Lezyonlar



Antiviral tedavi sonrası bile, granülotomatöz infiltratlar ve viral antijen kalıntıları dokuda haftalarca kalabilir (Pedersen, 2019). Bu, nükslerin temelini oluşturur. Doku-yerleşik makrofaj ve mikroglial hücrelerin uzun ömürlü olmaları onları viral rezervuar yapmaktadır (Jenkins and Hume, 2014; Ajami et al. 2007). Bu hücrelerin aylarca canlı kalabilmesi, FIP'in nörolojik formunda kısa tedavi protokollerinin yetersiz kalmasına neden olur.

Yapılan klinik çalışmalarda GS-441524 için kısmi direnç/yanıt yetersizliği bildirilmiş; daha yüksek dozların ve sürdürmenin sorunlu olguları kurtarabildiği rapor edilmiştir. de Witt Curtius et al., (2025), 42 günlük GS-441524 tedavisinin ardından 17 gün içinde nörolojik relaps gelişliğini, ancak ikinci 84 günlük tedavi kürüyle stabil remisyon sağlanması rapor etmiştir. Nörolojik FIP tedavisinde 84–100 günlük GS-441524 uygulamalarının kalıcı remisyon sağladığı bildirilmektedir, erken/kısa kesim bu avantajı ortadan kaldırabilir (Pedersen and Jacque, 2021). GS-441524 (ve bazı vakalarda GC376) tedavisi sonrasında nüks gelişen kedilerde molnupiravirin kurtarma tedavisi olarak kullanıldığı çalışmada nükse yol açan ana nedenlerin çoğunlukla yetersiz doz ve kısa tedavi süresi olduğunu belirtilmiştir (Roy et al, 2022). Yoshida et al., (2025), molnupiravir tedavisi gören kedilerde SAA'nın erken, AGP'nin ise geç dönemde normale döndüğünü, nörolojik olgularda iyileşmenin 15–77 gün arasında gecikmeli seyrettiğini bildirmiştir. Bu bulgular, FIPV'nin konak makrofajlarında süregelen replikasyonun ve uzun ömürlü mikroglial enfeksiyonlarının, antiviral baskının erken sonlandırılması hâlinde hastalığın yeniden alevlenmesine yol açabileceğini göstermektedir.

Antiviral tedaviye rağmen granülotomatöz infiltratlar ve viral antijen izlerinin haftalar boyunca dokularda kalıldığı (immün-patolojik kalıntı fazı) yeni patoloji çalışmalarında gösterilmiştir; bu, nüks/rezidüel nörolojik bulguların biyolojik temelini açıklar (de Witt Curtius et al., 2025). Dolayısıyla tedavi süresi, mikroglial döngü uzunluğu dikkate alınarak planlanmalıdır (Pedersen and Jacque, 2021).

Kaynaklar:

- Ajami, B., Bennett, J. L., Krieger, C., Tetzlaff, W., & Rossi, F. M. V. (2007). Local self-renewal can sustain CNS microglia maintenance and function throughout adult life. *Nature Neuroscience*, 10(12), 1538–1543.
- Cataldi, M., Pignataro, G., & Tagliafata, M. (2020). Neurobiology of coronaviruses: Potential relevance for COVID-19. *Neurobiology of Disease*, 143, 105007.
- Coggins, S. J., Norris, J. M., Malik, R., Govendir, M., Hall, E. J., Kimble, B., Thompson, M. F., & colleagues. (2023). Outcomes of treatment of cats with feline infectious peritonitis using parenterally administered remdesivir, with or without transition to orally administered GS-441524. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 37(5), 1876–1880.
- de Witt Curtius, C., Rodary, M., Hofmann-Lehmann, R., Spiri, A. M., & Meli, M. L. (2025). Navigating neurological re-emergence in feline infectious peritonitis: Challenges and insights from GS-441524 and remdesivir treatment. *JFMS Open Reports*, 11(2), 20551169251360625.
- Dickinson, P. J. (2020). Coronavirus infection of the central nervous system: Animal models in the time of COVID-19. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 584673.
- Foley, J. E., Leutenegger, C. M., & Pedersen, N. C. (2008). Diagnostic features of clinical neurologic feline infectious peritonitis and utility of MRI and CSF analysis for diagnosis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 10(5), 409–418.
- Hartmann, K. (2005). Feline infectious peritonitis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 35(1), 39–79.
- Jenkins, S. J., & Hume, D. A. (2014). Homeostasis and turnover of monocytes and tissue macrophages. *Nature Reviews Immunology*, 14(12), 749–759.
- Kipar, A., & Meli, M. L. (2010). Pathogenesis of feline infectious peritonitis: New insights into tissue tropism and host response. *Veterinary Pathology*, 47(2), 321–337.
- Kipar, A., & Meli, M. L. (2014). Feline infectious peritonitis: Still an enigma? *The Veterinary Journal*, 201(2), 123–132.
- Rissi, D. R. (2018). A retrospective study of the neuropathology and diagnosis of naturally occurring feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 30(3), 392–399.
- Pedersen, N. C., & Jacque, N. (2021, November 3). Alternative treatments for cats with FIP and natural or acquired resistance to GS-441524. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports*, 7(2), 20551169211058233.
- Roy, M., Jacque, N., Novicoff, W., Li, E., Negash, R., & Evans, S. J. M. (2022). Unlicensed molnupiravir is an effective rescue treatment following failure of unlicensed GS-441524-like therapy for cats with suspected feline infectious peritonitis. *Pathogens*, 11(10), 1209.
- Tasker, S. (2023). *Guidelines for diagnosis and monitoring of feline infectious peritonitis*. European Advisory Board on Cat Diseases (ABCD). <https://www.abcdcatsvets.org/fip-guidelines>
- Timmann, D., Cizinauskas, S., Tomek, A., & Doherr, M. G. (2008). Retrospective analysis of seizures associated with feline infectious peritonitis in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 10(1), 9–15.
- Volk, H. A., Matiasek, L. A., & Feliu-Pascual, A. L. (2011). Neuromuscular disorders in the cat: Clinical approach to weakness. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13(7), 531–544.
- Wang, H., Hirabayashi, M., Chambers, J. K., Uchida, K., & Nakayama, H. (2018). Immunohistochemical studies on meningoencephalitis in feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Medical Science*, 80(12), 1813–1817.
- Yoshida, M., Sato, K., & Tanaka, T. (2025). Clinical improvement course of cats with FIP treated with molnupiravir. *Canadian Veterinary Journal*, 66(5), 546–554.