

DERLEME REVIEW

DOI: 10.5336/vetsci.2025-109820

Kedilerde Farkında Olmadığımız Tehlike İmmün Yetmezlik Virüs Enfeksiyonu: Geleneksel Derleme

The Unknown Danger of Feline Immunodeficiency Virus Infection: Traditional Review

^{ib} Nimet İSMAİLOĞLU ALBAYRAK^a, ^{ib} Hazal AKKUŞ^a, ^{ib} Mahmut OK^a

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

ÖZET Kedi immün yetmezlik virüsü [Felin immunodeficiency virus (FIV)] enfeksiyonu, evcil ve yabani kedilerde yaygın görülen viral hastalıklardan biridir. Evcil kedilerde FIV, ilk kez 1986 yılında tanımlanmıştır. FIV, Retroviridae familyasına, Orthoretrovirinae alt familyasına, Lentivirus cinsine aittir. Virüsün mutasyona uğrayarak kendini sürekli değiştirmesinden dolayı eradike etmek oldukça zordur. FIV enfeksiyonu için risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, çevre, ırk ve sağlık durumu yer alır. Özellikle erişkin, erkek, serbest dolaşan, melez kediler ve hasta kediler yüksek risk altındadır. Temel bulaşma şekli, ısırk yaraları sebebiyle veya intrauterin, intrapartum, süt/kolostrum ve evde bir arada beslenen kediler arasında direkt aktarım yoluyla oluşmaktadır. Enfeksiyonun gizli seyir göstermesi, klinik bulguların net olmaması ve rutin hematolojik muayenede virüs teşhisinin tam olarak yapılamaması gibi nedenler, hastalığı gizemli hâle getirmektedir. FIV ile enfekte kedilerde, klinik bulgular 4-6 hafta arasında ortaya çıkmaktadır ve hastalıkta 5 faz gelişir. Bunlar; akut faz-birincil faz, belirtisiz faz-asemptomatik faz, kalıcı lenfopati fazı, Edinsel Bağışıklık Yetmezliği Sendromu [Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)]-ilişkili kompleks fazı, felin AIDS fazıdır. Hastalığın teşhisinde virüs izolasyonu, polimeraz zincir reaksiyonu, serolojik muayene, immünokromatografi, enzim bağlı immünosorbent testi, CD4+ ve CD8+ lenfosit miktarının ölçülmesi gibi yöntemler kullanılmaktadır. FIV, kedilerde ciddi hayati tehlike oluşturan yanı sıra akciğer ve deri hastalıkları gibi pek çok hastalığa zemin oluşturmaktadır. Bu derleme, son yıllarda dünyada ve ülkemizde artan kedi popülasyonuna paralel olarak yaygın görülmeye başlayan FIV enfeksiyonunun klinik önemine dikkate çekmek amacıyla hazırlanmıştır.

ABSTRACT Feline immunodeficiency virus (FIV) infection is one of the common viral diseases in domestic and wild cats. FIV was first described in domestic cats in 1986. FIV belongs to the family Retroviridae, subfamily Orthoretrovirinae, genus Lentivirus. The virus is very difficult to eradicate because it is constantly mutating and changing. Risk factors for FIV infection include age, sex, environment, breed and health status. Adult, male, outdoor, mixed-breed and sick cats are particularly at risk. The main routes of transmission are via bite wounds or intrauterine, intrapartum, milk/colostrum and direct transmission between cats housed together. The latent nature of the infection, the equivocal clinical findings and the inability to diagnose the virus by routine haematological tests make the disease a mystery. In cats infected with FIV, clinical signs appear between 4-6 weeks and 5 phases of the disease develop. These are the acute phase-primary phase, the asymptomatic phase-asymptomatic phase, the persistent lymphopathy phase, the Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)-associated complications phase, and the feline AIDS phase. The methods used to diagnose the disease include virus isolation, polymerase chain reaction, serological tests, immunocromatography, enzyme-linked immunosorbent assay test, and measurement of CD4+ and CD8+ lymphocytes. FIV infection is not only a serious life-threatening disease in cats, but also causes many diseases such as lung and skin diseases. This review has been prepared to draw attention to the clinical importance of FIV infection, which has become more common in recent years as the cat population has increased worldwide and in our country.

Anahtar Kelimeler: Kedi; immün yetmezlik virüsü; enfeksiyon

Keywords: Cat; immunodeficiency virus; infection

Dünyada evcil ve yabani kediler arasında yaygın olarak gözlenen kedi immün yetmezlik virüs [Felin immunodeficiency virus (FIV)], 1986 yılında ilk kez

Niels Pedersen ve ark. tarafından tanımlanmıştır.¹ Virüs, ilk defa California'da bulunan evcil bir kediden izole edilmiş ve bu konu üzerinde yoğun

Correspondence: Mahmut OK

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

E-mail: mok@selcuk.edu.tr



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

Received: 21 Feb 2025

Received in revised form: 24 Apr 2025

Accepted: 28 May 2025

Available online: 02 Oct 2025

2146-8850 / Copyright © 2025 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/>).

şekilde çalışmalar başlatılmıştır.² Araştırmalar sonucunda virüsün, tüm kediler için tehdit oluşturduğu gözlenmiş ve prevalansın yüksek olduğu ortaya konulmuştur.³ Etkenin gizli seyir göstermesi, klinik bulguların net olmaması, rutin hematolojik muayenede virüs teşhisinin tam olarak yapılamaması gibi nedenlerden dolayı hastalık tespiti oldukça zordur. Yalnızca evcil kediler değil, evcil olmayan kedilerde de risk faktörlerinin belirlenmesi ve elimine edilmesi için tedbirler alınsa da virüs, mutasyona uğrayarak kendini sürekli değiştirmesinden dolayı virüsü eradike etmek oldukça zordur.³

FIV, insanlarda Edinsel Bağışıklık Yetmezliği Sendromu [Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)] hastalığına yol açan insan bağışıklık yetmezliği virüsü [Human İmmünodeficiency Virus (HIV-1)] ile antijenik yakınlığı olması nedeniyle birçok çalışmaya konu olmuştur. Yapılan çalışmalarda FIV, HIV-1 için bir rol model olarak kabul edilmektedir. Bu 2 virüsün, birbiriyle ilişkilendirilmiş olması hastalığın önemini gözler önüne sermiştir.⁴ Son yıllarda dünyada ve ülkemizde, ciddi oranda kedi popülasyonunda gözle görülür artış dikkatleri çekmiştir. Bu popülasyon artışı ile değişik ülkelerden farklı saf ırklar ülkemize giriş yapmıştır. Bu hastalığın, saf ırklarda daha fazla gözlenmesi ülkemizdeki kediler için risk oluşturacaktır. Bu derlemede, FIV virüsünün tanımından, HIV-1 ile olan antijenik yakınlığına; teşhisten tedaviye kadar olan bölümler ayrıntılı bir şekilde ele alınarak yeni ve güncel bilgiler aktarılmıştır.

ETİYOLOJİ

FIV, Retroviridae familyasına, Orthoretrovirinae alt familyasına, *Lentivirus* cinsine aittir.⁵ *Lentivirus* cinsi, karmaşık retrovirüsler içermektedir ve bu virüsün mutasyon ve rekombinasyon oranı yüksektir.⁶ *Lentivirus*, mutasyonel değişime adapte olabilmesi sayesinde virüse karşı alınan önlemlerin de üstesinden gelebilmektedir. Türe özgü suşlar; puma, aslan, leopar ve pallas kedisi dâhil olmak üzere çeşitli evcil olmayan *Felidae*'den izole edilmiştir.⁷⁻⁹ Dünya çapında yaygın olan virüsün, 7 alt tipi (A, B, C, D, E, F ve U-NZenv) vardır.² Şimdiye kadar tespit edilen virüslerin çoğu, A ya da B alt tipine aittir. Aynı kıtadan kedilerde birden fazla alt tip bildirilmesine

rağmen alt tiplerin coğrafi kümelenmesi belirgindir. Alt tip A, en çok Avustralya, Birleşik Krallık, Güney Afrika, Amerika Birleşik Devletleri'nin (ABD) batı kıyısı ve Japonya'nın bazı bölgelerinde yaygındır. Güney Avrupa, Brezilya, Kanada, ABD ve Japonya'daki kedilerde B alt tipi tespit edilmiştir. Alt tip C, Yeni Zelanda ve Kanada'da izole edilmiştir. D ve E alt tipleri sadece Japonya ve Arjantin'de tanımlanmıştır.⁵ Avustralya'da yapılan bir çalışmada, sosyoekonomik statüsü düşük olan kişilerin kedilerinde FIV enfeksiyonun daha fazla görüldüğü, bunun nedeninin ise kedilerini sıklıkla veteriner hekim götürerek FIV hastalığı yönünden teste tabi tutmaları ilgili olabileceğini bildirmişlerdir.^{10,11}

FIV İLE HIV-1'İN ANTİJENİK YAKINLIĞI

FIV'nin, genetik homoloğu ve fonksiyonel analogu olarak HIV ile antijenik yakınlığı bulunmaktadır. HIV, insan AIDS' ine neden olmaktadır. FIV ise kedilerde ölümcül hastalığa yol açmakta, sonuç olarak bu 2 virüs, güçlü bir şekilde birbirlerine benzemektedirler. Bu nedenle kedilerde görülen FIV virüsü, birçok alanda HIV virüsü için biyolojik bir model olarak kabul edilmektedir.⁴

EPİDEMİYOLOJİ, PREVALANS VE RİSK FAKTÖRLERİ

Hastalığın prevalansı, %1,2-43,9 arasında değişmektedir. Dünya çapında 14,5 milyon evcil kediye, 33,5 milyon yabani kediye bu virüsün bulaştığı tahmin edilmektedir.² Serolojik çalışmalar, FIV'nin dünya çapındaki ev kedisi popülasyonlarında endemik olduğunu göstermiştir. FIV'nin seroprevalansı, klinik belirtisi olmayan kedilerde %1-14, hasta kedilerde %44'e kadar değişmektedir.³ Burling ve ark. ABD ve Kanada'da yaptıkları FIV ve kedi lösemi virüsü [feline leukemia virus (FeLV)] enfeksiyonuna yönelik seroprevalans çalışmasında; oral lezyonlu kedilerde FIV seroprevalansı %9,7, FeLV seroprevalansı %4,7, solunum yolu hastalıklı kedilerde FIV seroprevalansı %6,4, FeLV seroprevalansı %8, ısırık yarası ve apseli kedilerde ise FIV seroprevalansı %12,5, FeLV seroprevalansı %5,5 olarak bulmuşlardır.¹² Bu tahmini oranlar, bölgeler arasında oldukça değişkendir. Dünyada

kedilerin sık görüldüğü bölgelerde kısırlaştırılmış, büyük ölçüde iç mekânda yaşayan ve düzenli tıbbi bakımı yapılanlarda ise FIV enfeksiyonunun prevalansı %5'ten daha azdır.¹³ FIV enfeksiyonu için risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, çevre, ırk ve sağlık durumu yer alır; özellikle erişkin, erkek, serbest dolaşan, melez kediler ve hasta kediler yüksek risk altındadır. Epidemiyolojik çalışmalarda, FIV ile enfekte kedilerin ortalama yaşı 5-6 yıl arasında saptanmıştır.⁵

PATOGENEZ

FIV'ye maruz kalan kedilerde, virüs birkaç gün oral ve farengial lenf nodüllerinde çoğaldıktan sonra lenfositleri enfekte eder ve lenfositler dolaşıma geçer. Hastalığın ilk evrelerinde virüs makrofajlara, B ve T lenfositlere geçip daha sonra olgunlaşmamış miyeloid ve eritroid kan hücrelerine geçer ve birkaç hafta içinde persistan viremi oluşturur. FIV için ana hedef, aktif CD4+ T lenfositlerdir. Bu hücreler, tipik olarak bağışıklık fonksiyonunda merkezi bir role sahip olan T-yardımcı hücreler olarak işlev görmektedirler. Bu hücreler, humoral ve hücre aracılı bağışıklık gelişimini kolaylaştırır.³ Gizli enfeksiyon, bir hücre ile bir provirüsün bütünleşmiş kopyasını taşıdığı anda ortaya çıkar, ancak bu hücre aktive olmadıkça yeni virüs partikülleri üretilemez. Latent enfekte hücreler nötralize antikorlara duyarlı olmayan ve etkili aşılama için engel teşkil eden bir enfeksiyon rezervini temsil etmektedir.³

Deneyssel bulaştırmadan sonraki ilk birkaç günde, virüs dendritik hücrelerde, makrofajlarda ve CD4+ T lenfositlerinde çoğaldığı ve 2 hafta içinde plazmada tespit edilebileceği belirlenmiştir.³ Kan mononükleer hücrelerinde, proviral deoksiribonükleik asit ve plazmada virüs seviyesi artar, enfeksiyondan 8-12 hafta sonra zirveye ulaşır. Bu dönemde anoreksi, depresyon ve ateş gibi hafif ile orta derecede klinik bulgular görülebilir. Bu bulgular, genellikle hızla hafifler ancak lenf nodüllerindeki aktif germinal merkezlerin sayısının ve büyüklüğünün artması nedeniyle şekillenen generalize lenfadenopati gibi belirtiler haftalar veya aylarca sürebilir. Plazma viral yükündeki azalma, yıllarca hatta ömür boyu sürebilen “asemptomatik”

fazın başlangıcını göstermektedir. FIV enfeksiyonunun, sonucu değişkendir. Asemptomatik faz sırasında, plazma virüsü yükü karardır ancak CD4+ T lenfosit sayısında ve CD4: CD8 T lenfosit oranında azalma ile sonuçlanan ilerleyici bir düşüş vardır. Enfekte kedilerin bir kısmında bu, fonksiyonel bir immün yetmezliğe neden olmaktadır. Bu yönüyle tıpkı AIDS'teki gibi klinik bulgulara ve ölüme yol açmaktadır.³

BULAŞMA

FIV, kavga sırasında tükürük veya kanın doğrudan inokülasyonu yoluyla bulaşır. Temel bulaşma şekli, ısırık yaraları sebebiyle veya intrauterin, intrapartum, süt/kolostrum ve evde bir arada beslenen kediler arasında direkt aktarım yoluyla oluşmaktadır.¹⁴ FIV'nin dikey veya perinatal bulaşması sahada nadiren belgelenmiştir ancak gebelik sırasında annenin ilk enfeksiyonu, bulaşma riskini artırabilir.⁵ FIV'nin doğal cinsel yolla bulaştığına dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. FIV ayrıca intravenöz, intraperitoneal, intradermal ve subkutan gibi yollarla da bulaşabilmektedir.¹⁴ Sahipsiz sokak kedileri, erkek kediler, erişkin kediler ve ısırık yaralı olan kediler risk altındadır. Yapılan araştırmalarda, hasta hayvanlarla aynı ortamda barındırılan, yemek kaseleri, çöp kutuları, yatak örtüleri ortak olan kedilerde belirgin bir bulaşma gözlenmemiştir. FIV pozitif kedilerden, FIV negatif olan kedilere enfeksiyonun bulaştığına dair kesin bir kanıt da bulunamamıştır.¹⁴ FIV enfeksiyonu, davranışsal sınıflarla güçlü bir şekilde bağlantılıdır ve cinsiyet, yaş, kilo, kökene göre de tanımlanabilmektedir.⁴

KLİNİK BULGULAR

FIV ile enfekte kedilerde, klinik bulgular 4-6 hafta arasında ortaya çıkmaktadır ve hastalıkta 5 faz gelişir.^{5,16,17}

Akut Faz-Birincil Aşama: Bu faz, 6-8 hafta sürer ve bu dönemde virüs hızla çoğalır, viremi gelişir, virüs izolasyon ve polimeraz zincir reaksiyonu [polymerase chain reaction (PCR)] ile tespit edilebilir. Yaygın olarak lenfadenopati, hafif ateş, hâlsizlik, depresyon, iştahsızlık ve bazı kedilerde hayatı tehdit edebilecek bakteriyel

enfeksiyonların gelişmesine izin verebilecek nötropeni ile kendini gösteren geçici bir hastalık tablosu ortaya çıkar. Daha şiddetli etkilenen hayvanlarda, akut ishal, konjonktivit, dermatit, dış eti iltihabı ve hafif üst solunum yolu semptomları da görülebilir. Bu erken belirtiler, genellikle destekleyici ve antibiyotik tedavilere yanıt verdiği için, veteriner hekimler bu belirtilere göre FIV'den kuşkulamaz.¹⁶⁻¹⁸

Belirtisiz Faz-Asemptomatik Aşama: Bu faz, yıllarca sürebilen ve çoğu zaman kedinin yaşamı boyunca devam eden bir dönemdir. Klinik hastalık genç yaşlarda görülmez. FIV genellikle 4-6 yaş arası veya daha ileri yaşlarda gözlenmektedir.³ Doğal enfekte kedilerde, asemptomatik dönemi immün yetmezlik ile ilişkili kronik gingivitis ve stomatitis, kronik üst solunum yolu enfeksiyonu, kronik enteritis gibi çeşitli bozukluklar izlemektedir.³ İmmün yetmezlik veya immünostimülasyon sonucu kronik gingivostomatitis, kronik rinitis, lenfadenopati, immün aracılı glomerulonefritis ve kilo kaybı şekillenebilmektedir.³ Belirti göstermeyen durumdan, belirti gösteren duruma ve nihayetinde kedi AIDS'ine [feline AIDS (FAIDS)] geçişin yıllık hızı henüz bilinmemektedir, ancak enfeksiyon evriminin yavaş olduğu açıktır. Bununla birlikte akut fazdan itibaren bazı kediler, belirtisiz bir dönem geçirmeksizin doğrudan sonraki semptomatik aşamalara geçebilir. Dikkat çekici bir şekilde, inkübasyon süresinin uzunluğunun prognoz ile bir ilişki göstermediği görülmektedir.¹⁸ Rutin hematoloji ve serum biyokimya hafif, nonrejenaratif anemi, nötropeni, lenfopeni ve hipergamaglobulinemi gibi hiperproteinemiyle karakterize biyokimya profili yaygın bulgudur.¹⁹ FIV ile enfekte kedilerde gözlenen klinik bulguların çoğu, doğrudan FIV'nin kendisinden kaynaklanmamaktadır.³ FIV ile enfekte dışı kedilerde ise üreme bozuklukları gözlenmiştir.²⁰ FIV ile enfekte kedilerde glomerüler ve tubulointerstisyel lezyonlara bağlı böbrek hasarı sonucu şiddetli proteinüriye sık sık rastlanılmaktadır.²¹ FIV, böbreklerde immün komplekslerin birikimine bağlı olarak böbrek hasarının indüklenmesinde doğrudan bir rol oynayabilmektedir.²² Poliklonal B hücre aktivasyonu hiperglobulinemiyi, dolaşımdaki immün kompleksi ve otoantikör düzeyini yüksek tutar.³

Kalıcı Genel Lenfadenopati: Bu faz, lenf düğümlerinin uzun süreli ve yaygın büyümesi ile karakterizedir. Tekrarlayan ateşler, iştahsızlık, kilo kaybı veya spesifik olmayan davranış değişiklikleri gibi belirsiz hastalık belirtileri neredeyse her zaman mevcuttur. Açık süper enfeksiyonlar genellikle bulunmaz.¹⁸

AIDS-İlişkili Kompleks: Bu kategoriye giren kediler genellikle oral kavite, üst solunum yolları ve diğer vücut bölgelerinde kronik ikincil enfeksiyonlar gösterir, ancak fırsatçı enfeksiyonlar görülmez. Aşırı zayıflama olmaksızın kilo kaybı, genel lenfadenopati, nedeni belirlenemeyen ateş ve hematolojik anormallikler yaygın olarak görülür. Ayrıca alopesi (tüy dökülmesi) ve kaşıntı gibi semptomlar da bildirilmiştir.¹⁸ Küçük kediler grubunda, nörolojik, böbrek, neoplastik (tümörle ilişkili) ve diğer bozukluklar da mevcut olabilir. AIDS-İlişkili Kompleks olarak tanımlanan vakaların çoğu hatta tamamı, değişken zaman aralıklarından sonra FAIDS'e ilerler.¹⁶⁻¹⁸

Feline AIDS: Birçok açıdan insanlarda görülen, tam gelişmiş AIDS'e benzer ve veteriner kliniğine getirilen FIV ile enfekte olmuş ve klinik olarak hasta kedilerin, %5-10'unda FAIDS belirlenmiştir.¹⁸ Bu kediler, yukarıda belirtilen ciddi ikincil enfeksiyonlardan ve daha az ölçüde neoplastik (tümörle ilişkili) ve nörolojik bozukluklardan muzdariptirler. FIV enfeksiyonunda lenfoma riski 5-6 kat artmaktadır. FIV ile enfekte kedilerde tanımlanan tümörler arasında sıkça ektranodal olan yüksek ve düşük dereceli lenfosarkomalar, fibrosarkomlar, miyeloproliferatif hastalıklar, mast hücre tümörleri, skuamöz hücreli karsinomlar, çeşitli adenomlar ve karsinomlar, oligodendrogliom ve meningiom bulunmaktadır. FIV ile enfekte kedilerde gözlemlenen nörolojik anormallikler arasında davranış ve tutum değişiklikleri, nöbetler, nistagmus (gözlerde istemsiz hareket), ataksi (denge ve koordinasyon bozukluğu), tekrarlayıcı ve kompulsif bozukluk gibi stereotipik motor davranışlar, istemli tremorlar, demans, nadir görülen felç, motor ve duysal sinir iletim hızlarında yavaşlama, elektroensefalografik değişiklikler, uyarılmış potansiyel anormallikleri (uzamış interpeak gecikmeleri) ve manyetik rezonans görüntüleme

anormallikleri yer alır.¹⁸ Ayrıca insanların HIV-1 hastalığında olduğu gibi kedilerin FIV hastalığının da sinir sisteminde kısmi nörodejenarasyon olduğu bildirilmiştir.²³

LABORATUVAR BULGULAR

Çoğu kedide belirgin bir kilo kaybı, şiddetli anemi ve lökopeni gözlemlenir. Klinik tablo hızla kötüleşir ve tanı konduktan sonra, destekleyici tedaviye rağmen ortalama hayatta kalma süresi genellikle 1 yıldan azdır. FIV’de, önemli hematolojik ve immünolojik anormallikler ortaya çıkmaktadır.¹⁸

HEMATOLOJİK BULGULAR

a. CD4⁺ T-Lenfosit Azalması: FIV enfeksiyonu, CD4⁺ T-lenfositlerin sayısında azalmaya neden olur. Bu azalma, enfeksiyonun erken ve geç aşamalarında gözlemlenir.¹⁸

b. CD4⁺/CD8⁺ Oranının Tersine Dönmesi: Enfekte kedilerde CD4⁺ hücrelerinin azalması ve CD8⁺ hücrelerinin artması sonucu bu oran tersine döner.¹⁸ Bununla birlikte kronik gingivostomatitisli FIV’li kedilerde CD4⁺/CD8⁺ oranının farklılık oluşmadığı, ancak CD4⁺ sayısının azaldığı saptanmıştır.²⁴

c. Diğer Anormallikler: Nötropeni, lenfopeni, anemi, trombositopeni, trombositoz, monositopeni gibi çeşitli hematolojik anormallikler görülebilir.¹ Lökopeni ve nötropenin FIV ile enfekte kedilerde bulunma olasılığı daha yüksektir.²⁵ FIV’li kedilerde sekonder olarak bakteriyel, viral protozoal veya mantar enfeksiyon geliştiğinde persistan nötropeni meydana gelir.²⁶

İMMÜNOLOJİK BULGULAR

a. Serum İmmünoglobulin Seviyesi: Enfekte kedilerde serum immünoglobulin seviyeleri artar.¹⁸

b. Azalmış Antikor Yanıtları: FIV ile enfekte kediler, çeşitli hematolojik anormalliklere karşı azalmış antikor yanıtları gösterir.¹⁸

c. Fonksiyon Anormallikler: Periferik kan mononükleer hücrelerinin T ve B mitojenlerine karşı yanıtlarının azalması gibi immünolojik fonksiyon bozuklukları gözlemlenir.¹⁸

TEŞHİS

Hastalığın teşhisinde virüs izolasyonu, PCR, serolojik muayene, immünokromatografi, ELISA, CD4⁺ ve CD8⁺ lenfosit miktarının ölçülmesi gibi yöntemler kullanılmaktadır.^{5,27} Virüs izolasyonu oldukça güvenilir bir teşhis yöntemidir, ancak virüs izolasyonu oldukça zordur.³ FIV teşhisinde PCR analizinden yararlanılır ancak PCR analizinin sensitive ve spesifitesinin %40-100 arasında değişmesi önemli bir handikaptır.^{3,28} Diğer taraftan hastalığın teşhisinde antijen enzim bağlı immünosorbent testi [enzyme-linked immunosorbent assay test (ELISA)] veya immünokromatografi testleri kullanılmaktadır.¹¹ Western blot, FIV serolojisinde “altın standart” olarak kabul edilir ve diğer teşhis yöntemlerinin sonuçlarını doğrulamak için kullanılabilir. Diğer altın standart teşhis metodu tükürükte FIV antijen ELISA test uygulamasıdır.¹¹ West ELISA testleri, FIV antikorlarını, p24 ve transmembran antijenlerini saptar. Buna karşılık immünokromatografi testleri, sadece transmembran proteinine karşılık gelen kısa peptidlere karşı antikorları tespit eder. Western blot testlerinde saflaştırılmış FIV, jel elektroforezi ile bileşen proteinlerine ayrılır.^{3,5} Bu yöntem, her bir FIV proteini için antikorların saptanmasına izin verir.^{3,29}

TEDAVİ

FIV ile enfekte olmuş kedilerin klinik bulguları, belirlendikten sonra uygun tedavi mümkün olduğunca erken başlatılmalıdır. FIV ile enfekte olmuş kediler hasta ise terapötik müdahaleye erken başlanılmalı ve tedavinin başarılı bir şekilde sonuçlanabilmesi için sekonder enfeksiyonların derhal ve doğru bir şekilde tanımlanması esastır. Tedavi prosedürü aşağıda sunulmuştur.^{5,30}

ANTİVİRAL TEDAVİ

Kedilerde kullanılan çoğu antiviral ilaç, insanlar için lisanslıdır ve HIV-1 enfeksiyonunun tedavisi için özel olarak tasarlanmıştır. Bunlardan bazıları, FIV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılabilir. Bununla birlikte mevcut ilaçların birçoğu kediler için toksiktir veya etkisizdir.^{3,31} Azidotimidin (AZT) uygulamaları, AZT (3’-azido-2’, 3’-dideoksitimidin) retrovirüslerin

ters transkriptazını bloke eden bir nükleosid analogudur (timidin türevi). AZT'nin FIV virüsü replikasyonunu *in vitro* ve *in vivo* inhibe ettiği gösterilmiştir. Plazma virüs yükünü azaltmakta, FIV'li kedilerin immünolojik ve klinik durumunu iyileştirmekte ve yaşam kalitesini artırabilmektedir.³ ²⁸ AZT için önerilen dozaj 5-10 mg/kg 12 saatte 1 peros veya subkütandır. Yan etkiler ortaya çıkabileceği için yüksek dozlarda dikkatli kullanılmalıdır. Liyofilize ürün, subkütan enjeksiyon için lokal cevabı önlemek amacıyla izotonik NaCl çözeltisi içinde seyreltilmelidir.³¹ Peros uygulaması için şurup veya jelatin kapsüller (her kedi için ayrı ayrı dozaj/ağırlık) verilebilir. Tedavi sırasında düzenli olarak (ilk ay için haftada 1) hemogram analizleri yapılmalıdır, çünkü yüksek doz ilaç kullanımında önemli bir yan etki olan nonrejeneratif anemi gelişmektedir.³² Değerler, ilk aydan sonra sabitse aylık kontrol yeterlidir. Kemik iliği baskılanmış kediler, bu yöntem ile tedavi edilmemelidir. FIV ile enfekte olmuş kedilerin 2 yıl tedavi edildiği çalışmalar, AZT'nin iyi tolere edildiğini göstermiştir.^{3,31,33} Kullanılan diğer antiviral ilaçlar: AMD3100, 1,1'-[1,4-fenilenbis (metilen)] bis-1,4,8,11-tetraazasiklotetradekan oktahidroklörür, JM3100, SID791, kemokin reseptörünün seçici antagonistleri olarak görev yapan yeni bisiklamlar sınıfında ilaçlardır. CXCR4, T hücre ile uyarılmış HIV suşları için ana yardımcı reseptördür. CXCR4 reseptörünün bloke edilmesi virüs girişinin inhibisyonuna yol açar. FIV ayrıca virüs girişi için CXCR4' ü kullanır.³ İnsan ve kedi CXCR4'leri arasında önemli derecede bir benzerlik vardır. AMD3100, antiviral bir ilaçtan ziyade kemik iliği nakli geçiren hastalar için bir kök hücre aktivatörü olarak lisanslanmıştır.³⁴ AMD3100 alan kedilerde herhangi bir yan etki görülmemiştir.³⁵

İMMÜNOMODÜLATÖR TEDAVİ

Kedi interferon- ω uygulamaları ve rekombinant kedi interferon- ω tedavisi, FIV ve FeLV dâhil olmak üzere farklı retroviral hastalıkların tedavisinde kullanılan bir immünomodülatördür. Etki mekanizması yeterince belirlenememesine rağmen bu ilacın doğuştan gelen bağışıklığı güçlendirdiği gözlenmiştir. Kedi interferon- ω son zamanlarda bazı Avrupa ülkelerinde ve Japonya'da, veteriner

hekimlikte kullanım için lisanslanmıştır. İnterferonlar, türe özgü olması nedeniyle kedi interferon- ω , antikor gelişimini uyarmadan ömür boyu kullanılabilir. Kedilerde, bu konuyla ilgili yeterli çalışma olmamakla birlikte yan etki bildirilmemiştir.³⁶ Kedilerde kullanılan diğer interferon ise insan interferon- α 'dır. İnsan interferon- α 'nın immünomodülatör etkilerinin yanı sıra virüs replikasyonlarına karşı vücudu koruyan gerçek bir antiviral bileşik görevi görür.³⁷ Kedilerde, rekombinant insan [rekombinant human (rHu)] interferon- α kullanımının, yüksek doz deri altı enjeksiyon (104-106 IU/kg 24 saatte 1) veya düşük doz oral uygulaması (1-50 IU/kg 24 saatte 1) olarak kullanılan 2 yaygın tedavi protokolü vardır. Yüksek dozda deri altı verildiğinde, interferon- α ölçülebilir serum seviyelerine yol açar. Bununla birlikte nötralize antikorların gelişmesi nedeniyle 3-7 hafta sonra etkisiz hâle gelir.³⁸ Rekombinant kedi interferon- ω 'nun en önemli avantajı; antijenik yapıda olmadığından uzun süreli uygulamada herhangi bir yan etki oluşturmamasıdır.³⁹

FIV'YE YÖNELİK UYGULANAN İLAÇ VE HORMON TEDAVİLERİ

FIV'li birçok kedi, enfekte olmayan kedilerden farklı olarak daha uzun veya daha agresif bir terapi sürecine (örneğin antibiyotikler) ihtiyaç duymaktadır ve uygun ilaçlara iyi yanıt vermektedir. Bazı klinisyenler, kronik stomatitli FIV'li kedilerde kortikosteroidler ve diğer immün baskılayıcı ilaçların kullanımının klinik olarak yararlı olduğunu bildirmiştir, ancak bu ilaçların kullanımları, potansiyel yan etkileri nedeniyle tartışmalıdır.⁴⁰ Piyasada rHu granülosit koloni uyarıcı faktör [granulocyte colony-stimulating factor (rHuG-CSF)], bir sitokin olan filgrastim, G-CSF ve nötropeni gözlenen FIV'li kedilerde nötrofil sayısını arttırabileceği bildirilmektedir.⁴¹ Virüs miktarındaki artış, periferik kanda bulunan mononükleer hücrelerin ve lenfositlerin artmasına da neden olmaktadır.⁴²

Eritropoietin Uygulaması

Eritropoietin (EPO), rHu ürünü EPO olarak piyasada bulunmaktadır ve kronik böbrek yetmezliğinde endojen EPO eksikliğine bağlı olarak gelişen

nonrejeneratif anemili kedilerde etkin olarak kullanılmaktadır. İnsan EPO (100 IU/kg subkutan 48 saatte 1) ile tedavi edilen FIV'li kedilerin eritrosit ve lökosit sayısında kademeli bir artış gözlenmiştir.⁴² Virüs yüklerinde bir artış gözlenmemiş ve bu nedenle FIV ile enfekte olmuş kedilerde insan EPO'yu güvenle kullanılabilir bulunmuştur.⁴²

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Uygulaması

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 [insulin-like growth factor-1 (IGF-1)], rHu ürünü rHuIGF-1 olarak piyasada bulunmaktadır. Diğer eylemlerin yanı sıra timik büyümeyi indüklemek ve T-hücresi fonksiyonunu uyarma yeteneğine sahiptir. Deneysel olarak FIV ile enfekte edilmiş kedilere insan IGF-1'in verilmesi, timus boyutunda ve periferik T hücresi havuzunu yenileyen timik kortikal rejenerasyonda önemli bir artışla sonuçlanmıştır.⁴³ FIV bulaşmış genç kedilerde, IGF-1 destekleyici tedavi olarak düşünülebilir ancak doğal yollarla FIV bulaşmış kedilerde, IGF-1'in etkisini gösteren bir çalışma mevcut değildir.⁴³

AŞILAMA

Hastalıktan korunmada, aşılama ve kontrol önlemlerine başvurulmaktadır. Kediler arasında yaygın görülen FIV enfeksiyonunun, birçok alt tipi bulunmaktadır. FIV aşılarında, A ve C alt türleri yer almalıdır. Aşının etkinliği her zaman tartışılmaktadır. Bunun nedeni, FIV aşı tasarımına birçok rol model vardır. Kediler için FIV'ye karşı etkisiz hâle getirilmiş virüs aşısı (WIV) kullanılmakta ve bu aşı genel olarak virüsün bağlanmasını önlemek için virüsü nötralize edici antikorun indüksiyonunu sağladığına inanılmaktadır.⁴⁴ Fel-O-Vax olarak bilinen aşı da FIV'deki WIV formülasyonudur.⁴⁴ Avrupa'da ticari olarak şu anda mevcut bir FIV aşısı yoktur. Deneysel olarak inaktive edilmiş hücre aşıları, kanarya hastalığına karşı yapılan aşılarda FIV enfeksiyonuna karşı koruma sağladığı belirtilmektedir.⁴⁴ Bu aşılardan bugüne kadarki en başarılı olanı, WIV preparatlarıdır. Bu tür bir aşı, 2002 yılında ABD'de ve 2004 yılında Avustralya ve Yeni Zelanda'da veteriner hekimlere ticari olarak sunulmuştur.²⁸ ABD'de FIV'ye karşı üretilen aşının %80 etkili olduğu orta konmuştur.⁴⁵

KORUNMA VE KONTROL

FIV'nin bulaşma riski, sosyal olarak iyi olan evlerde düşüktür. Bir kediye, FIV enfeksiyonu tanısı konulursa evdeki tüm kediler, durumlarının belirlenmesi için test edilmelidir. FIV, esas olarak ısırma ve mücadele yoluyla iletilir ve sosyal yapıların istikrarı nedeniyle herhangi bir kavga olmazsa FIV muhtemelen iletilmez. FIV ile enfekte kedi içeren hanelerin takip çalışmalarında, birkaç kedi zamanla FIV pozitif olmuştur.³ Uzun yıllar boyunca hiçbir iletimin olmadığı bazı evlerde yapılan çalışmalar da vardır. Bu hanelerdeki tüm kedilerin kısırlaştırılması ve yeni kedilerin bu hanelere sokulmaması çok önemlidir. Bununla birlikte eğer başka bulaşıcı hastalıklar mevcutsa kediler arasında yayılabilir ve bulaşma riski daha yüksek olabilir. Bu nedenle enfeksiyonun yayılmasını önlemek için enfekte bireylerin izole edilmesine dikkat edilmelidir. Barınakları FIV yönünden incelemek önemli bir husustur. Bu kedi popülasyonlarının olduğu yerlerde, özellikle de yabani bir arka plana sahip olan ve erkek nüfusun yoğun olduğu yerlerde yüksek enfeksiyon prevalansı bulunmaktadır. Enfeksiyonun prevalansı, son zamanlarda yerel evcil hayvan kedisi popülasyonuna kıyasla terk edilmiş kedilerde yüksek değilken başboş kedilerde daha yüksek olabilmektedir. Araştırmalar, tüm kedilerin test edilmesini önermektedir, ancak mutlak asgari olarak tüm hasta kediler FIV için test edilmelidir.³ FIV enfeksiyonunda serolojik testler, 6 aylıktan küçük enfekte yavru kedileri güvenilir bir şekilde tanımlamak için kullanılamaz. Olumlu bir sonuç, yavru kedilerin enfekte olduğunu doğrulamamaktadır. Bu durumda, potansiyel sınırlamaları olmasına rağmen PCR düşünülebilir. Araştırmalar, çapraz enfeksiyon olasılığını önlemek için kedilerin ayrı ayrı (aynı haneden olmadığı sürece) barındırılmasını önermektedir. Araştırmacılar, FIV pozitif kedilerin, FIV negatif kedilerden ayrılmasını önermektedir. Damızlık kedilerde ise FIV enfeksiyon oranının artması nadirdir, çünkü genellikle bu kediler kapalı alanda tutulur ve yıllık olarak test edilirler. Barınaklardan kaçan veya geri verilen kediler, 3 ay karantinaya alınmalı, daha sonra FIV testine tabi tutulmalıdır ve

sadece negatif sonuç veren kediler gruplarına geri yollanmalıdır.³

Sonuç olarak FIV enfeksiyonu, dünyada evcil ve yabani kedilerde yaygın görülen viral hastalıklardan biridir. Enfeksiyonun gizli seyir göstermesi, klinik bulguların net olmaması ve rutin hematolojik muayenede virüs teşhisinin tam olarak yapılamaması gibi nedenler, hastalığı gizemli hâle getirmektedir. Bu derleme, son yıllarda dünyada ve ülkemizde artan kedi popülasyonuna paralel olarak artan kedilerin, FIV enfeksiyonunun klinik önemine dikkate çekmek amacıyla hazırlanmıştır.

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 etkileyebilecek 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, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Mahmut Ok; **Tasarım:** Nimet İsmailoğlu Albayrak, Hazal Akkuş; **Denetleme/Danışmanlık:** Mahmut Ok; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Nimet İsmailoğlu Albayrak, Hazal Akkuş; **Analiz ve/veya Yorum:** Mahmut Ok; **Kaynak Taraması:** Nimet İsmailoğlu Albayrak, Hazal Akkuş; **Makalenin Yazımı:** Mahmut Ok, Nimet İsmailoğlu Albayrak, Hazal Akkuş; **Eleştirel İnceleme:** Mahmut Ok.

KAYNAKLAR

1. Beatty JA, Sykes JE. Feline immunodeficiency virus infection. Greene's Infectious Diseases of the Dog and Cat. Philadelphia: WB Saunders; 2021. p.414-28.
2. Westman ME, Malik R, Hall E, Harris M, Norris JM. The protective rate of the feline immunodeficiency virus vaccine: an Australian field study. Vaccine. 2016;34(39):4752-8. PMID: 27522177.
3. Hosie MJ, Addie D, Belák S, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Frymus T, et al. Feline immunodeficiency. ABCD guidelines on prevention and management. J Feline Med Surg. 2009;11(7):575-84. PMID: 19481037; PMCID: PMC7129779.
4. Courchamp F, Yoccoz NG, Artois M, Pontier D. At-risk individuals in feline immunodeficiency virus epidemiology: evidence from a multivariate approach in a natural population of domestic cats (*Felis catus*). Epidemiol Infect. 1998;121(1):227-36. PMID: 9747777; PMCID: PMC2809496.
5. Bęczkowski PM, Beatty JA. Feline immunodeficiency virus: current knowledge and future directions. Advances in Small Animal Care. 2022;3(1):145-59. <https://doi.org/10.1016/j.yasa.2022.05.007>
6. Lee J, Malmberg JL, Wood BA, Hladky S, Troyer R, Roelke M, et al. Feline immunodeficiency virus cross-species transmission: implications for emergence of new lentiviral infections. J Virol. 2017;91(5):e02134-16. PMID: 28003486; PMCID: PMC5309969.
7. Olmsted RA, Langley R, Roelke ME, Goeken RM, Adger-Johnson D, Goff JP, et al. Worldwide prevalence of lentivirus infection in wild feline species: epidemiologic and phylogenetic aspects. J Virol. 1992;66(10):6008-18. PMID: 1382145; PMCID: PMC241478.
8. Brown EW, Yuhki N, Packer C, O'Brien SJ. A lion lentivirus related to feline immunodeficiency virus: epidemiologic and phylogenetic aspects. J Virol. 1994;68(9):5953-68. PMID: 8057472; PMCID: PMC237001.
9. Carpenter MA, Brown EW, Culver M, Johnson WE, Pecon-Slattey J, Brouset D, et al. Genetic and phylogenetic divergence of feline immunodeficiency virus in the puma (*Puma concolor*). J Virol. 1996;70(10):6682-93. PMID: 8794304; PMCID: PMC190710.
10. Tran V, Kelman M, Ward M, Westman M. Risk of feline immunodeficiency virus (FIV) infection in pet cats in Australia is higher in areas of lower socioeconomic status. Animals (Basel). 2019;9(9):592. PMID: 31438632; PMCID: PMC6769635.
11. Westman ME, Coggins SJ, van Dorsselaer M, Norris JM, Squires RA, Thompson M, et al. Feline immunodeficiency virus (FIV) infection in domestic pet cats in Australia and New Zealand: Guidelines for diagnosis, prevention and management. Aust Vet J. 2022;100(8):345-59. PMID: 35578381; PMCID: PMC9546031.
12. Burling AN, Levy JK, Scott HM, Crandall MM, Tucker SJ, Wood EG, et al. Seroprevalences of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus infection in cats in the United States and Canada and risk factors for seropositivity. J Am Vet Med Assoc. 2017;251(2):187-94. PMID: 28671491.
13. Bienzele D. FIV in cats—a useful model of HIV in people? Vet Immunol Immunopathol. 2014;159(3-4):171-9. PMID: 24636302.
14. Litster AL. Transmission of feline immunodeficiency virus (FIV) among co-habiting cats in two cat rescue shelters. Vet J. 2014;201(2):184-8. PMID: 24698667.
15. English RV, Nelson P, Johnson CM, Nasisse M, Tompkins WA, Tompkins MB. Development of clinical disease in cats experimentally infected with feline immunodeficiency virus. J Infect Dis. 1994;170(3):543-52. PMID: 8077711.
16. Hartmann K. Clinical aspects of feline retroviruses: a review. Viruses. 2012;4(11):2684-710. PMID: 23202500; PMCID: PMC3509668.
17. Lee DB, Verstraete FJM, Arzi B. An update on feline chronic gingivostomatitis. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2020;50(5):973-82. PMID: 32360016; PMCID: PMC7194110.
18. Bendinelli M, Pistello M, Lombardi S, Poli A, Garzelli C, Matteucci D, et al. Feline immunodeficiency virus: an interesting model for AIDS studies and an important cat pathogen. Clin Microbiol Rev. 1995;8(1):87-112. PMID: 7704896; PMCID: PMC172850.

19. Muz D, Muz MN. Kedi enfeksiyöz hastalıklar. Aluğ N, editor. Köpek ve Kedilerin Hekimliği. 1. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2023. p.967-9.
20. Weaver CC, Burgess SC, Nelson PD, Wilkinson M, Ryan PL, Nail CA, et al. Placental immunopathology and pregnancy failure in the FIV-infected cat. *Placenta*. 2005;26(2-3):138-47. PMID: 15708115.
21. Poli A, Tozon N, Guidi G, Pistello M. Renal alterations in feline immunodeficiency virus (FIV)-infected cats: a natural model of lentivirus-induced renal disease changes. *Viruses*. 2012;4(9):1372-89. PMID: 23170163; PMCID: PMC3499810.
22. Poli A, Falcone ML, Bigalli L, Massi C, Hofmann-Lehmann R, Lombardi S, et al. Circulating immune complexes and analysis of renal immune deposits in feline immunodeficiency virus-infected cats. *Clin Exp Immunol*. 1995;101(2):254-8. PMID: 7648709; PMCID: PMC1553270.
23. Meeker RB, Hudson L. Feline immunodeficiency virus neuropathogenesis: a model for HIV-induced CNS inflammation and neurodegeneration. *Vet Sci*. 2017;4(1):14. PMID: 29056673; PMCID: PMC5606611.
24. Haipek K, Daniel ACT, Figueira KD, Sellera FP, Gargano RG, Junior JRK, et al. CD4+ and CD8+ lymphocyte counts and ratio in cats with chronic gingivostomatitis and naturally infected with feline immunodeficiency virus: preliminary study. *Acta Veterinaria Brasilica*. 2022;16(4):317-22. <https://doi.org/10.21708/avb.2022.16.4.11080>
25. Sykes JE. Feline immunodeficiency virus infection. *Canine and Feline Infectious Diseases*. 2014:209-23. PMCID: PMC7152317.
26. Liem BP, Dhand NK, Pepper AE, Barrs VR, Beatty JA. Clinical findings and survival in cats naturally infected with feline immunodeficiency virus. *J Vet Intern Med*. 2012;27(4):798-805. Erratum in: *J Vet Intern Med*. 2013;27(5):1288. PMID: 23734699.
27. Little S, Levy J, Hartmann K, Hofmann-Lehmann R, Hosie M, Olah G, et al. 2020 AAEP feline retrovirus testing and management guidelines. *J Feline Med Surg*. 2020;22(1):5-30. PMID: 31916872; PMCID: PMC11135720.
28. Hartmann K. Feline immunodeficiency virus infection-update on diagnosis and treatment. *Tah J Vet Med Suppl*. 2017;47:91-6. <https://www.cabidigital-library.org/doi/pdf/10.5555/20183121687>
29. Levy J, Richards J, Edwards D, Elston T, Hartmann K, Rodan I, et al; American Association of Feline Practitioners; Academy of Feline Medicine Advisory Panel. 2001 Report of the American Association of Feline Practitioners and Academy of Feline Medicine Advisory Panel on feline retrovirus testing and management. *J Feline Med Surg*. 2003;5(1):3-10. PMID: 12613492; PMCID: PMC10822656.
30. Winzelberg Olson S, Hohenhaus AE. Feline non-regenerative anemia: diagnostic and treatment recommendations. *J Feline Med Surg*. 2019;21(7):615-31. PMID: 31234748; PMCID: PMC10814193.
31. Gomez-Lucia E, Collado VM, Miró G, Martín S, Benítez L, Doménech A. Clinical and hematological follow-up of long-term oral therapy with Type-I interferon in cats naturally infected with feline leukemia virus or feline immunodeficiency virus. *Animals (Basel)*. 2020;10(9):1464. PMID: 32825496; PMCID: PMC7552327.
32. Hartmann K. Efficacy of antiviral chemotherapy for retrovirus-infected cats: What does the current literature tell us? *J Feline Med Surg*. 2015;17(11):925-39. PMID: 26486979; PMCID: PMC10816252.
33. Bisset LR, Lutz H, Böni J, Hofmann-Lehmann R, Lüthy R, Schüpbach J. Combined effect of zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC) and abacavir (ABC) antiretroviral therapy in suppressing in vitro FIV replication. *Antiviral Res*. 2002;53(1):35-45. PMID: 11684314.
34. Hartmann K, Stengel C, Klein D, Egberink H, Balzarini J. Efficacy and adverse effects of the antiviral compound prlexiafor in feline immunodeficiency virus-infected cats. *J Vet Intern Med*. 2012;26(3):483-90. PMID: 22551322.
35. Hartmann K, Stengel S, Klein D, Egberink H, Balzarini J. Efficacy of the chemokine receptor inhibitor 1,1'-bis-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecan against feline immunodeficiency virus infection [abstract]. Sixth International Feline Retrovirus Research Symposium. Amelia Island, USA. 2002;26.
36. de Mari K, Maynard L, Sanquer A, Lebreux B, Eun HM. Therapeutic effects of recombinant feline interferon-omega on feline leukemia virus (FeLV)-infected and FeLV/feline immunodeficiency virus (FIV)-coinfected symptomatic cats. *J Vet Intern Med*. 2004;18(4):477-82. PMID: 15320583.
37. Tompkins WA. Immunomodulation and therapeutic effects of the oral use of interferon-alpha: mechanism of action. *J Interferon Cytokine Res*. 1999;19(8):817-28. PMID: 10476925.
38. Zeidner NS, Myles MH, Mathiason-DuBard CK, Dreitz MJ, Mullins JI, Hoover EA. Alpha interferon (2b) in combination with zidovudine for the treatment of presymptomatic feline leukemia virus-induced immunodeficiency syndrome. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990;34(9):1749-56. PMID: 2178336; PMCID: PMC171917.
39. Gil S, Leal RO, McGahie D, Sepúlveda N, Duarte A, Niza MM, et al. Oral Recombinant Feline Interferon-Omega as an alternative immune modulation therapy in FIV positive cats: clinical and laboratory evaluation. *Res Vet Sci*. 2014;96(1):79-85. PMID: 24332273; PMCID: PMC7111837.
40. Shelton GH, Grant CK, Linenberger ML, Abkowitz JL. Severe neutropenia associated with griseofulvin therapy in cats with feline immunodeficiency virus infection. *J Vet Intern Med*. 1990;4(6):317-9. PMID: 2074557.
41. Phillips K, Arai M, Tanabe T, Raskin R, Volz M, Uhl EW, et al. FIV-infected cats respond to short-term rHuG-CSF treatment which results in anti-G-CSF neutralizing antibody production that inactivates drug activity. *Vet Immunol Immunopathol*. 2005;108(3-4):357-71. PMID: 16098604; PMCID: PMC7112681.
42. Arai M, Darman J, Lewis A, Yamamoto JK. The use of human hematopoietic growth factors (rhGM-CSF and rhEPO) as a supportive therapy for FIV-infected cats. *Vet Immunol Immunopathol*. 2000;77(1-2):71-92. Erratum in: *Vet Immunol Immunopathol* 2001;78(2):217. Darman J [corrected to Darman J]. PMID: 11068067.
43. Woo JC, Dean GA, Lavoy A, Clark R, Moore PF. Investigation of recombinant human insulin-like growth factor type I in thymus regeneration in the acute stage of experimental FIV infection in juvenile cats. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1999;15(15):1377-88. PMID: 10515153.
44. Hosie MJ, Beatty JA. Vaccine protection against feline immunodeficiency virus: setting the challenge. *Aust Vet J*. 2007;85(1-2):5-12; quiz 85. PMID: 17300445.
45. Uhl EW, Heaton-Jones TG, Pu R, Yamamoto JK. FIV vaccine development and its importance to veterinary and human medicine: a review FIV vaccine 2002 update and review. *Vet Immunol Immunopathol*. 2002;90(3-4):113-32. PMID: 12459160; PMCID: PMC7119750.