

Felide Herpesvirus – 1 Enfeksiyonu

Ali Küçük, Yakup Yıldırım

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Burdur

Geliş Tarihi / Received: 24.11.2017, Kabul Tarihi / Accepted: 23.02.2018

Özet: Canine herpesvirus-1 ve phocine herpesvirus-1 ile yakın antijenik ilişkisi olan felide herpesvirus-1 (FeHV-1), kedigiller familyasında akut ve kronik üst solunum yolu ve oküler hastalık tablolarının oluşmasına neden olur. Hastalığı atlatan hayvanlarda virusun latent kalma olasılığından dolayı reenfeksiyonlar görülür. Yapılan bu derlemede kedigiller için enfeksiyözitesi ve kontagiyözitesi oldukça yüksek olan FeHV-1 enfeksiyonu ile ilgili bilgiler verilmiştir.

Anahtar kelimeler: Felide herpesvirus-1 (FeHV-1)

Felide Herpesvirus – 1 (FeHV-1) Infection

Abstract: Felide herpesvirus-1 (FeHV-1), with a close antigenic relationship with canine herpesvirus-1 and phocine herpesvirus-1, causes formations of acute and chronic upper respiratory tract and ocular disease cases in felidae family. Reinfusions are seen in animals that pull through the illness due to the possibility for the virus to remain latent. In this review, information has been stated about FeHV-1 infection, whose infectiousness and contagiousness is quite high for felidae.

Key words: Felide herpesvirus-1 (FeHV-1)

Giriş

Herpesviridae familyasının bir üyesi olan felide herpesvirus-1'in (FeHV-1) doğal konakçısı kedigillerdir. Bulaş yolu çoğunlukla direkt temas olan viral ajan, konjunktiva ve korneada oluşturduğu yoğun enfeksiyonun yanı sıra üst solunum yolu problemlerine de yol açmaktadır. Etken, primer enfeksiyonu atlatan hayvanların genellikle trigeminal ganglionlarında latent enfekte hale geçmektedir. İyileşen hayvanların pek çoğu yaşamları boyunca etkeni taşıyor ve saçarlar [7,20,50,53].

Ekonomik boyutu aşarak insanların yaşamlarında önemli yer edinen bu hayvanları enfeksiyonlardan korumak ve hastalıklarını tedavi edebilmek için, bilim insanları yoğun bir çaba göstermektedirler. Bu araştırmalar sonucu enfeksiyonlara karşı koruma sağlamak için aşılar üretilmiş veya hastalıkların sağaltımı için antiviral ajanlar geliştirilmiştir.

Bu derlemede kedigiller için enfeksiyözitesi ve kontagiyözitesi oldukça yüksek olan FeHV-1 enfeksiyonu ile ilgili bilgiler verilmiştir.

Etiyoloji

FeHV-1, *Herpesviridae* familyasının, *alphaherpesvirinae* altfamilyasının *varicellovirus* genusu içe-

risinde yer almaktadır [14,15,29,34,45]. Etken, ilk olarak 1958 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları gösteren yavru bir kediden izole edilmiştir. İzole edilen bu orijinal suş FeHV-1'in öncül suşu olarak belirlenmiş ve C-27 olarak isimlendirilmiştir [15].

2016 yılında yapılmış bir araştırmaya göre, 1968-2013 yılları arasında, çeşitli barınaklarda ve kedi popülasyonunun yoğun olduğu bölgelerde 26 farklı FeHV-1 izolatına rastlanılmıştır [54]. Elde edilen tüm FeHV-1 izolatları bir örnek ve antijenik olarak fark göstermezler yani etkenin farklı serotipleri yoktur bununla birlikte ajan canine herpesvirus-1 (CHV-1) ve Phocine herpesvirus-1 (PhHV-1) ile genetik ve antijenik olarak yakınlık gösterir [7,17].

FeHV-1, felid kökenli primer ve sekonder hücre kültürlerinde ve böbrek, timus, dil, akciğer, T- lenfosit, nörofibrosarkomadan köken alan hücre hatlarında kolaylıkla replike olabilir. İnsan embriyonik akciğer hücrelerine tutunur fakat penetre olamaz. Bu hücrelerde virusa karşı doğal bir direnç bulunur [12,47,48].

FeHV-1'in yalnızca kedi eritrositlerini aglutine etme özelliği vardır. Herpesvirusların konakçı seçi-

minde virus ile kırmızı kan hücreleri arasındaki ilişkinin etkili olduğu düşünülmektedir [19,35].

Çift sarmallı DNA nükleik asidi taşıyan virüsün boyutları 120–180 nm arasındadır. Tüm herpesviruslar, 12 pentavalent 150 hexavalent kapsomerden oluşan 20 yüze sahip ikosaedral bir kapsid yapısı gösterirler. Bu kapsid, nükleotidi kapsamaktadır ve kapsid tabakasının üzerinde tegument adı verilen protein yapıları bir matrix yer almaktadır. Bu yapının üzerinde de lipit yapıda zar tabakası bulunur [2,7,28,29,41]. Toplamda 74 farklı protein tespit edilmiştir [28,29]. Genom; inverte segmenti (IR) aracılığıyla Unique Long (UL) ve Unique short (US) olmak üzere iki ayrı bölgeye ayrılmıştır [12,40].

Etkenin yapısında başlangıçta 8 glikoprotein tanımlanmış ve bunlar gB, gC, gD, gE, gG, gH, gI ve gL olarak isimlendirilmiştir. gC, etken ile hücre yüzeyinde bulunan heparan sülfat arasındaki viral bağlantının kurulmasında büyük rol oynamaktadır, gD'nin ise feline-spesifik reseptör bağlantısı olduğu tahmin edilmektedir [29].

FeHV-1, son derece yüksek tür spesifitesine sahiptir, etkenin kedigiller dışında bir rezervuarı veya alternatif konakçısı yoktur. Bununla birlikte, diğer etkenlere karşı da son derece labildir ve genel dezenfektanlara yüksek derecede duyarlılık gösterir. Virus, nemli ortamlarda 18 saat canlı kalabilirken bu süre kuru ortamlarda daha düşüktür [4,7,20].

Epidemiyoloji

FeHV-1 oküler, nasal ve oral sekretlerle saçılmaktadır. Virusun indirekt bulaşması da kontamine alet, personel, mama ve su kapları vb. malzemeler yoluyla gerçekleşir [9,30]. Enfeksiyon büyük oranda enfekte kediler ile direkt temas sonucu oluşur. Aerosol bulaşma FeHV-1 için önemli bir yayılma şekli olarak kabul edilmemektedir çünkü kediler normal respirasyonları sırasında enfekte bir aerosol meydana getirmezler fakat enfeksiyona bağlı hapşırık sırasında meydana gelen damlacıklar virüsü 1-3 metre öteye taşıyabilir [7,30,38]. Akut enfekte hayvanlar enfeksiyonun yayılmasında en büyük kaynak olarak gösterilebilir. Bunun yanı sıra latent persiste enfekte hayvanlar da etkenin saçılmasında büyük rol oynamaktadırlar [7].

Kedilerin, özellikle konjunktivaları ve ascenden- sindeki duyu nöronlarının aksonları ile epitelyum hücrelerinde hızla çoğalan etken genellikle trigeminal ganglionlarında ömür boyu latent persiste olarak kalır, nadiren de olsa trigeminal ganglion nöronlarında meydana getirdiği akut enfeksiyon, nöronları savunmasız kılar ve ölümle sonuçlanan vakalara sebep olabilir [7,9,17,18,30,37,46,49].

Viral reaktivasyon çoğunlukla stres durumlarından sonra meydana gelir, latent enfekte kedilerde spontan saçılım üzerine yapılan deneysel çalışmalara göre, %1'lik kortikosteroid tedavisi uygulanan kedilerin %70'i, yuvaları değiştirilen kedilerin %18'i ve laktasyondaki kedilerin ise %40'ı etkeni saçmışlardır [5,9].

Stres dönemini izleyen süreçte virusun saptanması mümkün olamamaktadır, bunun sebebi, 1-13 gün arasında saçılma sürecinden önce 4-11 günlük bir lag fazı mevcuttur. Basit bir söylemle, strese maruz kalan bir kedi virüsü saçmaya, bu olaydan yaklaşık 3 hafta sonra başlar [7]. Bu açıdan kedinin farklı bir ortama taşınması, virusun yeni konaklara saçılmasında büyük bir risk oluşturmaktadır [7,9].

Viral replikasyon ile indüklenen DNA hasarı sonucu mitokondrial apoptosis oluşur. Herpesviruslar, LAT (latency associated transcript) gibi çeşitli anti-apoptatik genler kullanarak oluşan apoptozisi önlemeye ve replikasyon yetilerini artırmayı hedeflerler [13,23].

Latensilerin oluşumunda önemli rol oynayan bir diğer etken ise VP16 tegumentidir. Virionun hücre içerisine penetre olduğu fazda yüzeydeki mukozal hücrelerde VP16'ya rastlanılmıştır. VP16'nın aksagonal taşınımı yavaş ve etkisiz olduğu için latent enfeksiyonlara sebep olmaktadır [51].

Patogenez-Klinik Bulgular

Optimum replikasyon sıcaklığı <37°C olan etkenin inkubasyon süresi 2 ile 6 gün arasındadır. Virus, konjunktiva ve üst solunum yolu epitelyum hücrelerinde replike olduktan sonra lokal nöronları enfekte eder.

Yaş, cinsiyet veya tür ayırt etmeksizin tüm kediler için tehdit unsuru olan FeHV-1'in sebep olduğu solunum yolu enfeksiyonu başlangıçta yüksek ateş, depresyon, iştahsızlık ve hapşırma ile karakterizedir. Nasal akıntılar 5-7 gün içerisinde mukop-

reulent bir hal alır, klasik rhinotracheitis, rhinitis ve kronik sinüsitise rastlanır. Çok ciddi olgularda pnömoni gelişir [6]. Virusun oral replikasyonu aşı salivasyona sebep olurken bu durumda öksürük ve dispne de gelişebilir [17,20,29,45]. Kedilerdeki üst solunum yolu hastalıklarının %50-75' inin sebebi- nin FeHV-1 olduğu ileri sürülmektedir [53].

FeHV-1'in kedilerin pulmoner savunma meka- nizmasında bozukluklara yol açması sonucu hay- vanlar, feline calicivirus, *Bordetella bronchiseptica*, *Chlamydomphila felis*, *Mycoplasma felis* gibi bakteriyel ve viral sekonder etkenler ile koenfekte hale gelir. Enfeksiyon sırasında intranükleer ink- lüzyon cisimciklerine çok nadir rastlanılır çünkü bu cisimcikler hastalığın 2-7. günlerinde oluşur ve semptomların gözlenmeye başladığı evrelerde yok olurlar [20,25,57].

Kedilerde, konjunktivitisin en büyük sebeplerin- den biri olan FeHV-1 ayrıca korneal ülser, stomal keratitis, keratokonjunktivitis siccaya neden olmak- tadır [21,22]. Korneada epitel ülserasyon ve keratit- is ile birlikte seyreden konjunktivitis en yaygın oku- ler semptomdur. Sequestra ve eosinofilik keratitis de FeHV-1 ile ilişkili olarak şekillenebilir [50].

Deneysel veya doğal yolla enfekte olmuş 6 yaştan küçük kedilerde, yeni kemik oluşumu veya fibroblast dönemde meydana gelen bozukluklar, oportunist patojenlerin sebep olabileceği kronik na- zal enfeksiyonlara yol açabilir [20].

Duyarlı kedi popülasyonlarında yüksek sey- reden morbiditenin aksine mortalite oranı düşü-ktür. Genellikle 10-14 gün içerisinde oluşan gü- çlü bir immun yanıt ile hastalık iyileşir fakat virus %80 oranında trigeminal ganglionlarda latent kalır [20,36,56]

Teşhis

Primer enfeksiyon geçiren kedilerde viral ajanla- rın saptanması için yeterli miktarda virus saçılımı olmasına rağmen bu saçılım sırasındaki klinik bul- guların son derece kısıtlı olması kesin teşhisi zor- laştırmaktadır [30]. Bu bakımdan organizmanın im- munolojik cevabını ortaya koyan ELISA (Enzyme- Linked Immunosorbent Assay) ve immunfloresan antikor testi benzeri testler ile virus izolasyonu ve moleküler yöntemler enfeksiyonun teşhisinde gü-

venle kullanılabilir. [11,29,30]. Virusun izolasyonu, günümüzde altın standart olarak kabul edilmektedir.

Konjunktival, korneal veya nazal yüzeylerden dakron veya pamuk swablarla alınan örnekler kont- rol laboratuvarlarına soğuk zincire uygun biçimde, hızlı bir şekilde ve transport vasatları içerisinde ge- tirilmelidir [11,30,43].

Etkene enfeksiyonu takip eden 24 saatten daha kısa bir sürede oropharangeal ve nasal bölgelerden alınan swablarda rastlanabilir [7,30]. Deneysel olarak erişkin bir farenin korneasına skarifiye ola- rak inokule edilen etkene immunohistokimyasal yöntem kullanılarak inokulasyonun 6. gününde korneada, konjunktivada, iriste, koroidde, retinada, siliar gangliada (CG), trigeminal gangliada (TG), pterygopalatin gangliada (PTPG), superior servical gangliada, beyin sapında, olfaktorik bulbada ve hi- potalamusta rastlanılmıştır [33,53].

Kedilerde söz konusu enfeksiyonun teşhisine yönelik örnekleme yapılmadan önce, etken madde- si proparakain olan topikal anestetiklerin kullanımı oldukça yaygındır ancak bu ilaçların kullanıldığı bölgelerdeki FeHV-1 etkenini inaktif hale getirebil- me riski bulunduğu göz ardı edilmemelidir [43].

Enfeksiyonun direkt teşhisinde virus izolasyo- nu önemli bir tanı metotudur ancak etkenin hücre kültüründe üretilmesinin uzun zaman alması bu me- todun dezavantajı olarak kabul edilir [11].

FeHV-1 enfeksiyonlarının tanısında serolojik testlere başvurmak çok güvenilir değildir. Bunun en büyük sebeplerinden biri, kedinin aşı uygulamala- rına verdiği immun yanıt ile sokak virusuna karşı verdiği immun yanıtın ayırt edilememesidir. Bir diğer sebep, FeHV-1'in serum nötralizan antikor titresi primer enfeksiyonlardan sonra düşük sey- derken, primer enfeksiyona göre daha nadir görü- len reenfeksiyon durumlarında bu titrenin yüksek seyretmesidir. Yapılan araştırmalara göre, FeHV-1 seropozivitesi veya nötralizan antikor yoğunluğu ile virus tespiti veya enfeksiyonun varlığının tespitiyle ilgili bir bağlantı kurulamamıştır. Bundan dolayı günümüzde serolojik testler daha çok kedilerin im- mun durumunun araştırılmasında kullanılmaktadı- lar [26,30,32].

Diğer bir teşhis metodu da immun floresan an- tikor testidir. Bu yöntemi uygulamak için toplanan örnekler, korneal kazıntı veya biyopsi ile elde edilir.

Elde edilen bu örnekler, hücre yüzeyindeki FeHV-1 epitoplarına özgü olan floresan boyalarla boyanmış bir konjugat ile reaksiyona sokular ve sonuçlar floresan mikroskoplarında incelenir. [1,30,32].

FeHV-1'in tanısı amacıyla farklı pek çok PZR test protokolü geliştirilmiştir ve çoğu viral timidin kinaz genini baz alır. Ticari laboratuvarlarda, konvensiyonel PZR, real-time PZR ve nested-PZR gibi farklı PZR protokolleri ile FeHV-1'in moleküler tanısı sağlanmaktadır. Pek çok laboratuvarında FeHV-1'in moleküler tanısında standart olarak konvensiyonel PZR ve RT-PZR kullanılmaktadır. Nested-PZR hassasiyetinin sebep olduğu yüksek kontaminasyon riski sebebiyle kullanım alanı dardır. Ayrıca moleküler teşhis amacıyla örnekler alınırken kullanılan topikal anesteziğin RT-PZR hassasiyetini azalttığı bildirilmiştir [10,16,42,55].

Tedavi

FeHV-1 enfeksiyonunun antibiyotikler ile tedavisi mümkün olmamaktadır. Ancak, semptomatik tedavi uygulanabilir. Anoreksi gösteren hayvanlara, besin ve sıvı desteği sağlanmalıdır. Dehidre olan hayvanlara damar içi veya deri altı serum (% 0,9'lük izotonik NaCl solüsyonu, %5'lik dekstroz solüsyonu) uygulaması yapılmalıdır. Ayrıca, sekonder bakteriyel enfeksiyon riskine karşı amoksisilin, enrofloksasin ve tetrasiklin gibi etken maddeleri içeren antibiyotik grupları kombine edilerek kullanılabilir. Keratit, keratokonjunktivit ve konjunktivit gibi klinik semptomların görülmesi oftalmik antibiyotikler uygulanabilir [6,52].

Sistemik olarak kullanılacak olan kortikosteroidler kronik enfekte hayvanlarda reenfeksiyon riskini ortaya çıkardığı için kontraendikedir. Bununla birlikte oftalmik kortikosteroidler de ülseratif keratitise yol açabilirler. Yapılan araştırmalara göre [6,52] % 0.25' lik oxymetazoline HCl nazal dekonjestan damlanın enfekte kedilerde nazal akıntıyı azalttığına ortaya konulmuştur.

İn vitro ortamlarda FeHV-1 enfeksiyonunun tedavisi amacıyla geliştirilmiş pek çok antiviral ajan bulunmaktadır. Bu ajanların başlıcaları arasında, nükleosit veya nükleotid analogu olarak idoxuridin, viderabin, trifluridin, sidofovir; Purin analogu olarak asiklovir, gansiklovir, valgansiklovir, pensiklovir, famsiklovir sayılabilir [30].

Herpetik enfeksiyonların tedavisinde antiviral ilaçların yanı sıra lizin, interferon, lambda-carrageenan, leflunomid ve laktoferrin gibi sınıflandırılmamış ajanlar da kullanılabilir.

Üzerinde yoğun bir şekilde çalışılan ve bir arginin antagonisti olan lizin FeHV-1'e karşı etkili antiviral ajan olarak kabul edilmektedir. [31]. İnterferonlar da enfekte hücrelerden komşu hücrelere virusun yayılmasını baskılayarak etkenin üreme döngüsünü deprese eder [50].

Koruma ve Kontrol

Enfeksiyonun önlenmesi ve kontrol altına alınabilmesi için aşı uygulamaları ve hastalıkla mücadele yönetimi bir arada düşünülüp, hastalığa o perspektiften yaklaşmak önemlidir. FeHV-1 prevalansı yüksek, kolay bulaşabilen ve kimi zaman ciddi veya ölümcül vakalara sebep olan bir enfeksiyon olduğu için aşılama en temel koruma yöntemidir [8].

FeHV-1 enfeksiyonu ile mücadelede modifiye canlı aşılarda ve inaktif aşılarda kullanılmaktadır. Bunlar Feline Corona virus (FCV), Feline Calicivirus ve Feline Panleukopenivirus ile kombine şekilde hazırlanabilmektedir [44]. Bazen FeHV-1 ve FCV aşılarının aynı anda uygulanması sonucu aşıya bağlı olarak oluşan klinik belirtiler görülebilir [8]. Aynı şekilde, attenüe FeHV-1 aşılarda reenfeksiyon riski bulunmaktadır özellikle deri altı yolla uygulandıklarında hastalığı indükleyebilirler, bu yüzden aşılama sonrası kedilerin enjeksiyon bölgesini yalamadıklarından emin olunmalıdır [24].

İntranazal modifiye canlı aşı uygulaması da iyi bir koruma sağlamakla birlikte nadir de olsa geçici klinik semptomların oluşmasına yol açabilmektedir ancak uygulanmasından itibaren hızlı bir koruma sağlayan aşı 2 günde kısmi olarak koruma sağlarken 4-6 gün içinde kayda değer bir immunité oluşturur [7,27]. Bundan dolayı intranazal aşıların, barınaklar gibi kedi popülasyonunun ve hayvan sirkülasyonunun yoğun olduğu yerlerde kullanılmaları tercih edilmektedir [3,7].

İnaktif aşı uygulamalarından sonra reenfeksiyon ve virus saçılımı gibi risk faktörleri bulunmadığı için oldukça güvenlidir. Hatta gebe kedilerde uygulanmak üzere bazı inaktif aşılarda üretilmiştir. Gebelik sırasında uygulanan bu aşılarda yavruların da korunmasında rol oynamaktadır [7].

Avrupa Birliği ülkelerinde FeHV-1'e karşı aşı uygulamaları yılda 1 kez yapılmaktadır fakat ABD'deki kimi bilimsel otoriteler, aşılamaya bağlı sarkoma vb. pek çok yan etkiyi de göz önünde bulundurarak ilk aşından sonra 3 yılda bir rapelinin yapılmasını önermişlerdir [39].

Ev kedileri, FeHV-1'e karşı mutlaka düzenli olarak aşılanmalıdır. Kediler belli bir süre hayvan pansiyonu gibi risk faktörü yüksek bir yerde barındırılacaksa aşının her yıl yapılan rapel uygulaması aksatılmamalıdır. Hijyen, bakım ve besleme şartlarının iyi olması da oldukça önemlidir.

Kaynaklar

- Bestmann-Smith J, Boivin G, (2002). *Herpes simplex virus isolates with reduced adefovir susceptibility selected in vivo by foscarnet therapy*. J Med Virol. 67, 88-91.
- Davidson AJ, (2010). *Herpesvirus Systematics*. Vet Microbiol. 143, 52-69.
- Dawson S, Willoughby K, Gaskell RM, Wood G, Chalmers WSK, (2001). *A Field Trial to Assess the Effect of Vaccination against Feline Herpesvirus, Feline Calicivirus and Feline Panleucopenia Virus in 6-Week-Old Kittens*. J Feline Med Surg. 3, 17-22.
- Donaldson AI, Ferris NP, (1976). *The survival of some airborne animal viruses in relation to relative humidity*. Vet Microbiol. 1, 413-420.
- Ellis TM, (1981). *Feline Respiratory Virus Carriers in Clinically Healthy Cats*. Aust Vet J. 57, 115-118.
- Ettinger SJ, Feldman EC, (2010). *Textbook of Veterinary Internal Medicine Disease of the dog and the cat*. Seventh edition. St. Louis Missouri: Saunders Elsevier, p. 946.
- Gaskell R, Dawson S, Radford A, Thiry E, (2007). *Feline Herpesvirus*. Vet Res. 38, 337-354.
- Gaskell RM, Gettany G, Graham SJ, Skilton D, (2002). *Veterinary Products Committee working group report on feline and canine vaccination*. Vet Res. 150, 126-134.
- Gaskell RM, Povey RC, (1982). *Transmission of Feline Viral Rhinotracheitis*. Vet Rec. 111, 359-362.
- Goldschmidt P, Rostane H, Saint-jean C, Batellier L, Alouch C, Zito E, Bourcier T, Laroche L, Chaumeil C, (2006). *Effects of topical anaesthetics and fluorescein on the real time-PCR used for the diagnosis of Herpesviruses and Acanthamoeba keratitis*. Br J Ophthalmol. 90, 1354-1356.
- Gould D, (2011). *Feline Herpesvirus-1: Ocular Manifestations, Diagnosis and Treatment Options*. J Feline Med Surg. 13, 333-346.
- Grail A, Harbour DA, Chia W, (1991). *Restriction endonuclease mapping of the genome of feline herpesvirus type 1*. Arch Virol. 116, 209-220.
- Gupta A, Gartner JJ, Sethupathy P, Hatzigeorgiou AG, Fraser NW, (2006). *Anti-apoptotic function of a microRNA encoded by the HSV-1 latency-associated transcript*. Nature. 442, 82-85.
- Hamano M, Maeda K, Mizukoshi K, Une Y, Mochizuki M, Tohya Y, Akashi H, Kai K, (2003). *Experimental Infection of Recent Field Isolates of Feline Herpes Virus Type-1*. Journal Vet Med Sci. 65, 939-943
- Hamano M, Maeda K, Mizukoshi K, Une Y, Mochizuki M, Tohya Y, Akashi H, Kai K (2004). *Genetic Rearrangements in the gC Gene of the Feline Herpesvirus Type1*. Virus Genes. 28, 55-60.
- Helps C, Reeves N, Egan K, Howard P, Harbour D, (2003). *Detection of Chlamydomphila felis and Feline Herpesvirus by Multiplex Real-Time PCR Analysis*. J Clin Microbiol. 41, 2734-2736.
- Henzell A, Brum MCS, Lautert C, Martins M, Lovato LT, Weiblen R (2012). *Isolation and Identification of Feline Calicivirus and Feline Herpesvirus in Southern Brazil*. Braz J Microbiol. 43, 560-568.
- Hickman M, Reubel GH, Hoffman DE, Morris JG, Rogers QR, Pedersen NC, (1994). *An epizootic of feline herpesvirus, type 1 in a large specific pathogen-free cat colony and attempts to eradicate the infection by identification and culling of carriers*. Lab Anim. 28, 320-329.
- Horimoto T, Kasaoka T, Tuchiya K, Takahashi E, (1989). *Identification of Feline Herpesvirus Type-1 Hemagglutinin*. Jpn J Vet Sci. 51, 607-612.
- Jubb, Kennedy, Palmar, (2016). *Pathology of Domestic Animals vol 2*, sixth edition, St. Louis Missouri: Elsevier, p. 588.
- Kang TK, Park HM, (2008). *Prevalence of feline herpesvirus 1, feline calicivirus and Chlamydomphila felis in clinically normal cats at a Korean animal shelter*. J Vet Sci. 9, 207-209.
- Karapınar Z, Dinçer E, Ataseven SV, Karaca M, (2014). *Felid Herpesvirus-1 Infection in Van Cats with Conjunctivitis*. Van Vet J. 25, 15-17.
- Kent J R, Kang W, Miller C G, Fraser NW, (2003). *Herpes simplex virus latency-associated transcript gene function*. J Neurovirol. 9, 285-290.
- Kruger JM, Sussman DM, Maes RK, (1996). *Glycoproteins gI and gE of Feline Herpesvirus-1 Are Virulence Genes: Safety and Efficacy of agI-gE0 Deletion Mutant in the Natural Host*. Virol. 220, 299-308.
- Küçük A, Sağ N, Çakır C, Acar G, Yıldırım Y, Ataseven SV, (2017). *Sağlıklı Görünüşlü ve Solunum Sistemi Problemleri Barınak Kedilerinde Feline Herpesvirus Tip 1 (FeHV-1) Enfeksiyonu*. Erciyes Üni Vet Fak Derg. 14, 25-30.
- Lappin MR, Andrews J, Simpson D, Jensen WA, (2002). *Use of serologic tests to predict resistance to feline herpesvirus 1, feline calicivirus, and feline parvovirus infection in cats*. J Am Vet Med Assoc. 220, 38-42.
- Lappin MR, Sebring RW, Porter M, Radecki SJ, Weir J, (2006). *Effects of a single dose of an intranasal feline herpesvirus 1, calicivirus, and panleukopenia vaccine on clinical signs and virus shedding after challenge with virulent feline herpesvirus 1*. J Feline Med Surg. 8, 158-163.

28. Maeda K, Horimoto T, Mikami T, (1998). *Properties and Functions of Feline Herpesvirus Type-1 Glycoproteins*. Jpn J Vet Sci. 60, 881-888.
29. Maes R, (2012). *Felid Herpesvirus Type 1 Infection in Cats: A Natural Host Model for Alpha herpesvirus Pathogenesis*. ISRN Vet Sci. 1-14, doi:10.5402/2012/495830.
30. Maggs DJ, (2005). *Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Feline Herpesvirus Type 1*. Clin Tech Small Anim Pract. 20, 94-101.
31. Maggs DJ, Collins BK, Thorne JG, Naisse PM, (2000). *Effects of L-lysine and L-arginine on in vitro replication of feline herpesvirus type-1*. Am J Vet Res. 61, 1474-1478.
32. Maggs DJ, Lappin MR, Reif JS, Collins JK, Carman J, Dawson DA, Bruns C, (1999). *Evaluation of serologic and viral detection methods for diagnosing feline herpesvirus-1 infection in cats with acute respiratory tract or chronic ocular disease*. J Am Vet Med Assoc. 214, 502-507.
33. Martin JR, Jenkins FJ, Henken DB, (1991). *Targets of herpes simplex virus type 1 infection in a mouse corneal model*. Acta Neuropathol. 82, 353-363.
34. Najafi H, Madadgar O, Jamshidi S, Langeroudil AG, Lemraskil MD, (2014). *Molecular and clinical study on prevalence of feline herpesvirus type 1 and calicivirus in correlation with feline leukemia and immunodeficiency viruses*. Vet Res Forum. 5, 255-261.
35. Nemato K, Horimoto T, Xuan X, Kusanagi K, Takumi A, Tohya Y, Azetaka M, Takahashi E, Mikami T (1990). *Demonstration of Canine Herpesvirus-spesific Hemagglutination*. Jpn J Vet Sci. 52, 395-398.
36. Ohmura Y, Ono E, Matsuura T, Kida H, Shimizu Y (1993). *Detection of feline herpesvirus 1 transcripts in trigeminal ganglia of latently infected cats*. Arch Virol. 129, 341-347.
37. Pesavento PA, Murphy BG, (2014). *Common and Emerging Infectious Diseases in the Animal Shelter*. Vet Pathol. 51, 478-491.
38. Povey RC, Johnson RH, (1970). *Observations on the epidemiology and control of viral respiratory disease in cats*. J Small Anim Pract. 11, 485-494.
39. Richards JR, Elston TH, Ford RB, Gaskell RM, Hartmann K, Hurley KF, Lappin MR, Levy JK, Rodan I, Scherk M, Schultz RD, Sparkes AH, (2006). *The 2006 American Association of Feline Practitioners Feline Vaccine Advisory Panel Report*. J Am Vet Med Assoc. 229, 1405-1441.
40. Rota P, Maes R, Ruyechan WT, (1986). *Physical characterization of the genome of feline herpesvirus-1*. Virol. 154, 168-179.
41. Sandmeyer LS, Waldner CL, Bauer BS, Wen X, Bienzle D, (2010). *Comparison of polymerase chain reaction test for diagnosis of feline herpesvirus, Chlamydomphila felis and Mycoplasma spp. infections in cats with ocular disease in Canada*. Can Vet J. 51, 629-633.
42. Stiles J, Mcdermott M, Willis M, Roberts W, Greene C, (1997). *Comparison of nested polymerase chain reaction, virus isolation and fluorescent antibody testing for identifying feline herpesvirus in cats with conjunctivitis*. Am J Vet Res. 58, 804-807.
43. Storey E, Gerding P, Scherba G, Schaeffer DJ, (2002). *Survival of equine herpesvirus-4, feline herpesvirus-1, and feline calicivirus in multidose ophthalmic solutions*. Vet Ophthalmol. 5, 263-267.
44. Summers SC, Ruch-Gallie R, Hawley JR, Lappin MR, (2016). *Effect of modified live or inactivated feline herpesvirus-1 parenteral vaccines clinical and laborator findings following viral challenge*. J Feline Med Surg. 19(8), 1-7.
45. Sun H, Li Y, Jiao W, Liu C, Liu X, Wang H, Hua F, Dong J, Fan S, Yu Z, Gao Y, Xia X, (2014). *Isolation and Identification of Feline Herpesvirus Type 1 from a South China Tiger in China*. Viruses. 6, 1004-1014.
46. Sussman MD, Maes RK, Kruger JM, (1997). *Vaccination of Cats for Feline Rhinotracheitis Results in a Quantitative Reduction of Virulent Feline Herpesvirus-1 Latency Load after Challenge*. Virol. 228, 379-382.
47. Tegtmeier P, Enders JF, (1969). *Feline Herpesvirus Infection in Fused Cultures of Naturally Resistant Human Cells*. J Virol. 3, 469-476.
49. Tham KM, Studdert MJ, (1986). *Variable sensitivity of a feline embryo cell line and of three kitten kidney cell cultures to feline herpes- and caliciviruses*. Vet Microbiol. 11, 173-176.
49. Thiry E, Addia D, Belak S, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Frymus T, Jones T, Hartmann K, Hoise MJ, Llorent A, Lutz H, Marsilio F, Pennisi MG, Radford AD, Truyen U, Hornizek MC, (2009). *ABCD Guidelines of prevention and management*, J Feline Med Surg. 11, 547-555.
50. Thomasy SM, Maggs DJ, (2016). *A review of antiviral drugs and other compounds with activity against feline herpesvirus type 1*. Vet Ophthalmol. 19, 119-130.
51. Thompson RL, Preston CM, Sawtell NM, (2009). *De Novo Synthesis of VP16 Coordinates the Exit from HSV Latency In Vivo*. PLoS Pathog. 5, 1-14.
52. Tilley P, Smith FWK, (2008). *The 5- Minute Veterinary Consult canine and Feline*. Istanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, p. 646-647.
53. Townsend W, Jacobi S, Tai S, Kiupel M, Wise AG, (2013). *Ocular and Neural Distribution of Feline Herpesvirus-1 During Active and Latent Experimental Infection in Cats*. BMC Vet Res. 9, 185.
54. Vaz PK, Job N, Horsington J, Ficorilli N, Studdert MJ, Carol HA Gilkerson JR, Browning FG, Devlin JM, (2016). *Low Genetic Diversity Among Historical and Contemporary Clinical Isolates of Feline Herpesvirus-1*. BMC Genom. 17, 704.
55. Volopich S, Benetka V, Schwendenwein I, Möstl K, Sommerfeld-Stur İ, Nell B, (2005). *Cytologic findings, and feline herpesvirus DNA and Chlamydomphila felis antigen detection rates in normal cats and cats with conjunctival and corneal lesions*. Vet Ophthalmol. 8, 25-32.
56. Vögtlin A, Fraefel C, Albini S, Leutenegger CM, Schraner E, Spiess B, Lutz H, Ackermann M, (2002). *Quantification of Feline Herpesvirus 1 DNA in Ocular Fluid Samples of Clinically Diseased Cats by Real-Time TaqMan PCR*. J Clin Microbiol. 40, 519-523.
57. Zachary J, (2016). *Pathology Basis of Veterinary Disease*, sixth edition, St. Louis Missouri Elsevier, s. 493