

ÁLLATORVOSTUDOMÁNYI EGYETEM

Belgyógyászati Tanszék és Klinika



A szívférgesség komplex gyógykezelésének újabb lehetőségei kutyákban

New approaches in the complex therapy of canine heartworm disease

Készítette:

Kónya Réka

VI. évfolyamos állatorvostan-hallgató

Témavezetők:

Prof. Dr. Vörös Károly és Dr. Becker Zsolt

Belgyógyászati Tanszék és Klinika

Tartalom

Rövidítések jegyzéke.....	2
Bevezetés/Irodalmi áttekintés	3
Előfordulás	3
Kóroktan.....	3
Morfológia.....	4
Fejlődési ciklus.....	5
Kórtani következmények.....	6
A szívférgesség megállapítására és a betegség súlyosságának megítélésre szolgáló módszerek.....	9
Kórjelzés.....	9
Klinikopatológiai laboratóriumi elváltozások	12
Gyógykezelés	12
Makrociklikus laktonok.....	14
Doxiciklin.....	16
Probiotikumok.....	16
Melarzomin-dihidroklorid.....	16
A szívférgesség komplex kezelésekor használható, kiegészítő gyógyszerek	17
Glükokortikoidok	17
Véralvadásgátlók.....	18
Megelőzés.....	19
Kutatási célok.....	19
Anyag és módszer	20
Kutyák	20
Gyógykezelés	21
Az esetleges mellékhatások felismerése	24
Eredmények.....	24
A kutatásba bevont kutyák adatai és a parazitológiai vizsgálatok eredményei.....	24

A komplex gyógykezelés előkészítésének eredményei	25
A komplex gyógykezelés eredményei.....	26
Megbeszélés/ Következtetések.....	27
A jelen kutatás korlátai.....	31
Végső konklúziók.....	32
Összefoglaló	32
Summary	33
Irodalomjegyzék.....	34
Köszönetnyilvánítás és egyéb nyilatkozatok.....	38

Rövidítések jegyzéke

Ag	antigén
ÁTE	Állatorvostudományi Egyetem
AHS	Amerikai Szívférgesség Társaság (American Heartworm Society)
ALT	alanin-aminotranszferáz
ALKP	alkalikus-foszfataz
A.U.V.	állatorvosi felhasználásra (ad usum veterinarium)
DNS	dezoxiribonukleinsav
EDTA	etilén-diamin-tetraecetsav
EKG	elektrokardiográfia
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
filmtabl.	filmtabletta
GABA	gamma-aminobutric-acid, gamma aminovajsav
IgG	G osztályú immunglobulin
im.	intramuscularis
mf	mikrofilária
ML	makrociklikus lakton
PHT	pulmonalis hypertensio
sc.	subcutan
PCR	polimeráz láncreakció (polymerase chain reaction)
PGP	P-glükoprotein
tabl.	tabletta
TDK	Tudományos Diákköri Konferencia
UH	ultrahang
ún.	úgynevezett

Bevezetés/Irodalmi áttekintés

Előfordulás

A *Dirofilaria immitis* és a *Dirofilaria repens* gyakori féregélősködői a házi és vadon élő állatoknak, különösen a ragadozóknak (Carnivora). Előfordulásukról már több kontinensen számoltak be, leginkább azokon a trópusi, szubtrópusi és mérsékelt égövi területeken, ahol a környezeti feltételek megfelelőek a vektorként ismert szúnyogok tenyészésének (McCall és mtsai, 2008; Morchón és mtsai, 2012a; Simón és mtsai, 2012; Farkas és Vörös, 2015). A *D. immitis* 2001-ig csak Európa déli területein volt megtalálható endémiásan. Az ezt követő évtizedben azonban megnövekedett az autochton esetek száma az északabbra fekvő közép- és kelet-európai országokban (Genchi és mtsai, 2005; Morchón és mtsai, 2012a; Simón és mtsai, 2012). Ennek magyarázata között szerepelhet az éghajlat globális változása, a fertőzött köztigazda szúnyogok terjedése, a turizmus növekedése, ezzel egyidőben a kutyákkal való különféle országokba való gyakoribb utazás, valamint a fertőzöttség fel nem ismerése (Jacsó, 2014).

Az állategészségügyi szempontból nagyobb jelentőséggel bíró *D. immitis* hazai előfordulásáról először az 1980-as évek elején, majd 2000-ben számoltak be, de mind a két alkalommal külföldről behozott esetekről volt szó (Boros és mtsai, 1982; Vörös és mtsai, 2000). Az első autochton magyarországi esetet 2007-ben állapították meg (Jacsó és mtsai, 2009). Az elmúlt években a mikrofiláriák vérkenetből való kimutatásával, kórbonctani vizsgálattal, továbbá szerológiai, illetve molekuláris biológiai, valamint képalkotó módszerekkel végzett vizsgálatok alapján, Magyarországon is számottevően megemelkedett a diagnosztizált esetek száma (Farkas és mtsai, 2014; Farkas és mtsai, 2020).

A *D. immitis* leggyakoribb végleges gazdája a kutya, azonban nincs szoros gazdafajlagosság, így előfordulhat macskában, vadon élő ragadozóknak, de leírták már vöröspandában is (Farkas és Vörös, 2015). A *Dirofilaria*-fertőzöttség emberben abortív jellegű, azaz a nőstény féreg nem jut el az ivaréreségig, vagy nem kerül mikrofilária a vérkeringésbe (Pampiglione és mtsai, 1995; Kassai, 2011).

Kóroktan

A szívférgességet okozó *Dirofilaria immitis* a Nematoda törzsbe, Spirurida rendbe, Filarioidea főcsaládba, az *Onchocercidae* családba, és a *Dirofilaria* nembe, ezen belül a *Dirofilaria* alnembe tartozik. A *Dirofilaria* nem *Nochtiella* alnemébe tartozik a bőrférgességet okozó

Dirofilaria repens (Manfredi, 2001; Kassai, 2011). Elkülönítésük morfológiailag nem egyszerű, és vegyes fertőzöttség is kialakulhat (Majoros és Juhász, 2015a).

Morfológia

A *Dirofilaria immitis* hosszú, fehér színű, filariform fonálféreg. Merev, sima felszínű kutikulával rendelkezik, mely csak a hímek farki végének ventralis oldalán mutat finom barázdáltságot (Manfredi, 2001; Jacsó, 2014). Az adult nőtények hossza 25-30 cm, vastagságuk 1-1,3 cm, míg a kifejlett hímek mindössze 12-20 cm hosszúságúak, és 0,7-0,9 cm vastagságúak. A hímek farki vége spirálisan felcsavarodik, és két keskeny lebenyke található rajta. A nőtények e része tompa hegyben végződik, vulva nyílásuk az oesophagus-bél átmenet után helyezkedik, míg az anus nyílásuk subterminalisan található. A szájnyílás, amit körbevesz 6 medián papilla és két lateralis papilla (amphid), terminalisan helyeződik, melyből ajkak és mélyedések nélkül egyenesen az oesophagus nyílik. A kloáka nyílás 0,13 mm-re a farki végtől helyeződik. A spiculumok aszimmetrikusak, a proximalis részüktől a distalisig egyre jobban keskenyednek, az egyik oldalon rövidebbek, a gubernákulum hiányzik. Az adultok vérplazmával táplálkoznak, és akár évekig életképesek a kutya szervezetében. A *D. immitis* nőténye, ovovivipara féregként burok és elkülönült szervek nélküli, embrionális L1 lárvákat (mikrofiláriákat) ürít a vérbe, microfilaraemiát előidézve (Manfredi, 2001; Majoros, 2018). A mikrofiláriák 290-330 mikrométer hosszúságúak és 5-7 mikrométer szélesek, feji végük lekerekedett, farki végük pedig hegyes.

A *Dirofilaria repens* leggyakrabban kutyákban a bőr alatti kötőszövetben és az izmok közti lazarusos kötőszövetben élősöködik, emellett zoonoticus jelentőséggel is bír. Fertőzésük gyakran sporadikus. A másik fajjal ellentétben kutikulájukon jól látható hosszanti és harántredők futnak a test egész felületén. A kifejlett férgek mérete kisebb, mint a szívféregké. A nőtény mindössze 10-17 cm hosszú és 0,46-0,65 mm széles, a hím még ennél is kisebb, 5-7 cm hosszú és 0,37-0,45 mm széles. A hím farki vége tompa és a hasi oldal felé hajlik, rajta két laterális redő, illetve papillák találhatóak. Spiculumai szintén aszimmetrikusak, a rövidebb tompa, míg a hosszabb hegyes végben végződik (McCall és mtsai, 2008; Kassai, 2011; Jacsó, 2014). A nőtény feji vége lekerekedett, gravid állapotban az uterus fejlődő mikrofiláriákkal telt (Majoros, 2018). Ivarnyílását, mely a feji végtől 1,84-1,92 mm-re helyeződik, vékony, ajakszerű képlet veszi körül. A nőtény bőrféreg szintén ovovivipara, vagyis a gazdaszervezet vér- és nyirokkeringésébe üríti a mikrofiláriákat, melyeknek feji vége lekerekedett, görbülő farki végük pedig hegyes. Méretük alapján nagyobbak, mint a *D. immitis* mikrofiláriái, hosszúságuk 300-360 mikrométer.

Fejlődési ciklus

A *D. immitis* fejlődési ciklusa hosszú, 6-9 hónapig is eltarthat. Közvetett fejlődésű, mert a fertőzőképes harmadik stádiumú lárva (L3) csak az igazi, azaz a csípőszúnyogok családjába tartozó nemek (*Aedes*, *Anopheles*, *Culex*) vérszívó nőtényeiben képes kifejlődni (Farkas és Vörös, 2015). Létezik egy természetes limitáló tényező, ami a kifejlődő fertőzőképes lárvák számát csökkenti. A szúnyogok immunrendszere ugyanis antigénként ismeri fel a fejlődő lárvákat, így károsítja a mikrofiláriák kutikuláját, ezáltal korlátozva a kifejlődő L3-ak számát (Chandrasekharan és mtsai, 1994; Manfredi és mtsai, 2007; Simón és mtsai, 2012).

A *D. immitis* fejlődésében három fázist különböztetünk meg: első a szúnyogfázis, második a szöveti fázis, a harmadik pedig a véráramfázis. A vérszívás során a fertőzött állat vérében lévő mikroszkopikus mikrofiláriákkal (L1-lárvákkal) fertőződik a nőtény szúnyog (Manfredi és mtsai, 2007; Farkas és Vörös, 2015). Az első stádiumú lárvák egy napon belül a vektor Malpighi-csőveibe kerülnek, ahol behatolnak a csövek distalis végén lévő sejtekbe, és jellegzetes „sausage” (késői L1) alakot vesznek fel (Cafarelli, 2019). Itt kétszer történik vedlés: második stádiumú, nyelőcsővel rendelkező, majd teljes bélcsővel rendelkező, harmadik stádiumú lárvákká alakulnak (Majoros, 2018). Ehhez az átalakuláshoz 30 °C-on 8 nap is elég, míg 18 °C-on egy hónap szükséges. Amennyiben a hőmérséklet 14 °C alá csökken, akkor a lárvák fejlődése leáll, és csak akkor folytatódik, ha a hőmérséklet kedvezővé válik. A fertőzőképes lárvák (L3) a szúnyog szájszervéhez jutnak a haemolymphával, és a legközelebbi vérszíváskor kerülnek a végleges gazdába (Farkas és Vörös, 2015). Amikor táplálkozás közben a szúnyog szívókája behatol az állat bőrébe, a labium szögbe törik, ekkor a szívóka teteje megreped és a fertőző lárvaival teli haemolympha a végleges gazda bőrére kerül. Vérszívás után a szexuálisan differenciált lárvák a szúrási seben keresztül, az állat bőrébe vándorolnak (Manfredi és mtsai, 2007; Nelson és mtsai, 2018).

A második, vagyis a szöveti fázis akkor kezdődik, mikor az 1 mm hosszúságú lárva (L3) a bőr alatti kötőszövetbe jutnak. Itt 3-12 napon belül negyedik stádiumú lárva (L4) vedlenek. Az L4 lárva a fertőződés helyétől függően a mellkasi és a hasi szövetekben, az izomrostok között vándorolnak. Az 50-70. nap között megtörténik az utolsó vedlés, és juvenilis féregké alakulnak (L5). Ezek a lárva a fertőzést követő 120. napra érik el a mellüreget, és ennek során a vénás keringéssel kerülnek a jobb szívfélbe, ahonnan a tüdőbe vándorolnak a truncus pulmonalison keresztül, ami a harmadik, ún. véráramfázist jelenti.

A juvenilis férgek kis méretük miatt először a kisebb tüdőartériákba, később, ahogy fejlődnek, az egyre nagyobb tüdőartériákba kerülnek (Nelson és mtsai, 2018). Tüdőbe érkezésükkor méretük mindössze 2-3 cm, de itt gyors növekedésnek indulnak. A 4. hónapra az ivarérettséget, a 6-7. hónapra végleges hosszúságukat érik el a nőstények. Az ivarérett férgek a tüdőartériákban kezdenek el párosodni, és a nőstények a fertőződéstől számított 6-9. hónapban kezdik a mikrofiláriák ürítését. Eszerint a *D. immitis* prepatens periódusa, ami a gazda fertőződésétől, az ivari produktumok (lárvák) ürítésének a kezdetéig eltelt időt jelenti, 6-9 hónap (Manfredi és mtsai, 2007; Nelson és mtsai, 2014). A mikrofiláriák 2, míg az adult férgek 5-7 évig is életképesek maradhatnak a gazdaszervezetben (McCall és mtsai, 2008; Nelson és mtsai, 2014).

A *D. immitis* fejlődésében szerepe van a *Wolbachiáknak*, így a *Wolbachia pipientis* baktériumnak is. Ezek szimbiózisban élnek a mikrofiláriákkal és a felnőtt férgekkel egyaránt, elősegítve a szaporodásukat, fejlődésüket (Farkas és Vörös, 2015; Vörös, 2019).

Az amicrofilaraemia a fertőzöttség egy speciális esete, amikor az adult nőstények túl idősek, vagy csak azonos nemű férgekkel fertőződött az állat, illetve, ha a gazdaszervezetben erős immunválasz alakul ki a mikrofiláriák ellen (Simón és mtsai, 2012). Az utóbbit valódi okkult dirofilariosisnak, pontosabban valódi okkult szívférgességnek nevezzük (Vörös és mtsai, 2017; Vörös, 2019). Az adultok helyeződése a férgek számától és a kutya méretétől függ. Egy közepes méretű kutyában (pl. a beagle-ben) kevés féreg esetén (<5) ezek a lobaris és a fő pulmonalis artériákban találhatóak, viszont, ha ez a szám nagyon megnövekszik (kb. 40-re), akkor akár a jobb szívfélben is fellelhetők, előidézve az úgynevezett vena cava szindrómát (Nelson és mtsai, 2014; Vörös, 2019).

A *D. repens* fejlődési ciklusa sokban hasonlít a fentebb említett fajéhoz, azzal a különbséggel, hogy ennek egyedei az ivarérettséget a subcutisban és az izmok közti kötőszövetben érik el (Manfredi és mtsai, 2007; Jacsó, 2014). A *D. repens* életciklusát nem ismertetem bővebben a dolgozatomban.

Kórtani következmények

A betegség nevével ellentétben a szívférgék elsősorban a tüdőartériákat károsítják. Szívelégtelenség csak a fertőzés súlyos stádiumaiban jelentkezik, és az adult férgek is csak ekkor jelennek meg a jobb szívfélben. A kutyák szívférgességének kórlefolyását tekintve leggyakrabban krónikus betegséggel találkozunk. A páciens ugyanis hónapokig, akár évekig tünetmentes lehet, illetve a *D. immitis* először enyhe, majd fokozatosan súlyosbodó tüneteket okozhat a betegeknél (Simón és mtsai, 2012). Klinikai elváltozásokra akkor kell számítani,

mikor a juvenilis férgek a tüdőartériákba kerülnek (a fertőződést követő 4.-5. hónapban). Ekkor légzőszervi- és következményes szívbántalmakként jelentkeznek az első tünetek, amelyeket több tényező befolyásol (Nelson és mtsai, 2014; Farkas és Vörös, 2015):

- Több adult féreg esetén súlyosabb kórkép jöhet létre.
- Hosszabb ideje fennálló fertőzöttség esetén kifejezettebb a károsító hatásuk.
- A gazdaállat és a parazita interakciója miatt kis fokú fertőződés esetén is kialakulhat súlyos kórtani reakció.
- A gazdaállat nagyobb munkaterhelése esetén súlyosabb tünetek mutatkozhatnak.
- Kistestű kutyákban kisebb számú szívféreg is képes súlyosabb tüneteket kialakítani.
- A *Wolbachia pipientis* jelenléte a betegség kórfejlődésében játszott szerepe miatt lényeges.

A szívférgesség során a juvenilis és az adult férgek először a tüdőartériákat károsítják, és ezt követik a jobb szívfél következményes elváltozásai. Amikor a kifejlett férgek elérik a tüdőereket, az általuk okozott trauma reaktív vérérkárosodást idéz elő: az endothel sejtek meggduzzadnak, az intracelluláris kapcsolatok meglazulnak, a sejtek közötti tér megszélesbedik, ezáltal csökken a rugalmasság és az erek átmérője, endarteritist előidézve (Simón és mtsai, 2012; Farkas és Vörös, 2015). A neutrophil granulocyták tapadási aktivitása az endothel sejtek felszínéhez megnő, és belépnek a sejtek közötti térbe. Következményként a subendothelialis réteg lecsupaszodik és hozzáférhetővé válik, így a vérlemezkék kötődési aktivitása jelentősen fokozódik. Ennek során, villosus myointimalis proliferáció alakul ki, egyrészt a vérlemezkék által termelt növekedési faktorok miatt, másrészt pedig, ahogy sérül az artériák intimája, fokozottan jut ki az albumintartalmú vérplazma és vörösvérsejt a perivascularis részbe, ezáltal folyamatosan ingerelve a tunica media simaizomsejtjeit, amely során szövetszaporulat alakul ki (Venco, 2007; Simón és mtsai, 2012). A proliferáció mértéke függ a fertőződés fennállásának idejétől, a paraziták mennyiségétől és a gazdaszervezet immunválaszától. A súlyosabb esetekben a sérült erek falán folyadék és fehérje lép ki, ami a tüdőparenchyma oedemás beszűrődéséhez és gyulladásához vezet.

A spontán módon, vagy a gyógykezelés hatására elhullott férgek thromboemboliát, és súlyos gyulladást eredményezhetnek, ezáltal romlik a fertőzött kutya túlélési esélye. A tüdőbeli infarktus ritka a tüdőszárnyak kifejezett kollaterális hálózata miatt. Egyes esetekben, előfordulhat továbbá eosinophiliás tüdőgyulladás és eosinophilsejtes granulomatosis, a mikrofiláriák ellen termelt ellenanyagok miatt (Simón és mtsai, 2012). A vérerek falából kijutó

endothelin-1 és a szívférgekből felszabaduló károsító anyagok hatására vasoconstrictio és következményes hypoxia alakul ki a tüdőben. A fentebb említett kóros elváltozások következtében fokozott tüdőbeli vascularis rezisztencia és ezáltal pulmonalis hypertensio (PHT) jön létre (Simón és mtsai, 2012; Farkas és Vörös, 2015). A tüdőbeli kórfolyamatok a jobb szívfél elváltozásához vezetnek, amelynek során a jobb kamrára háruló növekvő terhelés miatt cor pulmonale, majd következményes jobbszívfél-elégtelenség alakul ki (Venco, 2007; Farkas és Vörös, 2015). Az említett szívfélre háruló tartós nyomási túlterhelés koncentrikus szívizom-hypertrophiát, jobb kamrai tágulatot, és a tricuspidalis billentyű következményes elégtelenségét okozhatja (a fokozott jobb kamrai diastolés nyomás miatt). Nagyszámú féreg esetén, főleg kistestű kutyákban kialakulhat a vena cava szindróma. Ennél a formánál a fertőzött állat hirtelen fellépő, súlyos tüneteket mutat, mert a férgek elzárják az üres vénák beszájadását, esetleg a jobb kamrai kiáramlási pályát. Emiatt súlyos dyspnoe figyelhető meg és akár szívzöreje is hallható a tricuspidalis billentyűk felett. A vizeletben haemoglobinuria mutatkozhat a férgek által okozott ún. mechanikai haemolysis miatt (Venco, 2007; Chickweto és mtsai, 2014; Farkas és Vörös, 2015). Ilyenkor a jobb szívfél obstrukciója következtében kevesebb vér jut a tüdőbe, ezáltal a bal kamrába visszajutó vér mennyisége is megkevesbedik, kiáramlási elégtelenséget okozva a bal szívfélben (Vörös, 2019).

A *D. immitis* fertőzöttség esetén számos veseelváltozást is leírtak, többek között immunmediált glomerulopathiát, glomerulosclerosist, krónikus interstitialis nephritist és amyloidosist (Paes-de-Almeida és mtsai, 2003). Az adult férgek antigénjei immunkomplexet alkotnak, amelyek lerakódnak az emiatt károsodó basalis membránban, ezáltal proteinuria, illetve azotaemia lép föl. A kutyák szívférgessége során nem csak maguk a szívférgek felelősek a kórfolyamatokért, hanem a velük szimbiózisban élő *Wolbachia*-baktériumok is. A baktérium felszíni fehérjéje, a WSP (Wolbachia Surface Protein) specifikus IgG-immunválaszt vált ki a fertőzött gazdában, ez pedig a tüdőben és vesében is gyulladást idézhet elő (Kramer és mtsai, 2008; Morchón és mtsai, 2012b; Nelson és mtsai, 2014). Carretón és mtsai (2013) alapján a vesék kapillárisaiban megfigyelhető volt microthrombosis és következményes glomerulus elváltozás, amennyiben a vizsgált állatok mikrofiláriások voltak. Súlyosabb esetben a jobbszívfél-elégtelenség miatt létrejött krónikus vénás pangás következtében hepatomegalia is kialakulhat, illetve májkárosodás is előfordul, ami extrém esetben májcirrhosisig fajulhat (Simón és mtsai, 2012).

A fertőzöttség hosszú ideig lehet tünetmentes, a szívférgesség patomechanizmusából adódóan. Általában fokozatosan súlyosbodnak a tünetek, először csak megterhelésre jelentkező köhögés, majd fokozódó dyspnoe, gyengeség, mozgás intolerancia, néha ájulás fordulhat elő. Később, a

súlyosbodó jobbszívfél-elégtelenség következtében ascites, a végtagok vizenyős beszűrődése, étvágytalanság, testsúlyvesztés és dehidráció jelentkezhet. Végül akár elhullásig súlyosbodhat a respirációs zavar, a jobbszívfél-elégtelenség és az általános gyengeség. A krónikus lefolyást néha akut tünetek tarkítják, amikor a nagy mennyiségű féreg elpusztulását súlyos thromboembolia követheti, ami azonnali életet veszélyeztető elváltozást jelent.

A szívférgesség tüneteit súlyosságuk szerint négy csoportba sorolja az AHS (Nelson és mtsai, 2014; Farkas és Vörös, 2015; Nelson és mtsai, 2018). Ezt a beosztást az **1. táblázat** tartalmazza.

Fokozat		Tünetek
1	enyhe	tünetmentes, vagy (csak) köhögés
2	közepes	köhögés, fáradékonyság, rendellenes légzési hangok a tüdő felett
3	súlyos	köhögés, fáradékonyság, dyspnoe, rendellenes szívhangok és tüdő feletti légzési hangok (zörejek), megnagyobbodott máj (hepatomegalia), Adams-Stokes szindróma (agyi oxigénhiány miatti ájulás), ascites, elhullás
4	vena cava szindróma	Hirtelen állapotromlás (súlyos letargia és gyengeség), hemoglobinaemia, hemoglobinuria

1. táblázat A szívférgesség klinikai tünetei (Nelson és mtsai, 2014; valamint Farkas és Vörös, 2015 nyomán)

A szívférgesség megállapítására és a betegség súlyosságának megítélésre szolgáló módszerek

Kórjelzés

A *Dirofilaria*-fertőzöttség megállapítására használt módszerek közé tartoznak a mikrofiláriák kimutatását célzó vérvizsgálatok, amelyek nélkülözhetetlenek a szívférgesség parazitológiai diagnózisához. A legalkalmasabbak erre a 18 és 22 óra között, perifériás vénából vett vérminták (Fok és Varga, 2006). Ennek okaként feltételezik azt a jelenséget, miszerint a mikrofiláriák ezen időszakban találhatók a perifériás vérben nagyobb koncentrációban, vagyis a szúnyogok aktivitása idején, amit megerősítenek Ionica és mtsai (2017) megfigyelései.

A legegyszerűbb az ún. „vastagcsepp” vizsgálat. Egy csepp vért helyezünk a tárgylemez felületére, majd natívan fénymikroszkóp alatt keressük a mozgó mikrofiláriákat. Vékony vérkenet készítése során egy csepp vért oszlatunk el a tárgylemez felületén, majd szárítás, fixálás (metil-alkohol) és festés (Giemsa, hematoxin-eozin) után vizsgáljuk fénymikroszkóppal. Vastag vérkenet készítésekor három csepp vért oszlatunk, szárítjuk és festjük az előbbieken leírtakhoz hasonlóan (Fok és Varga, 2006; Jacsó, 2014). A vérkenetvizsgálatok nagy hátránya, hogy csak annak a néhány csepp vérnek a mikrofilária

tartalmát tudjuk vizsgálni, amelyek a tárgylemezre kerülnek. Így enyhébb fertőzöttség esetén, nagy az esély, hogy nem kerülnek a mikrofiláriák a vizsgálandó mintába (Kassai, 2011).

Emiatt a koncentráló tesztek megfelelőbbek, amelyek közül a módosított Knott-tesztet veszik igénybe a legszélesebb körben, míg a mikroszűrés csak csekély mértékben alkalmazzák. A mikroszűrés során, alvadásban gátolt és hemolizált vérből 1 ml-t 3-5 mikrométeres pórusméretű szűrőn átpréselünk, majd a szűrőhártyát átvisszük egy tárgylemezre, festés után lefedjük, és mikroszkóposan vizsgáljuk a mikrofiláriákat. A fertőzöttség megállapításához élő lárvákra van szükség, és a microfilaraemia mértékének el kell érni a kb. 50 mikrofilária/ml értéket (Fok és Varga, 2006).

A Knott-teszt a mikrofiláriákra történő szűrővizsgálatok standard módszere, amely a haemolysis, valamint a lárvák rögzítésének és festésének a kombinációja (Kassai, 2011; Magnis és mtsai, 2013). Népszerűségét annak is köszönheti, hogy viszonylag gyorsan és egyszerűen kivitelezhető eljárás, amellyel a mikrofiláriák jelenlétének kimutatása mellett a fajmeghatározás is lehetséges a gyakorlott vizsgáló részéről. Az EDTA-val (vagy heparinnal) alvadásban gátolt 1 ml vért összekeverjük 9 ml 2%-os formalinoldattal, majd 1500 fordulat/perc értéken 5 percig centrifugáljuk. A felülúszó leöntése után, az üledéket alaposan össze kell keverni pár csepp 0,1%-os metilénkék-oldattal. Az így kapott mintából tárgylemezre cseppentünk, a cseppet fedőlemezzel lefedjük, és fénymikroszkóppal vizsgáljuk (Kassai, 2011; Majoros és Juhász, 2015a; Majoros és Juhász, 2015b). Ha a mintánk tartalmaz mikrofiláriát, akkor azt már kis nagyításon is látjuk (100x), viszont a morfológiai jegyeket, nagyobb nagyításon kell vizsgálni (400x) a faji hovatartozás meghatározása érdekében (Nelson és mtsai, 2018).

Az antigéntesztek széles körben elterjedt diagnosztikai módszerek, amelyekkel a kifejlett nőstény férgeknek a perifériás vérben keringő antigénjeit mutatjuk ki. Ezek a fertőzödést követő kb. 6. hónaptól jelennek meg a vérben, a nőstény férgek ivarérettségét követően (Atkins, 2003; Farkas és Vörös, 2015; Starkey és mtsai, 2017). Az antigének jelenlétét membrán ELISA-val vagy immunkromatográfiával működő gyorstesztekkel lehet kimutatni (Nelson és mtsai, 2014). Ezek közül a legtöbb, az állatorvosok által könnyen, a helyszínen is elvégezhető gyorsteszt (pl. PetCheck, IFA Heartworm Kit, Witness). A közelmúltban egy TDK-dolgozat is született a Vetscan HD gyorsteszt specificitásáról és szenzitivitásáról (Holló, 2018). Létezik olyan Ag-teszt is, amelyet inkább az ehhez szükséges felszereltséggel rendelkező laboratóriumban végeznek el. Ilyen a Dirocheck ELISA teszt. Ezt a módszert a legmegbízhatóbbnak tartják az

antigéntesztek közül (Roth és mtsai, 1993; Starkey és mtsai, 2017; Henry és mtsai, 2018). A fent említett szerológiai eljárások szenzitivitása és specificitása függ a fertőzöttség mértékétől, a kifejlett nőtény férgek számától, valamint a vérben keringő antigén mennyiségétől (Goodwin, 1998; Lee és mtsai, 2011). A fertőzöttség szerológiai vizsgálatakor mindig figyelembe kell venni, hogy egyaránt lehetséges tévesen (fals módon) pozitív vagy negatív reakció, aminek szintén több oka lehet. Fals pozitív reakciót kaphatunk a Magyarországon is előforduló francia szívféreg (*Angiostrongylus vasorum*) és a *Spirocerca lupi* okozta fertőzöttség esetén (Schnyder és Deplazes, 2012; Aroch és mtsai, 2015; Farkas és Vörös, 2015). Arról, hogy a *D. repens* okozta fertőzöttség adhat-e tévesen pozitív reakciót egyes gyorstesztek esetén, korábban csak feltételezések voltak (Ciuca és mtsai, 2016a; Ciuca és mtsai, 2016b). Venco és mtsai (2017) kísérletesen igazolták a *D. immitis* és a *D. repens* közötti keresztreakciók előfordulását. Holló (2018) hasonló összefüggésre utaló adatokat közölt dolgozatában a két faj közötti keresztreakciót illetően.

Egyes kutyák vérében olyan vegyületeket találtak, amelyek gátolják a féregantigén kimutatását. Ilyen esetekben a minták előzetes hőkezelésével jobb eredményt értek el (Nelson és mtsai, 2014; Velasquez és mtsai, 2014). Újabban egyesek megkérdőjelezték a hőkezelés indikációját, mivel ez több vizsgálat során is növelte a téves pozitívítást (Venco és mtsai, 2017; Savadelis és mtsai, 2018; Szatmári és mtsai, 2020).

Az Ag-vizsgálatok kiemelkedő jelentőséggel bírnak az okkult fertőzöttség során (lásd fentebb), amikor nem mutatható ki mikrofilária a vérben (amicrofilaraemia), ezért ilyenkor az antigén kimutatásával állapítható meg a szívférgesség (Rawlings és mtsai, 1982; Nelson és mtsai, 2014).

A Knott-teszt és a szerológiai eljárások érzékenységét meghaladja a molekuláris biológiai módszerek közé tartozó PCR-technika, és ez jelenti a legspecifikusabb kimutatási módszert. Az eljáráshoz in vivo a mikrofiláriákból, illetve post mortem a kifejlett féregből vonják ki a DNS-t (Latrofa és mtsai, 2012; Farkas és Vörös, 2015). A módszerrel azonosítható a *D. immitis* és a *D. repens*, valamint az esetleges vegyes fertőzöttség is, aminek Európában és ezen belül hazánkban is komoly jelentősége van a bőrférgesség előfordulása miatt. Mikrofiláriák hiányában (okkult dirofilariosisban) a PCR-eljárás negatív eredményű lesz a leírtak alapján az élő állatokban, mivel a felnőtt férgek a kórboncolás révén vizsgálhatók.

A diagnosztikai képalkotó eljárások segíthetik a diagnózis felállítását, illetve információt nyújthatnak a szívférgesség súlyosságáról is. Ezeket csak tömören említem a dolgozatomban, elsősorban terjedelmi okok miatt.

Mivel a szívférgesség elsődleges elváltozásai a tüdőben nyilvánulnak meg, ezért elengedhetetlen a röntgenvizsgálat. Ezáltal a súlyosabb esetekben láthatóvá tehető a kitágult tüdőerek, a tüdőparenchymában lévő elváltozások, a jobb szívfél megnagyobbodása, valamint a mellúri folyadékgyülem jelenléte (Simón és mtsai, 2012; Farkas és Vörös, 2015). E módszer legnagyobb jelentősége, hogy ennek révén ítéltető meg a legobjektívebben a tüdőbeli elváltozások és ezáltal a szívférgesség súlyossága.

A parazitaterheltség megítélésében az echokardiográfiás vizsgálat is segíthet, amennyiben már vizualizálhatók a férgek átmetszetei az arteria pulmonalis fő ágaiban, később a jobb szívfélben a súlyosabb klinikai kategóriákban (Simón és mtsai, 2012). Ugyancsak kimutathatók a jobbszívfél eltérései, valamint a következményes pulmonalis hypertensio (Ware, 2014; Farkas és Vörös, 2015; Vörös és mtsai, 2017).

Az EKG-vizsgálat a szívritmuszavarok megállapítására alkalmas, ezért akkor nélkülözhetetlen, ha a fizikális vizsgálat során ilyet észleltünk, ami viszonylag ritka a szívférges kutyákban. A szívüreg megnagyobbodásának jeleire általában csak a 3.-4. klinikai stádiumban számíthatunk, amikor a jobb szívfél már jelentős károsodást szenvedett (Venco, 2007; Bowman és Atkins, 2009; Vörös, 2019).

Klinikopatológiai laboratóriumi elváltozások

Az egyéb szervi károsodások meglétének és mértékének megállapításához, nyomon követéséhez a vérkép és a véralvadási paraméterek elemzése szükséges, valamint célszerű elvégezni az egyes szervek működésére utaló vérbiokémiai vizsgálatokat is. Egy kutatás során szívférges kutyákon mesterségesen fertőzött kutyákon végeztek vérvizsgálatokat. Az eredmények alapján a vizsgált kutyáknál anaemia, thrombocytopenia, microcytosis, leukocytosis, monocytosis, neutrophilia, eosinophilia, kreatinin-, karbamid-értékek, és fokozott májparaméterek (alkalikus-foszfataz, alanin-aminotranszferáz, aszpartát-aminotranszferáz) mutatkoztak különböző mértékben, a betegség súlyossága szerint (Niwetpathomwat és mtsai, 2007).

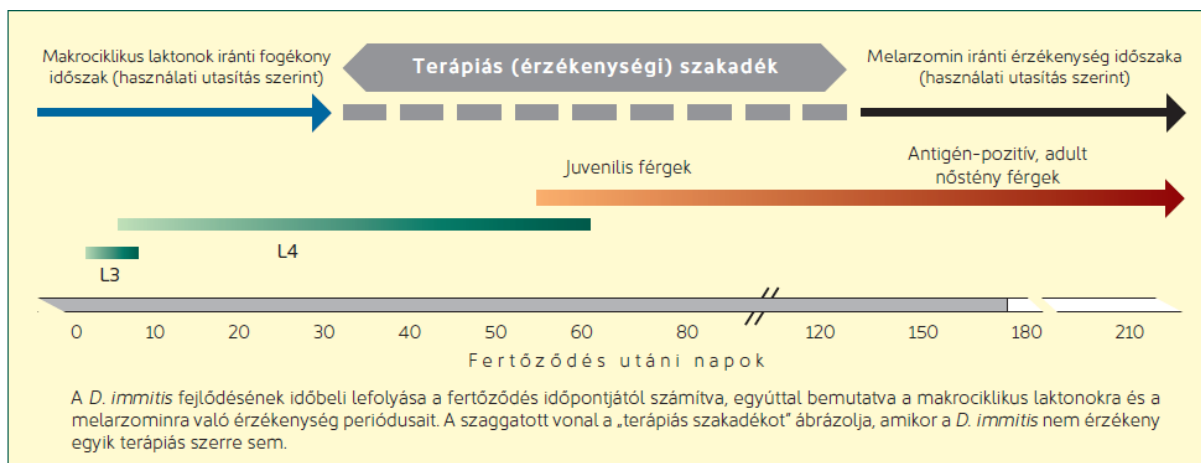
Gyógykezelés

A szívférgesség gyógykezelésének célja, hogy javítsunk a páciens klinikai állapotán, miközben a *D. immitis* valamennyi fejlődési alakjától mentesítjük, a lehető legkevesebb mellékhatással.

A kezeléshez vezető elsődleges feladat, hogy felmérjük a fertőzött kutya klinikai státuszát, és meghatározzuk a szívférgesség súlyosságának stádiumát a fent leírtak szerint. A tünetmentes és az enyhe tüneteket mutató kutyák gyógykezelése többnyire kedvező kimenetelű (1. és 2. klinikai kategória). Ezzel szemben a közepes vagy súlyos tünetekkel járó szívférgesség során a terápia komoly kihívást jelent (3. és 4. klinikai kategória). A kifejezett klinikai tüneteket mutató pácienseket az alábbiakban részletezett adulticid terápia előtt stabilizálni kell, ami magában foglalhatja a glükokortikoidok, diuretikumok, értágítók, pozitív inotrop hatású gyógyszerek és a folyadékterápia igénybevételét (Venco, 2007; Vörös és mtsai, 2017; Nelson és mtsai, 2018).

Ahhoz, hogy megfelelő módon felmérhető legyen a szívférges állat státusza és a thromboembolia kialakulásának esélye, még két tényezőt érdemes vizsgálni a klinikai besoroláson túlmenően. Egyrészt ismerni kell az esetlegesen jelenlévő társbetegségeket, mivel a fennálló egyéb kórfolyamatok súlyosbíthatják a betegség kórlefolyását, illetve ronthatják a kezelés eredményességét. Másrészt elengedhetetlen, hogy felmérjük a kutya életmódját, ugyanis a fokozott fizikai terhelés súlyosbítja a szívférgesség lefolyását, növelve a thromboembolia esélyét, illetve annak mértékét (Dillon és mtsai, 1995). Aktív munkakutyáknál és sokat mozgó egyedeknél komolyabb klinikai tünetek jelentkezhetnek.

Napjainkig nem áll rendelkezésre olyan gyógyszer, ami önmagában képes biztosan elpusztítani a lárvákat és a kifejlett férgeket is. Úgy tűnik, hogy ezalól a makrociklikus laktonok közé tartozó moxidektin lehet kivétel, mivel ennek újabban nem csupán mikrofilaricid, hanem – legalábbis részleges - adulticid hatást is tulajdonítanak (Ames és mtsai, 2017; Bendas és mtsai, 2017; Savadelis és mtsai, 2017). A mikrofiláriák ellen egyébként többféle makrociklikus lakton vehető igénybe, míg az adult férgekkel szemben jelenleg az egyetlen, elsődlegesen javasolt gyógyszer a melarzomin. A melarzomin csak a négyhónaposnál idősebb stádiumokra (L5) hat, a makrociklikus laktonok viszont csak a 2 hónaposnál fiatalabb lárvákra (L3) vannak hatással a moxidektin kivételével. Emiatt létezik egy olyan két hónapos időintervallum, amikor nem tudjuk elpusztítani a férgeket, ez a terápiás szakadék (rés). Az AHS által elfogadott és ajánlott komplex gyógykezelés lényege, hogy figyelembe veszi ezt a terápiás szakadékot, amint az **1. ábrán** látható (Nelson és mtsai, 2014; Farkas és Vörös, 2015; Nelson és mtsai, 2018).



I. ábra A szívférgesség komplex kezelésének sémája (Nelson és mtsai, 2014; Farkas és Vörös, 2015 nyomán)

Az AHS által kizárólagosan ajánlott terápiás sémát a **2. táblázat** foglalja magában. Ez a komplex gyógykezelés a következőkből áll: (1.) makrociklikus lakton (az AHS ajánlásában ivermektin) a mikrofiláriák elpusztítására; (2.) doxiciklin a szimbionta *Wolbachiák* ellen; (3.) melarsomin a felnőtt férgek elölésére. A következőkben ezt a háromféle terápiás komponenst, valamint a komplex terápia kiegészítésére szolgáló, további gyógyszereket tekintem át.

Makrociklikus laktonok

A makrociklikus laktonok közé tartozó szereket két csoportba lehet osztani: avermektinek és milbemicinek. Az előbbi csoportba tartozik többek között az ivermektin és a szelamektin, míg utóbbi tagjai a moxidektin és a milbemicin-oxim.

A makrociklikus laktonok molekulájának alapját egy 16 tagú lakton gyűrű adja, a különböző hatóanyagok a hozzá kapcsolódó egyéb szakaszok alapján alakulnak ki. A vegyületek az érzékeny paraziták idegrendszerében lévő kloridion-csatornához (főleg glutamát mediált) kapcsolódnak, és erősítik a gátló idegi hatásokat, a posztzinaptikus kloridion-csatornák megnyitása révén. Ezek endektocid szerekek tekintendők, ugyanis a külső élősködők mellett nematoda ellenes hatásuk is van. Rezisztencia egyre gyakrabban figyelhető meg ezekkel a szerekekkel szemben a glutamát mediált kloridion-csatornák változása, illetve a P-glükoprotein (PGP-) pumpa működési zavara miatt (Gálfi és mtsai, 2015). Erre a jelenségre nem térek ki bővebben a jelen munkámban. Ezek a vegyületek kifejezetten lipofilak, ily módon jól felszívódnak, illetve biológiai hasznosulásuk is kedvező. Szöveti megoszlásuk a vérplazmához képest jobb és képesek a vér-agy gáton átjutni. Ezen tulajdonságok miatt beadásuk több módon is lehetséges, illetve akumulálódnak a zsírszövetekben, ezzel tartós hatást kialakítva. A szerekek ürülése általában az epével történik (Gálfi és mtsai, 2015).

A makrociklikus laktonok biztonságosnak tekinthetők, széles terápiás indexszel. Túladagolás esetén GABA-mediált idegrendszeri hatások jelentkeznek (ataxia, remegés, mydriasis, majd izombénulás). Antidotumuk a pikrotoxin. Hasonló tünetek jelentkeznek nem csak túladagolásakor, hanem akkor is, ha a PGP-pumpa nem működik megfelelően génmutáció révén (Gálfi és mtsai, 2015).

A mikrofiláriákra gyakorolt hatásuk szerint az alábbi sorrendet lehet felállítani: leggyengébb a szelamektin, erősebb az ivermektin, majd a moxidektin, végül legerősebb hatású a milbemicin-oxim (Farkas és Vörös, 2015).

A terápiás rés okozta probléma megoldására, az adulticid terápia előtt 2 hónappal makrociklikus laktonokat kezdünk adni havonta a fertőzött állatnak az **1. ábra** alapján. Erre azért van szükség, hogy a melarzomin kezelés kezdetére ne legyen olyan fiatal parazita alak, amelyre nem hat a készítmény, illetve ez idő alatt azok a lárvastádiumok, amelyeket nem pusztított el a makrociklikus lakton kezelés, már fogékonyak lesznek az adulticid terápiára (Nelson és mtsai, 2014; Nelson és mtsai, 2018). A makrociklikus laktonok közül az ivermektin (6 µg/kg), milbemicin-oxim (0,5 mg/kg), a moxidektin (0,5 mg/kg) és a szelamektin (6 mg/kg) hatóanyagú készítmények nagyon jó hatással rendelkeznek a mikrofiláriákkal, valamint a harmadik és a negyedik stádiumú lárvaalakokkal szemben, továbbá elnyújtott alkalmazás mellett a fiatal féregalakok ellen. A felsorolt makrociklikus laktonok vehetők igénybe a szívférgesség megelőzésére, aminek részletei a „Megelőzés” c. fejezetben található. A szakirodalomban azonban ez ideig csupán az ivermektin alkalmazásáról számoltak be a komplex terápia részeként, és ez szerepel az AHS 2014-es, valamint a 2018-as ajánlásában is (Nelson és mtsai, 2014; Nelson és mtsai, 2018).

A „terápiás szakadék” csökkentése hatékonyabbá tehető a makrociklikus laktonokkal egyidejűleg adott doxiciklinnel (lásd alább), mert ez a szer mikrofiláriákban is előforduló szimbionta *Wolbachia* baktériumokat eliminálja (Atkins, 2010; Kramer és Genchi, 2014; Farkas és Vörös, 2015).

A komplex terápia részeként a kezelés 1., 30., 60. és 90. napján vesszük igénybe a makrociklikus laktonokat. E szerek első alkalmazásakor jelentős mennyiségű mikrofilária pusztulhat el, emiatt első típusú túlérzékenységi, anaphylaxiás (ún. adverz) reakció következhet be. Ezt a hízósejtekből felszabaduló nagyszámú hisztamin, prosztaglandin, leukotrién okozza, amire a szervezet oedemaképződéssel, és értágulattal válaszol. Az adverz reakció a legtöbbször csalánkiütés, atópiás bőrgyulladás, hasmenés, rhinitis és asztma tüneteiben nyilvánul meg.

Súlyos esetben anaphylaxiás sokkot kaphat az állat, ami elhullással is járhat. Adverz reakcióra különösen a kifejezett mikrofilaricid hatású milbemicin-oximnál kell számítani, ezért ez a szer nem alkalmazható a komplex terápia részeként (Bagi és mtsai, 2017).

Doxiciklin

A doxiciklin a tetraciklinek csoportjába tartozó, félszintetikus vegyület. A molekulák alapja egy négy gyűrűs szerkezet, amelyhez különböző láncok csatlakoznak. A tetraciklinek a fehérjeszintézist gátolják a 30S alegységen az érzékeny kórokozókban. Az eukarióta sejtekben lévő riboszómákhoz ugyancsak tud kötődni, azonban kisebb az affinitása, ezért nem gátolják a fehérjeszintézist (Gálfi és mtsai, 2015).

A doxiciklin felszívódása és megoszlása kedvező, klinikai hatékonysága az egyik legjobb a csoporton belül, lipofilitása miatt pedig viszonylag ritkán alakul ki rezisztencia. Általános dózisa 10 mg/kg, naponta egyszer, azonban a szívférgesség kezelésekor azonos dózisban, de naponta kétszer szükséges alkalmazni (Nelson és mtsai, 2014; Nelson és mtsai, 2017; Nelson és mtsai, 2018). Biztonságosan adható beszűkült vesefunkció mellett, azonban májbetegségekben megfontolandó az alkalmazása (Gálfi és mtsai, 2015).

Meg kell említenünk, hogy doxiciklin használata során esetenként felléphet étvágytalanság, hányás, illetve hasmenés (Schulz és mtsai, 2011). Ennek kiküszöbölésére elvileg probiotikum adható a doxiciklin kúra mellé azonban erről nem találtunk szakirodalmi közléseket. A doxiciklin fényérzékenyítő hatásának elkerülésére fényvédő kenőcsökkel védekezhetünk szükség esetén (Vörös, 2019).

Probiotikumok

A probiotikumok olyan élő mikroorganizmusok, melyek patogénitással nem rendelkeznek, és képesek a szervezet mikrobiális egyensúlyát fenntartani. A készítmények általában több baktérium törzset tartalmaznak egyszerre (pl. *Lactobacillus spp.*, *Saccharomyces spp.*) (Williams, 2010). Hatásmechanizmusuk részét képezi a patogén mikroorganizmusok kötődésének megakadályozása, az enterotoxinok semlegesítése, a baktériumölő hatás, az aminosav képződés csökkentése és az immunstimuláció (Dublecz, 2011).

Melarsomin-dihidroklorid

A melarsomin-dihidroklorid a szerves arzenilátok csoportjába tartozik. A szer pontos hatásmechanizmusa nem ismert, valószínűsíthetően a fehérjékben lévő diszulfid-hidak károsítása révén inaktívál egyes enzimeket a felnőtt férgekben. Az alkalmanként mutatózó mellékhatásokat is ennek tulajdonítják, és a kutyák kifejezetten érzékenyek lehetnek ezekre a

szerekre (Gálfi és mtsai, 2015). Az utóbbi magyarázza a melarzomin szűk terápiás sávját, és a pontos, testtömeg szerinti adagolás szükségességét.

Az injekciós készítmény adagolásának fontos szabályai vannak (Immiticide Merial Limited, 2010; Immiticide Rhone-Vet Kft, 2016). Ennek oka a gyógyszer már említett szűk terápiás sávja, az esetleges mellékhatások veszélye (nyálzás, bágyadtság, hányás, izomremegés, viselkedési zavarok) és az intramuscularis beadásakor jelentkező fájdalom, illetve a helyi mellékhatások, mint a fájdalmas duzzanat, szövetelhalás, olykor következményes tályogképződés. A melarzomin okozta gerincvelőbénulásos helyi szövődményről két esetleírásban is beszámoltak, nagy valószínűséggel a nem megfelelő injekcióbeadás következményeként (Hettlich és mtsai, 2003; Moore és mtsai, 2013). A megfelelő használat alapja, hogy a gyógyszert 2,5 mg/ttkg dózisban szükséges alkalmazni, és a felszívást követően tût kell cserélni, azért, hogy a szúrás következtében kisebb legyen a szöveti irritáció mértéke. A melarzomint mélyen az ágyéki epaxonalis izmokba (a harmadik és ötödik lumbalis csigolyák közötti területen) kell beadni, ezzel csökkentve a kötőszövetekben történő irritáció valószínűségét (Ware, 2014; Nelson és mtsai, 2018). Nem találtunk viszont közleményeket az injekció helyének (a szúrás mélységének) pontosabb meghatározási lehetőségéről.

Az adulticid terápia várható kockázataival elsősorban a szívférgesség súlyos (3. és 4.) stádiumaiban kell számolni. Nagyon lényeges, hogy a kezelt kutyákat minél szigorúbb, ún. ketrecnyugalomban kell tartani, mert a kifejlett férgek elpusztulása után a széteső féregfragmentumok és thrombusok fennakadhatnak a tüdőarteriolákban és a tüdőkapillárisokban, ezzel gátolva a véráramlást. Ilyenkor megnő a thromboembolia kialakulásának esélye, amelyet az aktív fizikai tevékenység tovább fokoz (Farkas és Vörös, 2015; Nelson és mtsai, 2018). Emellett néhány kiegészítő terápiás megoldást (glükokortikoidok, véralvadásgátlók) is javasolt alkalmazni a beadás előtt (Venco, 2007; Yoon és mtsai, 2013; Nelson és mtsai, 2017; Vörös, 2019), amelyekre az alábbiakban térek ki.

A szívférgesség komplex kezelésekor használható, kiegészítő gyógyszerek

Glükokortikoidok

Alapszerkezetük egy négy gyűrűből álló szteroid váz, emellett pedig speciális ligandok és kötések felelősek a kortikoszteroid hatásért. Felszívódásuk jó, lehet gyors vagy elhúzódó, attól függően, hogy milyen mértékben vízoldhatók. Megoszlásuk ugyancsak jó, viszont nagy részben a plazmafehérjéhez kötődnek, és ebben a formában nem rendelkeznek biológiai aktivitással.

Átalakításukban a májnak van kiemelt szerepe, amely deaktiválja, vízben oldhatóvá teszi a szteroidokat, amelyek a veséken keresztül választódnak ki (Gálfi és mtsai, 2014).

Szerepük sokrétű, élettani helyzetekben a stresszválasz kialakításáért felelnek, illetve a glükóz- és immunrendszer homeosztázisért. A terápiában általában immunszuppresszánsként, illetve gyulladáscsökkentő szerekként alkalmazzuk őket. Előbbi esetben hatásukat a citokin felszabadulás gátlásával érik el, utóbbiban pedig az eikozanoidok keletkezésének gátlásával (Gálfi és mtsai, 2014).

Mellékhatásaik a sokrétű hatásmechanizmusuk miatt ugyancsak változatosak lehetnek: immunszuppresszió, a vérkép jobbra tolódása, inzulin rezisztencia, osteoporosis, izomsorvadás, a zsírszövet újraelosztása, fokozott vízivás, bővizelés, fokozott étvágy, májkárosodás (Gálfi és mtsai, 2014). A kóros hatások elsősorban a tartós alkalmazás során érvényesülnek. A glükokortikoidok közül a prednizolon használatával lehet leginkább a tüdőbeli gyulladással és thromboemboliás folyamatokat megakadályozni a szívférges kutyákban (Venco, 2007; Ware, 2014; Nelson és mtsai, 2017). Az említett mellékhatások, valamint a iatrogén Cushing-szindróma elkerülése érdekében csökkenő dozírozást használunk általában és így a szívférgesség gyógykezelésekor is. A szert kezdetben 0,5 mg/kg per os dózisban, naponta kétszer alkalmazzuk, egy hétig, majd utána csökkentjük az adagolást napi egyszeri alkalomra, ugyancsak egy hétig, végül két hétig hasonló dózisban, de kétnaponta applikáljuk a prednizolont (Ware, 2014; Nelson és mtsai, 2018).

Véralvadásgátlók

A véralvadásgátlók közül a szívférgesség kezelésénél leginkább a klopido-rel (Yoon és mtsai, 2013), valamint kis molekulatömegű heparinok jönnek szóba. Közülük a dalteparint alkalmazzuk a munkánk során.

A klopido-rel egy tienopiridin származék, amely vérlemezke-aktiváció gátlásán keresztül fejti ki hatását. Ez a hatóanyag prodrug, amely a májban alakul aktív formává, emiatt más gyógyszerekkel interakcióba léphet. Ritkán megfigyelhetőek gastrointestinalis mellékhatások (Gálfi és mtsai, 2011).

A kis molekulatömegű dalteparin, frakcionált heparin, amely szelektív anti-Xa faktor aktivitással rendelkezik. Veseelégtelenségben nem javasolt, mivel a veséken keresztül választódik ki, és ennek következtében kumulálódhat (Gálfi és mtsai, 2011).

Ezeknek a szereknek az alkalmazása kulcsfontosságú a széteső férgek okozta thromboembolia veszélyének csökkentése céljából.

Megelőzés

A betegséget egyszerűbb megelőzni, mint gyógyítani, és a prevenciónak kiemelt jelentősége van a szívférgesség terjedésének megakadályozása szempontjából. A *Dirofilaria*-fajok fejlődésének és életmódjának, valamint az adott ország klimatikus viszonyainak ismeretével meghatározhatjuk azt az időintervallumot, amely alatt a preventív készítmények alkalmazása szükséges. Ez az időszak Magyarországon kora tavasztól késő őszig tart, de ez a klímaváltozás miatt egyre jobban kitolódik. A *D. immitis* és a *D. repens* okozta fertőződés prevenciójára újabban kétirányú kezelést javasolnak („double defence”), mégpedig a szúnyogok és a dirofiláriák mikrofiláriáival szembeni védekezést (McCall és mtsai, 2017). Az ízeltlábú élősködőkkel, így a szúnyogokkal szembeni megelőzésre többnyire kétféle módszer szolgál: egyik a repellens hatású szerek (pl. permetrin) alkalmazása, a másik pedig a larvicid hatással rendelkező készítmény (pl. imidaklopramid) igénybevétele. Az imidaklopridot és a permetrint többnyire kombinációban alkalmazzák. A szúnyogok távoltartásával csökkenthető a dirofiláriákkal való fertőződés esélye, de teljes védelmet nem biztosít.

A mikrofiláriákkal szembeni kemoprofilaxis legfontosabb szereit a makrociklikus laktonok (lásd fentebb). Ezek használatát a lehető leghamarabb el kell kezdeni (8 hetes kortól), és ezt havonta ismételni kell. A makrociklikus laktonok preventív használata előtt fontos, hogy a Knott-teszttel bizonyosodjunk meg arról, miszerint nem áll fenn microfilaraemia, az adverz reakció elkerülése végett. Valamelyik Ag-teszttel pedig meg kell győződnünk a *D. immitis* fertőzöttség hiányáról (Nelson és mtsai, 2014; Farkas és Vörös, 2015; Vörös, 2019).

Kutatási célok

A szakirodalom tanulmányozása és témavezetőim előzetes klinikai tapasztalatai alapján a jelen kutatás fő célja az volt, hogy módosítsuk és továbbfejlesszük a szívférgesség komplex kezelésére szolgáló 2014-es AHS ajánlást (Nelson és mtsai, 2014). A változtatásoktól és fejlesztésektől az reméltük, hogy javul a komplex terápia eredményessége és csökkenthetők a gyógykezelés mellékhatásai.

Anyag és módszer

Kutyák

Az ÁTE Kisállatklinikáján összesen 118 esetet diagnosztizáltunk 2014 július és 2020 március között, módosított a Knott-teszt, a *D. immitis* antigén-(Ag-) tesztek és a PCR-vizsgálatok eredményei alapján. E vizsgálatok nagy részére az ÁTE Parazitológiai és Állattani Tanszékén, esetenként pedig a Kóréletteni és Onkológiai Tanszéken, valamint külső laboratóriumokban került sor. Antigén-teszt vizsgálatra sor került a helyszíni betegvizsgálataink során is az eseteink döntő többségében. A jelen dolgozatomban 44 olyan szívférges kutya adatait dolgoztam fel, amelyekben úgy végeztük el a szívférgesség komplex terápiáját, hogy az Amerikai Szívférgesség Társaság (AHS) 2014-es ajánlását (Nelson és mtsai, 2014) több szempontból módosítottuk, illetve kiegészítettük (lásd alább). Az adatgyűjtésem magában foglalta a nationale és a kórelőzmény információit, a fizikális vizsgálattal megállapított légzőszervi és vérkeringési tünetek rögzítését, valamint komplex gyógykezelés részleteit, beleértve az alkalmanként fellépő mellékhatásokat. A vizsgálatokban és a gyógykezelésekben magam is részt vettem, és közreműködtem az esetek egy részében. Valamennyi kutyában sor került mellkasi röntgenvizsgálatra (laterolateralis és dorsoventralis röntgenfelvételekre) a Sebészeti és Szemészeti Tanszék Radiológiai Osztályán, valamint echokardiográfiára is. Az utóbbit egyik témavezetőm (Vörös Károly) végezte a Belgyógyászati Tanszék Műszeres Diagnosztikai Laboratóriumában. E kiegészítő vizsgálatok adatainak elemzése nem képezte a dolgozatom tárgyát.

A kutatásban csak tulajdonossal rendelkező kutyák vettek részt. Minden esetben hozzájárulási nyilatkozatot (owner consent) írtunk alá a kezelés megkezdése előtt. A jelen kutatásunkat egyik témavezetőm, (Becker Zsolt) PhD-munkája keretében végeztük, amely nem bizonyult engedélykötelesnek, ugyanis az AHS terápiás ajánlás módosítása/kiegészítése nem számított kísérleti beavatkozásnak, így nem volt szükséges kérnünk külön kísérleti engedélyt. A gyógykezelés megkezdése előtt a tulajdonossal beleegyező nyilatkozatot írtunk alá, a szóbajöhető komplikációk ismertetése után, és a kezelést csak ennek birtokában kezdtük meg. A dokumentum tartalmazta a komplex kezelés lényegét, valamint a munkánk során kapott adatok tudományos feldolgozásához és publikálásához való hozzájárulást a tulajdonosok részéről. A gyógykezelésekben számos esetben együttműködtünk a beküldő állatorvossal, kivéve az alábbiakban részletezett kórházi kezeléseket, amelyekre minden esetben a Kisállatklinikánkon került sor, a Belgyógyászati Részleg Intenzív Osztályán.

Gyógykezelés

A 3. klinikai kategóriába tartozó, klinikai tüneteket mutató állatokat először megfelelő tüneti kezeléssel stabilizáltuk a jobbszívfél-elégtelenség orvoslása érdekében (Vörös és mtsai, 2017), és 2-3 héttel ezt követően került sor a szívférgesség komplex terápiájára.

Az általunk módosított és továbbfejlesztett protokoll a **2. táblázatban** látható, összehasonlítva az AHS 2014-es ajánlásában foglaltakkal (Nelson és mtsai, 2014).

AHS terápiás protokoll	Saját kísérleti elrendezés, kiegészítések
0. nap: Terhelés korlátozás megkezdése Tüneteknél: stabilizálás és prednizolon	0. nap: Microfilaraemia esetén: adverz reakció veszélye miatt a makrociklikus lakton (ML) kezelés előtt: egy hétig prednizolon és klopidozrel
1. nap: Makrociklikus lakton (ML: ivermektin), glükokortikoid, doxiciklin 28 napig	1. nap: ML: moxidektin, ivermektin helyett + dexametazon, klórpiramin; probiotikum kiegészítés a doxiciklin terápia ideje alatt
30. nap: ML: ivermektin	30. nap: ML: moxidektin
60. nap: ML: ivermektin + 1. melarzomin, prednizolon kúra, csökkenő adagban	a 60. 90. és 91. napon ML (moxidektin); a melarzomin inj. előtt bódítás: butorfanol im., a szer mellékhatásainak enyhítésére: hátizom UH-vizsgálat, beadáskor az injekciós tű helyben tartása 5 percig thromboembolia mérséklésére: dexametazon im. a kezelés napján, dalteparin sc. összesen 10 napig prednizolon kúra, csökkenő adagban a 60. és a 91. naptól
90. nap: ML: ivermektin + 2. melarzomin	
91. nap: ML: ivermektin +3. melarzomin prednizolon kúra, csökkenő adagban	
120. nap: Knott-teszt	Nem változtattunk
271. nap: Antigén-teszt	Nem változtattunk

2. táblázat Az általunk használt terápiás protokoll

Ennek keretében az 1. napon per os prednizolon (Prednisolon-Richter 5 mg tabl.) kúrát kezdtünk el, 0,5 mg/ttkg dózisban, az első héten 12 óránként, a második héten 24 óránként, a harmadik és negyedik héten pedig másnaponta adagolva. Kiegészítésként gyomorvédő 0,5-2 mg/ttkg/12-24h famotidin vagy alkalmanként 0,5-1 mg/ttkg/12-24h pantoprazol per os terápiát vettünk igénybe a prednizolon mellékhatásainak kiegyensúlyozására.

A gyógykezeléseink 1. napján kutyák a makrociklikus laktonok közé tartozó moxidektint, valamint imidaklopridot tartalmazó Advocate rácsepegető oldat A.U.V. készítményt kaptak a gyártó által előírt adagban, amennyiben nem voltak láthatók mikrofiláriák a Knott-teszt során.

Microfilaraemia esetén egy héttel korábban megkezdett előkezelésre került sor a prednizolon fenti adagolásával és egy hétig per os adagolt, 1-3 mg/ttkg/24h dózisú klopidoogrellel (Clopidogrel TEVA 75 mg filmtabl.) azért, hogy csökkentsük az adverz reakció és a pulmonalis thromboembolia veszélyét (Yoon és mtsai, 2013). A microfilaraemiás állatoknál, a moxidektin kezeléssel egy időben, im. dexametazont (Dexadreson inj.) (0,1 mg/ttkg) és az antihisztaminok közé tartozó klórpiramint (Suprastin inj.) (0,5-1,0 mg/ttkg) injekciót adtunk (Ware, 2014). Ilyenkor 8-12 órás kórházi megfigyelésre is sor került az esetleges adverz reakció tüneteinek észlelésére.

A komplex kezelés első napján kezdtük meg a négyhetes doxiciklin kúrát (Doxycycline 100 mg tabl. A.U.V.) 10 mg/ttkg/12h per os dózisban a szimbionta *Wolbachia*-baktériumok ellen. E mellé probiotikumot (Candioli Florentero A.U.V.) adtunk a gyártó által előírt adagolásban, az antibiotikum gastrointestinalis mellékhatásainak ellensúlyozására, tudomásunk szerint a szakirodalomban elsőként, a komplex terápia kiegészítését illetően.

A terápia 30. napján megismételtük a moxidektin kezelést, majd erre a továbbiakban is sor került, mégpedig a 60. és a 90. naphoz képest egy-két napon belül vagy állatorvos, vagy a tulajdonos által applikálva. Ekkor már nem alkalmaztuk a fenti kiegészítő terápiát a korábban microfilaraemiásnak bizonyult pácienseinkben sem.

Az első melarzomin (Immiticide Merial inj. A.U.V.) injekciót a 60. napon adtuk be, betartva a gyártó által előírt óvintézkedéseket (Immiticide Merial Limited, 2010; Immiticide Rhone-Vet Kft, 2016). Mivel az im. alkalmazott melarzomin kifejezetten szöveti irritatív hatású, ezért a beadása előtt 20-30 perccel butorfanol (Alvegesic 10 mg/ml inj. A.U.V.) injekciót applikáltunk 0,2-0,3 mg/ttkg im. dózisban (Farkas és Vörös, 2015), 12 órás koplaltatást és 3-4 órás szomjazzatást követően. Nincs tudomásunk arról, hogy ezt a szert használták volna a szívférgesség komplex terápiájának kiegészítésére. A butorfanollal létrehozott szedáció révén enyhítettük a lokális fájdalmat, illetve elkerülhettük a páciens mozgását a melarzomin beadásakor úgy, hogy a kutyák tudata ép maradt, és járóképesnek bizonyultak a beavatkozás után. A butorfanol és a melarzomin közötti időszakban a kutyákat csendes, elsötétített helyiségben helyeztük el, a szedáció elősegítése érdekében.

Miután az állat megfelelően bódult állapotba került, a kezelőasztalra emeltük, majd a szórt lenyírtuk a bal oldali ágyéki tájékon, és a területet alkoholos szerral fertőtlenítettük. Ezután ultrahangvizsgálat keretében megmértük a harmadik és ötödik ágyékcsigolya közötti epaxonalis izmok és a bőr alatti kötőszövet vastagságát, UH-felvételt készítve e tájékról, egy

Mindray DC 70 ultrahangkészülékkel és 6-10 MHz-es konvex vizsgálófejjel egy TDK-dolgozatban leírt és feldolgozott eljárással (Gronover, 2019). Ez a módszer ez ideig mások által még nem került alkalmazásra a tudomásunk szerint. E méréseket azért végeztük el, mert így tudtuk pontosan és biztonságosan az izom közepébe injektálni a melarzomint, ezzel minimalizálva az esetleges helyi mellékhatások kockázatát. Az injektálást követően a tűt 5 percig a szúrás helyén tartottuk, megakadályozva, hogy a melarzomin visszaszivárogjon a szűrési csatornán keresztül, ezáltal több szövetet érintő szövetelhalást okozva. A kórházi kezelés megkezdésekor 0,1-0,2 mg/kg dexametazon (Dexadreson inj.) injekciót adtunk szintén im. azért, hogy csökkentsük a mellékhatások veszélyét.

A thromboembolia veszélyének mérséklésére, amit az elpusztult férgek okozhatnak, a pácienseink a kis molekulatömegű heparinok közé tartozó dalteparin-nátrium (Fragmin 2500 vagy 5000 NE 0,2 ml oldatos inj.) sc. kezelésben részesültek a melarzomin beadása utáni 4.-5. és a 24. órában 150 NE/ttkg dózisban a kórházi kezelés keretében. Ezt követően a kutyák még 8 napig kapták a Fragmin injekciót a tulajdonos által adagolva, akinek megmutattuk az applikáció módját a kórházi elbocsátáskor. Egyúttal prednizolont írtunk fel a fenti alkalmazásban (csökkenő dózisban) az AHS 2014-es ajánlásában foglaltak és a fent leírtak szerint (Nelson és mtsai, 2014). Gyomorvédelemre famotidint vagy pantoprazolt javasoltunk, továbbá májvédő terápiát (Hepa-Pet plusz 700 mg tabl. A.U.V.) a kontroll vérbiokémiai vizsgálatok eredményének függvényében. Az utóbbi kapcsán megemlítem, hogy az ilyen laboratóriumi vizsgálatokra esetlegesen került sor részünkről, illetve többnyire a külső állatorvosok révén. Az utóbbi adatokhoz csak alkalmanként jutottunk hozzá, így értékelésük nem szerepel a dolgozatomban. A gyógykezelés 90. és 91. napján adtuk be a 2. és a 3. melarzomin injekciót (**2. táblázat**), a jobb, illetve a bal ágyéktájékon. A kezelésekk előtt és után is ellenőriztük ultrahangvizsgálattal, hogy láthatók voltak-e szöveti eltérések nyomai a melarzomin beadásának következményeként a Gronover (2019) által leírtak szerint. A 2. és a 3. melarzomin injekciós periódus során a 60. napnál leírt kiegészítő kezeléseket alkalmaztuk, kivéve, hogy ekkor már nem adtuk a dalteparint tartalmazó Fragmin injekciót. A melarzomin kezelésekk időszakában és a 90. nap után egy hónapig a kutyák lehetőségek szerinti szigorú mozgáskorlátozását kértük a tulajdonosoktól.

A kezelés 120. napján a mikrofiláriák kimutatására szolgáló, módosított Knott-teszttel ellenőriztük a mikrofilaricid terápia hatékonyságát. A 271. napon pedig antigéntesztre került sor, tulajdonosi együttműködés esetén. Negatív Ag-teszt esetén a kezelt kutyát parazitológiai szempontból is gyógyultnak tekintettük, és szívférgesség elleni megelőzési programban való

részvételt javasoltunk (Nelson és mtsai, 2014), az irodalmi áttekintésben leírtaknak megfelelően.

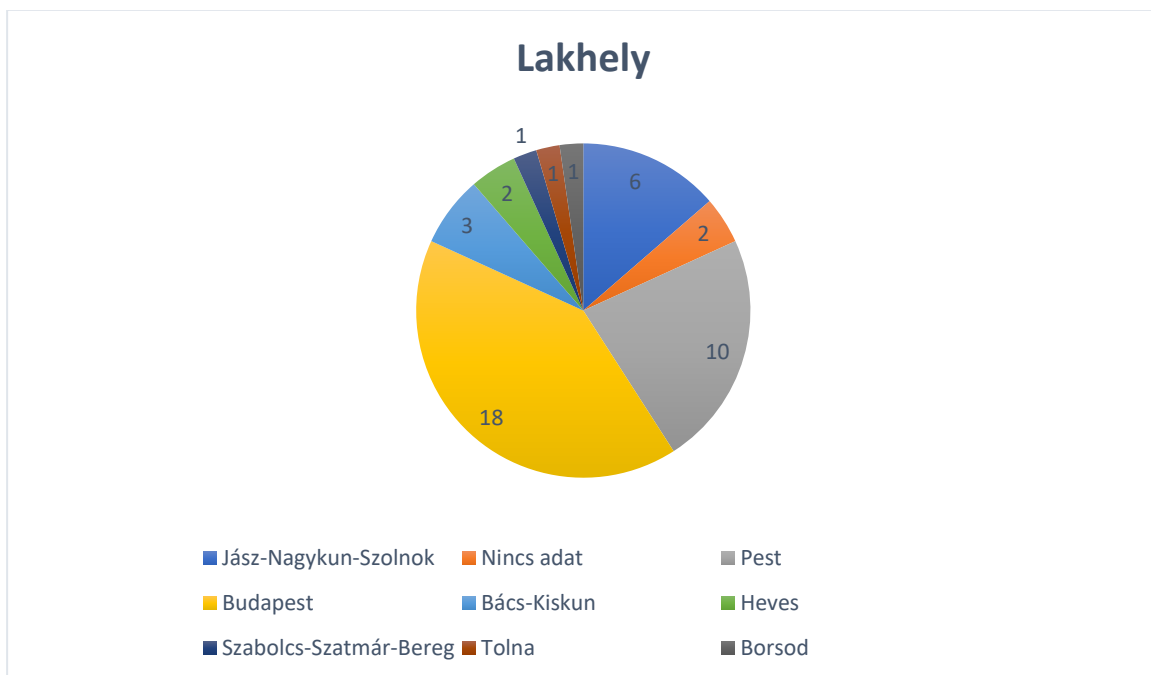
Az esetleges mellékhatások felismerése

A mellékhatások megállapítása fizikális vizsgálattal történt, minden alkalommal, amikor az állat jelen volt (kezelések, kontrollvizsgálatok ideje), illetve sor került az ágyéktájék ultrahangvizsgálatára is a 90. és a 120. napon. A köztes időszakban tulajdonosi elmondások alapján állapítottuk meg az esetleges mellékhatásokat.

Eredmények

A kutatásba bevont kutyák adatai és a parazitológiai vizsgálatok eredményei

Az „Anyag és módszer c.” fejezetben leírt kritériumok alapján a kutatásba bevont összesen 44 kutya közül 24 szukát és 20 kan kutyát vizsgáltunk és gyógykezeltünk. Átlagos életkoruk 5,2 év volt, a legfiatalabb 1, a legidősebb pedig 13 éves volt. A kutyákból a legkisebb testtömegű 5 kg volt, a legnagyobb 76 kg, átlagos testtömegük 22,7 kg-nak bizonyult. A vizsgált populációban több különböző fajtájú, illetve keverék kutya szerepelt. A részletes, fajta szerinti megoszlásukra nem térek ki a dolgozatomban. A vizsgálatainkba bevont kutyák lakhelye az alábbi kördiagrammon látható. Itt kell megemlítenem, hogy a kórelőzmény alapján számos befogadott (menhelyi) állat szerepelt az eseteink között, amelyeknek nem volt ismeretes az eredeti származási helye és a korábbi előélete.



1. ábra A vizsgálatunkban szereplő kutyák lakóhelyének megoszlása

A klinikai stádiumok megoszlása a következő volt: 19 kutyát az 1. stádiumba, 18 kutyát a 2. stádiumba, 7 kutyát pedig 3. stádiumba soroltunk a fizikális vizsgálatok, valamint a röntgen- és az echokardiográfiás vizsgálatok leletei alapján. Negyedik stádiumú kutya nem volt a pácienseink között.

A szívférgesség parazitológiai diagnózisához használt módosított Knott-módszert 43 kutyában alkalmaztuk, amelyek közül 23 esetben (57,5%) bizonyult pozitívnak ez az eljárás. Egy páciensünknel az előzetes, kinti moxidektin kezelés miatt tekintettünk el a Knott-tesztől.

A szerológiai vizsgálataink során mind a 44 kutyában legalább egyféle antigén-teszt 43 állatnál (97,7%) pozitív volt, és csak 1 esetben bizonyult kétesnek (két negatív és egy pozitív Ag-teszt, három különböző gyártótól), azonban ennél a kutyánál a PCR-vizsgálat pozitív *D. immitis* eredményt mutatott.

PCR-vizsgálatra 28 kutyában került sor. Ez a vizsgálat nem történt meg 16 állatnál, közülük 8 kutyánál a negatív Knott-teszt, négy esetben anyagi okok miatt, négy páciensünknel pedig nem voltak elérhetőek az adatok. A PCR-módszerrel vizsgált 28 páciensünk közül a *D. immitisre* vonatkozóan 22 egyed (75%) bizonyult pozitívnak, míg 6 (20%) kutya eredménye negatív lett. Egy kutyánál az első vizsgálat negatív, a második viszont pozitív eredményt adott a *D. immitisre*, így ezt szívférgesnek minősítettük. A 28 PCR-eljárással vizsgált kutya közül összesen 8 esetben fordult elő vegyes (*D. immitis* és *D. repens*) fertőzöttség. Csak *D. repens* fertőzöttség nem volt, mivel az ilyen eseteket nem vontuk be a kutatásunkba.

A komplex gyógykezelés előkészítésének eredményei

A melarzomin beadása előtt alkalmazott butorfanol injekcióval megfelelő szedációt sikerült biztosítanunk úgy, hogy az állatok tudata megtartott maradt, azonban tompultak lettek, és ezáltal minimális lefogás mellett is szinte teljes mozdulatlanságot tudtunk elérni minden esetben. A páciensek önállóan tudtak járni az injekciós eljárást követően, és az enyhe bódulat mintegy 1,5-2 óráig tartott.

A melarzomin beadása elvégzett ultrahangvizsgálat minden esetben lehetővé tette azt, hogy a melarzomint az epaxionalis hátizomköteg közepébe applikáljuk. A szer egyetlen esetben sem szivárgott vissza az injekciós tű ötperces helyben tartását követően.

A komplex gyógykezelés eredményei

Mind a 44 kutya klinikailag meggyógyult a 3. melarzomin kezelés után egy hónap múlva elvégzett vizsgálatok alapján. A 120. napon nem találtunk mikrofiláriákat egyik páciensünk vérmintájában sem. A 271. napi Ag-tesztre 33 kutyában került sor, mindegyiknél negatív eredménnyel.

Vizsgálatunkban az alábbi, a melarzomin által előidézett helyi reakciókat figyeltük meg: Egyáltalán nem volt mellékhatás az összesen 44 kutya közül 12 kutyában (27,3%) a fizikális lelet alapján, és csak a beadás utáni UH-vizsgálattal, vagy pedig azzal sem volt látható az injekcióbeadás helye az ágyékizomzatban. Mérsékelt mellékhatások mutatkoztak 29 esetben (65,9%). Az utóbbi csoporton belül kb. szilva nagyságú, enyhe, nem fájdalmas helyi duzzanat volt tapasztalható 21 páciensünkönél, míg 8 kutyában enyhe, néhány napig tartó fájdalomról számoltak be a tulajdonosok. A duzzanatok nem zavarták a páciensek életvitelét, és mintegy 4-6 hét múlva elmúltak külön kezelés nélkül, vagy csak egy kisebb, tömött csomó maradt vissza az injekció helyén. Enyhe, átmeneti bőrvérzés 1 állatban (2,3%), súlyos, kifejezetten fájdalmas, alma nagyságú duzzanat 2 esetben jött létre (4,6%). Ezek az adatok a páciensek számára vonatkoznak, jóllehet némelyikben több alkalommal észleltünk helyi duzzanatot a háromszori melarzomin kezelést illetően.

A melarzomin szórványos szisztémás mellékhatásai közül hasmenés 2 esetben (4,6%), hányás 1 esetben (2,3%), míg pancreatitis 1 esetben (2,3%) fordult elő a melarzomin terápiát közvetlenül követve (egy-két napon belül). Ezek a tünetek néhány napon belül elmúltak a tüneti kezelés (adszorbensek, hányáscsillapítók) hatására. Átmeneti étvágytalanság 2 esetben (4,6%) volt tapasztalható, míg múltó polydipsiáról 1 esetben (2,3%) számoltak be a tulajdonosok. Ezen adatok értékelése kapcsán említést érdemel, hogy volt olyan páciensünk, amelyekben több mellékhatás is megfigyelhető volt ugyanazon kutyában.

A moxidektin nem idézett elő adverz reakciót az összesen 44 páciensünkben, így a 23 microfilaraemiás kutyában sem.

A doxiciklin mellékhatásait (étvágytalanság, hányás, hasmenés) 3 (6,8%) kutyában észleltük. Közülük két páciensünkben volt hasmenés, egynél hányás, mindhármuknál pedig étvágytalanság mutatkozott. E panaszok néhány napon belül elmúltak a tüneti kezelésre és a gyógyszeradag felére csökkentésére (napi 5,0 mg/kg/24h). A doxiciklin kúra megszakítására nem került sor egy kutyánál sem.

Megbeszélés/ Következtetések

Kutatásunk fő célja az volt, hogy megállapítsuk az AHS-ajánlás (Nelson és mtsai, 2014) által módosított és továbbfejlesztett változatának eredményességét úgy, hogy lehetőleg minél kisebbre csökkentsük az egyes mellékhatások előfordulási arányát és súlyosságuk mértékét. Jóllehet az AHS frissítette az ajánlását 2018-ban (lényeges módosítások nélkül), magunk minden esetünkben a 2014-es verziót alkalmaztuk, tekintettel a munka 2014-es kezdetére. Itt említem meg azt is, hogy témavezetőim és munkatársaik a 2018-ban már tartottak tudományos előadást az ezzel kapcsolatos, előzetes és részleges tapasztalataikról (Becker és mtsai, 2018).

A komplex terápia legfőbb gyógyszerei a mikrofiláriák elleni makrociklikus laktonok, amelyek közül ez ideig csupán az ivermektinről alkalmazásáról számoltak be e terápia részeként a külföldi szakirodalomban (Bowman és Atkins, 2009; Atkins, 2010; Maxwell és mtsai, 2014). Először Bagi és mtsai (2017) tudósítottak azokról az előzetes terápiás tapasztalataikról, amelyek során az összesen 38 páciensük közül 6 kapott milbemicin-oximot, és 32-nek adtak moxidektint a makrociklikus lakton kezelésre a terápia részeként. Ők azonban nem minden esetükben alkalmazták az AHS 2014-es, összesen három melarzominkezelést magában foglaló, komplex terápiás sémáját, mivel ennél korábban kezdték meg a klinikai kutatásaikat.

A jelen munkánkban valamennyi esetünkben a moxidektint vettük igénybe a komplex terápia részeként. Eredményeink alapján a moxidektin biztonságosnak és hatásosnak bizonyult a mikrofiláriák ellen. Mellékhatásokat nem észleltünk, és nem fordult elő adverz reakció sem, ami feltehetően az általunk alkalmazott előkészítő gyógykezelésnek is betudható. Venco és mtsai (2004) a komplex terápia részeként alkalmazott ivermektin használata után radiológiai és echokardiográfiai módszerekkel tapasztalható romlásról is beszámoltak. Magunk ilyen nem tapasztaltunk a moxidektint magában foglaló kezeléseinknél, sőt inkább javulás volt tapasztalható annál a néhány (3. klinikai kategóriájú) páciensünkben, ahol ilyen utánpótlás is sor került. A moxidektin hazai előnye, hogy létezik Magyarországon elérhető, kutyákra törzskönyvezett állatgyógyászati készítmény, így az „off-label” használat elkerülhető, ellentétben az ivermektinnel, amely hazánkban nincs törzskönyvezve kutyákra és macskákra sem.

McCall és mtsai (2014) az imidaklopramidot és moxidektint tartalmazó rácsepegtető oldatot vizsgálták mikrofiláriás kutyákon. Az összesen 20 kutyából álló kutatásban 10 *D. immitis* adult férgekkel mesterségesen fertőzött állatot kezeltek a gyógyszerrel, ezek közül egy állatban sem

fordult elő adverz reakció. Ugyanakkor tudjuk a gyakorló állatorvosok és a tulajdonosok elmondásából, hogy a jelenség előfordul. Az ilyen - kint moxidektinnel előkezelt - kutyák nem részesültek az általunk bevezetett előkezelésben. Gyengeségről, csökkent étvágyról és hányinger kialakulásáról számoltak be Fok és mtsai (2010) a *D. repens* ellen kezelt 44 esetük közül két kutyában. Bagi és mtsai (2017) ugyancsak a moxidektin hatását vizsgálták az összesen 38 esetük közül 22 microfilaraemiás kutyán, és nem tapasztaltak adverz reakciót egyik alkalommal sem. Minden esetben állatmenhelyi, illetve befogadott kutyákról lévén szó, ebből a szempontból limitációként említik a pontos kórelőzmény hiányát, mégpedig azt, hogy nem lehetett egyértelműen meghatározni, miszerint a betegek részesültek-e korábban makrociklikus lakton kezelésben vagy sem. Ugyanők alkalmazták a 2014-es AHS ajánlás előtt a milbemicin-oximot is az eseteik közül 6 kutyában, amely során 2 állatban kifejezett adverz reakciók léptek fel (bágyadtság, gyengeség, étvágytalanság, remegés, elhúzódó kapilláris-újratelődési idő), ezért váltottak moxidektinre a közleményükben leírt, további kezeléseik során.

Az ivermektin és a moxidektin mellékhatásait összevetve, a moxidektin adverz reakciós mellékhatásának előfordulásáról csupán Fok és mtsai (2010) közleményében olvastam. Ezt a két esetet megemlíti Jacsó (2010) is, a - többek között az említett publikáción alapuló - PhD-értekezésében. Az ivermektint illetően Calvert és mtsai (1999) alapján az esetek 10%-ában, a mf szám által befolyásolva, míg a milbemicin-oxim esetében Grant és mtsai (2018) 21%-ban tapasztaltak adverz reakciót, szemben a moxidektinnel, ahol nem volt kimutatható ilyen komplikáció. Elhullás nem fordult elő e két közlemény egyik esetében sem.

A moxidektin előnye lehet az is, hogy az utóbbi időben ismerté vált a szer – legalábbis részleges – adulticid hatása (Ames és mtsai, 2017; Bendas és mtsai, 2017; Savadelis és mtsai, 2017). E tulajdonságának szerepe lehetett a saját eseteink nagyon kedvező (100%-os) gyógyulási arányában is. Az említett három közleményben egyébként arról tudósítanak, miszerint a melarzomin nélküli, csupán a moxidektint és doxiciklint magában foglaló kettős terápiával gyógyulás érhető el a szívférges kutyák kb. 60-70%-ában, 6-24 hónap alatt. Ennek a további kutatásokat igénylő terápiás eljárásnak a bővebb taglalása meghaladja a jelen munkám kereteit.

A melarzomin alkalmazásakor észlelt szisztémás mellékhatások szerepelnek a gyártói leírásban (Immiticide Merial Limited, 2010), és ezeket mások is leírták, illetve ennek megelőzésére is közöltek néhány, szórványos információt (Maxwell és mtsai, 2014; Ware, 2014; Bagi és mtsai, 2017). Magunk a helyi mellékhatások csökkentésére jóval több figyelmet fordítottunk a korábbi közlésekhez képest. Tettük ezt annál is inkább, mivel maga a gyártó cég is megemlíti a

morfológiai következményeket. Ennek a területnek a kórszövettani vizsgálatokor ugyanis sejtes infiltráció, fibrosis, necrosis és vérzés volt látható (Immiticide Merial Limited, 2010). A mi gyógykezeléseink során először is a páciens enyhe bódítására került sor, aminek következtében a melarzomin beadása közben biztosítani tudtuk a megfelelő mozdulatlanságot, ép tudat mellett. Másodszor a beadási hely ultrahangos ellenőrzésével pontosan meghatározhattuk az ágyékizomzat vastagságát és a beadás szükséges mélységét. Végezetül a tú 5 percig történő helyben hagyásával az esetlegesen a szűrési csatornán visszafolyó gyógyszer irritáló hatását is kiküszöböltük. Ezeknek az általunk bevezetett eljárásoknak köszönhetően lényegesen sikerült minimalizálnunk a mellékhatások súlyosságát, és az esetek döntő többségében csupán az állat életvitelét nem befolyásoló és múló, enyhe helyi elváltozások mutatkoztak, vagy csupán az UH-vizsgálat során látszottak eltérések, makroszkóposan nem, és tulajdonosok sem számoltak be ilyen jellegű panaszokról.

A doxiciklin emésztőszervi mellékhatásainak aránya kevesebb volt a Maxwell és mtsai (2014) tanulmányában leírtakhoz képest, amit nagy valószínűséggel a csak általunk alkalmazott probiotikum kiegészítésnek tulajdoníthatunk. Pácienseink között volt olyan eset, amikor a doxiciklin dózisének csökkentése elegendő volt, illetve amelyeknél a kezelést ki kellett egészíteni olyan készítményekkel (gyomorsavcsökkentőkkel, hányáscsillapítókkal), amelyek a mellékhatásokat ellensúlyozták. Emiatt a kezelési protokoll egyedi változtatás és elbírálás alá került, ezzel mérsékelve a lehetséges mellékhatások kialakulását.

Korábban csupán két közleményben számoltak az AHS által ajánlott protokoll keretében használt melarzomin mellékhatásairól, a tudomásom szerint. Bagi és mtsai (2017) a vizsgálatukban az összesen 38 esetük közül 33 (87%) kutyánál tudták végig követni a melarzomin injekciós kezelést a posztterápiás időszakig, mivel 5 páciensük (13%) elpusztult (két állat májkárosodás, 3 pedig posztterápiás thromboembolia miatt). Ők egyébként nem minden egyednél alkalmazták az AHS által ajánlott 60., 90. és 91. napi melarzomin beadási protokollt, amint azt fentebb említettem. Arról nem írnak, hogy milyen volt a pácienseik klinikai kategória szerinti megoszlása, mindenesetre nem fordult elő közöttük vena cava szindróma. A 33 túlélő kutyájuk közül 7 páciensükben (21%) volt köhögés, 6 (18%) esetben nehezített légzés, 1 (3%) kutyánál kóros légzési hangok voltak megfigyelhetőek a melarzomin kezelés időszakában és azt követően. Általános tünetek, mint amilyen a bágyadtság 9 (27%), esetben, étvágytalanság 5 (15%), még lesóványodás 2 (6%) esetben fordult elő. Hányás 4 (12%), hasmenés pedig 7 (21%) fordult elő. Bőrtünetek 10 (30%) kutyánál voltak láthatóak, az injekció beadás helyén pedig 3 (9%) esetben fordult elő tályogképződés.

A szakirodalom alapján ez ideig csak Maxwell és mtsai (2014) foglalkoztak részletesen a háromszori melarzomin kezelést minden esetükben magában foglaló komplex terápia mellékhatásaival. Ők összesen 50 kutyát kezeltek az AHS 2014-es ajánlata szerint, mégpedig makrociklikus laktonként az ivermektin alkalmazásával. Ezek közül 19 az 1. kategóriába, 14 állat a 2. kategóriába, 7 páciens a 3. kategóriába és 10 egyed a 4. klinikai kategóriába tartozott. Az 50 kutya közül 36-ban (66%) tapasztaltak mellékhatásokat. Öt (10%) kutyánál volt helyi reakció az injekció beadás helyén, 12-nél (24%) gyomor-bél rendszeri tünetek, és 9 (18%) kutyánál viselkedésbeli változásokat tapasztaltak. Enyhe-középsúlyos légzőszervi tünetek 24 (48%) kutyánál voltak, azonban 7-nél (14%) súlyos nehézlégzés és/vagy ájulás volt tapasztalható. Három (6%) kutyánál szívelégtelenséget tapasztaltak, és összesen 7 kutya (14%) pusztult el az 50 állat közül, mégpedig thromboembolia és progresszív szívbetegség következtében. Az elhullottak közül 4 kutya volt, amelyik vena cava szindrómában szenvedett, illetve két állat a 3. és egy pedig a 2. kategóriába tartozott. E közlemény adatainak értékelésekor limitáló tényező volt számomra, hogy a szerzők nem különítették el egyértelműen a doxiciklin és a melarzomin mellékhatásait az adataik bemutatása és ezek értékelése során.

A saját eseteinkben a helyi komplikációk százalékos aránya magasabbnak bizonyult mind Bagi és mtsai (2017) mind pedig Maxwell és mtsai (2017) számszerű adataihoz képest. Ugyanakkor hangsúlyozni kell, hogy a mi pácienseink döntő többségében csupán enyhe mellékhatások fordultak elő. Az is említésre méltó, miszerint eseteinkben az ultrahangos kontroll alatt a szubklinikai helyi reakciók is láthatóvá váltak, míg a fentebb említett két vizsgálatban ilyen kontroll nem történt. A mi pácienseinknél egyáltalán nem fordult elő helyi tályogképződés, szemben Bagi és mtsai (2017) három esetével. Maxwell és mtsai (2014) nem említik ezt a lényeges komplikációt. A szakirodalomban két esetről számoltak be, ahol – a feltehetően helytelenül – a gerincoszlop közelébe injektált melarzomin gerincbénulást idézett elő (Hettlich és mtsai, 2003; Moore és mtsai, 2013).

A melarzomin szisztémás mellékhatásai a mi eseteinkben kifejezetten alacsony mértékben fordultak elő. Közülük az étvágytalanság és a hasmenés feltehetően a melarzomin kezelés következménye volt (Immiticide Merial Limited, 2010). Az esetenként előforduló köhögés az elhaló és széteső férgek okozta – szerencsére csupán enyhe és múló következményekkel járó - thromboemboliának tulajdonítható (Rawlings és mtsai, 1983; Rawlings és mtsai, 1993; Case és mtsai, 1995). Egy korábbi kutatás keretében igazolták, hogy akár még a klinikailag mellékhatásmentes kezelés után is maradhatnak fent évekkel később is röntgenvizsgálattal

észlelhető tüdőbeli elváltozások, számottevő klinikai tünetek nélkül (Jones, 2013). Ilyen nyomon követést magunk nem alkalmaztunk.

Schulz és mtsai (2011) a doxiciklin mellékhatását vizsgálták 386 kutyában, különböző fertőző betegségek terápiájában alkalmazva. A kezelt egyedek 18,3%-ban fordult elő köhögés, 7%-ban hasmenés, 2,5%-ban pedig étvágytalanság. Vizsgálták továbbá a vérbiokémiai paramétereket is. Ez alapján az esetek 39,4%-ában figyelték meg az ALT-, míg 36,4 %-ban az ALKP-enzimek aktivitásának az emelkedését. Idősebb kutyákban gyakrabban fordultak elő mellékhatások a tanulmányuk szerint. A mi vizsgálatunk során köhögést nem tapasztaltunk a doxiciklin mellékhatásaként. Az általunk tapasztalt emésztőszervi mellékhatások aránya számottevően kisebb a korábbi publikációkhoz képest, ami – véleményem szerint - elsősorban az alkalmazott probiotikum kiegészítésnek köszönhető. Ennek igazolására azonban még további kutatások szükségesek. Javasolt még továbbá a protonpumpa gátlók adása a H₂-receptor antagonisták, illetve alumínium származékok helyett, ugyanis utóbbiak használatakor a hányás gyakrabban fordult elő (Schulz és mtsai, 2011).

A vér laboratóriumi elváltozásainak vizsgálatához nem rendelkezünk elég információval, így erre a kutatásunkban nem térünk ki, mivel nem kellő számban került sor ilyen vizsgálatokra, elsősorban anyagi okokból.

Az általunk gyógykezelt populációban nem fordult elő elhullás egyetlen klinikai csoportban sem, ami nagyon lényeges eredménynek számít.

A jelen kutatás korlátai

A kutatásunk korlátai közé tartozott, hogy kórbonctani és kórszövettani vizsgálat nem készült a vizsgált egyedekből. Ebből kifolyólag a kisebb elváltozások nem feltétlenül voltak megfigyelhetőek, illetve a látott eltérések nem voltak alátámasztva morfológiailag. A kutatásunkba ugyanis nem kísérletesen fertőzött, hanem klinikai eseteket vontunk be, amelyek mind meggyógyultak. A mellékhatások pontos felderítését nehezítette, hogy a kutyák a tulajdonossal voltak, így az észlelt panaszok szubjektíven kerültek felszínre az egyes vizsgálatok során, így előfordulhatott, hogy az enyhébb mellékhatások nem keltették fel a tulajdonos figyelmét, pl. az injekció okozta helyi duzzanatokat illetően. Ez esetben viszont ezeknek nem volt klinikai jelentősége. A tulajdonosok érthető módon, szubjektíven értékelték a mellékhatásokat, azonban ezt irányított kérdésekkel, és a klinikai vizsgálatokkal igyekeztünk korrigálni.

Végső konklúziók

A jelen vizsgálatunkban az AHS által ajánlott komplex terápiát módosítottuk, illetve kiegészítettük: az ivermektin helyett moxidektint használtunk, a doxiciklin kezelés mellé probiotikum kiegészítést rendeltünk el, illetve az állatokat butorfanollal bódítottuk a melarzominkezelés előtt, és ultrahangvizsgálattal meghatároztuk a melarzomin injekció beadásának a helyét. Az általunk alkalmazott, továbbfejlesztett, illetve kiegészítésként alkalmazott eljárásoknak köszönhetően egyetlen esetben sem tapasztaltunk adverz reakciót és elhullást. A 3. melarzominkezelést követő egy hónap múlva klinikailag gyógyultnak minősítettük valamennyi páciensünket. Mindegyiküknél bekövetkezett a parazitológiai gyógyulás is a 271. napon elvégzett antigéntesztek negatív eredménye alapján. A kialakult mellékhatások kisebb mértékben voltak jelen, és enyhébbeknek bizonyultak a szakirodalmi adatokhoz képest. Végezetül elmondhatjuk, hogy összességében a gyógykezelési eredményeink kedvezőbbek az eddig megjelent közleményekben leírtakhoz képest, amit elsősorban az általunk bevezetett új eljárásoknak tulajdonítunk a komplex terápián belül.

Összefoglaló

A kutyák *Dirofilaria immitis* okozta szívférgessége egyre inkább terjed hazánkban, és emiatt kiemelt fontosságú a betegség megállapítása és gyógykezelése. Az ÁTE Kisállatklinikáján a szívférgesség komplex terápiáját 44 kutyában úgy végeztük el, hogy az Amerikai Szívférgesség Társaság ajánlását több szempontból módosítottuk, illetve kiegészítettük. Közülük 19 kutya tartozott a szívférgesség 1., 18 páciens a 2., 7 pedig a betegség 3. klinikai kategóriájába.

A mikrofiláriákat a moxidektint és imidaklopridot tartalmazó Advocate rácseppentő oldat A.U.V. készítménnyel pusztítottuk el a gyógykezelés kezdetétől számított 1., 30., 60. és a 90. napon, míg ez ideig csupán az ivermektin használatáról számoltak be a komplex terápia részeként. Az 1-28. napon 10 mg/ttkg/12h doxiciklint (Doxycycline 100 mg tabl. A.U.V.) adagoltunk per os a *Wolbachia pipientis* szimbionta baktérium ellen, a szakirodalomban eddig nem közölt probiotikum kiegészítéssel. Az adult szívférgek ellen 2,5 mg/ttkg melarzomint (Immiticide Merial injekció A.U.V.) adtuk a 60., a 90. és a 91. napon, im., mélyen az ágyékizomzatba adva. A beadás mélységét az ágyékizomzat ultrahang- (UH-) vizsgálatával állapítottuk meg - tudomásunk szerint nemzetközileg elsőként -, és így figyeltük meg a helyi mellékhatásokat is, a fizikális vizsgálattal együtt. A pácienseink 0,3-0,4 mg/kg butorfanol (Alvegesic 10 mg/ml inj. A.UV.) injekciót kaptak im., a melarzomin injekció beadása előtt, a

helyi fájdalom enyhítésére és a kellő mozdulatlanság érdekében. Az injekciós tűt 5 percig helyben tartottuk azért, hogy megakadályozzuk a melarzomin visszafolyását a tű kihúzásakor. A 60. naptól dalteparint (Fragmin injekciót) adtunk sc., 10 napig, a pulmonalis thromboembolia esélyének mérséklésére.

Mind a 44 kutya klinikailag meggyógyult a 3. melarzomin kezelés után egy hónap múlva elvégzett vizsgálatok alapján. A 120. napon nem találtunk mikrofiláriákat egyik páciensünk vérmintájában sem. Az Ag-tesztre 33 kutyában került sor, mindegyiknél negatív eredménnyel. A moxidektin nem idézett elő adverz reakciót a microfilaraemiás kutyákban sem. A doxiciklin mellékhatásait (étvágytalanság, hányás, hasmenés) 3 (6%) kutyában észleltük, amelyek a tüneti kezelésre és a gyógyszeradag csökkentésére elmúltak. A melarzomin szisztémás mellékhatásaként átmeneti étvágytalanság és hasmenés jelentkezett egy (2%), valamint köhögés és enyhe nehezített légzés ugyancsak egy (2%) állatban. Ezek a panaszok néhány napon belül megszűntek a tüneti kezelés hatására. A melarzomin enyhe, helyi mellékhatásai mutatkoztak 29 (65%) betegünkben, kettőben (4%) súlyosabb helyi duzzanat és fájdalom jelentkezett, ami számottevően csökkent egy hónapon belül. A helyi tünetek fokozata megegyezett az UH-eltérések mértékével.

Gyógykezelési eredményeink kedvezőbbek az eddig megjelent közleményekben leírtakhoz képest, amit elsősorban az általunk bevezetett új eljárásoknak tulajdonítunk a komplex terápián belül. Ezek közül külön említést érdemel a moxidektin napjainkban már igazolt – legalábbis részleges – adulticid hatása, ami összeadódhat a melarzomin hatásával. Ez utóbbira vonatkozóan további kutatásokra van szükség.

Summary

At the Small Animal Clinic of the University of Veterinary Medicine Budapest we performed the complex therapy on 44 dogs as recommended by the American Heartworm Society with additional, developmental modifications. Of these patients, 19 dogs belonged to the 1st, 18 animals to the 2nd, and 7 to the 3rd clinical categories of the disease.

Microfilariae were destroyed with moxidectin (Advocate spot-on solution A.U.V), applied on the 1st, 30th, 60th and 90th therapeutic days, whilst in the literature there are only publications on the ivermectin as the part of the complex therapy. On the 1st-28th days, 10 mg/bwkg/12h doxycycline (Doxycyclin 100 mg tabl. A.U.V.) was given per os against the symbiotic *Wolbachia pipientis* bacterium, complemented with probiotics, not yet published in the

literature. Adult heartworms were eliminated with 2.5 mg/bwkg melarsomine (Immiticide Merial injection A.U.V.), on the 60th, 90th and 91st days, im., injected deeply into the lumbar musculature. The depth of the injection site was measured during ultrasound- (US-) examination of the lumbar muscles, being the first internationally as to our knowledge. We also observed the local side effects with this method, together with the physical examination. The patients received 0.3-0.4 mg/bwkg butorphanol (Alvegesic 10 mg/ml inj. A.U.V.) injection im., before the melarsomine injection, to decrease the local pain and to provide immobilization. The injection needle was held in place for 5 minutes, to prevent the backflow of the melarsomine after pulling out the needle. From the 60th day, we gave dalteparin (Fragmin injection) sc., for 10 days, to mitigate the chance of pulmonary thromboembolism.

All of the 44 dogs recovered clinically after one month from the time of the 3rd melarsomine injection. At the 120th day, there were no detectable microfilariae in the peripheral blood of any patients. The Ag-test was performed in 37/44 animals at the 271st day, being negative in all cases. The moxidectin did not cause any signs of an adverse reaction, not even in microfilaraemic dogs. The side effects of doxycycline (anorexia, vomitus, diarrhea) occurred in 3 (6%) dogs, that recovered after symptomatic therapy and by lowering the dose. From the systemic side effects of melarsomine, temporary anorexia and diarrhea occurred in one (2%), as well as coughing and mild respiratory distress also in one (2%) animal. These problems resolved in a few days after symptomatic therapy. Mild local side effects of melarsomine occurred in 29 (65%) patients, and severe local swelling and pain were observed in two (4%) cases, which greatly decreased within a month. The grades of the local signs were consistent with the degrees of the US findings.

Our therapeutic results proved to be more favorable compared to the previously published results, which can be mainly due to the new, additional procedures introduced by us within the procedure of the complex therapy.

Irodalomjegyzék

1. AMES, M.K., VAN VRANKEN, P., PLATH, C., ATKINS, C., 2017: Use of moxidectin/imidacloprid and doxycycline for non-arsenical heartworm adulticidal therapy. 2017 ACVIM Forum Research Report Program, 20 July 2017.
2. AROCH, I., ROJAS, A., SLON, P., LAVY, E., SEGEV, G., BANETH, G., 2015: Serological cross-reactivity of three commercial in-house immunoassays for detection of *Dirofilaria immitis* antigens with *Spirocerca lupi* in dogs with benign esophageal spirocercosis. *Veterinary Parasitology*, 211, 303–305.
3. ATKINS, C.E., 2003: Comparison of results of three commercial heartworm antigen test kits in dogs with low heartworm burdens. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 222, 1221–1223.

4. ATKINS, C., 2010: Heartworm disease. In: Ettinger, S.J. & Feldmann E.C. (eds.): Textbook of veterinary internal medicine. Diseases of the dog and cat, 7th ed., Elsevier Saunders, St. Luis. pp. 1353-1380.
5. BAGI, F., VÖRÖS, K., TÚRI, Á., 2017: A kutyák szívférgessége megállapításának és komplex gyógykezelésének előzetes tapasztalatai 38 eset kapcsán. *Magyar Állatorvosok Lapja*, 139, 203-213.
6. BECKER ZS., VÖRÖS K., DUDÁS GY. Z., GYURKOVSZKY M., FARKAS R., 2018: Kutyák szívférgességének komplex gyógykezelése: előzetes tapasztalatok. MTA Állatorvostud. Biz. Akadémiai Beszámoló, Budapest.
7. BENDAS, A.J.R., MENDES-DE-ALMEIDA, F., VON SIMSON, C., LABARTHE, N., 2017: Heat pretreatment of canine samples to evaluate efficacy of imidacloprid+moxidectin and doxycycline in heartworm treatment. *Parasites & Vectors*. 10, 246.
8. BOROS, G., JANISCH, M., SEBESTYÉN, GY., 1982: *Dirofilaria immitis* kutyában, *Magyar Állatorvosok Lapja*, 37, 313–316.
9. BOWMAN, D.D., ATKINS, C.E., 2009: Heartworm biology, treatment, and control. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 39(6):1127-58, vii. DOI: 10.1016/j.cvsm.2009.06.003.
10. CASE, J.L., TANNER, P.A., KEISTER, D.M., MEO, N.J., 1995. A clinical field trial of melarsomine dihydrochloride (RM340) in dogs with severe (class 3) heartworm disease. In: Soll, M.D., Knight, D.H. (Eds), Proceedings of the Heartworm Symposium '95. American Heartworm Society, Batavia, IL, pp. 243–250.
11. CAFARELLI, C.V. 2019: De novo genome sequencing and comparative stage-specific transcriptomic analysis of *Dirofilaria repens*, Dissertation. University of Zurich, Vetsuisse Faculty, p. 7-14.
12. CALVERT, C.A., RAWLINGS, C.A. 1999: Canine heartworm disease. In Fox PR (ed): *Canine and Feline Cardiology*. New York: Churchill Livingstone, 1988, pp 519-549.
13. CARRETÓN, E., GONZÁLEZ-MIGUEL, J., MONTOYA-ALONSO, J.A., MORCHÓN, R., SIMÓN, F., PASSERI, B., CANTONI, A.M., KRAMER, L., 2013: D-dimer deposits in lungs and kidneys suggest its use as a marker in the clinical workup of dogs with heartworm (*Dirofilaria immitis*) disease, *Veterinary Parasitology*, 191.182-186.
14. CHANDRASEKHARAN, N.V., KARUNANAYAKE, E.H., FRANZEN, L., ABEYEWICKREME, W., PETTERSON, U., 1994: *Dirofilaria repens* cloning and characterization of a repeated DNA sequence for the diagnosis of dirofilariasis in dogs, *Canis familiaris*. *Experimental Parasitology*, 78.279-286.
15. CHICKWETO, A., BHAIYAT, M.I., LANZA-PERA, M., VEYTSMAN, S., TIWARI, K., DE ALLIE, C., SHARMA, R.N., 2014: Retrospective study of canine heartworm disease with caval syndrome in Grenada, West Indies. *Veterinary Parasitology*. 205, 721-724. kész
16. CIUCĂ, L., MUSELLA, V., MIRON, L.D., MAURELLI, M.P., CRINGOLI, G., BOSCO, A., RINALDI, L., 2016a: Geographic distribution of canine heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection in stray dogs of eastern Romania. *Geospatial Health*, 11(3):499.
17. CIUCA, L., GENCHI, M., KRAMER, L., MANGIA, C., MIRONA, L. D., DEL PRETEC, L., MAURELLI, M. P., CRINGOLI, G., RINALDI, L., 2016b: Heat treatment of serum samples from stray dogs naturally exposed to *Dirofilaria immitis* and *Dirofilaria repens* in Romania. *Veterinary Parasitology*, 225. 81-85. DOI: 10.1016/j.vetpar.2016.05.032
18. DILLON, A.R., BRAWNER, W.R., HANRAHAN, L., 1995: Influence of number of parasites and exercise on the severity of heartworm disease in dogs. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*, Auburn, AL. American Heartworm Society, p 113.
19. DUBLECZ, K., 2011.: Takarmányozás. Debreceni Egyetem, Nyugat-Magyarországi Egyetem, Pannon Egyetem
20. FARKAS, R., GYURKOVSZKY, M., LUKÁCS, Z., ALADICS, B., SOLYMOSI, N., 2014: Seroprevalence of some vector-borne infections of dogs in Hungary, *Vector Borne Zoonotic Diseases*, 14(4):256-60. DOI: 10.1089/vbz.2013.1469.
21. FARKAS, R., VÖRÖS, K., 2015: A kutyák szívférgessége. *Kamarai Állatorvos*, 10, (3.) 22-33.
22. FARKAS, R., MAG, V., GYURKOVSZKY, M., TAKÁCS, N., VÖRÖS, K., SOLYMOSI, N., 2020: The current situation of canine dirofilariosis in Hungary. *Parasitology Research*, 119, 129–135.
23. FOK, É., JACSÓ, O., SZEBENI, Z., GYORFFY, A., SÜKÖSD, L., LUKÁCS, Z., SCHAPER, R., 2010: Elimination of *Dirofilaria* (syn. *Noctiella*) *repens* microfilariae in dogs with monthly treatments of moxidectin 2.5%/imidacloprid 10% (Advocate, Bayer) spot-on. *Parasitology Research*, 106, 1141-1149.
24. FOK, É., VARGA, ZS., 2006: Klinikai parazitológia I. – Klinikai helmintológia, Porta-Vet Kiadó, Kapuvár, pp.175-180., 197-200.
25. GÁLFI, P., CSIKÓ, GY., JERZSELE, Á., 2011: Állatorvosi gyógyszerteran II. Robbie-Vet Kft, Budapest, p115-132.
26. GÁLFI, P., CSIKÓ, GY., JERZSELE, Á., 2014: Állatorvosi gyógyszerteran I. Robbie-Vet Kft, Budapest, p225-279.
27. GÁLFI, P., CSIKÓ, GY., JERZSELE, Á., 2015: Állatorvosi gyógyszerteran III. Robbie-Vet Kft, Budapest, p347-353.
28. GENCHI, C., RINALDI, R., CASCONI, C., MORTARIO, M., CRINGOLI, G., 2005: Is heartworm disease really spreading in Europe? *Veterinary Parasitology*, 133(2-3):137-148
29. GOODWIN, J-K., 1998: The serologic diagnosis of heartworm infection in dogs and cats. *Clinical techniques in small animal practice*, 13(2), 83–87. DOI:10.1016/s1096-2867(98)80011-x

30. GRANT, T., WISEMAN, S., SNYDER, D.E., 2018: Effects of milbemycin oxime, combined with ivermectin, when administered orally to microfilaremic dogs infected with adult heartworms (*Dirofilaria immitis*). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 252 (9), 1084-1089.
31. GRONOVER, S.B., 2019: A paralumbalis izomzat anatómiai és ultrahangvizsgálata a melarzomin injekció beadása során, a kutyák szívférgességében. *TDK dolgozat*, Állatorvostudományi Egyetem, Budapest.
32. HENRY, L.G., BRUNSON, K.J., WALDEN, H.S., WENZLOW, N., BEACHBOARD, S.E., L BARR, K., LONG, M.T., 2018: Comparison of six commercial antigen kits for detection of *Dirofilaria immitis* infections in canines with necropsy-confirmed heartworm status. *Veterinary Parasitology*, 254. 178-182.
33. HETTLICH, B.F., RYAN, K., BERGMAN, R.L., MARKS, S.L., LEWIS, B.C., BAHR, A., COATES, J.R., MANSELL, J., BARTON, C.L., 2003: Neurologic complications after melarsomine dihydrochloride treatment for *Dirofilaria immitis* in three dogs. *J. Am. Vet. Assoc.*, 223. pp. 1456-1461.
34. HOLLÓ, N., 2018: A Vetscan Ag-teszt diagnosztikai érzékenységének és specifitásának tanulmányozása, különös tekintettel a *D. immitis* és *D. repens* okozta egyidejű vagy önálló fertőzöttségre. *TDK dolgozat*, Állatorvostudományi Egyetem, Budapest.
35. IONICA, A.M., MATEI, I.A., D'AMICO, G., BEL, L.V., DUMITRACHE, M.O., MODRÝ, D., MIHALCA, A.D. 2017: *Dirofilaria immitis* and *D. repens* show circadian co-periodicity in naturally co-infected dogs. *Parasites & Vectors* (2017) 10:116. DOI 10.1186/s13071-017-2055-2
36. Immiticide. Merial Limited, 2010. <https://www.drugs.com/pro/immiticide.html>
37. Immiticide. Rhone-Vet Kft., 2016. http://www.nebih.gov.hu/akadalymentes/szakteruletek/szakteruletek/allatgyogyaszati_igazgatosag/kozerdek_u/torzskonyvezes/eseti_engedelyek_dokumentumai/gyogyszer
38. JACSÓ, O., MÁNDOKI, M., MAJOROS, G., PÉTSCH, M., MORTARINO, M., GENCHI, C., AND FOK, E., 2009: First autochthonous *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856) infection in a dog in Hungary. *Helminthologia* 46, 159-161.
39. JACSÓ, O., 2014: A *Dirofilaria*-fajok hazai elterjedtsége és állatgyógyászati jelentősége, a gyógykezelés tapasztalatai. PhD-értekezés. 138 o. SZIE Állatorvos-tudományi Doktori Iskola, Budapest.
40. KASSAI, T., 2011: Helminológia. *Magyar Állatorvosi Kamara*, Budapest, pp.188-192. és 278-279.
41. KRAMER, L., GRANDI, G., LEONI, M., PASSERI, B., MCCALL, J., GENCHI, C., MORTARINO, M., BAZZOCCHI, C., 2008: *Wolbachia* and its influence on the pathology and immunology of *Dirofilaria immitis* infection, *Veterinary Parasitology*, 158. (3)191-195.
42. KRAMER, L., GENCHI, C., 2014.: Where are we with *Wolbachia* and doxycycline: An in depth review of the current state of our knowledge. *Veterinary Parasitology*, 206, 1–4.
43. LATROFA, M.S., DANTAS-TORRES, F., ANNOSCIA, G., GENCHI, M., TRAVERSA, D., OTRANTO, D., 2012: A duplex real-time polymerase chain reaction assay for the detection of and differentiation between *Dirofilaria immitis* and *Dirofilaria repens* in dogs and mosquitoes. *Veterinary Parasitology*, 185, 181–185.
44. LEE, A.C., BOWMAN, D.D., LUCIO-FORSTER, A., BEALL, M.J., LIOTTA, J.L., DILLON, R., 2011: Evaluation of a new in-clinic method for the detection of canine heartworm antigen. Short communication. *Veterinary Parasitology*, 177, 387–391.
45. MAJOROS, G., JUHÁSZ, A., 2015a: A *Dirofilaria immitis* és a *Dirofilaria* mikrofiláriák fénymikroszkópos vizsgálata 1. rész: A mikrofiláriák felismerése a különféle mintákban. *Magyar Állatorvosok Lapja*, 137, 173–180.
46. MAJOROS, G., JUHÁSZ, A., 2015b: A *Dirofilaria immitis* és a *Dirofilaria* mikrofiláriák fénymikroszkópos vizsgálata 2. rész: A *Dirofilaria*-fajok azonosítása a mikrofiláriák segítségével. *Magyar Állatorvosok Lapja*, 137, 227–238.
47. MAJOROS, G., 2018: Helminológiai kompendium. Oktatási segédlet és útmutató a féregfertőzöttségek diagnosztikájához. Budapest, MÁOK Kft. p108-109.
48. MAGNIS, J., LORENTZ, S., GUARDONE, L., GRIMM, F., MAGI, M., NAUCKE, T.J., DEPLAZES, P., 2013: Morphometric analyses of canine blood microfilariae isolated by the Knott's test enables *Dirofilaria immitis* and *D. repens* species-specific and *Acanthocheilonema* (syn. *Dipetalonema*) genus-specific diagnosis. *Parasites & Vectors*. 6, 48. kész
49. MANFREDI, M. T., VIEIRA, C., BANDI, C., CASIRAGHI, M., SIMÓN, F., 2001: Phylogeny, systematics and structural aspects, in: Simón, F. and Genchi, C (eds), Heartworm Infection in Humans and Animals. *Ediciones Universidad de Salamanca. Salamanca*, 23-26.
50. MANFREDI, M. T., DI CERBO, A., GENCHI, M., 2007: Biology of filarial worms parasitizing dogs and cats, In: Genchi, C., Rinaldi, L. and Cringoli, G. (eds), *Mappe Parassitologiche 8. Rolando Editore, Naples*, pp. 41-45.
51. MAXWELL, E., RYAN, K., REYNOLDS, C., ET AL., 2014: Outcome of a heartworm treatment protocol in dogs presenting to Louisiana State University from 2008 to 2011: 50 cases. *Veterinary Parasitology*, 206, 71–77.
52. MCCALL, J.W., ARTHUR, R., DAVIS, W., SETTJE, T., 2014: Safety and efficacy of 10% imidacloprid + 2.5% moxidectin for the treatment of *Dirofilaria immitis* circulating microfilariae in experimentally infected dogs. *Veterinary Parasitology*

53. MCCALL, J.W., GENCHI, C., KRAMER, L.H., GUERRERO, J., VENCO, L., 2008: Heartworm disease in animals and humans, *Advances in Parasitology*, 66, (4),193-285.
54. MCCALL, J.W., VARLOUD, M., HODGKINS, E., MANSOURI, A., DICOSTY, U., MCCALL, S., CARMICHAEL, J., CARSON, B., CARTEER, J., 2017: Shifting the paradigm in *Dirofilaria immitis* prevention: blocking transmission from mosquitoes to dogs using repellents/insecticides and macrocyclic lactone prevention as part of a multimodal approach. *Parasites & Vectors*,
55. Moore, S.A., Mariani, C.L., Van Wettere, A., Borst, L.B., 2013: Chronic compressive myelopathy and progressive neurologic signs associated with melarsomine dihydrochloride administration in a dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 49. pp.389–393.
56. MORCHÓN, R., CARRETÓN, E., GONZÁLEZ-MIGUEL, J., MELLADO-HERNÁNDEZ, I., 2012a: Heartworm disease (*Dirofilaria immitis*) and their vectors in Europe – new distribution trends. Review article. *Frontiers in Physiology*, 3, 196.
57. MORCHÓN, R., CARRETÓN, E., GRANDI, G., GONZALEZ-MIGUEL, J., MONTOYA-ALONSO, J. A., SIMÓN, F., GENCHI, C., KRAMER, L. H., 2012b: Anti-Wolbachia surface protein antibodies are present in the urine of dogs naturally infected with *Dirofilaria immitis* with circulating microfilariae but not in dogs with occult infections, *Vector Borne Zoonotic Diseases*, 12. (1).
58. NELSON, C.T., MCCALL, J., CARITHERS, D. (eds.), 2014: Current canine guidelines for the prevention, diagnosis, and management of heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection in dogs. <http://www.heartwormsociety.org>
59. Nelson, C.T., Elizabeth S. Myrick, E.S., Nelson, T.A., 2017 Clinical benefits of incorporating doxycycline into a canine heartworm treatment protocol. *Parasites & Vectors*, 7, 10(Suppl 2):515.
60. NELSON, C.T., MCCALL, J.W., JONES, S., MOORHEAD, A., 2018: Current canine guidelines for the prevention, diagnosis, and management of heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection in dogs. <http://www.heartwormsociety.org>
61. NIWETPATHOMWAT A, KAEWTHAMASORN M, TIAWSIRISUP S, TECHANGAMSUWAN S, SUVARNVIBHAJA S., 2007: A retrospective study of the clinical hematology and the serum biochemistry tests made on canine dirofilariasis cases in an animal hospital population in Bangkok, Thailand. *Research in Veterinary Science*, 82(3):364-9.
62. PAES-DE-ALMEIDA, E. C., FERREIRA, A. M. R., LABARTHE, N. V., CALDAS, M. L. R., MCCALL, J. W., 2003: Kidney ultrastructural lesions in dogs experimentally infected with *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856), *Veterinary Parasitology*, 113. 157-168.
63. PAMPIGLIONE, S., CANESTRI TROTTI, G., RIVASI, F., 1995: Human dirofilariasis due to *Dirofilaria* (Nochtiella) repens: a review of world literature. *Parassitologia*, 37(2-3). 149-193.
64. RAWLINGS, C. A., -DAWE, D. L., MCCALL, J. W., KEITH, J. C., PRESTWOOD, A. K. 1982: Four types of occult *Dirofilaria immitis* infection in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 180(11):1323-6.
65. RAWLINGS, C.A., LOSONSKY, J.M., SCHAUB, R.G., GREENE, C.E., KEITH, J.C., MCCALL, J.W., 1983: Postadulthood changes in *Dirofilaria immitis*-infected beagles. *American Journal of Veterinary Research*. 44, 8-15.
66. RAWLINGS, C.A., RAYNAUD, J., LEWIS, R.E., DUNCAN, J.R., 1993: Pulmonary thromboembolism and hypertension after thiacetarsamide vs melarsomine dihydrochloride treatment of *Dirofilaria immitis* infection in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 54, 920-925.
67. ROTH, L., BROWN, L., BRUM, S., NELSON, L. F. M., RECZECK, D., VON SCHANTZ, D., 1993: Comparison of three diagnostic tests for *Dirofilaria immitis* in a low-incidence area. *Journal of veterinary diagnostic investigation*, 5. 647-648.
68. SAVADELIS, M.D., OHMES, C.M., HOSTETLER, J.A., SETTJE, T.L., ZOLYNAS, R., DZIMIANSKI, M.T., MOORHEAD, A.R., 2017: Assessment of parasitological findings in heartworm-infected beagles treated with Advantage Multi® for dogs (10% imidacloprid + 2.5% moxidectin) and doxycycline. *Parasites & Vectors* 10, 245.
69. SAVADELIS, M.D., ROVETO, J.L., OHMES, C.M., HOSTETLER, J.A., SETTJE, T.L., DZIMIANSKI, M.T., MOORHEAD, A.R., 2018: Evaluation of heat-treating heartworm-positive canine serum samples during treatment with Advantage Multi® for Dogs and doxycycline. *Parasites & Vectors* 11, 98.
70. STARKEY, L. A., BOWLES, J. V., PAYTON, M. E., BLAGBURN, B. L., 2017: Comparative evaluation of commercially available point-of-care heartworm antigen tests using well-characterized canine plasma samples. *Parasites & Vectors*, 10. (Suppl 2) 475.
71. SCHNYDER, M., DEPLAZES, P., 2012: Cross-reactions of sera from dogs infected with *Angiostrongylus vasorum* in commercially available *Dirofilaria immitis* test kits. *Parasites & Vectors*, 5, 258.
72. SCHULZ, B.S., HUPFAUER, H., AMMER, H., SAUTER-LOUIS, C., HARTMANN, K., 2011.: Suspected side effects of doxycycline use in dogs a retrospective study of 386 cases. *Veterinary Record*. 169, 229.

73. SIMÓN, F., SILES-LUCAS, M., MORCHÓN, R., GONZÁLEZ-MIGUEL, J., MELLADO, I., CARRETÓN, E., MONTOYA-ALONSO, J.A. 2012: Human and animal dirofilariasis: the emergence of a zoonotic mosaic. *Clinical microbiology reviews*, 25, 507–544.
74. SZATMÁRI, V., WILLEM VAN LEEUWEN, M., PIEK, C.J., VENCO, L., 2020: False positive antigen test for *Dirofilaria immitis* after heat treatment of the blood sample in a microfilaremic dog infected with *Acanthocheilonema dracunculoides*. *Parasites & Vectors*. 13, 501.
75. VELASQUEZ, L., BLAGBURN, B.L., DUNCAN-DECOQ, R., JOHNSON, E.M., ALLEN, K.E., MEINKOTH, J., GRUNTMEIR, J., LITTLE, S.E., 2014: Increased prevalence of *Dirofilaria immitis* antigen in canine samples after heat treatment. *Veterinary Parasitology*, 206, 67–70.
76. VENCO, L., MCCALL, J.W., GUERRERO, J., GENCHI, C., 2004: Efficacy of long-term monthly administration of ivermectin on the progress of naturally acquired heartworm infections in dogs. *Veterinary Parasitology*, 124, 259-268.
77. VENCO, L. 2007: Heartworm disease in dogs, In: Genchi, C., Rinaldi, L. and Cringoli, G. (eds), *Mappe Parasitologiche 8. Rolando Editore*, Naples, pp. 117-125.
78. VENCO, L., MANZOCCHI, S., GENCHI, M. KRAMER, L.H., 2017: Heat treatment and false-positive heartworm antigen testing in ex vivo parasites and dogs naturally infected by *Dirofilaria repens* and *Angiostrongylus vasorum*. *Parasites & Vectors*, 10 (Suppl 2): 476.
79. VÖRÖS, K., KISS, G., BASKA, F., BAGDI, N., SZÉLL, Z., 2000: Szívférgesség kutyában, *Magyar Állatorvosok Lapja*, 122. 707-716.
80. VÖRÖS, K., BECKER, ZS., ARANY-TÓTH, A., GYURKOVSZKY M., FARKAS, R., 2017: Okkult *D. immitis* szívférgesség kutyában. Esetismertetés és irodalmi áttekintés. *Magyar Állatorvosok Lapja*, 122. 707-716.
81. VÖRÖS, K., 2019: A kutyák szívférgessége, in Vörös, K.: *Állatorvosi belgyógyászat I. kötet. A kutyák és macskák betegségei*. Budapest, MÁOK Kft. 334-347.
82. WARE, A., 2014: Heartworm disease. In Nelson, R.W.; Couto, C.G. (eds.): *Small animal Internal medicine*. 5th ed. Mosby, St. Luis. 173–189.
83. WILLIAMS, N.T., 2010: Probiotics. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 67. 449-458.
84. YOON, W.K., CHOI, R., LEE, S.G. AND HYUN, C., 2013: Comparison of 2 retrieval devices for heartworm removal in 52 dogs with heavy worm burden. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27, 469-473.

Köszönetnyilvánítás és egyéb nyilatkozatok

Elsőként köszönetet szeretnék mondani témavezetőimnek, Prof. Dr. Vörös Károlynak és Dr. Becker Zsoltnak, akik TDK-munkám elkészítéséhez lehetőséget biztosítottak. A dolgozat létrejöttében segítségnyújtásuk, támogatásuk és végtelen türelmük nélkülözhetetlen volt.

Ez úton mondok köszönetet Prof. Dr. Farkas Róbertnek és Gyurkovszky Mónikának (ÁTE, Parazitológiai és Állattani Tanszék) azért, hogy a döntő többségükben általuk végzett parazitológiai vizsgálataikkal támogatták a dolgozatom elkészültét. A röntgenvizsgálatokért a Sebészeti és Szemészeti Tanszék Radiológiai Osztályán dolgozó Dr. Arany-Tóth Attila egyetemi docensnek és Dr. Molnár Péternek, valamint a röntgenasszisztenseknek mondok köszönetet, akárcsak a Műszeres Diagnosztikai Osztály asszisztenseinek az echokardiográfiás vizsgálatokban való közreműködésükért. Köszönettel tartozom továbbá a Belgyógyászati Tanszék és Klinika Intenzív Osztályán dolgozó állatorvosoknak, asszisztenseinek, és az oda beosztott hallgatóknak a betegek megfigyeléséért és a pontos dokumentációért, a Kórélettani és Onkológiai Tanszék munkatársainak pedig a laboratóriumi háttér biztosításáért az eseteink egy részét illetően. A Paxislabnak és a Vet-Med Labornak az általuk végzett PCR-vizsgálatokért

mondok köszönetet. Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni a családomnak és barátaimnak a kitartó türelmüket, valamint a folyamatos támogatásukat.

A jelen kutatás anyagi háttérét KK-UK-2016 pályázat és Dr. Becker Zsolt doktorandusz normatív PhD-kerete biztosította.

HuVetA-Elhelyezési megállapodás és szerzői jogi nyilatkozat

HuVetA ELHELYEZÉSI MEGÁLLAPODÁS ÉS SZERZŐI JOGI NYILATKOZAT*

Név: KÖNYV REKA
Elérhetőség (e-mail cím): reka.konyva.95@gmail.com
A feltöltendő mű címe: A SZIVÉRGESÉG KOMPLEX GYÓGYÁSZATI ZELÉSENEK
ÚJABB LEHETŐSÉGEI KUTYÁKBAN
A mű megjelenési adatai: 2020
Az átadott fájlok száma: 1

Jelen megállapodás elfogadásával a szerző, illetve a szerzői jogok tulajdonosa nem kizárólagos jogot biztosít a HuVetA számára, hogy archiválja (a tartalom megváltoztatása nélkül), a megőrzés és a hozzáférhetőség biztosításának érdekében) és másolásvédett PDF formára konvertálja és szolgáltatassa a fenti dokumentumot (beleértve annak kivonatát is).

Beleegyeznek, hogy a HuVetA egynél több (csak a HuVetA adminisztrátorai számára hozzáférhető) másolatot tároljon az Ön által átadott dokumentumból kizárólag biztonsági, visszaállítási és megőrzési célból.

Kijelenti, hogy az átadott dokumentum az Ön műve, és/vagy jogosult biztosítani a megállapodásban foglalt rendelkezéseket arra vonatkozóan. Kijelenti továbbá, hogy a mű eredeti és legjobb tudomása szerint nem sérti vele senki más szerzői jogát. Amennyiben a mű tartalmaz olyan anyagot, melyre nézve nem Ön birtokolja a szerzői jogokat, fel kell tüntetnie, hogy korlátlan engedélyt kapott a szerzői jog tulajdonosától arra, hogy engedélyezhesse a jelen megállapodásban szereplő jogokat, és a harmadik személy által birtokolt anyagrészt mellett egyértelműen fel van tüntetve az eredeti szerző neve a művön belül.

A szerzői jogok tulajdonosa a hozzáférés körét az alábbiakban határozza meg (egyetlen, a megfelelő négyzetben elhelyezett x jellel):

- engedélyezi, hogy a HuVetA-ban -ban tárolt művek korlátlanul hozzáférhetővé váljanak a világhálón,
- az Állatorvostudományi Egyetem belső hálózatára (IP címekre) korlátozza a feltöltött dokumentum(ok) elérését,
- a Könyvtárban található, dedikált elérést biztosító számítógépre korlátozza a feltöltött dokumentum(ok) elérését,
- csak a dokumentum bibliográfiai adatainak és tartalmi kivonatának feltöltéséhez járul hozzá (korlátlan hozzáféréssel),

Kérjük, nyilatkozzon a négyzetben elhelyezett jellel a helyben használatról is:



Engedélyezem a dokumentum(ok) nyomtatott változatának helyben olvasását a könyvtárban.

Amennyiben a feltöltés alapját olyan mű képezi, melyet valamely cég vagy szervezet támogatott illetve szponzorált, kijelenti, hogy jogosult egyetérteni jelen megállapodással a műre vonatkozóan.

A HuVetA üzemeltetői a szerző, illetve a jogokat gyakorló személyek és szervezetek irányában nem vállalnak semmilyen felelősséget annak jogi orvoslására, ha valamely felhasználó a HuVetA-ban engedéllyel elhelyezett anyaggal törvénytörtő módon visszaélne.

Budapest, 2019 év10.....hó ...2..4...nap



aláírás

szerző/a szerzői jog tulajdonosa

A HuVetAMagyar Állatorvos-tudományi Archívum – Hungarian Veterinary Archive az Állatorvostudományi Egyetem Hutýra Ferenc Könyvtár, Levéltár és Múzeum által működtetett egyetemi és szakterületi online adattár, melynek célja, hogy a magyar állatorvos-tudomány és -történet dokumentumait, tudásvagyonát elektronikus formában összegyűjtse, rendszerezze, megőrizze, kereshetővé és hozzáférhetővé tegye, szolgáltassa, a hatályos jogi szabályozások figyelembe vételével.

A HuVetA a korszerű informatikai lehetőségek felhasználásával biztosítja a könnyű, (internetes keresőgépekkel is működő) kereshetőséget és lehetőség szerint a teljes szöveg azonnali elérését. Célja ezek révén

- a magyar állatorvos-tudomány hazai és nemzetközi ismertségének növelése;
- a magyar állatorvosok publikációira történő hivatkozások számának, és ezen keresztül a hazai állatorvosi folyóiratok impakt faktorának növelése;
- az Állatorvostudományi Egyetem és az együttműködő partnerek tudásvagyonának koncentrált megjelenítése révén az intézmények és a hazai állatorvos-tudomány tekintélyének és versenyképességének növelése;
- a szakmai kapcsolatok és együttműködés elősegítése,
- a nyílt hozzáférés támogatása.