

Szent István Egyetem Állatorvos-tudományi Kar

**A hazai kutyák *Anaplasma phagocytophilum* fertőzöttsége**

**dr. Lénárt Lambert**

Témavezető:

dr. Farkas Róbert

tanszékvezető egyetemi tanár

2013

# Tartalomjegyzék

Bevezetés.....	3
Irodalmi áttekintés.....	4
Rendszertani besorolás.....	4
Fejlődésmenet.....	4
Járványtan.....	4
Földrajzi előfordulás.....	5
Állategészségügyi jelentőség.....	6
Humán egészségügyi vonatkozás.....	6
Kórjelzés.....	7
Gyógykezelés és megelőzés.....	7
Anyag és módszer.....	8
Állatok és mintavétel.....	8
Szerológiai módszer.....	9
Statisztikai módszer.....	9
Eredmények és megbeszélés.....	10
Összefoglaló.....	13
Summary.....	13
Köszönetnyilvánítás.....	15
Irodalomjegyzék.....	16

## Bevezetés

A kutyák évezredek óta szoros kapcsolatban élnek az emberekkel. Többségünk nap, mint nap érintkezik velük, így részben osztozunk a rajtuk élősködő parazitákban, mint amilyen a bolha vagy a kullancs. Ezek az ektoparaziták részben fajspecifikus betegségek kórokozói terjeszthetik, de vannak olyanok is, amelyek nem csak a kutyákban, de az emberekben is okozhatnak megbetegedéseket, azaz zoonotikus veszélyük van. Ezek közé tartozik hazánkban a legelterjedtebb kullancsfaj, az *Ixodes ricinus* által terjesztett *Anaplasma phagocytophilum*, amely legtöbbször tünetmentes fertőzöttséget okoz, de esetenként különféle állatfajokban, így a kutyában, valamint az emberben jellegtelen tünetekkel (pl. átmeneti láz, gyengeség, általános rosszullét) járó betegséget idézhet elő.

Hazai szerzők tollából megjelent két közlemény arról számolt be, hogy a zoonotikus jelentőségű *A. phagocytophilum*ot megtalálták hazai rókákban (Sréter és mtsai, 2004), valamint környezetből gyűjtött *Ixodes* kullancsokban (Egyed és mtsai, 2012). Tudomásunk szerint azonban arról még nem számoltak be, hogy a hazai kutyák fertőzöttek-e. Az elvégzett vizsgálatok célja az volt, hogy szerológiai vizsgálatokkal ismereteket szerezzünk az ország különböző részein tartott egészséges kutyák *A. phagocytophilum* okozta fertőzöttségéről.

## Irodalmi áttekintés

### Rendszertani besorolás

Az *A. phagocytophilum*, korábbi nevén *Ehrlichia phagocytophilum*, *E. equi* vagy HGE (humán granulocitás ehrlichiózis) (Dumler és mtsai, 2001). Ez utóbbi három megnevezés korábban három külön fajt jelzett, amelyeket később egy fajba soroltak, *A. phagocytophilum* néven, amely a rickettsiák rendjébe tartozó, 0,5-1.5  $\mu\text{m}$  átmérőjű, Gram negatív, pleiomorf, obligát intracelluláris élősködő. Sejten belül, a membránnal körülvett, intracitoplazmatikus, szederszerű „morulákban” szaporodik (Krause és mtsai, 1996). Az általa okozott kórkép a granulocitás anaplazmózis.

### Fejlődésmenet

A kórokozó a kullancs középbél sejtjeiben, első sorban azonban a nyálmirigyekben szaporodik intracellulárisan (Krause és mtsai, 1996). A kullancs vérszívása során oltja az emlősökbe, amelyeknek a granulocitáiban, monocitáiban, szöveti makrofágjaiban, endothel sejtjeiben, leginkább a neutrofil granulocitáiban intracellulárisan, a lizoszómáktól elkülönülő, védett vezikuláiban szaporodik kettéosztódással. A kórokozó eközben fékezi, illetve gátolja a gazdasejtek számos védelmi mechanizmusát, illetve fokozza a sejtek koleszterin felvételét, valamint segíti több faktor (pl. IL-8) hatását, amely fontos szerepet játszik a kórfolyamatokban (Rikihisa, 2011). Több gén aktiválását is fokozza, amellyel egy újabb, a kórokozót továbbhordozó kullancs fertőződését, illetve a kullancs hideg környezetben való túlélését segíti elő (Rikihisa, 2011).

### Járványtan

Európában legfőbb terjesztője számos más kórokozóval együtt a széles körben elterjedt *Ixodes ricinus* (Parola P. és mtsai, 2005), de azt is feltételezik, hogy a *Rhipicephalus sanguineus* is lehet a vektora (Otranto és Dantas-Torres, 2010). Az *I. ricinus* háromgazdás faj. Lárvai hüllőkön, madarakon és emlősökön is élősködnek. Nimfái főleg kistrágcshalókon, kifejlett egyedei közepes és nagytestű emlősökön szívnak vért. Antropofil faj, nimfái és kifejlett egyedei is előfordulnak embereken (Parola P., Raoult D., 2001, a). Transzovariális átvitel nem ismert, azaz a kullancsok újabb generációi nem hordozzák a kórokozót

(Krause, 2003). Az eddigi ismeretek szerint az *Ixodes ricinus* csak transzsztdiálisan képes átvinni a kórokozót a fertőzött egyedről a nem fertőzöttre. Az *A. phagocytophilum* rezervoárjai elsősorban vadon élő rágcsálók (erdei pocok, csaltitjáró pocok, erdei egér, erdei cickány) (Lotric-Furlan és mtsai, 2003), kérődzők (őz, szarvas, zerge), de Európában és Észak-Amerikában egyre terjed a háziállatok, elsősorban a juh, továbbá a szarvasmarha, ló és a társállatok fertőzöttsége (Day, 2011). A kutyák nem forrásai az ember fertőződésének, azonban a fertőzöttségük járványtani szempontból értékes adatokat szolgáltatnak (Bjoersdorff, 2002). Hasonló mondható a macskák kapcsán is is, amelyek között 4,3-38%-os szeroprevalenciát mutattak ki (Magnarelli és mtsai, 2005; Billeter és mtsai, 2007). A betegségen átesett állatok tartós hordozóvá válhatnak. A kórokozó vértranszfúzióval is terjedhet (Melter és mtsai, 2007). Egy spanyolországi gyepmesteri telepen vizsgált 170 kutya kiugróan nagy aránya, 45,3%-a volt fertőzött (Inmaculada és mtsai, 2008). Ez is alátámasztani látszik, hogy a kóbor kutyák jóval nagyobb fertőzési veszélynek vannak kitéve, mint azok, amelyek vélhetően rendszeres kullancsellenes kezelésben részesülnek.

## Földrajzi előfordulás

Az *A. phagocytophilum* Európában az állatok legelterjedtebb, kullancs által terjesztett betegsége (Parola P. és mtsai, 2005; Stuen S., 2007). Kutyában először Amerikában, Arkansas államban egy németjuhászban mutatták ki 1971-ben (Ewing és mtsai, 1997). A legutóbbi ottani felmérés szerint Mississippi és Nebraska kivételével minden államban jelen van (Alleman, 2007). Kanadában 2005-ben bizonyították először jelenlétét (Lester és mtsai, 2005). Számos európai országban mutatták már ki a granulocitás anaplazmózis sporadikus előfordulását kutyákban, így többek között Svédországban (Egenvall A. és mtsai, 1997, 1998), Norvégiában (Ekerstad és mtsai, 1996), Svájcban (Pusterla és mtsai, 1997), Olaszországban (Gravino és mtsai, 1997; Tarello, 2003), Ausztriában (Kirtz és mtsai, 2000,2005), Angliában (Shaw és mtsai, 2001; Bexfield és mtsai, 2005), Szlovéniában (Tozo és mtsai, 2003), Németországban (Liebisch és mtsai, 2006; Jensen és mtsai, 2007; Pfister, 2008) és Csehországban (Melter és mtsai, 2007). Magyarországon először 2004-ben írták le, 452 *I. ricinus* 0.9-1,3%-ban találták meg a kórokozót (Sréter és mtsai, 2004). A kórokozó elterjedését a kullancsok számára kedvező klimatikus viszonyok mellett, gazdasági tényezők is jelentősen befolyásolhatták. Egyrészt az országban végzett újraerdősítések, másrészt a parlagon hagyott gazdasági földterületek és az ezzel összefüggő központilag szervezett rágcsálóirtás elmaradása is magyarázhatja.

## Állategészségügyi jelentőség

A lefolyás legtöbbször tünetmentes, vagy enyhe lefolyású. Hatására esetenként étvágytalanság, elesettség, láz, sántaság (Beall és mtsai, 2008; Rand P. W. és mtsai, 2011), thrombocytopenia, hypoalbuminaemia, lymphopenia és a májenzimek mennyiségének a növekedése figyelhető meg (Egenvall és mtsai, 1997; Lester és mtsai., 2005; Alemann és Wamsley, 2008; Pantchev, 2010). Az *A. phagocytophilum* önmagában nem okoz jelentős és tartós klinikai tüneteket, de más, akár kullancsok által terjesztett kórokozókkal szövődve – amennyiben a kezelő állatorvos nem ismeri fel és kezeli a háttérben rejtőző komplikációt – módosíthatja a klinikailag megfigyelt betegség megjelenését, lefolyását és a kezelés eredményességét (de Tomassi és mtsai, 2013). Zoonotikus jellege kapcsán, mivel a kutyák megbetegedésének indikátor szerepe van, az esetekről ajánlott értesíteni a humán egészségügyi hatóságokat, hogy a kórokozó terjedéséről pontosabb képet kapjanak, és lehetőségük legyen a felkészülésre (Baneth és mtsai, 2012).

## Humán egészségügyi vonatkozás

Közegészségügyi jelentősége mintegy 10 éve ismert (Massung és mtsai, 1998). Az első humán granulocitás anaplazmózis esetet Amerikában írták le 1994-ben (Bakken és mtsai, 1994). Európában az első, dokumentált *A. phagocytophilum* okozta emberi megbetegedést Szlovéniában jegyezték fel 1997-ben (Parola P. és Raoult D., 2001, b). Humán esetek előfordultak Hollandiában (van Dobbenburgh és mtsai 1999), Spanyolországban (Oteo és mtsai, 2000), Norvégiában (Bjoersdorff, 2002), Svédországban (Bjoersdorff és mtsai, 1999), Lengyelországban (Tylewska és mtsai, 2001), Olaszországban (Ruscio és Cinco, 2003) és Franciaországban (Remy és mtsai, 2003) is. Az ember a kórokozó terjedésében zsákutcát jelent, azonban okozhat átmeneti általános tüneteket, lázat, fejfájást, meghűlést, izom és ízületi fájdalmat és hematológiai eltéréseket (Karlsson és mtsai, 2001), esetleg hányingert, izzadást, ritkábban atípusos tüdőgyulladás, improduktív köhögést (Thompson és mtsai, 2001; Krause és mtsai, 2002; Agüero-Rosenfeld, 2003). Lappangási ideje 5-10 nap. Európában még nem volt végzetes kimenetelű megbetegedés, az USA-ban 1%-os mortalitást jeleztek (Parola P. és mtsai, 2005).

## Kórjelzés

Az anaplazmózis kimutatására legbiztosabb és legspecifikusabb módszer a PCR. Irodalmi utalások találhatók a 16S rRNS, az msp2, a groESL, az epank1 és bizonyos antigéneket kódoló gének szakaszait sokszorozó technikákra (Aguero-Rosenfeld, 2003; Krause és mtsai, 2003; Massung és mtsai, 2003). Ezek közül a 16S rRNS-re épülő módszer a legérzékenyebb. Fertőzött emlősök perifériás vérmintájának fehérvérsejt rétegéből gyűjtött granulocitákban Romanowsky festéssel 5-37%-ban láthatóvá válnak a morulák (Pusterla és mtsai, 1997; Kirtz és mtsai, 2000, 2005; Lester és mtsai, 2005. Tenyésztető (HL-60) humán sejtvonalon (Aguero-Rosenfeld, 2003), amely bár igen érzékeny módszer, de időigényessége miatt diagnosztikai célra nem alkalmas módszer. Praxiskörülmények között fentebb említett jellegtelen klinikai tüneteken és a hematológiai eltéréseken túl a leggyakorlatiasabb módszer a keringő IgM és IgG ellenanyagok, kereskedelmi forgalomban kapható, 99,4% szenzitivitású és 100% specificitású IDEXX immunfluoreszcenciás szerológiai kittel történő kimutatása (Chandrashekar és mtsai, 2010), a fertőzödést követő 2. héttől.

## Gyógykezelés és megelőzés

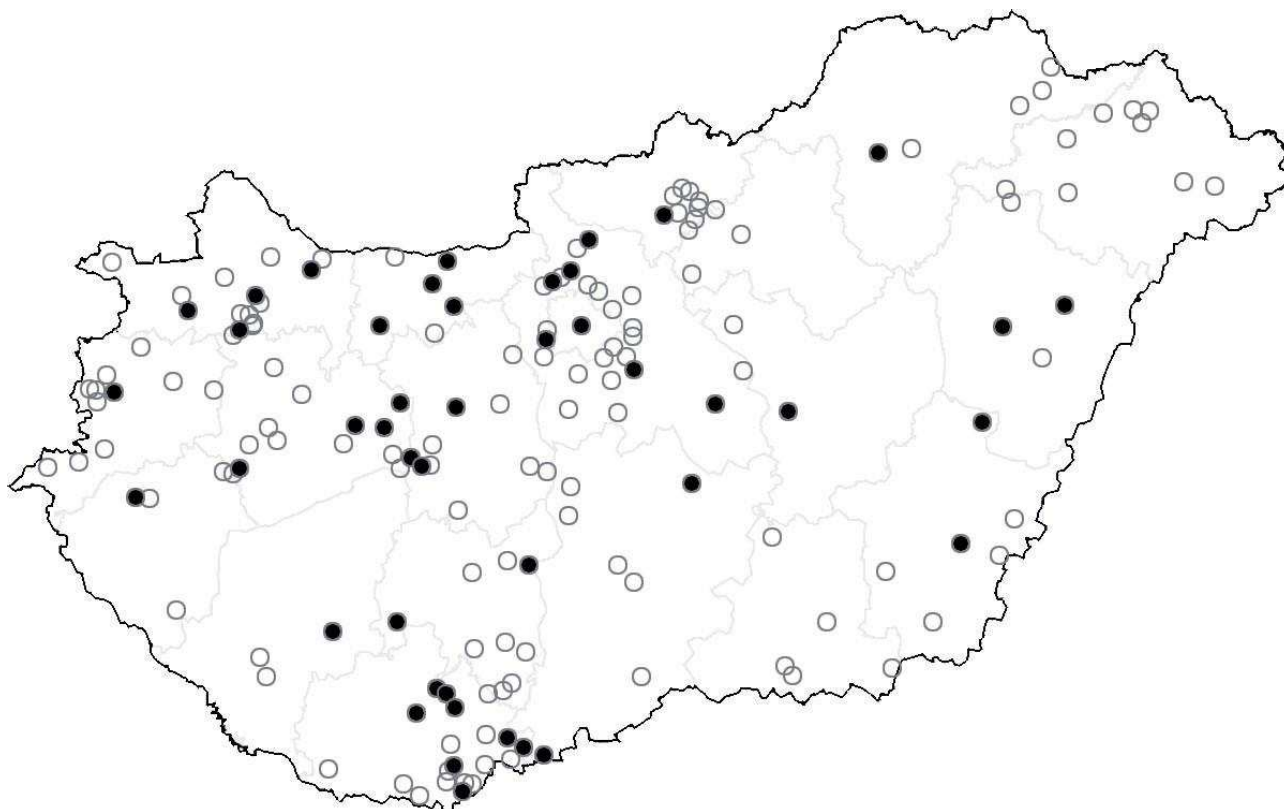
Kutyákban doxyciklin használható 10 mg/ttkg adagolásban 3-4 héten keresztül (Alleman, 2007). Klinikai javulás egy héten belül várható, ugyanakkor a kezelés korai befejezésével a kutya hordozóvá válhat (Tsachev, 2009). Gyógykezelésére embereknél is sikeresen alkalmazható a doxyciklin 2 x 50 mg (gyerekekben 2 x 4,5 mg/ttkg) dózisban 10-14 napon keresztül (Krause és mtsai, 1996).

A fertőzöttség megelőzésére a rendszeres kullancsellenes kezelés ajánlható (Otranto és mtsai, 2010, McCall és mtsai, 2011). E szerek megóvják társállatainkat a kórokozó beoltása mellett a vérszegénységtől, bőrelváltozásoktól, továbbá egyes kullancsfajok okozta toxikus hatásoktól is (Cardoso, 2010). Tágabb értelemben megelőző intézkedés lehet a kullancsokkal fertőzött területek rendszeres kaszálása és rágcsálóirtása is.

## Anyag és módszer

### Állatok és mintavétel

Magyarország 19 megyéjének 167 településén 1305 látszólag egészséges kutyából történt vérminta vétele 2011- 2012-ben (1. ábra).



1. ábra. A szeropozitív kutyák eloszlása Magyarországon

Karikák a minták származási helyét, a fekete pettyek a pozitív eseteket jelzik.

A vizsgálat céljáról tájékoztatott állattulajdonosok beleegyeztek a mintavételbe. Ennek során feljegyezésre került az állatok kora, fajtája és ivara. Az állatok kora 8 hónap és 15 év között volt (átlagos életkor:  $4,34 \pm 3,18$  év). Több fajtatiszta (817/1305; 62,6%) mint keverék (488/1305; 37,4%) kutyából történt mintavétel. A fajtatiszta egyedek 113 fajtához tartoztak, amelyek közül a magyar vizsla (69) és a német juhász (58) fordult elő legnagyobb számban. A vizsgált kutyák közül 670 volt kan, amelyek közül 63-at korábban ivartalanítottak. A 635 nőstény közül 124 ivartalanított volt. Állatonként 2 ml vérmintát gyűjtöttünk sérumos csövekbe. A centrifugálással kinyert szérumot a vizsgálatokig – 20 °C-os hőmérsékleten tartottuk.



## Szerológiai módszer

Az *A. phagocytophilum* fertőzöttségét ún. in-house gyors ELISA módszerrel vizsgáltuk SNAP<sup>R</sup> 4Dx (IDEXX Laboratories Hoofddorp, Hollandia), a kit használati utasítása szerint. A rickettsiák ellen termelt keringő ellenanyagot a teszt membránjához rögzített p44/MSP2 felületi fehérje segítségével mutattuk ki. A módszer érzékenysége 99,1%, specificitása 100% (Chandrashekar és mtsai, 2010). Az eljárás keresztreakciót adhat más *Anaplasma*-fajokkal is (*A. platys*, *E. ewingii* és *E. chaffensis*) (Grei és Armstrong, 2006), azonban e fajok Magyarországon nem endémikusak, így nem befolyásolták a vizsgálatot.

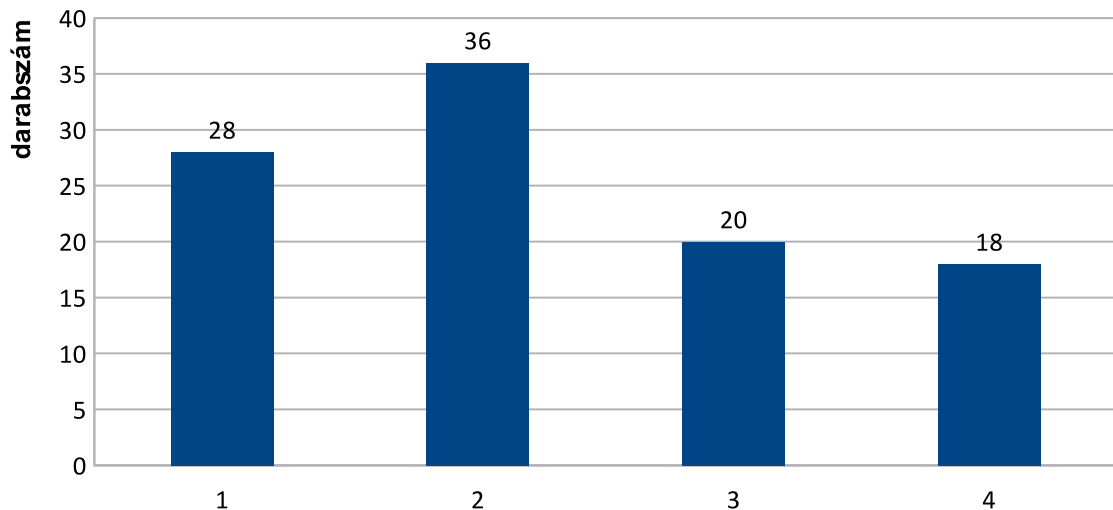
## Statisztikai módszer

Az állatok szeropozitivitása és kora közötti kapcsolatot logisztikus regressziós módszerrel vizsgáltuk. Az állatokat 4 korcsoportba (2 éves kor alatt; 2-4 év; 4-7 év és 7 év fölött) soroltuk. A szeropozitivitás, valamint az ivar és a fajta (fajtatiszta és keverék) közötti összefüggést Fischer-exakt módszerrel vizsgáltuk. A prevalencia becslésekor a konfidencia intervallumot Sterne módszerrel számítottuk ki.

## Eredmények és megbeszélés

A megvizsgált 1305 kutya közül 102 (7,9%, 95% konfidencia intervallum: 6,5-9,5) volt szeropozitív, amelyek az ország különböző részein fordultak elő (1. ábra). Összehasonlításképpen, Portugáliában készült hasonló szerológiai felmérés során az egészségesnek ítélt kutyák 4,5%-a, míg a klinikailag betegnek vélték 9,2%-a volt *Anaplasma*val fertőzött (Cardoso és mtsai, 2012). Romániában, 1146 vizsgált kutyának 5.5%-át találták fertőzöttnek ugyanilyen gyorseszttel (Mircean és mtsai, 2012). Egy spanyolországi felmérésben az állatorvosi vizsgálatra vitt 479 kutya 5,1%, míg a gyepmesteri telepen vizsgált 170 kutyának kiugróan magas, 45,3%-ában találtak *A. phagocytophilum* fertőzöttséget (Inmaculada és mtsai, 2008). Az amerikai Maine államban az IDEXX Snap 4Dx<sup>®</sup> szerológiai teszttel 1087 kutya 7,1%-a volt fertőzött (Rand és mtsai, 2011). Egy svájci felmérésben a fertőzöttség 7,5%-os prevalenciáját kapták (Pusterla és mtsai, 1998). Más vizsgálatok kapcsán magasabb, 18,8-43,2%-os szeroprevalenciáról számoltak be Németországból (Krupka és mtsai, 2007; Kohn és mtsai, 2011), Spanyolországból (Couto és mtsai, 2010), az USA-ból (Beall és mtsai, 2008) és Dél-Koreából (Lim és mtsai, 2010). Ezeket az adatokat figyelembe véve kijelenthetjük, hogy az *A. phagocytophilum* szeroprevalenciája világszerte, de még országhatárokon belül is tág határok között mozoghat. Ennek számos lehetséges oka lehet, így pl. a vektor- és a természetes reservoir-fajok jelenléte, vagy éppen hiánya, amelyek az emberi tevékenység következtében szűkülő élettérrel és/vagy a klimatikus változásokkal magyarázhatóak.

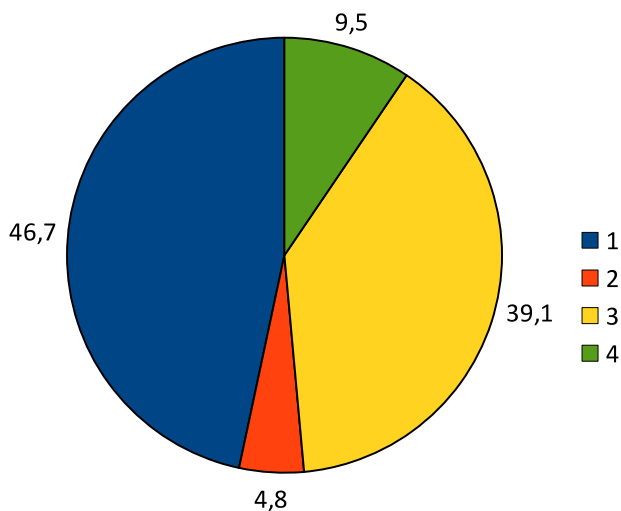
Az idősebb kutyák között a szeropozitivitás nagyobb valószínűséggel fordult elő logisztikus regressziós analízis alapján, amikor esélyhányadost (OD) számoltunk (OD:1,057, 95% konfidencia intervallum: 1,007-1,109  $p=0,025$ ). A négy korcsoport vizsgálatok szignifikáns összefüggés ( $p=0,002$ ) mutatkozott a fertőzöttség és a korcsoportok között (1. ábra). A fajtatiszta, ill. keverék, valamint az ivar és a szeropozitivitás között nem mutatkozott szignifikáns kapcsolat ( $p=0,13$ ) (1. táblázat, ill. 2-3. ábrák). Más vizsgálatban sem tért el számottevően a fertőzött kutyák száma kanok és a szukák között (Greig és mtsai, 1996; Egenvall és mtsai, 1997).



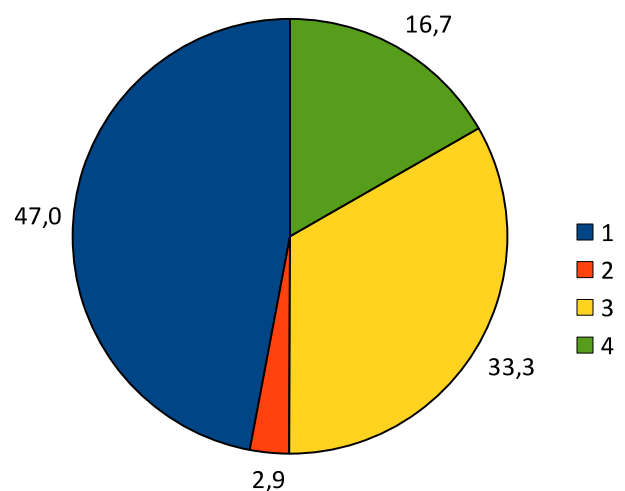
1. ábra: Korcsoportok megoszlása a szerpozitív kutyák között (1) 2 évig, (2) 4 évig, (3) 7 évig, (4) 7 év felett

összes állat		fertőzöttek	
átlagos életkor (év)		<b>4,34</b>	<b>4,39</b>
fajtatiszta	817/1305	<b>62,6%</b>	58/102 <b>56,9%</b>
hím	607/1305	<b>46,5%</b>	48/102 <b>47%</b>
herélt	63/1305	<b>4,8%</b>	3/102 <b>2,9%</b>
nőstény	511/1305	<b>39,1%</b>	34/102 <b>33,3%</b>
ivartalanított	124/1305	<b>9,5%</b>	17/102 <b>16,7%</b>

1. táblázat: Életkor, fajta és ivar százalékos megoszlása a teljes mintában és a pozitív állatok között.



2. ábra: Hím (1), herélt (2), nőstény (3) és ivartalanított (4) kutyák a teljes mintában



3. ábra: Hím (1), herélt (2), nőstény (3) és ivartalanított (4) kutyák a szerpozitív mintában

Hazánkban ez az első átfogó tanulmány, amely a kutyák *A. phagocytophilum* fertőzöttségének felderítésére irányult. Az, hogy az ország egész területén találtunk szeropozitív állatokat azt jelzi, hogy a kórokozó vektora, az *I. ricinus* országszerte elterjedt. A kutyák fertőzöttségének széleskörű elterjedése valószínűleg összefüggésben van a rezervoár-fajok, így a vadon élő rágcsálók, kérődzők és más állatok fertőzöttségével, amelyből a kullancsvektorok viszik át a kórokozót az ebekbe.

Az *A. phagocytophilum* ugyan önmagában nem okoz jelentős klinikai tüneteket, azonban módosíthatja más kórokozók okozta betegségek kórlefolását, kórjóslatát, aminek Magyarországon is növekvő jelentősége lesz a jövőben. Emiatt az állatorvos kollégáknak az állatok vizsgálatánál e fertőzöttség felderítésére is mindenképpen érdemes figyelmet fordítani.

További, részletesebb vizsgálatok szükségesek a kórokozó elterjedtségének pontosabb feltérképezése érdekében, amely mind az állatorvosok munkáját, mind a humán egészségügyi intézeteket segítheti az *A. phagocytophilum*mal való fertőződés regionális rizikójának megbecsülésében.

## Összefoglaló

A kullancsok által terjesztett kórokozók közül több, így az *Ixodes ricinus* által terjesztett *Anaplasma phagocytophilum*, állat- és közegészségügyi szempontból egyaránt jelentős, amely legtöbbször tünetmentes fertőzöttséget okoz, de esetenként, így a kutyában is jellegtelen tünetekkel (pl. átmeneti láz, gyengeség, általános rosszullét) járó betegséget idézhet elő. Tudomásunk szerint eddig még nem vizsgálták a hazai kutyák *A. phagocytophilum* fertőzöttségének mértékét. Az elvégzett vizsgálatok célja az volt, hogy szerológiai vizsgálatokkal ismereteket szerezzünk az ország különböző részein tartott kutyák *A. phagocytophilum* okozta fertőzöttségéről.

Az *A. phagocytophilum* fertőzöttségét ún. in-house gyors ELISA módszerrel vizsgáltuk IDEXX Snap 4Dx<sup>®</sup> (IDEXX Laboratories Hoofddorp, Hollandia) kittel. A megvizsgált 1305 kutya közül 102 (7,9%, 95% konfidencia intervallum: 6,5-9,5) volt szeropozitív, amelyek az ország különböző részein fordultak elő. Szignifikáns összefüggés ( $p=0,002$ ) mutatkozott a fertőzöttség és a korcsoportok között, viszont a fajtatiszta, ill. keverék, valamint az ivar és a szeropozitivitás között nem mutatkozott szignifikáns kapcsolat ( $p=0,13$ ).

## Summary

There are several pathogens among those transmitted by ticks, which present a threat both to animal and public health. Among these is the *Anaplasma phagocytophilum* spread by the *Ixodes ricinus*, which mostly goes undetected because it rarely causes symptoms, but at times it can result generalized feeling of discomfort, short fever, and weakness. To our best knowledge dogs in Hungary have not been tested for this pathogen so far. The purpose of the present study was to survey the serological presence of the *Anaplasma phagocytophilum* in dogs, living in various parts of the country.

We tested the *Anaplasma phagocytophilum* infection via in-house quick ELISA method, using the IDEXX Snap 4Dx<sup>®</sup> kit (IDEXX Laboratories, Hoofddorp, Hollandia). Among the 1305 examined dogs 102 was seropositive (7,9%, 95% confidency intervall: 6,5-9,5), which came from various parts of the country. There was a significant relation ( $p=0,002$ ) between the rates of infection and the age of the dogs. However, we found no significant difference between the various breeds, purebreed and mixed breeds and sex ( $p=0,13$ ).



## **Köszönetnyilvánítás**

Köszönetet szeretnék mondani elsősorban témavezetőmnek, dr. Farkas Róbert tanszékvezető egyetemi tanár úrnak a témaválasztásban, anyaggyűjtésben és a dolgozat végleges formába öntésében nyújtott segítségével. Köszönet illeti azokat az állatorvos kollégákat, aki segítségre voltak a mintagyűjtésben, továbbá köszönetemet fejezem ki a kutyák tulajdonosainak is. Hálával tartozom a SZIE ÁOTK parazitológiai és állattani tanszék laboránsának, Gyurkovszky Mónikának azért a segítségért, amit a minták feldolgozása során kaptam és Dr. Solymosi Norbert állatorvosnak (SZIE ÁOTK) a statisztikai vizsgálatokhoz nyújtott segítségével. Végül köszönetet mondok a Bayer Hungary Kft-nek a munkához biztosított IDEXX Snap tesztekért.

## Irodalomjegyzék

- Aguero-Rosenfeld M E: Laboratory aspects of tick-borne diseases: Lyme borreliosis, human granulocytic ehrlichiosis and babesiosis., Mount Sinai J. Med., 2003, 70: 197-206.
- Alleman AR: Canine ehrlichiosis and anaplasmosis: Common tick-borne pathogens in dogs., Veterinary Medicine, 2007. October: 6-10,
- Alleman AR, Wamsley HL: An update on anaplasmosis in dogs., Vet Med 2008, 103:212-220.
- Bakken S, Dumler S, Chen S-M, et al.. Human granulocytic ehrlichiosis in the upper midwest United States., JAMA, 1994. 272: 212–218,
- Baneth G, Bourdeau P, Bourdoiseau, G. et al.: Vector-Borne Diseases – constant challenge for practicing veterinarians: recommendations from the CVBD World Forum. Parasites & Vectors 2012, 5:55.
- Beall MJ, Chandrashekar R, Eberts MD, et al.: Serological and molecular prevalence of *Borrelia burgdorferi*, and *Ehrlichia* species in dogs from Minnesota., Vector Borne Zoonotic Dis. 2008. 8:455–64.
- Beall MJ, Chandrashekar R, Eberts MD, et al.: Serological and molecular prevalence of *Borrelia burgdorferi*, *Anaplasma phagocytophilum*, and *Ehrlichia* species in dogs from Minnesota. Vector-Borne Zoonotic Dis 2008; 8:455–464.
- Bexfield H, Villiers J, Herrtage E: Immunemediated haemolytic anaemia and thrombocytopenia associated with *Anaplasma phagocytophilum* in a dog. Journal of Small Animal Practice, 46: 543–548, 2005.
- Billeter S, Spencer J, Griffin B. et al.: Prevalence of *Anaplasma phagocytophilum* in domestic felines in the United States. Veterinary Parasitology, 147: 194–198, 2007.
- Bjoersdorff A, Kristiansen BE, Soderstrom C, Eliasson I: Varying clinical picture and course of human granulocytic ehrlichiosis. Twelve Scandinavian cases of the new tick-borne zoonosis are presented. Lakartidningen, 96(39):4200–4, 1999.
- Bjoersdorff A: Canine granulocytic ehrlichiosis due to *Anaplasma phagocytophila*. In: Beugnet F. (ed.): Guide to Major Vector-borne Diseases of Pets. Merial, France, pp. 123–127, 2002.
- Couto CG Lorentzen L, Beall MJ et al.: Serological Study of Selected Vector-Borne Diseases in Shelter Dogs in Central Spain Using Point-of-Care Assays, Vector-Borne Zoonotic Dis 2010. 10: 885-888
- Cardoso L, Mendão M, de Carvalho LM: Prevalence of *Dirofilaria immitis*, *Ehrlichia canis*, *Borrelia burgdorferi sensu lato*, *Anaplasma* spp. and *Leishmania infantum* in apparently



healthy and CVBD-suspect dogs in Portugal—a national serological study., *Parasites & Vectors* 2012, 5:62.

Cardoso L., Dogs, arthropod-transmitted pathogens and zoonotic diseases., *Trends Parasitol* 2010, 26:61-62.

Chandrashekar R, Mainville CA, Beall MJ, et al.: Performance of a commercially available in-clinic ELISA for the detection of antibodies against *Anaplasma phagocytophilum*, *Ehrlichia canis*, *Borrelia burgdorferi* and *Dirofilaria immitis* antigen in dogs., *Am. J. Vet. Res.* 2010; 71:1443–1450.

Day MJ: One health: the importance of companion animal vector-borne diseases., *Parasit Vectors* 2011; 4:49.

De Tommasi AS, Otranto D, Dantas-Torres F, et al.: Are vector-borne pathogen co-infections complicating the clinical presentation in dogs?, *Parasit Vectors* 2013; 6:97.

Dumler JS, Barbet AF, Bekker CP, et al.: Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of *Ehrlichia* with *Anaplasma*, *Cowdria* with *Ehrlichia* and *Ehrlichia* with *Neorickettsia*, descriptions of six new species combinations and designation of *Ehrlichia equi* and 'HGE agent' as subjective synonyms of *Ehrlichia phagocytophila*., *Int J Syst Evol Micr* 2001. 51:2145–2165.

Egenvall AE, Hedhammar A A, Bjoersdorff AI: Clinical features and serology of 14 dogs affected by granulocytic ehrlichiosis in Sweden., *Vet. Rec.* 1997. 140: 222–226,

Egenvall E, Bjoersdorff A, Lillihook L, et al.: Early manifestations of granulocytic ehrlichiosis in dogs inoculated experimentally with a Swedish *Ehrlichia* species isolate., *Vet Rec.* 1998.143: 412-417,

Egyed L, Élő P, Sréter-Lancz ZS, et al.: Seasonal activity and tick-borne pathogen infection rates of *Ixodes ricinus* ticks in Hungary., *Ticks and Tick-borne Dis.* 2012. 3: 90–94.

Ewing S A, Dawson JE, Panciera RJ, et al.: Dogs infected with a human granulocytotropic *Ehrlichia* spp. (Rickettsiales: Ehrlichieae)., *J Med Entomol* 1997.34: 710-718.

Gravino AE, De Capralis D, Manna L et al.: Preliminary report of infection in dogs related to *Ehrlichia equi*: description of three cases., *New Microbiol* 1997. 20: 361-363.

Greig B, Armstrong PJ: Canine granulocytotropic anaplasmosis (*A. phagocytophilum* infection)., *Infectious Diseases of dog and cat.* Green C.E. 3rd Edition. Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, USA. Pp. 219–224 2006.

Greig B, Asanovich KM, Armstrong PJ, Dumler JS: Geographic, clinical, serologic, and molecular evidence of granulocytic ehrlichiosis, a likely zoonotic disease, in Minnesota and

Wisconsin dogs., *J Clin Microbiology*, 1996.34: 44-48,

Ekerstad J, Blakstad E, Artursson K: Seroprevalens av *Borrelia burgdorferi* sensu lato og *Ehrlichia* sp. Hos hund fra et kystomrede I Aust-Agder., *Norsk Veterinaertidsskrift* 1996.108: 537-543.

Inmaculada A, Tesouro MA, Kakoma I, Sainz Á: Serological Reactivity to *Ehrlichia canis*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Neorickettsia risticii*, *Borrelia burgdorferi* and *Rickettsia conorii* in Dogs from Northwestern Spain., *Vector-Borne Zoonotic Dis.* 2008. 8: 797-804.

Jensen J, Simon D, Escobar H et al.: *Anaplasma phagocytophilum* in Dogs in Germany. *Zoonoses, Public Health.* 2007. 54: 94–101.

Karlsson U, Bjöersdorff A, Massung RF, Christensson B: Human granulocytic ehrlichiosis – a clinical case in Sweden., *Scand J Infect Dis* 2001; 33:73–74.

Kirtz G Leidinger E, Moser V: Canine granulocytare Ehrlichiose (CGE) bei einem Hund in Österreich., *Wiener Tierazliche Monatsschrift*, 2000. 87: 241–246,

Kirtz G, Meli M, Leidinger E, et al.: *Anaplasma phagocytophilum* infection in a dog: identifying the causative agent using PCR., *J Small Anim Prac*, 2005. 46, 300–303,

Kohn B, Silaghi C, Galke D, et al.: Infections with *Anaplasma phagocytophilum* in dogs in Germany., *Res Vet Sci* 2011; 91: 71–76.

Krause PJ, Corrow CL, Bakken JS: Successful treatment of human granulocytic ehrlichiosis in children using rifampicin., *Pediatrics*, 2003, 112: 252-253.

Krause PJ, McKay K. Thompson C A et al.: Disease specific diagnosis of coinfecting tick-borne zoonoses: babesiosis, human granulocytic ehrlichiosis and Lyme disease., *Clin. Infect. Dis.*, 2002, 34: 1184-1191.

Krause PJ, Telford III SR, Spielman A et al.: Concurrent Lyme disease and babesiosis: evidence for increased severity and duration of illness. *JAMA*, 1996, 275: 1657-1660.

Krupka I, Pantchev N, Lorentzen L, et al.: Durch Zecken übertragbare bakterielle Infektionen bei Hunden: Seroprävalenzen von *Anaplasma phagocytophilum*, *Borrelia burgdorferi* sensu lato und *Ehrlichia canis* in Deutschland., *Prakt Tierarzt* 2007; 88:776–788.

Lester SJ, Breitschwerdt EB, Collis CD, et al.: *Anaplasma phagocytophilum* infection (granulocytic anaplasmosis) in a dog from Vancouver Island., *Can Vet J* 2005; 46:825–827.

Liebisch G, Thiet W, Liebisch A: Die canine monozytare (CME) und die canine granulocytäre Ehrlichiose (CGE), zwei durch Zecken übertragene Infektionskrankheiten bei Hunden in Deutschland., *Der Praktische Tierarzt*, 2006. 87: 342–353.

Lim S, Irwin PJ, Lee S, et al.: Comparison of selected canine vector-borne diseases

between urban animal shelter and rural hunting dogs in Korea., *Parasit & Vectors* 2010; 3:32.

Lotric-Furlan S, Petrovec M, Avsic-Zupanc T et al.: Human granulocytic ehrlichiosis in Slovenia., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2003, 990:279-284.

Magnarelli LA, Bushmich SL, Ijdo JW, Fikrig E: Seroprevalence of antibodies against *Borrelia burgdorferi* and *Anaplasma phagocytophilum* in cats., *Am. J. Vet. Res.* 2005. 66:1895–1899.

Massung RF, Slater, KG, Owens J.H. et al.: Nested PCR assay for detection of granulocytic ehrlichiae., *J. Clin. Microbiol.*, 1998, 36:1090-1095.

McCall JW, Baker CF, Mather TN, et al.: The ability of a topical novel combination of fipronil, amitraz and (S)-methoprene to protect dogs from *Borrelia burgdorferi* and *Anaplasma phagocytophilum* infections transmitted by *Ixodes scapularis*., *Vet Parasitol* 2011, 179:335-342.

Melter O, Stehlik I, Kinska H, et al.: Infection with *Anaplasma phagocytophilum* in a young dog: a case report., *Veterinarni Medicina*, 2007.52: 207–212.

Mircean V, Dumitrache MO, Györke A et al.: Seroprevalence and Geographic Distribution of *Dirofilaria immitis* and Tick-Borne Infections (*Anaplasma phagocytophilum*, *Borrelia burgdorferi sensu lato*, and *Ehrlichia canis*) in Dogs from Romania., *Vector Borne Zoonotic Dis* 2012; 12: 595-604.

Oteo JA, Blanco JR, Martinez de Artola V, Ibarra V: First report of human granulocytic ehrlichiosis from southern Europe (Spain)., *Emerg Infect Dis*;6 (4):430–2. Erratum in: 2000; 6: 562 and 663. 2000.

Otranto D, Dantas-Torres, F: Canine and feline vectorborne diseases in Italy: current situation and perspectives., *Parasites & Vectors* 2010 3:2.

Otranto D, de Caprariis D, Lia RP et al.: Prevention of endemic canine vector-borne diseases using imidacloprid 10% and permethrin 50% in young dogs: a longitudinal field study., *Vet Parasitol* 2010, 172:323-332.

Pantchev N: C-reactive protein as a marker in canine granulocytic anaplasmosis., *Vet Rec* 2010; 166:632.

Parola P, Davoust B, Raoult D: Tick- and flea-borne rickettsial emerging zoonoses., *Vet Res* 2005. 36:469–492.

Parola P, Raoult D: Tick-borne bacterial diseases emerging in Europe., *Clin. Microbiol. Infect.*, 2001, a, 7, 80-83.

Parola P, Raoult D: Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat., *Clin. Infect. Dis.*, 2001, b, 32, 897-928.

Rand P. W., [Eleanor H. Lacombe](#), E. H. [Elias](#), S. P. et al.: Multitarget Test Emerging Lyme Disease and anaplasmosis in a Serosurvey of Dogs, Maine, USA, *Emerg Inf Dis* 2011.17: 899-902

Pfister K: Evolution of Canine Babesiosis and Granulocytic Anaplasmosis in Western and Central Europe, Abstract Book, 6-th Merial Symposium, ArthropodBorne Diseases: New Challenges for Europe and Mediterranean Basin., Tunis, pp 11-12, 2008.

Pusterla N, Pusterla JB, Deplazes P, et al.: Seroprevalence of Ehrlichia canis and of canine granulocytic Ehrlichia infection in dogs in Switzerland., *J Clin Microbiol* 1998; 36:3460–3462.

Pusterla N, Huder J, Wolfensberger C, et al.: Granulocytic ehrlichiosis in two dogs in Switzerland, *J Clin Microbiol*, 1997. 35: 2307–2309.

Remy V, Hansmann Y, De Martino S, et al.: Human anaplasmosis presenting as atypical pneumonitis in France., *Clin Infect Dis*, 2003. 37(6):846–8.

Ruscio M, Cinco M: Human granulocytic ehrlichiosis in Italy: first report on two confirmed cases., *Ann NY Acad Sci*, 2003.990:350–352,

Shaw S, Day M, Birtles R, Breitschwerdt E: Tick-borne infectious diseases of dogs., *Trends in Parasitology*, 2001. 17, 74-80.

Sréter T, Sréter-Lancz ZS, Széll Z, Kálmán D: Anaplasma phagocytophilum: An emerging tick-borne pathogen in Hungary and Central Eastern Europe., *Ann Trop Med Parasitol* 2004; 98:401–405.

Stuen S: Anaplasma phagocytophilum – the Most Widespread Tick-Borne Infection in Animals in Europe., *Vet Res Commun*, 2007; 31(Suppl. 1):79–84.

Tarello W: Canine granulocytic ehrlichiosis in Italy., *Acta Veterinaria Hungarica*, 2003. 51:73-90,

Thompson PJ, Spielman A, Krause PJ: Coinfecting deer-associated zoonoses: Lyme disease, babesiosis and ehrlichiosis., *Clin. Infect. Dis.*, 2001, 33: 676-685.

Tozon N, Petrovec M, Zupanc T: Clinical and Laboratory Features of the First Detected Cases of A. Phagocytophila Infections in Dogs from Slovenia., *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003. 990: 424–428.

Tsachev I: Canine granulocytic anaplasmosis, *Trakia J Sci*, , 2009. 7(1): 68-72.

Tylewska-Wierzbanowska S, Chmielewski T, Kondrusik M, et al.: First cases of acute human granulocytic ehrlichiosis in Poland., *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2001. 20(3):196–198,

van Dobbenburgh A, van Dam AP, Fikrig E: Human granulocytic ehrlichiosis in western Europe. *N Engl J Med*, 1999. 340(15):1214–1216.

Rikihisa Y, Mechanisms of Obligatory Intracellular Infection with *Anaplasma phagocytophilum*. Clin. Microbiol. Rev. 2011. 24:469-489.