

Д. Маринковић, С. Траиловић, В. Нешић, Д. Ђурђевић*

ДИРОФИЛАРИОЗА – ПАТОМОРФОЛОШКИ НАЛАЗ, ТЕРАПИЈА И ПРЕВЕНТИВА

Кратак садржај

Дирофилариоза је паразитско обољење, пре свега – паса, изазвано нематодом *Dirofilaria immitis*. Током последњих година на просторима Србије код паса и мачака све чешће се документује налаз паразита *Dirofilaria immitis*, било као проузроковача изненадног угинућа, било као споредан налаз на обдукцији. Пас је једини сисар код којег се *Dirofilaria immitis* јавља уобичајено и уједно представља најзначајнији резервоар овог паразита, мада и друге животиње могу бити инфициране овим паразитом, а у ретким ситуацијама може бити инфициран и човек. Патоморфолошким прегледом, код 36 паса и две мачке које су обдуковане на катедрама за патолошку морфологију и судску ветеринарску медицину Факултета ветеринарске медицине у Београду пронађени су адултни облици *Dirofilaria immitis*, али су они у само четири случаја били узрок изненадног угинућа. Након макроскопског прегледа узети су узорци ткива различитих органа за патохистолошка испитивања. Материјал за патохистолошку анализу је фиксиран у 10% пуферисаном формалину, и после уобичајене процедуре калупљен у парафин. Парафински исечци дебљине око 5 µm су бојени хематоксилином и еозином (HE) и Periodic-Acid-Schiff техником (PAS), толуидин плавим (TB) и Weigert van Gieson методом. Услед присуства паразита у десној комори и плућној артерији последично долази до парцијалне васкуларне блокаде, развоја интензивне плућне хипертензије и интензивног оптерећења десне срчане коморе, као и њене последичне хипертрофије. Временом, у хроничном току болести може доћи до развоја слабости – дилатације десног срца. На плућној артерији и њеним ограницима развија се артеритис и периартеритис, а микрофиларије изазивају имуно-посредован гломерулонефритис. Код младих паса и мачака може доћи до развијања „синдрома вене кафе“. Аберантно, адултни облици се могу наћи и у кожи, оку, мозгу, кичменом каналу, перитонеалној дупљи и др. Третман дирофилариозе може бити хируршки или медикаментозни. Медикаментозни третман може бити: а) адултицидни, б) микрофиларицидни и в) превентивни.

Адултицидни третман предвиђа употребу меларсомин дихидрохлорида, коме претходи симптоматска терапија.

За микрофиларицидни и превентивни третман користе се макроциклични лактони, милбемицини и авермектини: милбемицин, моксидектин, ивермектин, селамектин и др. форми топикалних и инјекционих препарата према различитим протоколима.

Кључне речи: *Dirofilaria immitis*, патоморфолошки налаз, терапија, превенција.

* Др Дарко Маринковић, асистент, Катедра за патолошку морфологију, Факултет ветеринарске медицине, Булевар ослобођења 18, 11000 Београд, e-mail: darko@vet.bg.ac.rs, др Саша Траиловић, ванредни професор, Катедра за фармакологију и токсикологију, др Владимир Нешић, доцент, Катедра за судску ветеринарску медицину и законске прописе, др Драган Ђурђевић, Војно-медицинска академија Београд.

D. Marinković, S. Trailović, V. Nešić, D. Đurđević*

HEARTWORM DISEASE – PATHOMORPHOLOGICAL FINDINGS, THERAPY AND PREVENTION

Abstract

Dirofilariosis is parasitic disease mostly of dogs, caused by nematode *Dirofilaria immitis*. During past few years on the territory of Republic of Serbia, this parasite is diagnosed in dogs and cats either as a direct cause of death or as accidental finding on the post mortem exam. Dog is the only mammal in which *Dirofilaria immitis* is commonly found, and at the same time it is the most important reservoir of this parasite, although the other animals, in rare cases even a human, can also be infected with this parasite. Adult forms of *Dirofilaria immitis* were found during pathomorphological examination of 36 dogs and 2 cats, but these parasites were direct cause of sudden death in only 4 cases. These post mortem examinations were performed on the Department of pathology and Department of forensic medicine, on Faculty of Veterinary Medicine of Belgrade. After macroscopic examination tissue samples of different organs were taken. Tissue samples for pathohistologic analysis after fixation in 10% buffered formalin, and routine procedure, were embeded in paraffin blocks. Pathohistological preparations were stained with hematoxylin eosine (HE) and Periodic-Acid-Schiff staining (PAS), toluidine blue (TB), and Weigert van Gieson (WvG). The presence of parasites in right cardiac ventricle causes partial vascular blockade, development of intensive pulmonary hypertension, and intensive load of right cardiac ventricle, as well as its consenquential hypertrophy. In time, during the chronic course of disease the dilatation of right heart can develop. Arteritis and periarteritis develop on the pulmonary artery and its branches. Microfilaria also causes immuno-mediated glomerulonephritis. In young dogs and cats “caval syndrome” can develop. Adult forms can aberrantly be found beneath the skin, eye, brain, spinal canal, peritoneal cavity, etc. Treatment of dirofilariosis can be surgical and medicamentous. Medicamentous treatment can be: a) adulticide, b) microfilaricide, and c) preventional. Adulticide treatment consists of melarsomin hydrochloride, after symptomatic therapy. Macrocytic lactons, milbecins and avermectins: moxidectin, ivermectin, selamectin etc. are used for microfilaricidal and preventive treatment in form of topical and injectible drugs according to different protocols.

Key words: *Dirofilaria immitis*, pathomorphological finding, therapy, prevention.

* Dr Darko Marinković, teaching assistant, Department of Pathology, e-mail: darko@vet.bg.ac.rs, dr Saša Trailović, Associate Professor, Department of pharmacology and toxicology, dr Vladimir Nešić, Assistant Professor, Forensic veterinary medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Bulevar oslobođenja 18, 11000 Beograd, dr Dragan Đurđević, Military medical academy, Belgrade

УВОД

Дирофиляриоза је паразитско обољење, пре свега – паса, изазвано нематодом *Dirofilaria immitis*. Болест је први пут идентификована у САД 1856. године. Први случајеви дирофиляриозе на овим географским просторима забележени су крајем осамдесетих година прошлог века, али су готово по правилу били везани за псе који су увезени из иностранства или су путовали по земљама Медитерана (Milosavljević и Kulišić, 1989). *Dirofilaria immitis* или срчани црв, како је код нас названа, јесте паразитска нематода чији адултни облици паразитирају, пре свега, у десној срчаној комори и плућној артерији. Инфекција може да изазове озбиљне здравствене проблеме, укључујући и смрт, најчешће изненадног карактера, као последицу срчане инсуфицијенције, тромбоемболије плућа или „синдрома вене кафе“. Сматра се да је пас прави домаћин дирофилярије, и уједно представља најзначајнији резервоар овог паразита, међутим, инфекција срчаним црвом је могућа код преко 30 врста животиња (домаће мачке, дивље *Felida*-е, домаће и дивље *Canida*-е, лисице, морски лавови, коњи, итд.). У ретким ситуацијама може бити инфициран и човек.

Дирофилярија је нематода чији су адултни облици величине 25–31 цм женке и 12–20 цм мужјаци. Женке не полажу јаја, већ рађају живе ларве – микрофилярије, које пролазе кроз развојни циклус преко прелазног домаћина до одраслог адултног облика. Да би се схватила реалтивно компликована процедура терапије и превентиве дирофиляриозе, неопходно је добро познавати развојни циклус *D. immitis*. Прави домаћин је пас, док су прелазни домаћини више врста комараца (*Aedes*, *Culex* и *Anopheles*). Микрофилярије пролазе кроз пет развојних облика, први, L1, доспева у комарца када се овај храни крвљу инфицираних паса. Прелазни домаћин је неопходан за даљи развој микрофилярија и уколико не доспеју у њега, L1 ларве могу до две године да опстану у циркулацији, када спонтано умиру. У комарцу се развијају наредни облици микрофилярија L2, а затим и L3, након чега оне одлазе у малпигијеве тубуле, а одатле у пробосцис одакле је омогућена инфекција правог домаћина. Овај процес траје неколико недеља и зависи од спољашње температуре. Када инфи-

цирани комарац убоде пса, L3 ларве пљувачком бивају убачене у организам правог домаћина, али не мигрирају одмах у крвоток, већ остају извесно време у кожи. У кожи ларве прелазе у стадијум L4, где проводе око три месеца (осим у кожи, и у супкутису и поткожним мишићима), да би се коначно трансформисале у облик L5. Овај последњи развојни облик микрофилярије је, у ствари, млади адултни паразит, који ће сада мигрирати до крвотока и њиме до срчане коморе, односно плућне артерије. Од момента убода инфицираног комарца па до овог тренутка прође од пет до седам месеци. Иначе, млади адултни облик *D. immitis* је већ способан за парење и продукцију нових микрофилярија. Лекови који се уобичајно користе за превенцију дирофиляриозе (авермектини и милбемицини) делују на све микрофилярије, укључујући и L5 стадијум, али не делују на адултне дирофилярије. Са становишта терапије, врло је важно да пас може имати у истом тренутку одрасле адултне паразите, L1 младе микрофилярије које путују циркулацијом спремне да их крвљу преузме прелазни домаћин комарац и разне стадијуме новоприспелих инфективних ларви (L3–L5), уколико је дошло до нових убода инфицираних комараца.

Посебан значај у животином циклусу *D. immitis* има рикеција из рода *Wolbachia*, грам негативни интрацелуларни паразит, ендосимбиот са многим инсектима, артроподама и нематодама. Рикеција је највероватније неопходна за размножавање и преживљавање дирофилярија, а лоцирана је у латералним хипоредмалним хордама мужјака и женки, као и у репродуктивном тракту адултних женки (ооцити, морула, микрофилярије). Да је *Wolbachia* значајна за репродукцију и преживљавање дирофилярија говоре студије у којима је пре адултицидног тремана примењиван антибиотик широког спектра са значајним ефектима на паразита.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Климатске промене, као и константна миграција паса и мачака (изложбе, током туристичких путовања власника и др.) кроз Европу довеле су до ширења различитих болести које се преносе векторима, у првом реду дирофиляриозе. Климатске промене чине веома значајан фактор јер је доказано да је у многим деловима Европе

дошло до ширења ареала вектора, а и пораста просечних дневних и сезонских температура које погодују развоју *Dirofilaria immitis* (критична температура испод које се зауставља развој овог паразита је 14°C) (Genchi и сар., 2009). Током последњих година и на просторима Србије код паса и мачака све чешће се документује налаз овог паразита, било као проузроковача изненадног угинућа, било као споредан налаз на обдукцији. Из тог разлога заживотно и постмортално испитивање ткива и органа животиња оболелих од *Dirofilaria immitis* доприноси адекватнијој дијагностици и разумевању овог обољења. Патоморфолошким прегледом код 36 паса и две мачке које су обдуковане на катедрама за патолошку морфологију и судску ветеринарску медицину Факултета ветеринарске медицине у Београду пронађени су адултни облици *Dirofilaria immitis*, али су они у само четири случаја били узрок изненадног угинућа (Marinković и Nešić, 2006; Marinković и Nešić, 2010).

Након макроскопског прегледа, узорци ткива су фиксирани у 10% пуферизованом формалину и након фиксирања у трајању од 24 до 48 часова и обраде у аутоматском ткивном процесору стандардном методом укалупљени су у парафинске блокове. Парафински блокови су сечени на микротому и исечци дебљине 3–5 µm су бојени хематоксилин-еозином (HE), Periodic acid schiff методом (PAS), толуидин плавим (TB) и Weigert van Gieson методом.

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

Патоморфолошке промене

Патоморфолошке промене везане за *Dirofilaria immitis* у директној су вези са начином паразитирања и могу потицати како од адултних, тако и од младих облика, као и микрофиларија. Као што је већ поменуто, адултни облици *D. immitis* паразитирају у десној комори срца и плућној артерији и управо ова локализација потенцијално може да изазове највећи број проблема код инфициране животиње. Први проблем везан је за величину (мушјаци 12–20 cm x 0,7–0,9 mm, женке 25–31 cm x 1,0–1,3 mm), а други за број паразита који паразитирају у десној комори срца или плућној артерији, који може да износи и до 100, мада се код мачака среће знатно мањи број (најчешће до шест) (мада мачке имају знатно

мање срце од паса, тако да и мањи број паразита представља проблем за њих) (Bowman и сар., 1999; Gardiner и Poyton, 1999). Сматра се да је степен срчаног оштећења у директној вези са бројем адултних јединки присутних у десној комори и плућној артерији. Иницијално, паразити се налазе у плућној артерији и њеним огранцима и како им број расте, запајају се и у десној комори, а у случају масовне инфекције и у *vena cava caudalis*. Последично долази до парцијалне васкуларне блокаде, развоја интензивне плућне хипертензије и интензивног оптерећења десне срчане коморе, као и њене последичне хипертрофије. Временом, у хроничном току болести може доћи до развоја слабости – дилатације десног срца. Угинуће може наступити у фази хипертрофије срца као последица изненадне емболизације микрофиларијама или тромбоемболусима или у фази дилатације десног срца (Maxie и Robinson, 2007; Chevillat, 2006; Marinković и Nešić, 2010).

Без обзира на чињеницу што је најмаркантнији налаз великог броја паразита у десној комори, диофилариоза је такође значајно, ако не и примарно, плућно васкуларно обољење. Карактерише се првенствено инфламаторним променама на ендотелу и мишићном слоју плућне артерије и њених огранака. Ендоартеритис који се јавља карактерише се примарно инфилтрацијом еозинофилних гранулоцита, као и неутрофилних гранулоцита, али и лимфоцита, макрофага и мастоцита (Caswel и Williams, 2007). Сматра се да се акумулација неутрофилних гранулоцита јавља првенствено услед присуства ендосимбиотске интрацелуларне рикеције *Wolbachia*, која се готово увек налази у адултној *Dirofilaria immitis* (Kramer и сар., 2008). Наиме, домаћин инфициран диофиларијама је заштићен од деловања рикеције док је паразит жив, међутим, када угине због деловања лекова или природно, *Wolbachia* се ослобађа и изазива инфламаторну реакцију. Инфламација, пре свега, захвата ендотел пулмоналне артерије и може резултирати у формирању тромба и интерстицијалне инфламације. Протеини који су доказани код рикеције активирају и проинфламаторне цитокине, који су одговорни за реакцију код домаћина. Такође, адултни паразити механичком иритацијом доводе до оштећења ендотела артерија, до огољавања субендотелног колагена и његовог директног контакта са крвљу.

Изагање субендотелног колагена и других активатора тромбоцита дејству крви последично доводи до адхеренције тромбоцита и ослобађања ткивних фактора, а сматра се да је од великог значаја PDGF (platelet-derived growth factor, фактор раста пореклом из тромбоцита). Такође, у медији долази до хипертрофије и у мањој мери хиперплазије мишићног слоја. На месту контакта паразита и ендотела долази до миоинтималне пролиферације, а у хроничном току и до развоја хиперплазије ендотела, што је нарочито запажено код мачака (McCracken и Patton, 1993). На оштећеним деловима ендотела артерије долази до формирања тромба, који могу подлећи процесима организације и реканализације. Услед постојања тромба може доћи до тромбоемболије и инфаркта плућа. Тромбоемболизација се најчешће јавља након терапије адултицидима и може даље да се компликује развојем плућне хипертензије, а присуство угуинулих паразита иницира развој грануломатозног процеса на крвном суду који се шири у плућни паренхим у форми периартеријалне грануломатозне инфламације са задебљањем интералвеоларних септи, хемосидерозом и пролиферацијом алвеоларног епитела. За разлику од адултних облика, микрофилиарије, које обилују мноштвом антигена на својој површини, у плућима изазивају еозинофилни пнеумонитис (Caswel и Williams, 2007; Maxie и Robinson, 2007; Cheville, 2006).

Већ је напоменуто да у хроничном току болести може доћи до развоја слабости десног срца са последичном пасивном хиперемидом јетре која се у извесном степену јавља готово у свим случајевима оваквог стања. Међутим, значајно је напоменути да се као последица инфекције са *Dirofilaria immitis* на јетри јавља посебан ентитет, тзв. „синдром вене кафе“ (*vena cava syndrome, caval syndrome, liver failure syndrome*). „Синдром вене кафе“ је форма диروفилариозе која се среће обично код млађих паса код којих паразитира велики број адултних облика *Dirofilaria immitis*, који се, због своје бројности, шире ретроградно из плућне артерије и десне коморе у трикуспидалну регију, десну преткомору и у каудалну шупљу вену. Ово доводи до поремећаја функционисања трикуспидалних залистака, трикуспидалне регургитације, која заједно са плућном хипертензијом резултира смањењем пуњења леве коморе. Јавља се и интензивна пасивна конгестија јетре. Услед турбулентног кретања

крви у десној комори долази до интраваскуларне хемоллизе, анемије, иктеруса, хемоглобинемije. Угинуће, које је обично изненадног карактера, јавља се као последица васкуларног шока. У крвним судовима јетре јављају се промене у форми флебитиса, флебосклерозе и тромбозе и ове промене су готово истоветне онима у плућној артерији и њеним огранцима. Синдром вене кафе се среће и код мачака (Stalker и Hayes, 2007; Strickland, 1998).

Мада микрофилиарије саме по себи могу да оштете гломеруларни ендотел, највеће оштећење бубрега потиче од развоја имунопосредованог гломерулонефритиса, који се јавља као последица стварања имуних комплекса и њиховог депонувања у гломерулу. Организам ствара имуноглобулине на присуство антигена младих, као и адултних диروفиларија, али и микрофилиарија. Имуни комплекси се могу стварати у циркулишућој крви или су антигени диروفиларије смештени у базалној мембрани гломерула, тако да до стварања имуних комплекса долази и *in situ*. Зависно од форме имунопосредованог гломерулонефритиса (пролиферативни, мембранозни или мембранознопролиферативни), у хистолошкој слици ће се уочавати умножене ћелије гломеруларног ендотела и епитела, мезангијалне ћелије, као и задебљала базална мембрана гломерула (Maxie и Newman, 2007; Cheville, 2006; Abramowsky и сар., 1981; Marinković и Nešić, 2010).

Већ је поменуто да се адултни облици диروفиларије могу аберантно срести у разним органима и ткивима. У извесним ситуацијама код паса, нешто ређе код мачака, у поткожном ткиву, у форми кутаних и интердигиталних нодула, може доћи до развоја адултног облика *Dirofilaria immitis*, иако је ово аберантно место паразитирања. Налаз адултног облика у супкутаном ткиву представља диференцијално значајан налаз за друге непатогене филарије – *Dipetalonema reconditum* и *Dirofilaria repens*, које паразитирају у супкутаном ткиву код паса. Микрофилиарије, као и адултни облици *Dirofilaria immitis* у супкутису могу изазивати пиогрануломатозни дерматитис сачињен од лимфоцита, макрофага, неутрофилних и еозинофилних гранулоцита, као и гигантоцита и фибробласта (Ginn и сар., 2007).

Блажа форма хроничног предњег увеитиса јавља се у вези са ектопичном локализацијом у

очној води (предња и задња очна комора) и стакластом телу незрелих облика *Dirofilaria immitis*. Код коња се ектопично ови паразити могу наћи у орбити (Wilcock 2007).

Дирофилариоза се наводи, међу многим другим, као једна од лезија која је повезана са хипертрофичном остеопатијом, а такође се наводи као један од потенцијалних узрочника неерозивног полиартеритиса (Cheville, 2006; Maxie и Robinson, 2007).

Поред наведених органа, овај паразит се може ектопично наћи у мозгу, кичменом каналу и перитонеалној дупљи (Oh и сар., 2008; Maxie и Robinson, 2007).

Човек је аберантни домаћин за *Dirofilaria immitis*, али је забележен налаз овог паразита у плућима, супкутису, ретроперитонеалном масном ткиву, јетри и супкоњунктивално. Значај плућне дирофилариозе људи се огледа у томе што се код овог обољења стварају сферични, субплеурални грануломи, који се на радиографским снимцима могу заменити са разним метастатским туморима, и последично могу да доведу до непотребне торакотомије и ексцизионе биопсије (Pampiglione и сар., 2009; Maxie и Robinson, 2007).

Дијагностика

У циљу дијагностиковања дирофилариозе може се користити клинички преглед, јер се, услед развоја патолошких процеса, првенствено на срцу и плућима, јавља слабост животиње, брзо замарање, кашаљ, диспнеја, хемоптоје, епитаксис, цијаноза, асцитес и др., али ниједан од наведених клиничких симптома није специфичан искључиво за ово обољење. Такође, у случају масовне инфестације могуће је ехокардиографски (али и радиографски), поред евентуално развијене хипертрофије десне коморе срца, уочити и адултне облике паразита. Поред клиничких метода дијагностике, могуће је користити лабораторијске методе дијагностике. У ове методе спада преглед периферне крви у циљу идентификације микрофиларија. Ова метода, нажалост, није поуздана јер постоји могућност јављања лажно позитивних или лажно негативних резултата. Лажно позитивни резултати могу се јавити у случају скорашње инфекције (када у срцу нема адултних облика), у случају када су

адултни облици угинули, а микрофиларије још увек паразитирају у циркулацији, у случају ембрионалног трансплаценталног трансфера микрофиларија, у случају уношења микрофиларија трансфузијом, као и у случају налаза микрофиларија које потичу од других, непатогених филарија (*Dipetalonema reconditum* и *Dirofilaria repens*), мада је могуће морфолошким и молекуларним методама диференцијално разликовати микрофиларије различитих врста (Chalifoux и Hunt 1971; Acevedo и сар., 1981). С друге стране, могући су и лажно негативни резултати.

Интересантан је податак да, уколико *Dirofilaria immitis* достигне адултни стадијум у било којој другој животињи сем пса микрофиларемија, обично је веома слабо изражена или недостаје. Такође, код 10%–67% паса може да се развије оккултна дирофилариоза, тј. инфекција са *Dirofilaria immitis* без појаве микрофиларемије. Оваква форма болести се јавља примарно услед имунске деструкције микрофиларија, али такође и у препатентном периоду, у случају инфекције паразитима који су само једног пола, као и услед стерилитета адултних облика насталог услед примене медикамената (Maxie и Robinson, 2007; Bowman и сар., 1999).

Сматра се да су „златни стандард“ у дијагностици дирофилариозе тестови за детекцију циркулишућих антигена *Dirofilaria-e immitis*, и сензитивнији су од скрининга микрофиларија, а такође овим тестовима могуће је открити оккултну дирофилариозу. Један од проблема везаних за ове тестове је што се антиген може детектовати први пут пет месеци након инфекције. Сензитивност теста зависи од броја, али и од пола адултних јединки паразита, тако да се лажно негативан резултат може јавити као последица инфестација малим бројем паразита, уколико су сви паразити мужјаци или уколико је животиња развила висок ниво антитела против антигена *Dirofilaria-e immitis*, која се вежу за расположиве циркулишуће антигене, тако да не остаје детектибилан ниво антигена у крви. Код мачака је ситуација додатно компликована чињеницом да се код њих најчешће јавља инфекција мањим бројем адултних паразита, поред тога, чешће су и једнополне инфекције, микрофиларемија често изостаје или је слабо изражена и релативно кратко траје. Из тог

разлога, код мачака су применљивији тестови којима се детектују антитела на антигене *Dirofilaria immitis*, јер адулти оба паразита као и микрофиларије изазивају стварање антитела која се могу детектовати већ два месеца по инфекцији. Лажно негативан резултат се може јавити уколико је дошло до излагања мачке микрофиларијама, а није дошло до развоја адултног облика.

Третман

Третман диروفилариозе може бити хируршки (Atwell и Litster, 2002; Sasaki и сар., 1989; Morini и сар., 1998) или медикаментозни. Медикаментозни третман може бити: а) адултицидни, б) микрофиларицидни и в) превентивни (Trailović, 2010). Основни проблем у примени медикаментозне терапије диروفилариозе је висок ризик од директног и индиректног штетног дејства које она доноси. Директни штетни ефекти се односе на токсичност лекова који се примењују (органски арсен и макроциклични лактони), а индиректни на физичке и биолошке ефекте угинулих адултних паразита и микрофиларија у организму домаћина. Пре адултицидне терапије, процењује се и бодује ризик њене примене, при чему се пацијент сврстава у једну од четири класе (од класе 1 – мали ризик до класе 4 – висок ризик (синдром *v. cavae*)). На основу овог критеријума одређује се тип терапијског протокола који ће бити примењен. Фактори на основу којих се процењује класа ризика по пацијента су: колико је присутно адултних облика паразита, величина и старост пса, опште здравствено стање, тежина срчаних сметњи, процена периода опоравка и најважнији фактор – ризик од постадултицидне тромбоемболије. Неке болнице чак користе компјутеризоване формуле за категоризацију пацијената, али се најчешће пацијенти сврставају у само две класе – 1 или 4 (Knight, D. H., 1992).

Адултицидни третман, уништавање адултних нематода

Већина аутора је сагласна да адултицидној терапији мора да претходи симптоматска терапија (без обзира на класу у коју је пацијент сврстан), док са друге стране постоје и докази да примена окситетрациклина и уништавања симбиота, рикетије *Wolbachia*, има велики значај за успех третмана. Претретман *Wolbachia* је неоп-

ходан јер је доказана повезаност инфламаторних процеса током диروفилариозе и присуства *Wolbachia*. Студије су показале да је примена тетрациклина 30 дана пре адултицидне терапије летална за један број адултних *D. immitis*, да смањује продукцију микрофиларија и генерално смањује штетне ефекте после адултицидне терапије. American Heartworm Society препоручује примену доксициклина у дози од 10mg/kg два пута дневно четири недеље (American Heartworm Society 1992, American Heartworm Society 1999). Симптоматска терапија коју препоручују сви клиничари такође зависи од класе у коју је пацијент сврстан, али свакако подразумева побољшање кардиопулмоналне циркулације и лечење инфилтрације плућа у циљу побољшања општег стања пацијента. Врло је важно мировање и редукција пулмоналне хипертензије. Обавезно је давање антиинфламаторних доза глукокортикостероида (преднизолон 2mg/kg једном дневно, од четири до шест дана) који ће смањити пулмоналну инфламацију и могућност настајања тромбоемболије (Rawlings и сар., 1983). Дају се и диуретици (фуросемид 1mg/kg два пута дневно), посебно код слабости десног срца. Дигоксин се може применити ради контроле атријалне фибрилације. Примена аспирина због његовог анти-тромботичног ефекта није потпуно проверена и постоје различити ставови (Rawlings и сар., 1983; Calvert и Rawlings, 1994). Само један комерцијални препарат који је индикуван за ову намену се налази на светском тржишту. То је меларсомин дихидрохлорид, органско једињење арсена. Тачан механизам дејства овог једињења није познат, али се претпоставља да ремети гликолизу слично као и нека друга једињења арсена. Меларсомин делује само на адултне диروفиларије и L5 развојни стадијум микрофиларија (старије од четири месеца).

Меларсомин дихидрохлорид се апликује дубоко интрамускуларно у лумбалну мускулатуру. Постоје два протокола које предвиђа произвођач, тј. две или три инјекције, зависно, пре свега, од класе у коју је сврстан пацијент. Многе универзитетске болнице у САД примењују протокол са три апликације лека јер тада долази до поступнијег угињавања адултних диروفиларија и мање вероватноће од испољавања индиректних штетних ефеката (Morini и сар., 1998).

- Први адултицидни протокол подразумева апликацију меларсомин дихидрохлорида у дози од 2,5mg/kg, два пута у размаку од 24 сата (друга инјекција се апликује са друге стране леђа).
- Други протокол подразумева апликацију лека у дози од 2,5mg/kg једнократно, а затим после 30 дана још две инјекције, у размаку од 24 сата.

Мада се у литератури могу наћи различити ставови, преовладава мишљење да се овај третман не сме примењивати код паса који су сврстани у 4. степен ризика, односно код паса који испољавају синдром вене каве, када се паразити налазе у *v. cava* и десној преткомори срца. Главно директно нежељено дејство лека је јако болна реакција на месту апликације, која се јавља код око 30% паса. Вема често је потребно применити и аналгетике како би се бол умањило. После терапије, животиње се обавезно хоспитализују извесно време и опсервирају на евентуалне симптоме нежељених реакција.

Постадултицидне компликације

Примарна постадултицидна компликација је развијање пулмоналне тромбоемболије, као последица опструкције протока крви кроз пулмоналне артерије, као и инфламаторне лезије артерија и капилара плућа.

Микрофиларицидни третман, уништавање микрофиларија

Према неким изворима, први корак у лечењу диофилариозе требало би да буде уништавање мигрирајућих јувенилних микрофиларија. Уколико би се прво уништили одрасли облици, они би врло брзо били замењени новим младим адултним паразитима из миграције. Основи проблем на који се наилази у формирању ефикасне терапије диофилариозе је да су микрофиларије различито осетљиве на антипаразитске лекове од одраслих облика паразита. Вероватно у процесу матурације, ларвени облици мењају рецепторе, који сада једноставно више не постоје у тој форми или су потпуно другачије структуре. Са друге стране, адултициди не делују на развојне облике диофиларија, што умногоме отежава терапију и чини је компликованом. Најефикаснији микрофиларицидни лекови су макроциклични лактони, милбемицини и авер-

мектини: милбемицин, моксидектин, ивермектин, селамектин и др. (Blagburn и сар., 1992; McCall и сар., 1996; Hendrix и сар., 1992).

Очигледно да све до L5 стадијума микрофиларије испољавају остелјивост према овој групи лекова, који делују као агонисти ГАБА рецептора и глутамат зависног хлоридног канала у фаринксу нематода.

Међутим, American Heartworm Society препоручује да се са микрофиларицидном терапијом отпочне од три до шест недеља после адултицидног третмана. Препоручује се доза ивермектина од 50 µg/kg (око осам пута виша од превентивне) или доза милбемицина од 500 µg/kg. Постоје подаци да селамектин и моксидектин у превентивним дозама не испољавају задовољавајуће ефекте када је инфекција микрофиларијама већ присутна, па се најчешће и не препоручују за ову индикацију (American Heartworm Society 1992, American Heartworm Society 1999).

Постмикрофиларицидне компликације

Пре свега се односе на нежељена дејства авермектина код паса код којих постоји мутација MDR1 гена, одговорног за функционисање п-гликопротеинске пумпе. Код ових паса постоји урођена повећана пропустљивост крвно-мождане баријере за авермектине, која може изазвати дубоку депресију ЦНС-а, па и кому. Друга група нежељених ефеката је у вези са угињавањем микрофиларија у циркулацији или кожи.

Превентивни третман, онемогућавање настајања инфекције

Постоје различити начини спречавања инфекције диофиларијом, укључујући дневно или месечно давање таблета, месечни топикални третман или шестомесечну примену инјекционих препарата микрофиларицидних лекова. Сви ови производи су врло ефикасни и, када се правилно примене по одговарајућем распореду, инфекција може да се спречи. American Heartworm Society препоручује месечну превенцију током целе године, чак и у пределима са сезонском променом климе (American Heartworm Society 1992, American Heartworm Society 1999). Пре почетка превентивног програма неопходно је проверити да животиња није инфицирана адултним паразитима.

Макроциклични лактони су данас најпотентнији микрофиларицидни лекови, а основна предност њихове превентивне примене је могућност да се користе једном месечно.

Ивермектин

Ивермектин је први лек из ове групе који је одобрен за превенцију диофилариозе. Уколико се примени у периоду до два месеца од инфекције ларвама *D. immitis*, потпуно зауставља њихов развој (McCall и сар., 1996).

Милбемицин

По својим карактеристикама врло је сличан ивермектину (McCall и сар., 1996).

Селамаектин

Селамаектин је релативно новији лек и основна предност му је да се може применити топикално.

Моксидектин

Моксидектин је милбемицин који се може применити топикално, а у комерцијалним формулацијама је у комбинацији са имидаклопридом. Такође, има га у инјекционој формулацији која се превентивно примењује код паса једном у шест месеци (Hendrix и сар., 1992; Lok и сар. 2001).

ЗАКЉУЧАК

Диофилариоза је озбиљно обољење, најчешће паса и мачака, које оставља последице на већем броју органа, а може довести и до смртног исхода, често у форми изненадног угинућа. Ово обољење је присутно у региону и препоручује се медикаментозни третман који може бити адултицидни, микрофиларицидни и превентивни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abramowsky, C. R., Kendall, G. P., Masamichi, A., Swinehart, G., 1981, *Immunopathology of Filarial Nephropathy in Dogs*, AJP, 104, 1–12.
2. Acevedo, R. A., Theis, J. H., Kraus, J. F., Longhurst, W. M., 1981, *Combination of filtration and histochemical stain for detection and differentiation of Dirofilaria immitis and Dipetalonema reconditum in the dog*, Am J Vet Res., 42(3), 537–40.
3. American Heartworm Society, 1992, Recommended Procedures for the Diagnosis and Management of Heartworm (*Dirofilaria immitis*) Infection. In Soll, M. D., ed. Proc Amer Heartworm Symp '92, Austin, TX: American Heartworm Society, 289–294.
4. American Heartworm Society, 1999, Guidelines for the Diagnosis, Prevention, and Management of Heartworm (*Dirofilaria immitis*) Infection in Dogs. In Seward, L., ed. Proc Amer Heartworm Sym '98. Batavia, IL: American Heartworm Society, 257–264.
5. Atwell, R. B., Litster, A. L., 2002, *Surgical extraction of transplanted adult Dirofilaria immitis in cats*, Veterinary Research Communications, 26, 301–308.
6. Blagburn, B L., Hendrix, C. M., Lindsay, D. S., et al., 1992, *Post-adulticide milbemycin oxime microfilaricidal activity in dogs naturally infected with Dirofilaria immitis*. In Soll, M. D., ed. Proc Amer Heartworm Sym '92. Batavia, IL: American Heartworm Society, 159–164.
7. Bowman, D. B., Lynn, R. C., Eberhard, M. L., Alcaraz, A.: 1999. *Georgis Parasitology for veterinarians*, eight edition, Saunders.
8. Calvert, C. A., Rawlings, C. A., 1994, *Treatment of Heartworm Disease in Dogs*. Canine Pract, 18: 13.
9. Caswel, J. L., Williams, K. J., 2007, *Respiratory system*, In: Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic animals, fifth edition, edited by Maxie, M. G., Saunders Elsevier.
10. Chalifoux, L., Hunt, R. D., 1971, *Histochemical differentiation of Dirofilaria immitis and Dipetalonema reconditum*, J Am Vet Med Assoc., 158(5), 601–5.
11. Cheville, N. F., 2006, *Introduction to Veterinary Pathology*, third edition, Blackwell Publishing.
12. Gardiner, C. H., Poyton, S. L., 1999. *An atlas of metazoan parasites in animal tissues*. Armed Forces institute of Pathology, American Registry of Pathology, Washington DC.
13. Genchi, C., Rinaldi, L., Mortarino, M., Genchi, M., Cringoli, G., 2009, *Climate and Dirofilaria infection in Europe*, Veterinary Parasitology, 163, 286–92.
14. Ginn, P. E., Mansell, J. E. K. L., Rakich, P. M., 2007, *Skin and appendages*, In: Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic animals, fifth edition, edited by Maxie, M. G., Saunders Elsevier.

15. Hendrix, C. M., Blagburn, B. L., Bowles, J. V. et al., 1992, *The safety of moxidectin in dogs with microfilariae and adults of Dirofilaria immitis*. In Soll, M. D., ed. Proc Amer Heartworm Sym '92. Austin, TX: American Heartworm Society, 183–187.
16. Knight, D. H., 1992, *How Current Knowledge Has Affected the Diagnosis, Prevention, and Treatment of Heartworm Infection*. In Soll, M.D., ed. Proc Amer Heartworm Sym '92. Austin, TX: American Heartworm Society, 253.
17. Kramer, L., Grandi, G., Leoni, M., Passeri, B., McCall, Genchi, C., Mortarino, M., Bazzocchi, C., 2008, *Wolbachia and its influence on the pathology and immunology of Dirofilaria immitis infection*, Veterinary Parasitology, 158, 191–5.
18. Lok, J. B., Knight, D. H., Wang, G. T., Doscher, M. E., Nolan, T. J., Hendrick, M. J., Steber, W., Heaney, K., 2001, *Activity of an injectable, sustained-release formulation of moxidectin administered prophylactically to mixed-breed dogs to prevent infection with Dirofilaria immitis*. Am Jour Vet Res, 62: 1721–1726.
19. Marinković, D., Nešić, V., 2006, *Iznenadno uginuće mačke kao posledica infekcije uzrokovane sa Dirofilaria immitis*, Veterinarski glasnik, 60, 255–60.
20. Marinković, D., Nešić, V., 2010, *Patomorfološki nalaz kod dirofilarioze pasa i mačaka*, Zbornik predavanja dvanaestog regionalnog savetovanja iz kliničke patologije i terapije životinja „Clinica veterinaria 2010“, Subotica, 18–20. jun 2010. godine, 102–104.
21. Maxie, M. G., Robinson, W. F., 2007, *Cardiovascular system*, In: Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic animals, fifth edition, edited by Maxie, M. G., Saunders Elsevier.
22. Maxie, M. G., Newman, S. J., 2007, *Urinary system*, In: Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic animals, fifth edition, edited by Maxie, M. G., Saunders Elsevier.
23. McCall, J. W., McTier, T. L., Ryan, W. G., Gross, S. J., Soll, M. D., 1996, *Evaluation of ivermectin and milbemycin oxime efficacy against Dirofilaria immitis infections of three and four months' duration*. Amer J Vet Res, 57: 1189–1192.
24. McCracken, M. D., Patton, S., 1993, *Pulmonary Arterial Changes in Feline Dirofilariosis*, Vet Pathol, 30, 64–9.
25. Milosavljević, P., Kulišić, Z., 1989, *Prvi slučajevi dirofilarioze pasa u Jugoslaviji*, Veterinarski glasnik, 43, 71–6.
26. Morini, S., Venco, L., Fagioli, P., Genchi, C., 1998, *Surgical removal of heartworms versus melarsomine treatment of naturally infected dogs with risk of thromboembolism*. In Seward, L., ed. Proc Amer Heartworm Sym '98. Batavia, IL: American Heartworm Society, 235–240.
27. Oh, H. W., Jun, H. K., Hayasaki, M., Song, K. H., 2008, *Ectopic Migration of an Adult Heartworm in a Dog with Dirofilariasis*, Korean J Parasitol, 46, 171–3.
28. Pampiglione, S., Rivasi, F., Gustinelli, A., 2009, *Dirofilarial human cases in the Old World, attributed to Dirofilaria immitis: critical analysis*, Histopathology, 54, 192–204.
29. Rawlings, C. A., Keith, J. C., Schaub, R. G. et al., 1983, *Post Adulticide Treatment Pulmonary Disease and its Modification with Prednisolone and Aspirin*. In Otto GF, ed. Proc Amer Heartworm Sym '83, Edwardsville, KS: Veterinary Medical Publishing Co, 122.
30. Sasaki, Y., Kitagawa, H., Ishihara, K., 1989, *Clinical and Pathological Effects of Heartworm Removal from the Pulmonary Arteries Using Flexible Alligator Forceps*. In Otto GF, ed. Proc Amer Heartworm Sym '89. Washington, DC, 45–51.
31. Stalker, M. J., Hayes, M. A., 2007, *Liver and biliary system*, In: Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic animals, fifth edition, edited by Maxie, M. G., Saunders Elsevier.
32. Strickland, K. N., 1998, *Canine and Feline Caval Syndrome*, Clinical Techniques in Small Animal Practice, 13, 88–95.
33. Trailović, S., 2010, *Terapija i preventiva dirofilarioze*, Zbornik predavanja dvanaestog regionalnog savetovanja iz kliničke patologije i terapije životinja „Clinica veterinaria 2010“, Subotica, 18–20. jun 2010. godine, 98–101.
34. Wilcock, B. P., 2007, *Eye and ear*, In: Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic animals, fifth edition, edited by Maxie, M. G., Saunders Elsevier.