

UNTERSUCHUNGEN AUF DIE WIRKSAMKEIT DER PRÄPARATE CITARIN-LR
UND ARICYL^R GEGEN MIKROFILARIEN UND ADULTE WÜRMER VON DIRO-
FILARIA IMMITIS UND DIROFILARIA REPENS BEI NATÜRLICH INFIZIERTEN
HUNDEN

Mehmet Şahal¹ Ahmet Doğanay² Hüseyin İmren³

Doğal olarak *Dirofilaria immitis* ve *Dirofilaria repens* ile enfekte olmuş köpeklerde parazitin mikrofiler ve olgunlarına karşı Citarin-LR ve Aricyl^R etkinliği üzerine incelemeler.

Özet: *Bu çalışmada, birisi Dirofilaria repens, diğeri de Dirofilaria immitis ile doğal olarak enfekte 2 köpek üzerinde, bir organik arsenik bileşiği olan "Aricyl^R," ile Levamisol preparatı olan "Citarin-LR,"in etkisi incelendi. Her iki köpeğe de önce, 14 gün süre ile hergün, 2.5 mg / Kg. dozda, daha sonra 14 gün ara ile iki defa 5 mg / Kg. dozunda, subkutan olarak Levamisol enjeksiyonu yapıldı. Levamisol uygulamasından 45 gün sonra da parazitin olgunlarına karşı, 2.2 mg / Kg. dozda, günde 2 defa, 2 gün süreyle intravenöz olarak "Aricyl" verildi. Son tedaviden bir ay sonra köpeklerin otopsileri yapıldı. Köpeklerden birinin kalbinin sağ ventriculus'unda, 7 adet canlı, olgun Dirofilaria immitis, diğerinin ise sırt derialtı bağ dokusunda, 1 adet canlı, olgun Dirofilaria repens'e rastlandı. Tedavi sonuçlarına göre uygulanan dozda "Aricyl" in olgun parazitler üzerine bir etkisi olmamasına karşın; Levamisol, gerek köpeklerin kalp paraziti olan Dirofilaria immitis ve gerekse derialtı bağ dokusunda görülen Dirofilaria repens'in mikrofilerlerine karşı oldukça etkili bulundu. Şöyleki; tedaviye başlamadan önce akşam saat 18.00' de alınan cm³ kandaki mikrofiler sayısı, Dirofilaria immitis ile enfekte köpekte 2250, Dirofilaria repens ile enfekte köpekte 2530 olarak saptanmıştır. Tedavinin bitiminden bir ay sonra bu sayılar Dirofilaria immitis ile enfekte köpekte 26'ya, Dirofilaria repens ile enfekte köpekte 20'ye inmiştir.*

1 Yrd.Doç.Dr., A.Ü. Vet. Fak. İç Hastalıklar Bilim Dalı, Ankara.

2 Arş.Gör.Dr., A.Ü. Vet. Fak. Parazitoloji Anabilim Dalı, Ankara.

3 Doç.Dr., A.Ü. Vet. Fak. İç Hastalıklar Bilim Dalı, Ankara.

Tedaviden önce *Dirofilaria repens* ile enfekte köpekte perifer kandaki mikrofililer sayısı, en fazla akşam 18.00'de, en az ise öğle saat 12.00'de bulundu. Öğle 12.00'de 1 cm³ kanda saptanan mikrofililer sayısı, akşam saat 18.00'de tespit edilenin yaklaşık yarısı kadardı. *Dirofilaria immitis* ile enfekte köpekte de en az mikrofililere öğle saat 12.00'de rastlandı. Ancak en fazla öğleden sonra saat 14.00'te tespit edildi. Bununla birlikte akşam 18.00'de saptanan mikrofililer sayısı da, saat 12.00'ye oranla oldukça fazlaydı. Saat 14.00'de 1 cm³ kandaki mikrofililer sayısı, saat 12.00'de sayılanın dört katı fazlaydı.

İlaçların uygulanması sonrasında köpeklerde, önemli bir toksik belirti görülmedi. Sadece bir köpekte, Levamisol uygulamasından sonra, hafif bir kusma belirtisi gözlemlendi.

Zusammenfassung: In der vorliegenden Arbeit wurden bei den zwei Hunden, von denen einer mit *Dirofilaria immitis* und der andere mit *Dirofilaria repens* natürlich infiziert war, auf die Wirksamkeit eines organischen Arsen-Verbindungspräparats "Aricyl" und eines Levamisol-Praeparts "Citarin-L" untersucht. Jeder der Hunde wurde 14 Tage lang taeglich 2,5 mg/kg Kgw. subkutan, und anschliessend in 14 taelligen Abstand zweimal 5 mg/kg Kgw. Levamisol verabreicht. 45 Tage nach der Levamisolbehandlung wurde "Aricyl" gegen adulte Würmer in der Dosierung 2,2 mg/kg Kgw. zweimal taeglich und 2 aufeinanderfolgenden Tagen intravenös verabreicht.

Die Sektion der Tiere erfolgte einen Monat nach der letzten Behandlung. Bei einem Hund traten in der rechten Vorkammer des Herzens und der Kummer 7 lebende adulte Würmer von *Dirofilaria immitis* auf. Bei dem zweiten H und wurde im subkurunen Bindegewebe 1 lebender adulter Wurm von *Dirofilaria repens* gefunden.

Aufgrund der Behandlungsergebnisse kann eine gute Wirksamkeit des geprüften Levamisol-Praeparates gegen Mikrofilarien von *Dirofilaria immitis* bei der Herzwurmkrankheit der Hunde geschlossen werden, waehrend "Aricyl" in der angewandten Dosierung auf die adulte Würmer nicht gewirkt hatte.

Im peripheren Blut der Hunde trat die Mikrofilarienzahl von *Dirofilaria immitis* am höchsten um 14.00 h auf, waehrend die Zahl der Mikrofilarien von *Dirofilaria repens*, um 18.00 h, festgestellt wurde.

Einleitung

Die *Dirofilaria immitis* und *Dirofilaria repens*-Infektion sind in der ganzen Welt, besonders bei in tropischen und subtropischen Gebieten lebenden Hunden weitverbreitet (9,11,15,21,22,25). Diese Parasiten treten selten bei den Menschen auf (14,20). Die Filarieninfektion kann noch gefährlicher werden, da der Touristen-Verkehr von Jahr zu Jahr zunimmt. Besonders zu bemerken ist, dass als Zwischenwirt die verschiedensten blutsaugenden Stechmücken dienen.

Die ausserordentliche Verbreitung und grosse medizinische Bedeutung der Filariose für den Menschen sowie für verschiedene Haustiere in tropischen und subtropischen Gebieten haben in den letzten 30–40 Jahren zu umfangreichen chemotherapeutischen Untersuchungen Anlass gegeben. Insbesondere konnten die Untersuchungen auf den pathogen wirkenden *Dirofilaria immitis*-Infektion der Hunde gerichtet werden. Eine allgemeine Aussage über die Zweckmaessigkeit und die Erfolgchancen einer Chemoprophylaxe ist allerdings derzeit noch nicht möglich, da manche Präparate nur auf Mikrofilarien und manche auch nur auf adulte Würmer gut wirksam sind (2,6,15,19,20, 23,26). Eine gute mikrofilarizide Wirksamkeit zeigten die Diethylcarbamazin, Levamisol und Ivermectin Praeparate, die in zahlreichen Publikationen ihren Niederschlag gefunden haben (4,8,13,24). So erwiesen sich zahlreiche Arsen-Fraeparate derzeit als eine gute Wirksamkeit gegen Mikrofilarien von *Dirofilaria immitis* (3,5,12,17,18).

Ein Dirofilarienbefall bei den lebenden Tieren wird im allgemeinen durch den Nachweis der Mikrofilerien im Blut diagnostiziert. Dieser Filariennachweis im Blut ist allerdings jederzeit noch nicht möglich; ihr Auftreten im peripheren Blut weist eine Periodizitaet mit einem Maximum in der Abendzeit und einem Minimum Morgens in der Frühe auf (15,20,25).

In den letzten Jahren wurde bei den in der Türkei lebenden Hunden haeufig *Dirofilaria immitis* und *Dirofilaria repens* diagnostiziert. Das könnte so erklart werden, dass einerseits die Armee und die Polizei Hunde bzw. Wachhunde einsetzt und andererseits von Jahr zu Jahr der Touristen-Verkehr staerker eingestzt hat.

Aus diesen Gründen sollten in der Türkei unbedingt die chemotherapeutische Wirksamkeit filarizide Substanzen gegen Mikrofilarien und adulte Würmer untersucht werden.

Material und Methode

Als Versuchstiere dienten aus einem Armeebereich von Ankara zwei stammende Schaeferhunde. Die Hunde wurden mit dem Verdacht auf Herzfilariose in die Klinik für innere Krankheiten gebracht. Einer der Hunde in Diyarbakir geboren, war zehn Jahre alt maennlichen Geschlechts, wachrend das zweite Tier eine 3 Jaehrige weibliche aus Ankara stammende Hündin war. Die beiden Hunde waren natürlich infiziert.

Um das maximale Auftreten der Mikrofilarien im peripheren Blut festzustellen, wurde von 8.00 bis 20.00 h, zwei Tage lang alle zwei Stunden von den Hunden Blutproben entnommen und die Anzahl der Mikrofilarien bestimmt. Für die Mikrofilarien-Bestimmung wurde aus dem *V. cephalica* antebrachii entnommenes Blut in einem vorher sterilisierten Proberöhrchen aufgefangen und jeweils 1 ml Blut mit 2 mg EDTA vermischt. Von jeder Probe wurde mit einer in 0,01 Teilstrichen aufgeteilten Pipette 0,04 ml Blut aufgezogen und auf 3 getrennte Objektträger je 0,01 ml Blutprobe gegeben plus jeweils ein Tröpfchen Türk'sche Lösung hinzugefügt und mit einer Nadelspitze vermischt, danach mit einem Deckglas abgedeckt und nach 3 Minuten mikroskopisch untersucht und dann die Mikrofilarien gezählt. Von den 3 Objektträgern erhaltenen Resultate wurden die durchschnittlichen Werte errechnet. Multipliziert wurde der erhaltene Wert mit 100, das Ergebnis ist die Anzahl der Mikrofilarien in einem ml Blut. Auf diese Weise wurde vor der Behandlung bei den zwei Hunden im peripheren Blut die Mikrofilarienzahl in einem bestimmten Zeitabstand festgestellt. Ausserdem wurde der Modifizierte Knott-Test in folgender Weise durchgeführt: 1 ml Blut wurden 10 ml 2 % iges Formalin hinzugefügt. Die Aufschwemmung wurde 5 Minuten bei 1000-1500 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Die überstehende Flüssigkeit wurde abgossen. Das Sediment wurde mit gleicher Menge und mit einer 0,1 % igen Methylenblaulösung vermischt und als Nativpräparat mikroskopisch untersucht.

Den an Dirofilariosis erkrankten Hunden wurden 14 Tage lang täglich 2,5 mg / kg Kgw. subkutan und danach im 14 tägigen Abstand zweimal 5 mg / kg Kgw. ein mikrofilarizid wirksamen Präparat Citarin-L* von 10 % verabreicht. Die Lösung enthielt pro ml: 117,9 mg Levamisol-Hydrochlorid (entsprechend 100 mg Levamisol). 45 Tage nach Abschluss der ersten Behandlung wurden gegen adulte Filarien sowie

heranwachsenden Larven ein Arsen-Verbindungspräparat Aricyl* (5 % iges Dinatrium acetylarsonic) verabreicht. Die Dosierung betrug intravenös an 2 aufeinanderfolgenden Tagen zweimal taeglich 2,2 mg/kg Kgw. Alle 3 Tage, seit Beginn der Behandlung, wurden 3 Monate lang, um 18.00 h den Hunden Blut entnommen und die Anzahl der Mikrofilarien festgestellt. Im Anschluss daran 1 Monat lang nur einmal wöchentlich um die gleiche Zeit. Ausserdem wurde das Blutbild beider Hunde untersucht. Darüber hinaus wurden die Hunde in den Behandlungszeiträumen und danach klinisch überwacht.

Einen Monat nach Abschluss der Behandlung wurden die Hunde durch gesättigte Magnesiumsulfat Lösung (40 ml i.v) getötet und zur Sektion gebracht. Bei der Sektion wurden die einzelnen Organe und das Kreislaufsystem systematisch untersucht. Ausserdem wurden die Tiere enthaeutet. Anschliessend wurde die Haut bzw. das Fell ins lauwarme Wasser gelegt, um die Filarien herauszubekommen. Die gefundenen Parasiten wurden zuerst auf die lauwarme physiologische Kochsalzlösung gelegt, um dadurch die Vitalitaet der Larven festzustellen. Danach wurden die Parasiten mit 70 % igem Alkohol fixiert und mit dem Laktophenol durchsichtig gemacht. Auf diese Weise wurden die morphologischen Eigenschaften der Larven untersucht.

Ergebnisse

Einen Tag vor Behandlungsbeginn, um 18.00 h, wurde die Mikrofilarienzahl bei dem mit *Dirofilaria immitis* infizierten Hund mit 2250 festgestellt. Bei dem anderen mit *Dirofilaria repens* infizierten Hund konnte sie mit 2530 festgestellt werden. Nach Beginn der Behandlungen wurde die Anzahl der Mikrofilarien im peripheren Blut bei beiden Hunden reduziert. Manchmal trat waehrend der Behandlung keine so entscheidende Zunahme der Mikrofilarien auf. Einen Monat nach Beginn der Behandlung konnte die Anzahl der Mikrofilarien pro ml Blut bei dem mit *Dirofilaria immitis* infizierten Hund auf 26, bei dem mit *Dirofilaria repens* infizierten Hund auf 20 gesenkt werden,

Danach wurden die Tiere seziiert. Bei dem mit *Dirofilaria immitis* infizierten Hund wurde in den Blutgerinnseln der rechten Vorkammer des Herzens und der Kammer 4 maenliche, 3 weibliche, insgesamt 7 etwa 30–25 cm lange, weissliche, fadenförmige, lebende adulte Wür-

* Hersteller: Bayer, Leverkusen / Deutschland.

mer gefunden (Abb. 1). Bei dem mit *Dirofilaria repens* infizierten Hund war im subkutanen Bindegewebe 1 weiblicher, lebender, adulter Wurm nachweisbar (Abb. 2).

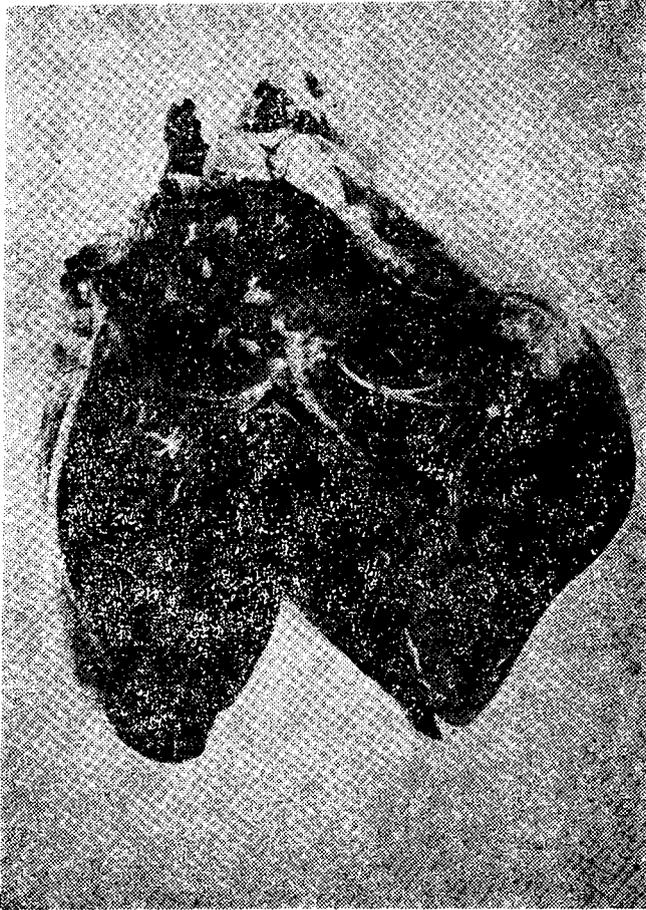


Abb. 1: Adulte Würmer von *Dirofilaria immitis* in der rechten Herzkammer eines Hundes. Bir köpeğin sağ kalp karıncığında oğun *Dirofilaria immitis* larvaları.

Auf Grund dieser Untersuchungen ist man zu dem Ergebnis gekommen, dass die Aricylbehandlung in der therapeutischen Dosis für alle adulte Würmer von *Dirofilaria immitis* und *Dirofilaria repens* nicht tödlich ist, weährend Citarin-L-Behandlung (Levamisol) für alle Mikrofilarien derselben Art eine gute Wirksamkeit zeigte. Nach einer

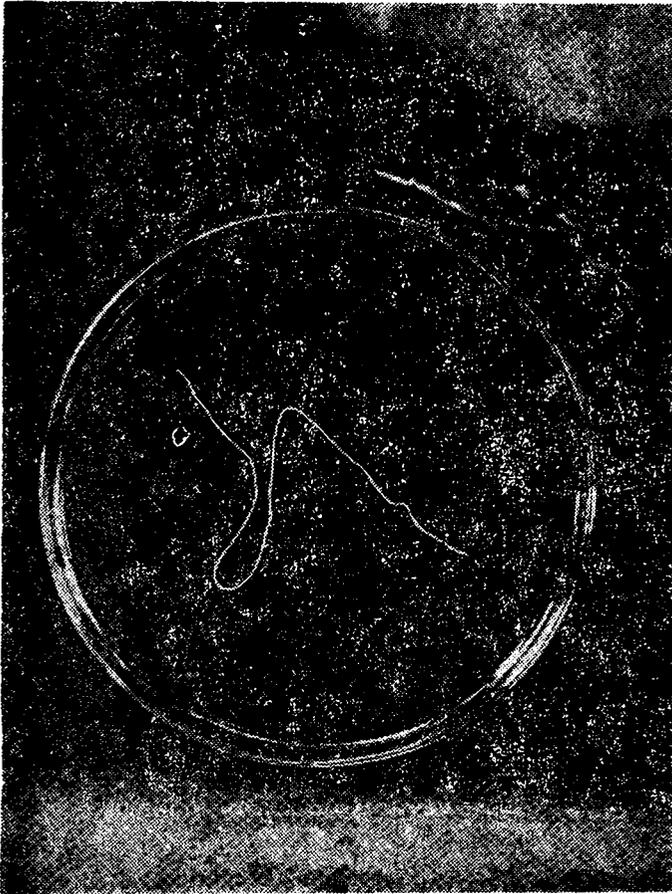


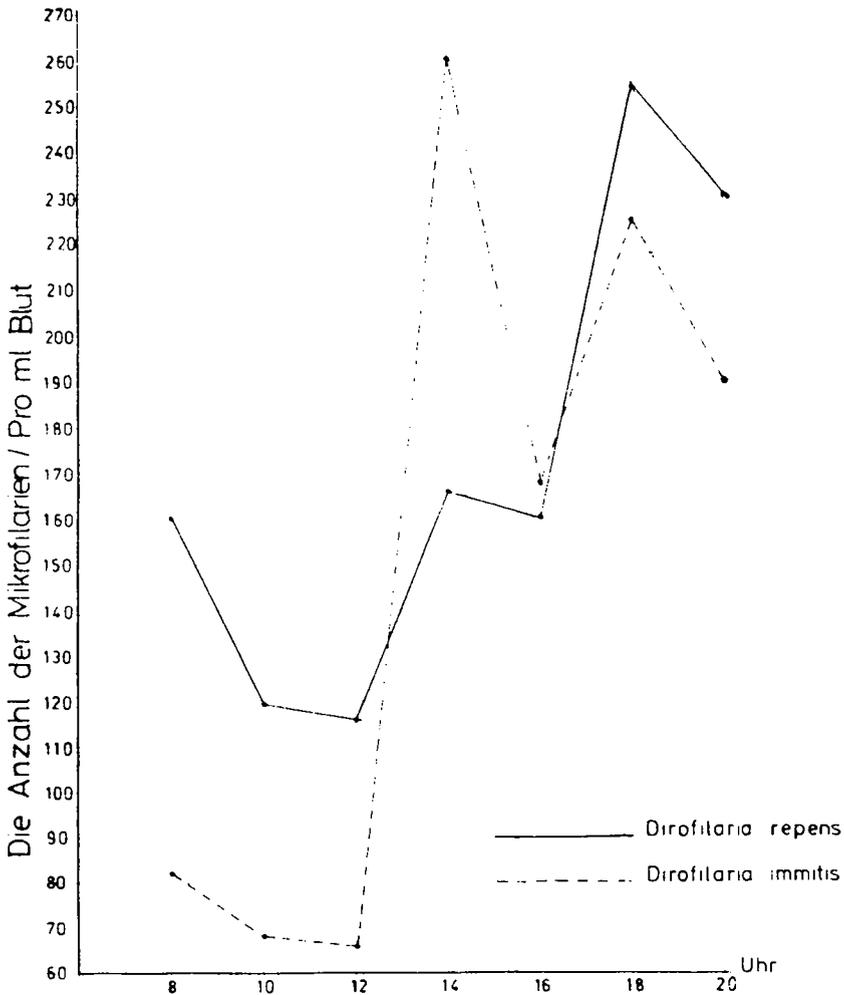
Abb. 2: Adu.ter Wurm von *Dirofilaria repens*, der aus dem subkutanen Bindegewebe des Hundes herauspräpariert wurde.

Bir köpeğin deri altı bağ dokusundan çıkarılan olgun *Dirofilaria repens*.

Levamisolbehandlung traten bei einer Gesamtdosis von 5 mg/kg Kgw. subkutan bei nur einem Hund Nebenerscheinungen in Form von Speichelfluss, Exitation und Erbrechen auf. Ausser dieser Nebenerscheinung wurden keine toxischen Erscheinungen beobachtet.

Vor der Behandlung konnte bei dem mit *Dirofilaria repens* infiziertem Hund die höchste Anzahl im peripheren Blut während der Abendzeit, um 18.00 h, die niedrigste Anzahl um die Mittagszeit, um 12.00 h, festgestellt werden. Die in der Mittagszeit, um 12.00 h, festgestellte Mikrofilarienzahl im 1 ml peripheren Blut stand in der Abendzeit, um 18.00 h, gezählten Mikrofilarienzahl um etwa die Hälfte

gegenüber (Abb. 3). Bei dem mit *Dirofilaria immitis* infiziertem Hund trat die Anzahl der Mikrofilarien am niedrigsten, in der mittagszeit, um 12.00h, auf. Jedoch ein Maximum wurde bei diesem Hund in der Mittagszeit, um 14.00 h, festgestellt. Darüber hinaus war die Mikrofilarienzahl bei demselben Hund in der Abendzeit, um 18.00 h, höher als in der Mittagszeit, um 12.00 h, Die, um 14.00 h, gezählte Mikrofilarienzahl im 1 ml peripheren Blut war viermal höher als die, um 12.00 h, errechnete Anzahl (Abb. 3).



3: Die Mikrofilarienzahl im peripheren Blut in den verschiedenen Zeitabständen.
Günün değişik saatlerinde perifer kandaki mikrofiler sayıları.

Bei den Hunden war im Blutbild, vor der Behandlung und nach der Behandlung, keine Veränderungen aufgetreten.

Das klinische Bild bei dem mit *Dirofilaria immitis* infizierten Hund zeigte erschwerte Atmung mit Husten, Abmagerung und rasche Ermüdung. Bei der Auskultation und Perkussion waren endokardiale Geräusche, unregelmässige Herztaetigkeit und leichte Vergrösserung der Herzdämpfung festzustellen. Sowie wurde röntgenologisch eine leichte Rechtshypertrophie nachgewiesen. Beim anderen Hund wurde ebenfalls Abmagerung, rasche Ermüdung beobachtet. Besonders auffaelig war dabei anhaltendes Hautjucken, Hautknötchen und stärkere Haarausfall zu bemerken. Nach Abschluss der Behandlungen konnten diese Symptome nicht abgestellt werden.

Besprechung der Ergebnisse

Die Autoren betonen, dass die Behandlungsmethode bei Filarieninfektionen zuerst gegen Mikrofilarien und danach gegen adulte Würmer gerichtet werden sollten (5,10,24). In dieser vorliegenden Arbeit hat man dieselbe Methode angewandt. Das heisst; zuerst wurde bei beiden Hunden ein mikrofilarizid wirksamen Praeparat Levamisol subkutan verabreicht.

Die Wirksamkeit von Levamisol wurde bisher bei zahlreichen Untersuchungen mit einer verschiedenen Dosis und Verabreichungsform bei der *Dirofilaria immitis*-Infektion der Hunde untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen verhielten sich nicht einheitlich (6,7,10,24). Das Präparat zeigte machmal in verschiedener Dosis auf Mikrofilarien, aber auch auf adulte Würmer eine gute Wirksamkeit (5,7,19). Reduktionen wurden aber bei manchen Dosierungen nicht festgestellt (6,10,24).

Arwell et al. (1) berichteten, dass Levamisol eine Teilwirkung auf Makrofilarien, vor allem auf männliche Makrofilarien, und gleichzeitig einen recht guten Effekt auf Mikrofilarien hat. Es wurde in Tagesdosen von 10–15 mg / kg Kgw. per os während 14 Tagen eingesetzt, jedoch traten dabei haecufig Nebenwirkungen auf. Daher wurde von manchen Autoren (zitiert nach (5) ein Behandlungsschema mit allmählicher Steigerung der Dosis empfohlen. Nach diesem Schema sollten den Tieren in den ersten 2 Wochen taeglich 2,5 mg / kg Kgw. per os und anschliessend zweimal im Abstand von 14 Tagen 5 mg / kg bzw. 10 mg / kg Kgw. verabreicht werden.

Bei dieser Arbeit wurde Levamisol (Citarin-L) in Form einer Lösung in den ersten 2 Wochen täglich 2,5 mg / kg Kgw. und anschliessend zweimal im Abstand von 14 Tagen 5 mg / kg Kgw. subkutan verabreicht. Nach therapeutischer Anwendung konnte gegen Mikrofilarien eine deutliche Wirksamkeit festgestellt werden. Aber es zeigte keinen deutlichen Effekt auf die adulte Würmer.

Wie sie von Arwell et al. (1) beschrieben wurde, wurde eine hundertprozentige Wirkung gegen Mikrofilarien bei dieser Behandlungsmethode nicht erreicht, da nach der Behandlung im peripheren Blut einige Mikrofilarien festgestellt wurden. Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen hiermit die mit Levamisol in früheren Untersuchungen erreichten Resultate. Bei einer erfolgreichen therapeutischen Behandlung ist die Verabreichungsform, Verabreichungszeit und Verabreichungsdosis von Medikamenten von grosser Bedeutung (5,6,19,24). In früheren Untersuchungen wurde Levamisol per os verabreicht (5,19,26), dagegen wurde es diesmal subkutan injiziert. Das könnte auf den Wirkungseffekt des Praeparates negativ gewirkt haben.

In der heutigen Zeit haben die Arsen-Verbindungen gute Wirkung gegen adulte Würmer. Bisher wurden verschiedene Arsen-Verbindungen von verschiedenen Forschern gegen adulte Würmer von *Dirofilaria immitis* geprüft. Aufgrund dieser Untersuchungen waren alle zu derselben Schlussfolgerung gekommen, dass die Arsen-Behandlung gegen adulte Parasiten von *Dirofilaria immitis* eine gute Wirksamkeit zeigte (3,5,13,17,18).

Ebenfalls ergaben die Arsen-Verbindungen unterschiedliche Resultate. Dieses hängt sowohl von der Verabreichungsform als auch von der Verabreichungsdosis von Medikamenten ab (12,17,18,26).

In der vorliegenden Arbeit wurde das einzige in der Türkei im Handel befindliche organische Arsen-Verbindungspräparat "Aricyl" angewandt. Dieses Praeparat wurde nach der von Henderson (16) empfohlenen Dosis verabreicht. Nach der Behandlung brachte "Aricyl" gegen adulte Würmer von *Dirofilaria immitis* und *Dirofilaria repens* keinen guten Erfolg. Das könnte auf eine unterschiedliche Arsen-Verbindung zurückzuführen sein.

Die Mikrofilarien von *Dirofilaria immitis* traten bei den bisherigen durchgeführten Untersuchungen am höchsten in der Abendzeit, am niedrigsten am Vormittag und während der Mittagszeit auf (15,20,25).

Bei dieser Arbeit konnte auch die Mikrofilarienzahl von *Dirofilaria immitis* am höchsten nachmittags, um 14.00 h, und am niedrigsten waehrend der Mittagszeit, um 12.00 h, festgestellt werden.

Taşan (25) berichtete, dass die Mikrofilarien von *Dirofilaria repens* in Elazig bei der Untersuchung von Hunden ein unterschiedliches Zeitergebnis hatte. Z.B.: am höchsten, um 6.00 h, 16.00 h und 24.00 h.

In dieser vorliegenden Arbeit wurden die Tiere auf Mikrofilarien von 8.00 bis 20.00 h (alle 2 Std.) untersucht und auf Mikrofilarien von *Dirofilaria repens* am höchsten abends, um 18.00 h, und am niedrigsten mittags, um 12.00 h, festgestellt. Die Schlussfolgerung dieses Untersuchungsergebnisses ist, dass die Aricylbehandlung keinen guten Erfolg zeigte. Dagegen hatte die Levamisolbehandlung gegen Mikrofilarien von *Dirofilaria immitis* und *Dirofilaria repens* eine gute Wirksamkeit. Eine hundertprozentige Wirkung wurde aber nicht erreicht, da einige Mikrofilarien im peripheren Blut nach der Behandlung nachweisbar waren.

Schriftumsverzeichnis

1. Arwell, R.B., Carlisle, C. and Robinson, S. (1979). *The effectiveness of Levamisole hydrochloride in the treatment of adult Dirofilaria immitis*. Aust. Vet. J., 55: 531-533.
2. Aubrey, J.N. and Copeman, D.B. (1972). *Canine dirofilariosis An evaluation of Bi-monthly Diethylcarbamazine therapy in prophylaxis*. Aust. Vet. J., 48: 310-312.
3. Bailey, M. and Robert, W. (1958). *A comparasion study of various Arsenical preparation as filaricides of Dirofilaria immitis*. J. Am. Vet. Med. Ass., 133: 52-55.
4. Blair, L.S., Malatesta, P.F. and Ewanciw, D.V. (1983). *Dose-response study of Ivermectin against Dirofilaria immitis microfilariae in dogs with naturally acquired infections*. J. Am. Vet. Res., 44: 475-477.
5. Boch, J. und Supperer, R. (1983). *Veterinärmedizinische Parasitologie*. 3. Aufl. Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg.
6. Bradley, R.E. (1977). *Levamisole resinate as a Dirofilaria immitis microfilaricide in dogs*. Vet. Bull., 47: 327.
7. Bradley, R.E. and Alford, B.T. (1978). *Efficacy of Levamisole resinate against Dirofilaria immitis in dogs*. Vet. Bull., 48: 254.
8. Campbell, W.C. (1982). *Efficacy of the Avermectins against filarial parasites: A short review*. Vet. Res. Comm., 5: 251-262.
9. Carlisle, C.H. and Atwell, R.B. (1984). *A survey of heartworm in dogs in Australia*. Aust. Vet. J., 61: 356-360.

10. Courtney, C.H. and Jackson, R.F. (1976). *Recurrence of microfilaride of Dirofilaria immitis after microfilaricidal therapy without an adulticide*. Vet. Bull., 46: 5849.
11. Doganay, A. (1983). *Ankara köpeklerinde görülen helmint türleri, bunların yayılışı ve halk sağlığı yönünden önemi*. A.Ü. Vet. Fak. Derg. 30(4): 550-561.
12. Drudge, J.H. (1952). *Arsenamide in the treatment of canine filariasis*. Am. J. Vet. Res., 8: 220-235.
13. Enzie, F.D., Colglazier, M.L. and Wilkens, E.H. (1957). *Newer treatments for helminthic infections*. Vet. Med., 52: 267-331, 387.
14. Gutierrez, Y. (1984). *Diagnostic features of zoonotic filariae in tissue sections*. Hum. Pathol., 15: 514-525.
15. Güralp, N. (1981). *Helmintoloji*. A.Ü. Vet. Fak. Yayın., No: 368 / 266.
16. Henderson, J.W. (1967). *Diagnosis, treatment and preventive therapy for heartworms*. J. Am. Vet. Med. Assoc., 151: 1737-1739.
17. Kume, S. (1957). *Chemotherapy of canine filariasis*. Am. J. Vet. Res., 18: 912-923.
18. Kume, S. and Ohishi, I. (1957). *Observations on the chemotherapy fo canine heartworm infection with arsenicals*. J. Am. Vet. Med. Assoc., 131: 476-480.
19. Lammler, G., Herzog, H. and Grüner, D. (1975). *Experimental chemotherapy of filariasis*. In: Marois, M., ed.: *Development of chemotherapeutic agents for parasitic diseases*. North-Holland Publishing Company, Amsterdam, pp. 157-175.
20. Levine, N.D. (1968). *Nematode parasites of domestic animals and of man*. Burgess Publishing Company. Minneoplois.
21. Panday, R.S., Lieuw A Joe, R.G.H.M., Moll, K.F.G. and Oemrawsingh, I. (1981). *Dirofilaria in dogs of Suriram*. Vet. Quarterly., 3: 25-30.
22. Rowley, J. (1981). *The prevalence of heartworm infection in three countries in North Carolina*. Canina Practice., 8: 48.
23. Roy-Smith, F. and Carlisle, C.H. (1968). *A filed study of chemical prophylaxis against the developing stages of Dirofilaria immitis in the dog*. Aust. Vet. J., 44: 508-509.
24. Swartz, E.O. (1985). *Öreating for microfilaremia caused (by heartworms)*. Vet. Med., 59.
25. Taşan, E. (1983). *Elaziğ ve yöresindeki köpeklerde filaria'ların yayılışı*. Doğa Bilim Derg. Veterinerlik ve Hayvancılık., 7: 63-70.
26. Wolf, E. (1976). *Zur chemoprophylaxe der filariose: Experimentelle Untersuchungen an der Litomosiodes carinii-Infektion der Mastomys natalensis*. Vet. Med. Diss., Gies-sen.