

Case Report:

Studi Kasus: Teknik Diagnosa dan Pengobatan Koinfeksi Dirofilariasis – Ehrlichiosis pada Seekor Anjing Lokal

Diagnosis and Therapy Technique for Dirofilariasis – Ehrlichiosis Coinfection in a Domestic Dog

Joan Elviyanti¹, Arief Purwo Mihardi^{2*}, Anita Esfandiari², Rizal Arifin Akbari³

¹Program Profesi Dokter Hewan, Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, IPB University, Bogor

²Divisi Penyakit Dalam, Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, IPB University, Bogor

³Dokter Hewan Praktisi, Rvet Pet Care, Bogor

*Corresponding author, Email: mihardi.ap@apps.ipb.ac.id

Naskah diterima: 28 Februari 2022, direvisi: 24 Maret 2023, disetujui: 5 Juni 2023

Abstract

Multiple pathogenic agents, such as dirofilariasis and ehrlichiosis coinfection in the dog, cause coinfection disease. This paper aims to elucidate the diagnosis and therapy technique of dirofilariasis and ehrlichiosis coinfection disease in a dog. The owner brought a 4-year-old female dog named Lua to Rvet Clinic Tajur Halang Bogor with complaints of always panting when doing activities and lying down. The dog was just adopted one month from the shelter with many ticks and mosquitoes in the cage. The dog was diagnosed with dirofilariasis and ehrlichiosis by physical examination and laboratory tests. The laboratory tests included radiography, hematology, blood smear, and antigen test by SNAP® 4Dx® Plus Test (IDEXX, US). The dog was given doxycycline 10 mg/kg BW BID orally for three weeks, vitamin B12 0.025mg/kg BW BID orally for three weeks, furosemide 2 mg/kg BW SID orally for one week, Coenzyme-Q10 SID orally for three weeks, and selamectine topical drop every month for three months. A blood smear on the 21st day after therapy did not show microfilariae in 20 hpf with three repetitions. It means the therapy combinations are used effectively to reduce microfilariae and maintain the clinical sign of a dog due to dirofilariasis accompanied by ehrlichiosis.

Keywords: coinfection; diagnosis technique; dirofilariasis; dog; ehrlichiosis

Abstrak

Agen-agen patogen, seperti koinfeksi dirofilariasis dan ehrlichiosis pada anjing, merupakan penyebab penyakit koinfeksi. Tujuan penelitian ini untuk menjelaskan teknik diagnosa dan pengobatan penyakit koinfeksi dirofilariasis dan erlichiosis pada anjing. Anjing betina berumur 4 tahun bernama Lua dibawa ke Klinik RVet Tajur Halang Bogor dengan keluhan sering *panting* saat melakukan aktivitas dan saat berbaring. Anjing baru diadopsi 1 bulan dari *shelter* dengan keadaan kandang banyak terdapat caplak dan nyamuk. Berdasarkan pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang anjing didiagnosa menderita dirofilariasis dan ehrlichiosis. Pemeriksaan penunjang yang dilakukan diantaranya radiografi, hematologi, ulas darah, dan tes antigen menggunakan SNAP® 4Dx® Plus Test (IDEXX, US). Anjing diterapi peroral menggunakan antibiotika *doxycycline* 10 mg/kgBB BID selama 3 minggu, vitamin B12 0.025mg/kgBB BID selama 3 minggu, furosemide 2 mg/kgBB SID selama 1 minggu, suplemen Coenzyme-Q10 SID selama 3 minggu, dan selamectin tetes topikal satu bulan sekali untuk tiga bulan pertama. Pada hari ke-21 pengobatan hasil ulas darah tidak menunjukkan adanya mikrofilaria dalam 20 bidang pandang dengan 3 kali pengulangan. Hal tersebut menunjukkan kombinasi terapi yang digunakan efektif untuk mengurangi jumlah mikrofilaria dan memperbaiki gejala klinis anjing yang mengalami dirofilariasis yang disertai dengan ehrlichiosis.

Kata kunci: anjing; dirofilariasis; erlichiosis; koinfeksi; teknik diagnosa

Pendahuluan

Anjing merupakan hewan kesayangan yang dapat menularkan beberapa penyakit zoonosis yang disebabkan oleh virus, bakteri, parasit, dan fungi kepada manusia (Chomel 2014). Hewan kesayangan seperti anjing dan kucing juga merupakan *host* dari berbagai ektoparasit dan endoparasit (Selzer dan Epe 2021). Tingkat kedekatan yang sangat tinggi dengan manusia memungkinkan penularan berbagai penyakit parasit yang dibawa oleh anjing kepada manusia. Salah satu penyakit parasitik yang berbahaya bagi anjing dan juga manusia adalah *Dirofilariasis* (Levine 1990).

Dirofilaria immitis merupakan nematoda filarial yang menyebabkan penyakit cacing jantung (*Canine Heartworm Disease*). Inang definitif dari parasit filarial adalah vertebrata (Noack et al. 2021). *D. immitis* adalah nematoda yang menginfeksi anjing dan mamalia lain, termasuk manusia (Bendas et al. 2022). Anjing merupakan inang definitif dari *D. immitis* sehingga reproduksi seksual terjadi di arteri pulmonari dan mikrofilaria dilepaskan ke sistem sirkulasi (McCall et al. 2008a, Bowman dan Atkins 2009, Selzer dan Epe 2021). Inang intermediet *D. immitis* adalah arthropoda seperti nyamuk (Noack et al. 2021).

Gejala awal penyakit *Dirofilariasis* adalah batuk ringan yang persisten, nafsu makan yang menurun, dan *exercise intolerant*. Lesio primer terjadi di arteri pulmonari dan parenkim paru-paru yang sebagian besar disebabkan oleh cacing dewasa intravaskular. Cacing dapat bermigrasi dan menetap di atrium kanan, ventrikel, dan kadang di vena cava yang dapat menyebabkan gagal jantung (Bowman dan Atkins 2009; Simón et al. 2012; Ames dan Atkins 2020). Cacing yang mati dapat menyebabkan kerusakan endotel pulmonari dan penyumbatan arteri yang akan menurunkan *cardiac output* (Noack et al. 2021).

Infeksi *D. immitis* pada anjing dapat didiagnosa klinis, parasitologis, serologis, dan dikonfirmasi dengan analisis molekuler. Gejala klinis yang muncul dapat berupa batuk yang persisten, dispnea, gangguan pada jantung, intoleransi terhadap aktivitas fisik, hemolisis intravascular, hemoptisis, asites, tromboemboli pulmonari, dan penurunan nafsu makan serta

berat badan (Anvari et al. 2020). *Modified Knott's test* merupakan metode parasitologis paling populer yang berbasis deteksi dan identifikasi mikrofilaria dari *Dirofilaria* spp. pada sampel darah (Panarese et al. 2020). Tes serologis seperti *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) dan *immunochromatographic test* (ICT) untuk deteksi antigen somatik dan cacing betina dewasa (Lee et al. 2011; Simón et al. 2012; Miterpáková et al. 2018). Tes antigen sangat spesifik untuk *D. immitis*. Namun, reaksi silang dapat terjadi dengan antigen nematoda lain seperti *D. repens*, *Angiostrongylus vasorum*, dan *Spirocerca lupi* (Panarese et al. 2020).

Penyakit lain yang dapat menyerang anjing adalah *Canine Monocytotropic Ehrlichiosis* (CME) yang disebabkan oleh *Ehrlichia canis* (*E. canis*) (Sainz et al. 2015). *Ehrlichia canis* merupakan bakteri gram negatif, intraselular obligat, dan pleomorfik dari genus *Ehrlichia* yang menginfeksi monosit, makrofag, dan limfosit (Mylonakis dan Theodorou 2017). Bakteri *E. canis* ditransmisikan secara transstadial dan intrastadial oleh *brown dog tick* (*Rhipicephalus sanguineus*) (Bremer et al. 2005). Penularan ehrlichiosis pada anjing terjadi melalui transmisi gigitan vektor caplak yang berpindah dari satu anjing ke anjing lainnya (Sainz et al. 2015).

Diagnosis *canine ehrlichiosis* berdasarkan anamnesis,gejalaklinis,pemeriksaanlaboratorium (ulas darah dan kultur in vitro), imunologis (antibodi), dan molekular (*polymerase chain reaction*). Metode serologis termasuk *indirect fluorescent antibody test* (IFAT), *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), dan *western blot assay* efektif untuk mendeteksi antibodi *E. canis*, namun teknik-teknik tersebut tidak dapat membedakan infeksi sekarang, infeksi lalu, dan infeksi awal (1-3 minggu setelah infeksi) (Parmar et al. 2013). Tes kit serologis seperti SNAP® 4Dx® Plus Test (IDEXX, US) juga dapat digunakan untuk mendiagnosis infeksi *canine ehrlichiosis* (Aysul et al. 2012). Koinfeksi antar parasit dan/atau filaria seperti *Ehrlichia canis* dan *Dirofilaria immitis* telah dilaporkan (Asawakarn et al. 2021). Hal ini dapat memengaruhi status kesehatan anjing yang terinfeksi, sehingga perlu adanya teknik diagnosa koinfeksi *dirofilariasis – ehrlichiosis* sebagai informasi dalam mendiagnosa dan

penanganan kasus koinfeksi akibat *dirofilariasis* dan *ehrlichiosis* pada anjing.

Materi dan Metode

Anjing bernama Lua, ras anjing domestik berjenis kelamin betina dengan umur \pm 4 tahun. Sebelum diadopsi, anjing Lua dipelihara di kandang *semi-indoor* dan diberi pakan makanan anjing kering. Setelah diadopsi, anjing Lua dipelihara di dalam rumah dan diberi makan pakan anjing kering dengan kualitas premium. Anjing Lua datang ke Klinik RVet Tajur Halang Bogor dengan keluhan sering *panting* saat melakukan aktivitas dan saat berbaring. Pemilik menerangkan bahwa anjing terlihat lebih cepat lelah saat beraktivitas. Nafsu makan dan minum pada anjing tersebut bagus dan anjing masih aktif. Pemilik anjing juga menjelaskan bahwa anjing baru diadopsi 1 bulan dari *shelter*. Informasi yang diperoleh, kondisi anjing-anjing yang berada di *shelter* terinfestasi caplak dan nyamuk di sekitar kandang. Anjing juga jarang dikeluarkan dari kandang. Hasil pemeriksaan fisik pada anjing Lua menunjukkan hasil bobot badan 10 kg, suhu tubuh 38.7°C, frekuensi jantung 132 kali/menit, dan frekuensi napas 56 kali/menit. Napas terlihat agak sesak disertai *panting*.

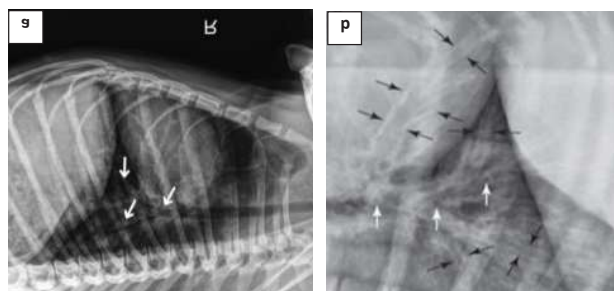
Anjing dilakukan pemeriksaan radiografi pada regio thoraks dan abdomen dengan posisi *lebah lateral* untuk melihat kondisi jantung dan paru-paru. Selain itu anjing juga dilakukan pemeriksaan hematologi rutin, ulas darah tipis, dan tes kit antigen-antibodi. Pemeriksaan hematologi rutin dilakukan dengan menggunakan *hematology analyzer*. Preparat ulas darah tipis diwarnai menggunakan Giemsa 20% selama 30-60 menit dan diamati di bawah mikroskop dengan perbesaran 1000x. Tes kit yang digunakan dalam pemeriksaan penunjang kasus tersebut menggunakan menggunakan SNAP® 4Dx® Plus Test (IDEXX, US). Tes kit tersebut merupakan diagnostik *in vitro* untuk mendeteksi antigen *Dirofilaria immitis*, antibodi *Anaplasma phagocytophilum* dan *Anaplasma platys*, antibodi *Borrelia burgdorferi*, antibodi *Ehrlichia canis*, dan *Ehrlichia ewingii*.

Setelah diperoleh hasil tes kit positif, anjing diberikan terapi baik secara peroral maupun topikal. Sediaan peroral yang diberikan

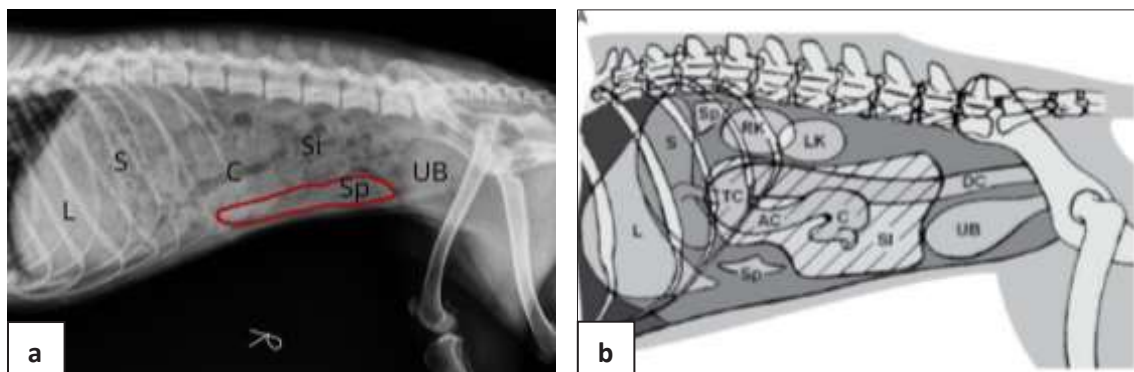
diantaranya *doxycycline* 10 mg/kgBB BID selama 3 minggu, vitamin B12 0.025 mg/kgBB BID selama 3 minggu, furosemide 2 mg/kgBB SID selama 1 minggu, dan suplemen Coenzyme-Q10 75 mg SID selama 3 minggu. Sediaan selamectin tetes juga diberikan secara topikal satu bulan sekali untuk tiga bulan pertama yang diteteskan pada bagian dorsal leher.

Hasil dan Pembahasan

Hasil pemeriksaan dengan radiografi pada regio thoraks (Gambar 1a) menunjukkan adanya pola bronkial pada paru-paru. Pola bronkial dapat ditemukan pada kondisi adanya infiltrasi sel radang maupun cairan pada dinding bronkus. Penyebab paling umum dari pola bronkial adalah inflamasi kronis, edema peribronkial, atelektasis, kolaps lobus, bronkhiektasis, fraktur tulang rusuk, bronkhitis kronik, dan mineralisasi bronkial. Ciri-ciri radiologis dari *bronchial pattern* adalah 'ring-like shadows' dan 'tram lines' (Spasov *et al.* 2018). Menurut Ames dan Atkins (2020), kematian mikrofilaria atau keberadaan cacing dewasa dapat menyebabkan inflamasi pada parenkim pulmonari (pneumonitis). Hasil radiografi pada regio abdomen (Gambar 2a) menunjukkan adanya pembesaran ukuran limpa (splenomegali) yang ditandai dengan marginasi limpa yang membulat dan posisi ekor limpa yang dekat dengan kandung kemih (Muhlbauer dan Kneller 2013). Menurut Parmar *et al.* (2013), salah satu gejala yang paling umum ditemukan pada infeksi *canine ehrlichiosis* adalah splenomegali.



Gambar 1. Hasil radiografi anjing Lua regio thoraks menunjukkan adanya *bronchial pattern*. Keterangan: 'ring-like shadows' (panah putih) (Sumber: Dokumentasi pribadi) (g) Anjing dengan *bronchial pattern*. Keterangan: 'ring-like shadows' (panah putih), 'tram lines' (panah hitam) (Spasov *et al.* 2018) (p).



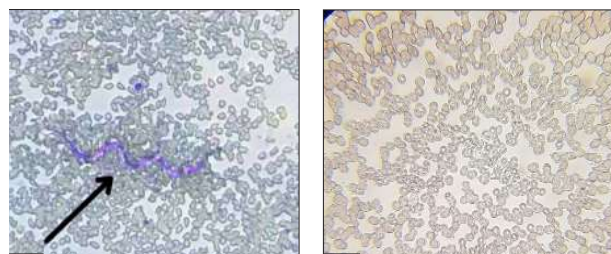
Gambar 2. Hasil radiografi anjing Lua regio abdomen menunjukkan adanya pembesaran ukuran limpa (splenomegali). Keterangan: liver (L), stomach (S), spleen (Sp), colon (C), small intestine (SI), urinary bladder (UB) (a) (sumber: dokumentasi pribadi); Gambar 2b. Radiografi abdominal viscera normal anjing (Owens dan Biery 1999). Keterangan: liver (L), stomach (S), spleen (Sp), right kidney (RK), left kidney (LK), colon (C), ascending colon (AC), transverse colon (TC), descending colon (DC), small intestine (SI), urinary bladder (UB).

Hasil pemeriksaan hematologi (Tabel 1) menunjukkan nilai eosinofil yang lebih tinggi dari rentang normal. Peningkatan eosinofil diketahui berhubungan dengan infeksi kronis dan pada kasus Dirofilariasis dapat diakibatkan dari reaksi pertahanan paru-paru terhadap adanya infeksi cacing (Bendas et al. 2022). Hasil studi Bendas et al. (2022), temuan hematologi yang paling umum pada kasus dirofilariasis adalah eosinofilia, diikuti dengan trombositopenia, dan neturofilia. Eosinofil diproduksi pada saat infeksi parasit dan pada saat terjadinya reaksi alergi. Pada saat reaksi alergi, sel mast dan basofil melepaskan faktor kemotaktik eosinofil sehingga eosinofil bermigrasi ke arah jaringan yang meradang (Lokapirnasari dan Yulianto 2014).

Tabel 1. Hasil pemeriksaan hematologi anjing Lua

Parameter	Hasil	Nilai Normal Anjing*	Satuan
WBC	7.03	6.0 – 17	10 ³ /μL
LYM	1.39	1.0 – 4.8	10 ³ /μL
MON	0.58	0.1 – 1.5	10 ³ /μL
NEU	4.47	2.8 -11.5	10 ³ /μL
EOS	0.59	0.10 – 0.12	10 ³ /μL
SAS	0.00	0 – 0.3	10 ³ /μL
RBC	6.49	5.8 – 8.5	10 ³ /μL
HGB	14.0	14 – 19.1	g/dl
HCT	40.39	37 – 59.3	%
MCV	62	60 – 77	fl
MCH	21.6	19. 26.2	pg
MCHC	34.7	33 - 36	g/dl

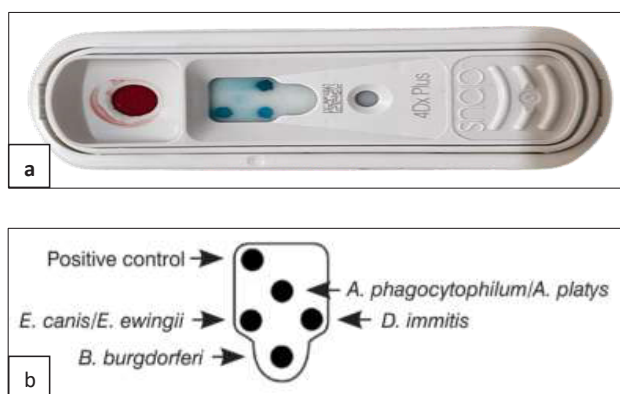
Hasil pemeriksaan ulas darah (Gambar 3a) menunjukkan adanya mikrofilaria yang diduga merupakan mikrofilaria *Dirofilaria immitis*. Untuk mengkonfirmasi spesies parasit pada hasil ulas darah tersebut, dilakukan tes antigen menggunakan SNAP® 4Dx® Plus Test (IDEXX, US). Hasil test-kit tersebut menunjukkan anjing Lua positif terhadap antigen *Dirofilaria immitis* dan antibodi *Ehrlichia canis/Ehrlichia ewingii* (Gambar 4a).



Gambar 3. Hasil ulas darah anjing Lua pra pengobatan menunjukkan adanya mikrofilaria (kiri). Hasil ulas darah anjing Lua pasca pengobatan tidak menunjukkan adanya mikrofilaria (kanan).

Setelah didiagnosis positif menderita dirofilariasis dan ehrlichiosis dengan SNAP® 4Dx® Plus Test (IDEXX, US), anjing Lua diterapi secara per-oral menggunakan antibiotika *doxycycline*, vitamin B12, furosemide dan suplemen Coenzyme-Q10. Selain itu selamectin tetes diberikan secara topikal. Selamectin merupakan salah satu obat golongan *macrocyclic lactone* (ML) (AHS 2020). Selamectin bekerja dengan meningkatkan permeabilitas klorida atau meningkatkan pelepasan *gamma amino butyric acid* (GABA) di saraf presinaptik artropoda yang

menyebabkan paralisis dan kematian parasit tersebut (Plumb 2018). Sediaan *macrocyclic lactone* akan meningkatkan efektivitasnya saat dikombinasikan dengan *doxycycline*, karena efektif mengeliminasi *Wolbachia*, bakteri endosymbion yang berada di dalam *D. immitis* (AHS 2020). Sejalan dengan pendapat Bowman dan Atkins (2009), penggunaan *doxycycline* dapat menghambat perkembangan *Wolbachia* dari stadium mikrofilaria di darah anjing menjadi larva infeksi.



Gambar 4. Hasil test-kit SNAP® 4Dx® Plus Test – IDEXX US anjing Lua menunjukkan hasil positif *Ehrlichia canis* dan *Dirofilaria immitis* (a) (sumber dokumentasi pribadi); Interpretasi hasil test-kit SNAP® 4Dx® Plus Test – IDEXX US (b) (Sumber: idexx.com).

Coenzyme-Q10 (Co-Q10) 75 mg diberikan sebagai suplementasi untuk jantung. Co-Q10 ditemukan di mitokondria pada hampir semua sel di tubuh, namun konsentrasi paling tinggi adalah pada mitokondria di jantung, hati, dan ginjal. Fungsi utamanya adalah dalam respirasi aerobik sel untuk membentuk adenosin trifosfat (ATP) untuk produksi energi (Oleck dan Ventura 2016). Co-A10 juga menstabilkan *calcium-dependent ion channels* di miokardium yang meningkatkan sintesis ATP (DiNicolantonio *et al.* 2015; Madmani *et al.* 2014). Co-Q10 memiliki efek antioksidan dan memiliki efek yang menguntungkan untuk pasien dengan gangguan jantung (Oleck dan Ventura 2016).

Canine Monocytotropic Ehrlichiosis dapat dilakukan terapi menggunakan antibiotik golongan tetrasiklin (Sainz *et al.* 2015). Menurut Mylokani *et al.* (2019), *doxycycline* merupakan antibiotika yang sangat efektif melawan spesies *Ehrlichia* monositotropik. *Doxycycline* juga dapat digunakan untuk terapi

Anaplasma phagocytophilum, *Anaplasma platys*, serta *Borrelia burgdorferi* (Sainz *et al.* 2015; Littman *et al.* 2018). Vitamin B12 diberikan untuk pembentukan sel darah. Hal ini dikarenakan pada CME sering mengalami diatesis. Menurut Mylokani *et al.* (2019), perdarahan diatesis dapat terjadi pada CME baik fase akut maupun kronis yang ditandai dengan *petechiae* dan ekimosis kutaneus dan mukosal, epistaksis, hematuria, melena, dan perdarahan yang lama dari lokasi injeksi pada vena. Furosemide digunakan sebagai diuretik untuk pengobatan edema pulmonum. Furosemide bekerja dalam mengurangi absorpsi elektrolit di bagian *ascenden* dari lengkung Henle, mengurangi reabsorpsi natrium dan klorida serta meningkatkan ekskresi kalium di tubulus distal ginjal, dan secara langsung mempengaruhi transport elektrolit di tubulus proksimal. Furosemid juga menyebabkan venodilatasi ginjal dan meningkatkan *glomerular filtration rate* (GFR) untuk sementara (Plumb 2011).

Pada hari ke-21 pengobatan dilakukan pemeriksaan klinis dan pemeriksaan ulas darah kembali. Hasil pemeriksaan fisik pada anjing Lua menunjukkan hasil bobot badan 10 kg, suhu tubuh 38.6°C, frekuensi jantung 88 kali/menit, frekuensi napas 36 kali/menit serta tidak ada sesak dan *panting* jarang ditemui. Hasil ulas darah tidak menunjukkan adanya mikrofilaria dalam 20 lapang pandang dengan 3 kali pengulangan. Hal tersebut menunjukkan kombinasi terapi yang digunakan efektif untuk mengurangi jumlah mikrofilaria dan memperbaiki gejala klinis anjing. Sesuai dengan penelitian McCall *et al.* (2008b) bahwa kombinasi *doxycycline* dan obat golongan *macrocyclic lactone* lebih efektif menghilangkan mikrofilaria pada anjing yang terinfeksi dibandingkan terapi dengan *doxycycline* atau *macrocyclic lactone* saja.

Kesimpulan

Penentuan diagnosis kejadian Dirofilariasis dan Erlichiosis dapat dilakukan melalui pemeriksaan fisik dan penunjang seperti radiografi, hematologi, ulas darah serta menggunakan tes kit. Terapi yang dapat diberikan pada kasus dirofilariasis dan erlichiosis dengan kombinasi doksisisiklin, selamectin dan terapi suportif lain seperti suplemen Co-Q10 dan furosemide.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada segenap dokter hewan dan staf RvetPet Care yang sudah memberikan banyak pengalaman lapang dan ilmu terkait kasus pada hewan kecil.

Daftar Pustaka

- American Heartworm Society. (2020). Current canine guidelines for the prevention, diagnosis, and management of heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection in dogs. American Heartworm Society accessed February 4th, 2022. https://d3ft8sckhnmqim2.cloudfront.net/images/pdf/2020_AHS_Canine_Guidelines_Summary_11_12.pdf?1605556516
- Ames MK dan Atkins CE. (2020). Treatment of dogs with severe heartworm disease. *Veterinary Parasitology*. 283:109131.
- Anvari D, Narouei E, Daryani A, Sarvi S, Moosazadeh M, Hezarjaribi HZ, Narouei MR, Gholami S. (2020). The global status of *Diraflaria immitis* in dogs: a systematic review and meta-analysis based on published articles. *Research in Veterinary Science*. 131: 104-116.
- Asawakarn S, Dhitavat S, Taweethavonsawat P. (2021). Evaluation of the hematological and serum protein profiles of blood parasite coinfection in naturally infected dogs. *The Thai Journal of Veterinary Medicine*. 51(4): 723-728.
- Aysul N, Ural K, Cetinkaya H, Kuşkuç M, Toros G, Eren H, Durum C. (2012). Doxycycline-chloroquine combination for the treatment of canine monocytic ehrlichiosis. *Acta Scientiae Veterinariae*. 40(2):1031-1037.
- Bendas AJT, Alberigi B, Galardo S, Labarthe N, Mendes-de-Almeida F. (2022). Clinical and blood count findings in dogs naturally infected with *Dirofilaria immitis*. *Brazilian Journal of Veterinary Medicine*. 44: e001922.
- Bowman DD dan Atkins CE. (2009). Heartworm biology, treatment, and control. *Veterinary Clinical North America: Small Animal Practice*. 39(6):1127-1158.
- Bremer WG, Schaefer JJ, Wagner ER, Ewing SA, Rikihisa Y, Needham GR, Jittapalapong S, Moore DL, Stich RW. (2005). Transstadial and intrastadial experimental transmission of *ehrlichia canis* by male *Rhipicephalus sanguineus*. *Veterinary Parasitology*. 131(1-2):95-105.
- Chomel BB. (2014). Emerging and re-emerging zoonoses of dogs and cats. *Animals*. 4(3):434-445.
- DiNicolantonio J, Bhutani J, McCarty M, O'Keefe J. (2015). Coenzyme Q10 for the treatment of heart failure: a review of the literature. *Open Heart*. 2(1):e000326-e000331.
- Lee ACY, Bowman DD, Lucio-Forster rA, Beall MJ, Liotta JL, Dillon R. (2011). Evaluation of a new in-clinic method for the detection of canine heartworm antigen. *Veterinary Parasitology*. 177(3-4):387-391.
- Levine ND. (1990). *Parasitologi Veteriner*. Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Littman MP, Gerber B, Goldstein RE, Labato MA, Lappin MR, Moore GE. (2018). ACVIM consensus update on Lyme borreliosis in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 32(3): 887-903.
- Lokapirnasari WP dan Yulianto AB. (2014). Gambaran sel eosinofil, monosit, dan basofil setelah pemberian *spirulina* pada ayam yang diinfeksi virus flu burung. *Jurnal Veteriner*. 15(4):499-505.
- Madmani ME, Solaiman AY, Agha KT, MadmaniY, Shahrour Y, Essali A, Kadro W. (2014). Coenzyme Q10 for heart failure. *Cochrane Database Systematic Review*. 6:CD008684.
- McCall JW, Genchi C, Kramer LH, Guerrero J, Venco L. (2008). Heartworm disease in animals and humans. *Advance in Parasitology*. 66(4):193-285.

- McCall JW, Genchi C, Guerrero J, Dzimiński MT, Supakordej P, Mansour AM, McCall SD, Sukorndej N, Grandi G, Carson B. (2008). Heartworm and *Wolbachia*: therapeutic implications. *Veterinary Parasitology*. 158(3):204-214.
- Miterpáková M, Valentová D, Čabanová V, Beresiková L. (2018). Heartworm on the rise – new insights into *Dirofilaria immitis* epidemiology. *Parasitology Research*. 117:2347-2350.
- Muhlbauer MC dan Kneller SK. (2013). *Radiography of the Dog and Cat: Guide to Making and Interpreting Radiographs*. John Wiley & Sons, Inc, Iowa.
- Mylonakis ME dan Theodorou KN. (2017). Canine monocytic ehrlichiosis: an update of diagnosis and treatment. *Acta Veterinaria*. 67(3): 299-317.
- Mylonakis ME, Harrus S, Breitschwerdt EB. (2019). An update on the treatment of canine monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*). *The Veterinary Journal*. 246: 45-53.
- Noack S, Harrington J, Carithers DS, Kaminsky R, Selzer PM. (2021). Heartworm disease – overview, intervention, and industry perspective. *International Journal for Parasitology: Drug and Drug Resistance*. 16:65-89.
- Oleck S dan Ventura HO. (2016). Coenzym Q10 and utility in heart failure: just another supplement? *Current Heart Failure Reports*. 130: 190-195.
- Owens JM dan Biery DN. (1999). *Radiographic Interpretation for Small Animal Clinician*. Williams and Wilkins, Baltimore.
- Panarese R, Iatta R, Mendoza-Roldan JA, Szlosek D, Braff J, Liu J, Beugnet F, Dantas-Torres F, Beall MJ, Otranto D. (2020). Comparison of diagnostic tools for the detection of *Dirofilaria immitis* infection in dogs. *Pathogens*. 9(6):499-505.
- Parmar C, Pednekar R, Jayraw A, Gatne M. (2013). Comparative diagnostic methods for canine ehrlichiosis. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*. 37:282-290.
- Plumb DC. (2018). *Plumb's Veterinary Drug Handbook 9th Edition*. PharmaVet Inc, Stockholm.
- Sainz A, Roura X, Miró G, Estrada-Peña A, Kohn B, Harrus S, Solano-Gallego L. (2015). Guideline for veterinary practitioners on canine ehrlichiosis and anaplasmosis in Europe. *Parasites & Vectors*. 8(75):1-20.
- Selzer PM dan Epe C. (2021). Antiparasitics in animal health: quo vadis? *Trends in Parasitology*. 37(1):77-89.
- Simón F, Siles-Lucas M, Morchón R, González-Miguel J, Mellado I, Carretón E, Montoya-Alonso JA. (2012). Human and animal *Dirofilariasis*: the emergence of a zoonotic mosaic. *Clinical Microbiology Review*. 25(3):507-544.
- Spasov K, Kunovska M, Dimov D. (2018). Lung patterns in the dog – normal and pathological. *Tradition and Modernity in Veterinary Medicine*. 3(14):7-14.
- Vaden SL, Knoll JS, Smith FWK, Tilley LP. (2009). *Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult: Laboratory Test and Diagnostic Procedures: Canine and Feline*. Willey-Blackwell, Singapura.