

**UNIVERZITET U BEOGRADU
FAKULTET VETERINARSKE MEDICINE**

Slavica S. Živković

**ISPITIVANJE BIODIVERZITETA
ENDOPARAZITA I EFIKASNOSTI
LOKALNE PRIMENE IVERMEKTINA U
KONTROLI PARAZITOZA KOD
DOMAĆIH BRDSKIH KONJA**

Doktorska disertacija

Beograd, 2022

**UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF VETERINARY MEDICINE**

Slavica S. Živković

**EXAMINATION OF BIODIVERSITY OF
ENDOPARAZITES AND EFFICIENCY OF
TOPICAL APPLICATION OF
IVERMECTIN IN CONTROL OF
PARASITOSIS IN DOMESTIC
MOUNTAIN HORSES**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2022

MENTOR

Dr Dragiša Trailović, redovni profesor

Fakultet veterinarske medicine, Univerzitet u Beogradu
Katedra za bolesti kopitara, mesojeda, živine i divljači

ČLANOVI KOMISIJE

Dr Dragiša Trailović, redovni profesor

Fakultet veterinarske medicine, Univerzitet u Beogradu
Katedra za bolesti kopitara, mesojeda, živine i divljači

Dr Vitomir Ćupić, redovni profesor

Fakultet veterinarske medicine, Univerzitet u Beogradu
Katedra za farmakologiju i toksikologiju

Dr Mirjana Milovanović, vanredni profesor

Fakultet veterinarske medicine, Univerzitet u Beogradu
Katedra za farmakologiju i toksikologiju

Dr Ivan Pavlović, naučni savetnik

Naučni institut za veterinarstvo Srbije, Beograd

Datum odbrane doktorske disertacije

.....

ZAHVALNICA

Ovom prilikom želim da se zahvalim svim ljudima koji su mi pomogli u izradi ove doktorske disertacije.

Mnogo hvala mom mentoru i dragom profesoru Trailoviću na svemu što me je naučio, kao i na izuzetnoj pomoći koja je doprinela kvalitetu, ali i celokupnom izgledu doktorske disertacije.

Specijalnu zahvalnost dugujem dr Ivanu Pavloviću, naučnom savetniku iz Naučnog instituta za veterinarstvo Srbije, na velikoj pomoći i konstruktivnim savetima prilikom izrade ove doktorske disertacije.

Hvala članovima komisije na korektnom i profesionalnom odnosu, kao i na korisnim savetima.

Posebnu zahvalnost dugujem svojoj prijateljici i koleginici Bojani Mijatović na velikoj pomoći prilikom izvođenja eksperimentalnog dela doktorske disertacije.

Zahvaljujem se svojoj koleginici dr Jeleni Ćirić, višem naučnom saradniku iz Instituta za higijenu i tehnologiju mesa u Beogradu, na nesebičnoj pomoći tokom izrade ove doktorske disertacije.

Veliko hvala mojim ćerkama Neveni i Tijani i mom suprugu Radiši na podršci i strpljenju koje su uvek imali za mene!

Autor

ISPITIVANJE BIODIVERZITETA ENDOPARAZITA I EFIKASNOSTI LOKALNE PRIMENE IVERMEKTINA U KONTROLI PARAZITOZA KOD DOMAĆIH BRDSKIH KONJA

REZIME

Infekcije parazitima predstavljaju poseban problem kod konja. Uzrokuju ih protozoe, helminti i artropode. Kolika je prevalenca i kojih sve vrsta parazita trenutno ima kod konja u našoj zemlji, teško je reći s obzirom na to da se ovakva istraživanja vrše sporadično, pri čemu se mnogi konji preventivno tretiraju različitim antiparaziticima bez prethodne dijagnostike i kontrole uspešnosti preduzetog tretmana. Na osnovu povremenih ispitivanja može se, ipak, steći slika o najčešćim parazitskim infekcijama koje ugrožavaju ovu vrstu životinja. Tako se kod individualno držanih konja i konja u ergelama i konjičkim klubovima najčešće ističe značaj helmintoza, pre svega, strongilidoze i paraskarioze, dok su podaci o drugim vrstama parazita oskudni. Ovi konji su pri tome povremeno tretirani različitim antiparaziticima. Najmanje podataka se odnosi na konje koji se drže slobodno na pašnjacima, tim pre što su takvi konji retko tretirani protiv parazita. U Srbiji se na ovakav način drže domaći brdski konji.

Preliminarnim ispitivanjem biodiverziteta endoparazita obuhvaćeno je ukupno 124 domaćih brdskih konja na Staroj planini, pri čemu su u svim slučajevima potvrđene mešane infekcije sa najmanje dve vrste parazita, a najčešće sa tri vrste. Detaljnim ispitivanjem je obuhvaćeno 18 konja na tri odvojena lokaliteta, kod kojih je ustanovljeno prisustvo: *Trichostrongylus axei*, *Strongylus edentatus*, *Dictyocaulus arnfieldi* i *Parascaris equorum*. Sa najvećom prevalencijom registrovani su *Trichostrongylus axei* i *Dictyocaulus arnfieldi* – 83,33–100%, na sva tri lokaliteta nezavisno od uzrasta životinja. *Parascaris equorum* je bio uglavnom prisutan kod mlađih kategorija konja (prevalencija se kretala od 33,33% u zapaćima sa malim brojem ždrebadi, do 100% u zapaćima sa velikim brojem ždrebadi i omadi). *Strongylus edentatus* je bio zastupljen kod 66,67–83,33% konja na dva lokaliteta, s tim što na jednom lokalitetu nije bio identifikovan ni kod jedne životinje.

Intenzitet infekcije je bio srednji – najveći kod strongilidoze i paraskarioze, broj jaja *Trichostrongylus axei* i *Dictyocaulus arnfieldi* je bio desetostruko manji.

Svi opservirani konji su bili klinički zdravi, bez vidljivih simptoma bolesti, nezavisno od vrste identifikovanih parazita i intenziteta infekcije. Telesna kondicija je bila ujednaćena, nešto slabija telesna kondicija kod pojedinih životinja pripisivana je njihovoj starosti. U posmatranom periodu od 70 dana – pre i nakon aplikacije antihelmintika pritom nisu ustanovljene vidljive promene u ponašanju i/ili znaci bolesti. Tako, na primer, u navedenom periodu nisu registrovani slučajevi kolika ili dijareje kod konja – simptomi koji se najčešće dovode u vezu sa prisustvom navedenih parazita, niti respiratorni simptomi, koji su karakteristični za migraciju larvi *Parascaris equorum* ili za eventualno prisustvo *Dictyocaulus arnfieldi*. Hematološkim pregledom nisu utvrđena

klinički važna odstupanja. Broj eritrocita, koncentracije hemoglobina i hematokritska vrednost bili su na donjoj granici normalnih vrednosti za konje, premda u okvirima vrednosti za brdske konje koje su publikovali drugi autori. Jedino je kod grupe konja tretirane ivermektinom peroralno 30 dana nakon aplikacije leka zabeleženo statistički značajno povećanje broja eritrocita, koncentracije hemoglobina i hematokritske vrednosti, uz njihovo vraćanje u predašnje granice 70. dana. Biohemijskim pregledom krvnog seruma utvrđena je blaga hiperproteinemija na početku oglada, najverovatnije kao posledica dehidracije. Naime, u avgustu mesecu kada su započeta ispitivanja bila je suša, pri čemu je i trava bila polusuva – kasnije se ova vrednost vraća u okvire fizioloških vrednosti za zdrave konje. Povremene oscilacije u vrednostima ispitivanih hematoloških i biohemijskih parametara u navedenom periodu nisu statistički značajne niti se mogu dovesti u vezu sa prisustvom parazita ili efektima primenjenih sredstava protiv parazita.

Ivermektin se pokazao efikasnim protiv svih navedenih parazita, pri čemu je najbrži efekat, sudeći po dinamici eliminacije jaja parazita, zabeležen u suzbijanju stongilida (*Strongylus edentatus*), a nešto sporiji u suzbijanju *Parascaris equorum* i *Trichostrongylus axei*. Koprološkim pregledom je pri tome potvrđena eliminacija jaja *Strongylus edentatus* kod obe grupe tretiranih konja tokom prva 4 dana, a ostalih vrsta parazita do 10. dana nakon aplikacije ivermektina. Peroralni tretman ivermektinom doveo je do vidljivog izbacivanja parazita *Strongylus edentatus* i larvi *Gasterophilus* sp 24 sata nakon tretmana, dok je *pour-on* tretman ivermektinom doveo do vidljivog izbacivanja istih parazita 48 do 72 časa posle tretmana. Na lokalitetu gde su se nalazili konji tretirani *pour-on* ivermektinom, golim okom vidljivo izbacivanje parazita uočeno je i kod tretiranih i kod nekih od netreniranih konja, verovatno kao posledica uzajamnog češanja i grickanja, za razliku od lokaliteta gde su se nalazili konji peroralno tretirani ivermektinom, na kome su navedeni paraziti utvrđeni samo u fecesu tretiranih konja.

Najveća koncentracija aktivne supstance u krvi kod konja peroralno tretiranih ivermektinom utvrđena je 24 sata nakon aplikacije ($12,32 \pm 3,39$ ng/ml), uz postepeno smanjivanje sve do 30. dana, za razliku od konja tretiranih *pour-on* ivermektinom, kod kojih je najveća koncentracija aktivne supstance utvrđena 48 časova posle aplikacije ($2,93 \pm 0,13$ ng/ml), uz postepeno smanjivanje sve do 30. dana ($0,14 \pm 0,04$ ng/ml). Maksimalna koncentracija aktivne supstance kod konja tretiranih *pour-on* ivermektinom bila je četverostruko manja nego kod konja tretiranih peroralno ivermektinom. Ispitivanjem koncentracije ivermektina u fecesu, najveća koncentracija aktivne supstance je, takođe, utvrđena kod konja tretiranih peroralno ivermektinom, u poređenju sa konjima tretiranih *pour-on* ivermektinom. Kod konja tretiranih *pour-on* ivermektinom je pritom i na dlaci registrovano prisustvo ivermektina bez tendencije smanjivanja tokom četiri dana posmatranja.

Bez obzira na razlike u koncentraciji ivermektina u krvi i fecesu konja tretiranih peroralno i topikalno, kod obe grupe tretiranih konja su registrovani zadovoljavajući terapijski efekti, koji su potvrđeni potpunim prekidom eliminacije jaja parazita u posmatranom periodu od 70 dana. Jedino je kod konja peroralno tretiranih ivermektinom registrovano statistički značajno povećanje broja eritrocita, koncentracije hemoglobina i hematokrita, za razliku od netretiranih konja i konja tretiranih *pour-on* ivermektinom, kod kojih nisu registrovane značajne promene u krvnoj slici.

To bi moglo da posluži kao osnov za zaključak da je peroralni tretman u primenjenoj dozi efikasniji od *pour-on* tretmana i da bi povećanje doze *pour-on* ivermektina rezultiralo većim terapijskim koncentracijama leka u krvi i fecesu, a time i boljim terapijskim i kliničkim efektima.

Ključne reči: Domaći brdski konj, biodiverzitet endoparazita, ivermektin, *pour-on* aplikacija, peroralna aplikacija

Naučna oblast: Veterinarska medicina

Uža naučna oblast: Klinička parazitologija

UDK broj: 636.1.09:576.8

EXAMINATION OF BIODIVERSITY OF ENDOPARAZITES AND EFFICIENCY OF TOPICAL APPLICATION OF IVERMECTIN IN CONTROL OF PARASITOSIS IN DOMESTIC MOUNTAIN HORSES

SUMMARY

Parasite infections are a particular problem in horses. They are caused by protozoa, helminths and arthropods. It is difficult to say how prevalent and which types of parasites are currently present in horses in our country, considering that those studies are done sporadically, whereby many horses are preventively treated with various antiparasitics without prior diagnosis and control of the success of the treatment. On the basis of occasional examinations, one can still get a better understanding of the most common parasitic infections that endanger this type of animal. Thus, in individually kept horses and horses in stables and equestrian clubs, the importance of helminthiasis is most often emphasized, primarily strongilidosis and parascariosis, while data on other types of parasites are scarce. These horses were occasionally treated with various antiparasitics. Compared to other groups, the least amount of data refers to horses that are kept free on pastures, especially since such horses are rarely treated against parasites. In Serbia, domestic hilly horses are traditionally kept in this way.

A preliminary study of the biodiversity of endoparasites included a total of 124 domestic hilly horses on Stara Planina, with mixed infections confirmed in all cases, with at least two, and most often with three types of parasites. A detailed examination included 18 horses in three separate localities, in which the presence of *Trichostrongylus axei*, *Strongylus edentatus*, *Dictyocaulus arnfieldi* and *Parascaris equorum* was established. *Trichostrongylus axei* and *Dictyocaulus arnfieldi* were registered with the highest prevalence 83,33–100%, at all three localities, regardless of the age of the animals. *Parascaris equorum* was mainly present in younger categories of horses (prevalence ranged from 33,33%, in herds with a small number of foals, to 100% in herds with a large number of foals and omads). *Strongylus edentatus* was present in 66,67–83,33% of horses in two localities, but it was not identified in any animal in third locality.

The intensity of infection was medium – the highest in strongilidosis and parascariosis, the number of eggs of *Trychostrongylus axei* and *Dictyocaulus arnfieldi* was ten times lower.

All observed horses were clinically healthy, with no visible symptoms of the disease, regardless of the type of parasites identified and the intensity of the infection. Physical condition was uniform, somewhat weaker physical condition in some animals was attributed to their older age. In the observed period of 70 days – before and after the application of anthelmintics, no visible changes in behavior and/or signs of the disease were found. Thus, for example, no cases of colic or diarrhea were registered in horses during this period – symptoms most often associated with the presence of these

parasites, nor respiratory symptoms characteristic of the migration of *Parascaris equorum* larvae, or the possible presence of *Dictyocalus arnfieldi*. Haematological examination revealed no clinically important abnormalities. Erythrocyte count, hemoglobin concentration, and hematocrit were at the lower limit of normal values for horses, although within the range values for hilly horses published by other authors. Only in the group of horses treated with ivermectin orally, 30 days after drug administration, a statistically significant increase in the number of erythrocytes, hemoglobin concentration and hematocrit was recorded, with their return to the previous limits on day 70. A biochemical examination of the blood serum revealed mild hyperproteinemia at the beginning of the experiment, most likely as a consequence of dehydration. Namely, in the month of August, when the tests started, there was a drought, and the grass was also semi-dry – later, this value returns to the framework of physiological values for healthy horses. Occasional oscillations in the values of the examined hematological and biochemical parameters in the stated period are not statistically significant nor can they be related to the presence of parasites or the effects of applied antiparasitic agents.

Ivermectin has been shown to be effective against all these parasites, with the fastest effect, judging by the dynamics of parasite egg elimination, observed in the control of strongylids (*Strongylus edentatus*), and somewhat slower effect in the control of *Parascaris equorum* and *Trichostrongylus axei*. Coprological examination confirmed the elimination of *Strongylus edentatus* eggs in both groups of treated horses during the first 4 days, and the elimination of other parasite species up to 10 days after ivermectin application. Oral treatment with ivermectin resulted in visible excretion of the parasite *Strongylus edentatus* and larvae *Gasterophilus* sp 24 hours after treatment, while pour-on treatment with ivermectin resulted in visible excretion of the same parasites 48 to 72 hours after treatment. In the locality where the horses were treated with pour-on ivermectin, visible to the naked eye excretion of parasites was observed in the treated and in some of the untreated horses, probably as a result of mutual scratching and nibbling, as opposed to the locality where the horses were orally treated with ivermectin, where the mentioned parasites are found only in the feces of treated horses.

The highest concentration of the active substance in the blood of horses treated orally with ivermectin was found 24 hours after administration ($12,32 \pm 3,39$ ng/ml), with a gradual decrease until the 30th day, different to horses treated with pour-on ivermectin where the highest concentration of the active substance was determined 48 hours after application ($2,93 \pm 0,13$ ng/ml), with a gradual decrease until the 30th day ($0,14 \pm 0,04$ ng/ml). The maximum concentration of the active substance in horses treated with pour-on ivermectin was fourfold lower than in horses treated orally with ivermectin. Examining the concentration of ivermectin in the faeces, the highest concentration of the active substance was also found in horses treated orally with ivermectin, compared to horses treated with pour-on ivermectin. In horses treated with pour-on ivermectin, the presence of ivermectin was also registered on the hair during four days after application, without a tendency to decrease.

Regardless of the differences in the concentration of ivermectin in the blood and feces in horses treated orally and topically, satisfactory therapeutic effects were registered in horses of both groups, which were confirmed by complete cessation of elimination of parasite eggs in the observed period of 70 days. Only horses orally treated with ivermectin had a statistically significant increase in erythrocyte count, hemoglobin

concentration and hematocrit, unlike horses treated with pour-on ivermectin, in which no significant changes in blood counts were registered. This could serve as a basis for concluding that, at the applied dose, oral treatment is more effective than pour-on treatment and that increasing the dose of pour-on ivermectin would result in higher therapeutic concentrations of the drug in blood and feces, and thus in better therapeutic and clinical effects.

Key words: Domestic mountain horse, endoparasite biodiversity, ivermectin, pour-on application, oral application

Scientific field: Veterinary medicine

Field of academic expertise: Clinical parasitology

UDC: 636.1.09:576.8

SADRŽAJ:

1. UVOD.....	1
2. PREGLED LITERATURE	3
2.1. Domaći brdski konj – izgled i osobine	3
2.2. Endoparaziti konja	5
2.2.1. Najčešće protozoarne infekcije konja, biološki ciklus i patogeno delovanje	5
2.2.1.1. Krvne protozooze	5
2.2.1.2. Enteralne protozooze	6
2.2.2. Najčešće helmintoze konja, biološki ciklus i patogeno delovanje	7
2.2.2.1. Anoplocefalidoza	7
2.2.2.2. Strongilidoza	7
2.2.2.3. Trihostrongilidoza	9
2.2.2.4. Paraskarioza	10
2.2.2.5. Triodontoforoza	11
2.2.2.6. Oksiurioza	11
2.2.2.7. Diktiokauloza	11
2.2.2.8. Strongiloidoza	12
2.2.3. Gasterofiloza	13
2.3. Rasprostranjenost endoparazitoza kod konja u Srbiji	14
2.4. Odgovor organizma na prisustvo endoparazita	15
2.5. Suzbijanje endoparazita kod konja	18
3. CILJ I ZADACI RADA	25
4. MATERIJAL I METODE RADA.....	26
4.1. Plan ispitivanja	27
4.2. Postupak dehelmintizacije konja	27
4.3. Uzimanje uzoraka fecesa za parazitološka ispitivanja	29
4.4. Uzimanje uzoraka krvi za hematološka i biohemijska ispitivanja	29
4.5. Uzimanje uzoraka dlake za ispitivanje zaostalog ivermektina	30
4.6. Metode rada	30
4.6.1. Metode parazitološkog pregleda	30

4.6.2. Metode određivanja hematoloških i biohemijskih parametara krvi	32
4.6.3. Metode određivanja koncentracije ivermektina u krvi, fecesu i dlaci	32
4.7. Statistička analiza	34
5. REZULTATI ISPITIVANJA.....	35
5.1. Rezultati kliničkih ispitivanja pre tretmana ivermektinom	35
5.2. Rezultati parazitoloških ispitivanja pre tretmana ivermektinom	36
5.3. Rezultati hematoloških i biohemijskih ispitivanja krvi pre tretmana ivermektinom	39
5.4. Rezultati parazitoloških ispitivanja nakon tretmana ivermektinom	43
5.4.1. Eliminacija jaja parazita posle peroralnog tretmana ivermektinom	44
5.4.2. Eliminacija jaja parazita posle <i>pour-on</i> tretmana ivermektinom	46
5.4.3. Eliminacija jaja parazita kod kontrolne grupe konja	47
5.5. Rezultati hematoloških ispitivanja	52
5.6. Rezultati biohemijskih ispitivanja	66
5.7. Rezultati ispitivanja koncentracije ivermektina u krvi	75
5.8. Rezultati ispitivanja koncentracije ivermektina u fecesu	76
5.9. Rezultati ispitivanja koncentracije ivermektina u dlaci	77
5.10. Korelaciona zavisnost između koncentracije ivermektina u serumu i dinamike eliminacije odabranih jaja parazita	77
6. DISKUSIJA	79
7. ZAKLJUČCI	90
8. LITERATURA	92

1. UVOD

Parazitske infekcije predstavljaju značajan zdravstveni problem, kako kod domaćih tako i kod divljih životinja, dovodeći neretko i do njihovog uginuća. Poseban problem predstavljaju endoparaziti, čije je suzbijanje znatno teže, posebno kod divljih životinja i životinja koje se drže slobodno u prirodi. To se, u prvom redu, odnosi na endoparazite specifične za više vrsta životinja, zbog povećanog rizika od infekcije usled mešanja različitih vrsta i kontaminacije pašnjaka na kojima se napasaju različite vrste životinja. Kontrola parazita u takvim uslovima je složena i, po pravilu, zahteva istovremeno tretiranje više vrsta životinja i pašnjaka na kojima se ove vrste drže. Suzbijanje endoparazita u slobodnom sistemu držanja, koji isključuje mogućnost hvatanja životinja i konvencionalnog – individualnog tretmana, zbog toga se sve više ističe kao zaseban problem, naročito sa vraćanjem tradicionalnom načinu uzgoja autohtonih vrsta domaćih životinja na planinskim pašnjacima.

Infekcije parazitima predstavljaju poseban problem kod konja. Uzrokuju ih protozoe, helminti i artropode. Kolika je prevalenca i kojih sve vrsta parazita trenutno ima kod konja u našoj zemlji teško je reći, s obzirom na to da se ovakva istraživanja vrše sporadično, pri čemu se mnogi konji preventivno tretiraju različitim antiparaziticima bez prethodne dijagnostike i kontrole uspešnosti preduzetog tretmana. Na osnovu povremenih ispitivanja može se, ipak, steći slika o najčešćim parazitskim infekcijama koje ugrožavaju ovu vrstu životinja. Tako se kod individualno držanih konja i konja u ergelama i konjičkim klubovima najčešće ističe značaj helmintoza, pre svega, strongilidoze i paraskarioze, dok su podaci o drugim vrstama parazita oskudni. Ovi konji su pri tome povremeno tretirani različitim antiparaziticima. Najmanje podataka se odnosi na konje koji se drže slobodno na pašnjacima, tim pre što su takvi konji retko tretirani protiv parazita. U Srbiji se na ovakav način drže domaći brdski konji.

Domaći brdski konj je autohtona rasa konja koja je u prošlosti bila široko rasprostranjena u brdsko-planinskom delu Balkana. Korišćeni su za nošenje tereta na leđima i jahanje i uglavnom držani slobodno na pašnjacima. Mehanizacija i depopulacija seoskog područja dovela je do dramatičnog smanjenja broja ovih životinja, maltene do istrebljenja, zbog čega je sa pokretanjem kampanje za zaštitu ugroženih vrsta životinja među prvima stavljen na listu ugroženih kopitara. Zahvaljujući programu zaštite i očuvanja genetičkih resursa u stočarstvu, pre desetak godina započinje postepena obnova populacije ovih konja, pri čemu posebnu pažnju privlači populacija domaćih brdskih konja koji se drže na Staroj planini. Nekoliko krda ovih konja se preko cele godine drži slobodno na pašnjacima – među njima najveći broj nikada nije uhvaćen. To se, pre svega, odnosi na mlada grla, omad i godišnjake. Preliminarna istraživanja sprovedena na ovom području ukazala su na visok stepen infekcije različitim parazitima, ne samo strongilidama i askarididama. Kako ovi konji nisu prethodno tretirani protiv parazita ili su tretirana samo pojedina grla, navedeni podaci o prisustvu različitih vrsta parazita poslužili su kao motiv za detaljnija istraživanja, kako u cilju utvrđivanja biodiverziteta endoparazita, tako i u cilju iznalaženja najefikasnijeg načina kontrole parazita u navedenim uslovima držanja.

Suzbijanje parazitskih infekcija je složen problem koji podrazumeva sistematsko sprovođenje niza dijagnostičkih, terapijskih i preventivnih procedura, koje uključuju i mere za kontrolu vektora. U praksi se takve mere retko sprovode, tako da se kontrola parazitoza uglavnom

zasniva na povremenim koprološkim analizama i preventivnom tretmanu, uz korišćenje različitih antiparazitika. Jedan od najpoznatijih u poslednjih dvadesetak godina je ivermektin. Ovaj antiparazitik širokog spektra delovanja se kod većine životinjskih vrsta primenjuje parenteralno – pre svega supkutano. Kod konja, međutim, supkutanu aplikaciju prati niz komplikacija, pre svega, reakcija na mestu aplikacije, zbog čega se kod ove vrste primenjuje peroralno. I parenteralna i peroralna aplikacija zahtevaju hvatanje životinje i individualno doziranje, što kod životinja slobodno držanih na pašnjacima, koje nisu nikada hvatane, može biti problem.

Kod nekih vrsta sitnih životinja poslednjih godina se pojedini preparati na bazi ivermektina primenjuju topikalno, u tzv. *spot-on* varijanti, pri čemu su za goveda razvijeni i tzv. *pour-on* preparati, kojima se životinje mogu polivati bez hvatanja. Kod konja, nažalost, nema pouzdanih podataka o mogućnosti takvog tretmana. *Pour-on* tretman bi mogao biti pogodan za tretiranje konja slobodno držanih na pašnjacima. Ovi konji se i na paši i za vreme odmora najčešće sakupljaju u grupe, jedni uz druge, i u takvim slučajevima im se relativno lako može prići i mogu se polititi *pour-on* preparatom. Da li to može da bude rešenje za kontrolu parazita kod njih jeste pitanje na koje bi mogli da odgovore rezultati naših istraživanja.

2. PREGLED LITERATURE

2.1. Domaći brdski konj – izgled i osobine

Domaći brdski konj je autohtona rasa konja nastala na području Balkana, koja je u brdsko-planinskom području vekovima unazad obezbeđivala opstanak ljudi. Korišćen je za rad kao vučna i tovarna životinja, za jahanje, neretko za ishranu ljudi. Polovinom dvadesetog veka došlo je do ubrzanog smanjenja broja svih rasa i kategorija konja, pri čemu su primitivne rase dovedene skoro do istrebljenja. Među prvima su nestali brdski konji u planinskim područjima Balkana, da bi pre desetak godina, uz podršku fonda za zaštitu genetičkih resursa, započela obnova populacije ove rase, u prvom redu, na području Stare planine. Tako se danas na pašnjacima Stare planine može naći par stotina grla ove rase, koja se gaje na tradicionalan način, u poluslobodnom sistemu držanja. Samo mali broj grla se može uhvatiti. Najveći broj grla, posebno mlađih kategorija, sa nepoverenjem prilazi ljudima, zbog čega nisu do sada bili obuhvaćeni nikakvim dijagnostičkim i preventivnim zahvatima. Preliminarnim ispitivanjem je pri tome kod većine ustanovljen visok intenzitet infekcije različitim vrstama endoparazita i relativno loša telesna kondicija (Trailović i sar., 2011; Trailović i sar., 2012; Šuluburić i sar., 2012; Pavlović i sar., 2016; Tarić i sar., 2016).

Domaći brdski konji su u višim planinskim predelima Balkana gajeni bez uticaja drugih rasa, za razliku od nižih predela, gde su ukršteni sa drugim rasama konja, pre svega, sa punokrvnim arapskim konjima. Na osnovu kranimetrijskih parametara, više autora ističe difiletsko poreklo malih konja Zapadnog Balkana (Ogrizek, 2003; Melecki, 2003). Svi brdski konji sa teritorije bivše Jugoslavije se po ovim autorima opisuju kao potomci dva progenitora: tarpana (*Equus gmelini Antonius*) i prževalskog (*Equus Przewalskii*).

Istorijski podaci o poreklu i značaju konja na području Balkanskog poluostrva su neprecizni i umnogome kontroverzni. Prema arheološkim dokazima, krajem trećeg milenijuma pre nove ere na području Balkanskog poluostrva i u donjem toku Dunava konji su uveliko korišćeni kao domaće životinje. Zbog velike okretnosti i blage naravi, pri tome, konji sa ovog prostora su bili veoma cenjeni i van područja Balkana, uključujući Kapadokiju (Trailović, 2009).

Nešto više podataka potiče iz vremena seobe Slovena u petom veku, kada su slovenska plemena na ove prostore dovela konje azijskog porekla. U predelima koje su naselili zatekli su konje koje su svojevremeno doveli Iliri i Kelti, a nakon toga i Rimljani. Njihovim ukrštanjem su nastali praroditelji domaćeg brdskog konja, koji su osvežavani krvlju azijskih konja pri čestim upadima Huna, Avara i Mađara na novonaseljene teritorije (Stanišić i Šupica, 1987). Sa turskim osvajanjem naših krajeva došlo je do mešanja domaćih i arapskih konja. Zbog viševjekovnog uticaja arapskih pastuva, domaći konj je postao sličan arapskom, ali je zadržao osobine brdskih konja (Stanišić i Šupica, 1987).

U želji da se rasvetli uticaj različitih populacija na proces domestikacije i nastanak domaćeg brdskog konja, Trailović i sar. (2013) su otpočeli proučavanje biohemijskog polimorfizma ove nedovoljno opisane rase i utvrdili prisustvo intermedijarnog tipa albumina, koji je indikator uticaja diluvijalnog genoma na nastanak ove rase konja. Ovo baca sumnju na prethodno iznetu teoriju o difiletskom poreklu konja i vezu sa tarpanom i prževalskim. Prisustvo diluvijalno-specifičnog genetskog markera u populaciji domaćeg brdskog konja ukazuje na postojanje potrebe za detaljnijim evolutivno-genetičkim istraživanjima porekla

autohtonog brdskog konja, u cilju rasvetljavanja procesa domestikacije i mikroevolucije kopitara u Srbiji i na Balkanu (Trailović i sar., 2013).

Domaći brdski konj se svrstava u grupu ponija, pa se u literaturi može sresti i naziv domaći brdski poni. Po svojim karakteristikama sličan je konjima koji se gaje u Bosni i Hercegovini, Bugarskoj, Makedoniji, Crnoj Gori i Rumuniji. Razlike su male i uslovljene su razlikama u ishrani i držanju u odnosu na oblast koju nastanjuju. Telalbašić i Žiga (2003) opisuju izgled i osobine koje odgovaraju osobinama domaćeg brdskog konja u Bosni. Ovi autori, pri tome, govore o različitim varijetetima brdskih konja, koje opisuju pod nazivima domaći brdski konj, bosanski brdski konj, koji se javlja i pod nazivom „bosanski poni“, bosansko-hercegovački brdski konj ili balkanski konj.

Bosanski brdski konj je najdetaljnije opisana varijanta brdskih konja na području Balkana. Pod uticajem ekoloških faktora u različitim područjima Bosne i Hercegovine, stvarani su lokalni tipovi, koji se međusobno razlikuju po izgledu i veličini. Na osnovu mišljenja većine autora, postoje dva soja bosansko-hercegovačkog brdskog konja, a to su: glasinački i podveleški. Glasinački soj formiran je u selu Glasinac, kod Sokoca, u Romaniji, gde je teren ravniji i bogatiji pašnjacima, pa su ovi konji krupniji i veće telesne mase. Podveleški soj je manji, koščatiji, proizvod je kršovitog i oskudnog pašnog terena u Podveležju. Za razliku od glasinačkog soja, podvelški ima manji udeo krvi arapskog punokrvnjaka (Katica i sar., 2010).

Monitoring različitih geografski razdvojenih krda domaćeg brdskog konja u Srbiji i Crnoj Gori ukazuje na eksterijernu varijabilnost i odličnu prilagođenost strmim terenima i pojedinim mikroklimatskim lokalitetima u planinskom području Srbije (Trailović, 2009). Eksterijer domaćeg brdskog konja karakteriše mala suva glava, dobro nasaden i dosta dug vrat, visok i dug greben, nešto duža leđa, zaobljene sapi, široke i duboke grudi, pravilno građene i jake prednje noge, manje više sabljaste, ali snažne zadnje noge. To je konj velike snage, snažne konstitucije i izdržljivosti, veoma dobro prilagođen klimatskim faktorima na području gde živi. Posebno je značajno što je skroman u smeštaju i ishrani, dobrog je zdravlja i dobroćudnog karaktera. Koristi se u zaprezi i kao tovarni konj, na samaru može nositi 100–120 kg, ima siguran korak, spretan je po najnepriступačnijim planinskim predelima, a pogodan je i za jahanje, čak i za teže jahače. U pogledu upotrebne vrednosti, mogao bi se nazvati i „univerzalnim“ konjem. Prosečna visina grebena ovog konja je 130–140 cm, obim grudi 135–162 cm i obim cevanice 16–18 cm. Telesna masa se kreće oko 300–400 kg. Najzastupljenija boja dlake je dorata, pa siva odnosno bela boja, vrana i alata. Ubraja se u kasnostasne rase, jer tek sa 5–6 godina završava svoj razvoj i dostiže maksimalnu težinu i visinu.

Domaći brdski konj je izuzetno otporan na bolesti i uz to trpeljiv, zbog čega se teško prepoznaju bolesne jedinke. Uprkos slabijoj kondiciji, u populaciji konja na Staroj planini tokom poslednjih desetak godina nisu registrovani slučajevi kolika. Isto tako, nije bilo infektivnih oboljenja niti klinički jasnih simptoma parazitskih infekcija, premda je registrovan veći broj grla sa blagom, supkliničkom anemijom i u slabijoj telesnoj kondiciji (Trailović i sar., 2019). Uprkos tome, koprološkim ispitivanjima je utvrđeno prisustvo više endoparazita, ne samo onih koje se smatraju uobičajenim za konje. U svakom uzorku je utvrđeno prisustvo više vrsta parazita, pri čemu su dominirali *Dictyocaulus arnfieldi* i *Trichostrongylus axei*, dok su strongilide bile na trećem mestu. Askaridide su bile prisutne kod mlađih kategorija (Živković i sar., 2017). U opserviranim zapatima samo su pojedini konji tretirani antiparaziticima, uglavnom ivermektinom (ne više od jednom godišnje), pri čemu više od polovine konja nikada nije dehelmintisano (Živković i sar., 2017). U pojedinim krdimama pri tome nije bilo nikakvih tretmana antiparaziticima u periodu od najmanje nekoliko godina (Trailović i sar., 2019).

2.2. Endoparaziti konja

Endoparazitske infekcije konja predstavljaju ozbiljan zdravstveni problem i uzrok značajnih ekonomskih šteta u konjarstvu. One se prvenstveno ogledaju u brojnim oboljenjima i gubicima koji se u početku ne mogu dovesti u neposrednu vezu sa parazitskim infekcijama, kao što je slabija konverzija hrane inficiranih životinja, zaostajanje u rastu, slabija kondicija, kao i smanjenje otpornosti prema uzročnicima zaraznih i drugih bolesti (Aleksić, 2012; Barbet, 2014; Pavlović i Rogožarski, 2017).

Ždrebac i mlađa grla su posebno osetljiva na parazitske infekcije. Svojim patogenim delovanjem paraziti digestivnog trakta štetno utiču na rast, razvoj, utrošak hrane i neretko uslovljavaju pojavu različitih razvojnih, degenerativnih i eksterijernih anomalija, koje značajno umanjuju upotrebnu vrednost konja, nanoseći tako dodatne štete konjarstvu. Paraziti, svojim načinom života i razmnožavanjem, oduzimaju mladom organizmu hranljive materije i esencijalne supstance, te ga time slabe i osiromašuju (Duncan, 1985; Aleksić, 2012; Pavlović i Rogožarski, 2017).

Prisustvo parazita u digestivnom traktu konja, nadalje, ometa normalno varenje i apsorpciju hranljivih materija, dovodi do lezija na sluznici creva, čime se otvaraju putevi za prodor različitih infektivnih agenasa u cirkulaciju. Pri tome ne treba zanemariti ni toksično dejstvo različitih materija na tkiva i organe u kojima ih paraziti izlučuju. Takođe, supstance oslobođene u organizmu konja posle raspadanja uginulih parazita, kao i raspadni proizvodi tkiva domaćina, nakon apsorpcije krvotokom se prenose po celom organizmu i toksično deluju na tkiva i organe prema kojima imaju afinitet. Prebolela životinja neće postići očekivane rezultate u rastu i razvoju eksterijera, koji je karakterističan za određenu rasu konja, bez obzira na svoj genetski potencijal (Pavlović i Rogožarski, 2017). Kod konja, inače, parazitiraju brojne vrste parazita iz rodova protozoa, helminata i artropoda, od kojih se većina sreće i kod konja u našoj zemlji i u našem okruženju (Pavlović i sar., 2014).

2.2.1. Najčešće protozoarne infekcije konja, biološki ciklus i patogeno delovanje

Veliki broj protozoa ugrožava zdravlje kopitara, premda nisu sve aktuelne na našim prostorima. Od posebnog značaja su babezioza (*Babesia caballi*), tajlerioza (*Theileria equi*), toksoplazmoza (*Toxoplasma gondi*), sarkocistioza (*Sarcocystis neurona*, *Sarcocystis fayeri*), kriptosporidioza (*Cryptosporidium* spp), durina (*Trypanosoma equiperdum*), ređe druge protozoe (*Trypanosoma evansi*, *Neospora caninum*, *Balamuthia mandrillaris*, *Giardia*, *Leishmania* itd.). Na ovim prostorima su trenutno aktuelne krvne protozoe: *Babesia caballi* i *Theileria equi*, ređe crevne (Walden i sar., 2014; Aleksić, 2012; Pavlović i Rogožarski, 2017; Trailović, 2019).

2.2.1.1. Krvne protozooze

Od protozoa kod konja se najčešće sreću uzročnici piroplazmoze, odnosno protozoe iz familije *Piroplasmidae*. Uzročnici piroplazmoze konja su *Theileria equi* i *Babesia caballi*. Prenose se putem inficiranih krpelja *Rhipicephalus bursa*, *Hyalomma* spp. i više vrsta *Dermacentor*. Mesto parazitiranja su eritrociti (Wise i sar., 2014).

Piroplazmoza se klinički može manifestovati u različitim oblicima. Prvi simptomi su anemija, ikterus, hemoglobinurija i povišena temperatura. Sledi cijanoza sluznica, ubrzan, slab puls, depresija, potkožni edemi na grudima, abdomenu i ekstremitetima. Neki konji pokazuju

znake gastrointestinalnih komplikacija, moguće kolike i proliv. Drugi manje uobičajeni simptomi ukazuju na znake sekundarne pneumonije, edem pluća, srčane aritmije, kataralni enteritis, laminitis i znake poremećaja centralnog nervnog sistema, bubrežne insuficijencije i nefropatije (Wise i sar., 2013).

Ukoliko dođe do uginuća patoanatomski nalaz je kaheksija, ikterus vidljivih sluzokoža, sva tkiva i organi su žuti, jetra i slezina su povećani, zaobljenih rubova, srce je povećano, muskulatura je bleđa, sa tačkastim krvarenjima na epi i endokardu, sluzokože želuca i creva hiperemične, pluća i limfni čvorovi edematozni. Mlađe kategorije životinja bolje podnose bolest i obole sa lakšim simptomima (Wise i sar., 2013).

Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike, hematoloških i biohemijskih analiza krvi (anemija, hiperbilirubinemija), dokazivanja uzročnika u razmazu krvi i PCR metodom.

Babezioza i tejlerioza su PCR metodom potvrđene kod većeg broja domaćih brdskih konja na Staroj planini, bez klinički manifestnih slučajeva i dokazivanja uzročnika u razmazima krvi, što ukazuje na endemično prisustvo ovih parazita na području Stare planine (Davitkov i sar., 2016; Davitkov Dajana i sar., 2017). Više autora, pri tome, nekoliko godina unazad ukazuje na subanemično stanje kod domaćih brdskih konja na Staroj planini: broj eritrocita, koncentracija hemoglobina i hematokrit se kod svih ispitanih konja nalaze na donjoj granici normalnih vrednosti za konje, kod nekih i ispod donje granice (Prokić i sar., 2012; Knežević i sar., 2013; Jurković i sar., 2013, Trailović i sar., 2019).

2.2.1.2. Enteralne protozoaze

Drugu veliku grupu protozoa čine protozoe koje nastanjuju digestivni trakt. To su protoze iz kola *Apicomplexa* i *Flagelata*. Ciste parazita sporulišu u spoljnoj sredini i postaju infektivne, a prenose se peroralno kontaminiranom hranom i vodom.

Iz kola *Apicomplexa* najčešće se sreću kokcidije iz rodova *Eimeria*, *Cryptosporidium* i *Toxoplasma*. Iz roda *Eimeria* prisutne su *E. solipedum*, *E. uniungulata* i *E. leuckarti*. Klinička slika se karakteriše enteritisom, praćenim dugotrajnim sluzavim, potom krvavim prolivom, opštom slabošću, gubitkom apetita i depresijom, dok životinje brzo mršave (Dubey i sar., 2018).

Iz roda *Cryptosporidium* prisutne su *Cryptosporidium parvum*, *Cryptosporidium hominis*, *Cryptosporidium muris*, *Cryptosporidium* sp. *horse genotype*, *Cryptosporidium tyzzeri* i *Cryptosporidium andersoni*. Prenose se peroralno oocistama, putem kontaminirane hrane i vode. Mesto parazitiranja je mikrovilusni epitel tankih creva i kolona. Klinička slika je prisutna samo kod mlađih životinja u vidu dijareje, gubitka apetita i iznurenosti, a moguća su i uginuća (Inácio i sar., 2013; De Souza i sar., 2009; Laatamna i sar., 2015).

Treća i najpatogenija kokcidija pripada rodu *Toxoplasma* – radi se o zoonotskom parazitu *Toxoplasma gondii*, koji za pravog domaćina ima mačke, dok se kao prelazni domaćini navode sisari, gmizavci i ptice, kod kojih izostaje enteralni ciklus razvoja. Po peroralnoj ili placentarnoj infekciji cirkulatornim putem tahizoiti se raznose po organizmu. Suština patogenog delovanja *T. gondii* leži u činjenici da je ona obligatno intracelularni parazit koji se razmnožava u ćelijama gotovo svih organa i tkiva. To za posledicu ima fokalna ili difuzna oštećenja na tim mestima, sa odgovarajućim poremećajima funkcije. Kod ždrebnih kobila se javljaju pobačaji, a infekcija se širi placentarno (Tassi, 2007; Pavlović i Ivanović, 2006).

Oboljenje konja uzrokuje i flagelata *Giardia intestinalis*, koja se javlja u vidu ciste jajastog oblika i vegetativnog oblika, koji je je krušolikog izgleda sa 8 bičića. Bolest se prenosi

cistama (otpornim oblicima uzročnika) koje se nalaze u izmetu životinja i čoveka, a infekcija nastaje zagađenom vodom ili hranom. Mesto parazitiranja je u sluzokoži tankog creva, žučnoj kesici i želucu. Nakon ulaska cisti u digestivni trakt oslobađaju se vegetativni oblici giardia, koji će se zadržavati na površini crevnih resica i razmnožiti se posle određenog vremena. Klinička slika nastaje uglavnom kod životinja s oslabljenim imunitetom. Glavni klinički znak je proliv, koji može da bude akutan ili hroničan, a može da se javlja povremeno ili da traje stalno, pri čemu ima karakterističan, neprijatan miris. Proliv je tipičnog svetlog izgleda i neugodnog mirisa (zbog prisutnosti velike količine nesvarene masti). Zbog učestalog proliva, životinje slabo jedu ili nemaju apetita, te mršave (Thompson i sar., 2008; De Souza i sar., 2018).

Za razliku od krvnih protozoa, u dostupnoj literaturi nema mnogo podataka o kliničkom značaju enteralnih protozoa kod konja na području Srbije.

2.2.2. Najčešće helmintoze konja, biološki ciklus i patogeno delovanje

Helmintofauna konja nije ni izbliza tako raznovrstna kao kod preživara, ali to ne umanjuje značaj prisutnih vrsta u patologiji kopitara. U Srbiji se kod konja sreću infekcije cestodama, od kojih dominira anoplocefalidoza, zatim i infekcije sa više vrsta nematoda.

2.2.2.1. Anoplocefalidoza

Anoplocefalidozu uzrokuju *Anoplocephala magna*, *Anoplocephala perfoliata* i *Anoplocephaloides mamillana* (sin. *Paranoplocephala mamillana*), koja je najmanja od njih (Nelson, 2020). U razvoju ovih pantljičara neophodni su prelazni domaćini – neparazitske grinje iz porodice *Oribatidae*, u kojima se za 3–5 meseci razvijaju cisticerkoidi. Infekcija nastaje u letnjim periodima, a najveći ekstenzitet dostiže u periodu septembar–decembar. Koprološke analize imaju ograničenu vrednost u detekciji pantljičara zbog niske koncentracije jaja u izmetu (Walden i sar., 2014).

Anoplocefale naseljavaju ileocekalni prolaz creva, gde su najčešće gusto zbijene. U slučaju jačih infekcija konja zapaža se edem i upala creva, ulceri hemoragičnog ruba koji su uzdignuti, pri čemu granulaciono tkivo na mestu gde se nalaze pantljičare može obrazovati masu veliku kao pesnica. Ovo tkivo često zatvara ileocekalni prolaz, sa posledičnim kolikama i perforacijom creva. U lakšim slučajevima infekcije dolazi do pojave proliva i mršavljenja, abdomen je povećan, povremeno se javljaju kolike. Jače infekcije se kod ždrebad mogu završiti letalno. Moguće su i nervne smetnje, u vidu slabosti zadnjih nogu ili potpune paralize (Gasser i sar., 2005; Slocombe, 2006; Traversa i sar., 2008).

Dijagnoza se može postaviti na osnovu simptoma bolesti, ukoliko su oni dovoljno izraženi, kao i na bazi nalaza velikog broja jaja ovog parazita u fecesu životinje prilikom koprološkog pregleda. Terapija se svodi na primenu niklozamida, febendazola, mebendazola, pirantel-pamoata i rezorantela (Aleksić, 2012).

2.2.2.2. Strongilidoza

Strongilidoza predstavlja helmitozu izazvanu parazitima iz podfamilija *Strongylinae* i *Trichonemina*, koje se često nazivaju i velike strongilide. Oboljenje izazivaju larvice u migraciji u raznim organima i adultni oblici, lokalizovani u cekumu i kolonu. Ovo je oboljenje prvenstveno mlađih konja, ali mogu oboleti i stariji, ukoliko se drže u uslovima

povoljnim za infekciju. Životinje se mogu inficirati kako na paši, tako i u vlažnim i nehygijskim stajama.

Prisustvo velikih strongilida predstavlja najveći problem kod konja u Srbiji (Lalić, 1987; Patyrek, 1992; Jasavić, 2004). *Strongylus vulgaris*, *Strongylus edentatus* i *Strongylus equinus* mogu se ustanoviti kod skoro svih životinja, naročito u uslovima neredovne dehelmintizacije, pri čemu se larve *Strongylus vulgaris* dovode u vezu sa veoma teškim oboljenjem creva i kolikama (Matthee i sar., 2004; Kyvsgaard i sar., 2011; Pilo i sar., 2012; Walden i sar., 2014; Nilsen i sar., 2014; Pavlović i sar., 2014).

Od vrsta iz roda *Strongylus* dominiraju *Strongylus vulgaris* (ženka duga 20–25 mm, mužjak 14–16 mm), *Strongylus edentatus* (ženka duga 33–35 mm, mužjak 23–28 mm) i *Strongylus equinus* (ženka duga 35–50 mm, mužjak 26–35 mm). U rodu *Trichonema* ima preko 30 vrsta. Paraziti iz ovog roda su znatno manji, od 7–15 mm (Matthee i sar., 2004; Kyvsgaard i sar., 2011).

Jaja strongilida su ovalna, obavijena dvostrukom opnom sa 8 do 16 blastomera, dimenzija 70–90 x 35–40 µm. Po dospevanju u spoljašnju sredinu započinje egzogeni razvoj koji je sličan kod svih strongilida. Pod povoljnim uslovima (temperatura oko 26 °C) iz jaja izlaze larvice I stadijuma (L1), koje posle dva presvlačenja do L3 postaju infektivne. Infektivne larvice *Strongylus* vrsta obrazuju se za 6 do 8 dana, a *Trichonema* za 3 do 4 dana (Nielsen i sar., 2014). Konji se inficiraju unošenjem infektivnih larvica kontaminiranom hranom i vodom. Endogeni razvoj je pritom različit, u zavisnosti od vrste strongilida.

Strongylus vulgaris je nematoda čije larvice po infekciji prodiru u zid cekuma i kolona, gde ostaju oko nedelju dana, a zatim se probijaju u arteriole, venule i limfne sudove, duž kojih suprotno strujanju krvi migriraju ka većim arterijama, u prvom redu u *a. mesenterica cranialis* i njene ogranke, gde uzrokuju nastanak tromba i aneurizmi. Ovo može izazvati rupturu arterija i iskrvarenje. Odvojeni delovi tromba uzrokuju nastanak embolija, uz nastanak hemoragičnih i nekrotičnih infarkta. Začepljenje više arterija dovodi do multipnih infarkta i nekroze crevnog zida. Kao posledica tromboembolije javljaju se kolike, životinje su uznemirene, stenju, valjaju se, gledaju prema trbuhu. Simptomi se sporadično javljaju. Vremenom količni napadi postaju sve češći, jači i duži, peristaltika creva prestaje, razvija se meteorizam, sa povišenom temperaturom i tremorom. U pojedinim slučajevima se mogu javiti edemi na donjem delu abdomena i ekstremitetima. Posle 45–111 dana larve se vraćaju u zid debelog creva, praveći verminozne čvoriće, iz kojih nakon 3–4 nedelje izlaze u lumen creva i maturiraju. Ukupan razvoj traje 6–6,5 meseci (Nielsen i sar., 2014). Klinička slika koju izazivaju adulti u crevima slična je kod svih vrsta strongilida (Trailović, 2019).

Larvice *Strongylus edentatus* probijaju zid debelog creva, aktivno migriraju između listova mezenterijuma i dolaze do parijentalnog lista peritoneuma. Ovde nastaju hematomi i čvorići, gde se paraziti razvijaju. Glavne patološke promene su u subperitonealnom tkivu gde se razvijaju edematozni, prominentni čvorići, koje srećemo i ispod kapsule jetre i slezine. U abdominalnoj duplji se može naći serozno-krvava tečnost. U pojedinim slučajevima larvice mogu dospeti i do bubrega, slezine, testisa i drugih organa, gde izazivaju degenerativne promene. Na kraju razvoja larve se vraćaju u zid debelog creva, odakle posle mesec dana odlaze u lumen creva. Endogeni razvoj traje oko 6 meseci. Akutni oblik se javlja kod ždrebad i može se za par dana završiti letalno. Karakteristični simptomi su opšta toksemija, povišena temperatura, apatija, anoreksija, žutica i oligurija. Ždrebac ispoljava ataksiju, leđa su pogrbljena, disanje otežano. U hroničnom obliku ovi znaci su slabije izraženi (Petty i sar., 1992).

Larvice *Strongylus equinus* nakon infekcije probijaju sluznicu cekuma i kolona i ulaze u supserozu, gde stvaraju čvoriće. Nakon 10–12 dana odlaze u peritonealnu duplju, zatim u jetru, gde razaraju jetrin parenhim, dovodeći do hemoragičnih žarišta i difuznog hepatitisa. Nakon nekoliko meseci odlaze u pankreas, gde stvaraju mrke ciste pune nekrotične mase i larvi. Larvice dovode do jakih krvarenja, nekroze i gnojnih upala, nastanka pankreatitisa i uvećanja organa. Po izlasku iz pankreasa vraćaju se u debelo crevo, izazivajući patološke promene, kao i ostale strongilide (Pilo i sar., 1992).

Klinički simptomi nastali prisustvom odraslih oblika strongilida u crevima su većinom slični. Odrasli paraziti sve tri vrste pričvršćuju se za sluznicu creva, hraneći se krvlju i epitelom, što dovodi do hemoragičnih lezija i anemije. Na ovim mestima se stvaraju lezije koje konfluiraju i stvaraju ulkuse koji mogu postepeno da fibroziraju.

Dijagnoza crevne strongilidoze zasniva se na kliničkim znacima i koprološkom pregledu. Razlikovanje jaja raznih vrsta strongilida može biti teško na osnovu koprološkog pregleda, zbog morfološke sličnosti. Međutim, može se raditi koprokultura, čime dobijamo larve ovih parazita koje je znatno lakše razlikovati. Postavljanje dijagnoze kod patološkog stanja prouzrokovano migratornim oblicima ovih parazita je znatno teže, jer koprološki pregled nema većeg značaja, pa se uglavnom bazira na kliničkoj slici (Aleksić, 2012; Pavlović i Anđelić-Buzančić, 2010; Greiner, 2014).

Terapija se svodi na primenu benzimidazola, ivermekina, pirantela i febantela. Od benzimidazola može se koristiti fenbendazol u dozi od 5 mg/kg, oksfendazol u dozi od 10 mg/kg i oksibendazol u dozi od 10 mg/kg. Ivermektin se primenjuje u dozi od 0,2 mg/kg, a pirantel u dozi od 6,6 mg/kg (Aleksić, 2012; Trailović, 2019).

2.2.2.3. Trihostrongilidoza

Trihostrongilidozu konja izaziva nematoda *Trichostrongylus axei* – mali valjkasti crv koji se češće nalazi kod preživara. Prvenstveno predstavlja klinički problem kod konja pomešnih sa preživarima ili konja koji koriste pašnjake nakon preživara. Životni ciklus ovog parazita sličan je životnom ciklusu strongilida. Infektivne larve *Trichostrongylus axei* su prilično otporne na hladnoću i sušu, pri čemu mogu da opstanu na pašnjaku do 6 meseci. Životinje inficirane ovim nematodama često razvijaju prirodnu otpornost postepeno i mogu se oporaviti spontano. Takve otporne životinje ne ispoljavaju simptome bolesti ako se ponovo inficiraju, ali i dalje izmetom izlučuju jaja koja zagađuju okolinu i predstavljaju izvor infekcije. Konji na paši unose infektivne larve, koje se razvijaju u sluznici želuca i kriptama tankog creva, da bi kao odrasli oblici dospeli u lumen tankog creva. Prepatentni period traje oko tri nedelje. Ovi paraziti izazivaju hronični kataralni gastritis, što može dovesti do gubitka telesne mase. Lezije koje nastaju na mukozni želuca mogu biti prilično male i nejasno ograničene ili mogu konfluirati u veće erozije i ulceracije, koje su uočljive na žlezdanom delu želuca (Collobert-Laugier i sar., 2000). Odrasli paraziti žive u tankom crevu. Zbog malih dimenzija *Trichostrongylus axei* može da promakne pri direktnom, makroskopskom pregledu sadržaja i površine sluzokože želuca, zbog čega je potreban pregled uz pomoć lupe ili mikroskopa.

Jaja *Trichostrongylus axei* su ovalna, veličine 85–115 µm, izdužena i zatupljena na jednom ili na oba kraja. Na osnovu koprološkog pregleda prilično je teško dijagnostikovati prisustvo jaja *Trichostrongylus axei*, jer su veoma slična jajima strongilida. Za definitivnu dijagnozu koristi se identifikacija larvica (Collobert-Laugier i sar., 2000). Terapija je, inače, ista kao i kod strongilidoze. U profilaksi treba imati u vidu da preživari prisutni na pašnjaku mogu da budu značajan izvor infekcije konja.

2.2.2.4. Paraskarioza

Uzročnik paraskarioze je nematoda *Parascaris equorum*. Ovo oboljenje je veoma rasprostranjeno, kako kod mlađih, tako i kod starijih konja. Najčešće se inficiraju ždrebadi i omadi. Pored malnutricije i slabije kondicije, kod ždrebad inficirane ovim parazitom ponekad se javljaju po život opasna količna oboljenja. U akutnim slučajevima paraskarioze, naime, uz upalu creva, proliv, kašalj, anemiju i mršavljenja, može doći do začepljenja tankog creva, kolika i uginuća, najčešće u uzrastu od 2–3 meseca. Hronični oblik je češći i u ovoj fazi su simptomi blaži (Pereira i Vianna, 2006).

Infekcija je peroralna. Jaja eliminisana putem izmeta u spoljnoj sredini embrioniraju i postaju infektivna. Iz progutanih jaja u crevima domaćina se oslobađaju larvice, koje nakon hepatopulmonalne migracije dospevaju i sazrevaju u tankom crevu domaćina. Odrasli mužjaci su dužine 15–28 cm, širine do 3 mm; ženke su dužine do 45 cm i širine oko 10 mm. Migracija larvica *Parascaris equorum* počinje kroz mukozu creva do krvotoka. Preko portalnog krvotoka dospevaju do jetre u čijem se parenhimu presvlače. Nakon toga, krvotokom dospevaju do pluća, gde se presvlače u sledeći stadijum, a zatim migriraju kroz alveole preko disajnih puteva do ždrela. Odatle gutanjem dospevaju do tankog creva, gde se presvlače u adultni oblik. Potpuni razvoj parazita obavi se za 2,5 do 3 meseca, od čega u domaćinu 1,5 do 2 meseca. Odrasli oblici mogu živeti u crevima do 2 godine.

Larvice u migraciji mogu dovesti do pojave enteritisa, pneumonije, ređe hepatitisa. Kod infekcija visokog intenziteta može doći do začepljenja lumena ileuma parazitima, i to obično u vreme prve dehelmintizacije (Mueller i sar., 2008; Lem i sar., 2012; Lauš i sar., 2015). Ovo se najčešće zapaža u slučajevima kad se prva dehelmintizacija obavi kasnije, kada se u crevima nalaze odrasli – veliki paraziti. Kolike se mogu javiti i kod odraslih konja – *Parascaris equorum*, udružen sa migracijom larvi *Strongylus vulgaris* kroz mezenterične arterije, dovodi do tromboze, infarkta i nekroze creva, izazivajući kolike (Slocombe, 1985; Herd, 1986).

Odrasli paraziti stalnim iritiranjem sluznice tankog creva dovode do kataralnog zapaljenja, a na nekim mestima i do dubljih promena, pa čak i do probijanja zida creva, sa posledničnim krvarenjem i peritonitisom. Kod infekcije visokog stepena javlja se otežana pasaža u crevima, pa i potpuna opstrukcija creva, kada može doći do rupture crevnog zida. Ukoliko paraziti prodru u žučovod, može doći i do njegove delimične ili potpune opstrukcije. Toksično delovanje parazita se pripisuje njihovim metaboličkim produktima, koji lokalno deluju na sluznicu creva, a nakon apsorpcije – na hematopoezne organe i nervni sistem (Mueller i sar., 2008).

Klinički simptomi su najizraženiji kod ždrebad, dok kod odraslih konja infekcija uglavnom protiče u supkliničkom obliku. U početku bolesti javlja se kratkotrajan proliv, zatim kašalj i iscedak iz nosa, kratkotrajno povišenje temperature, a ponekad i nervni simptomi. Nakon desetak dana znaci bronhopneumonije nestaju (Herd, 1986).

Kada se odrasli paraziti nađu u tankom crevu, javljaju se hronični znaci poremećaja digestivnog trakta. Izmet je židak sa primesama sluzi, ponekad i uz pojavu opstipacije, količnih napada, meteorizma creva i sl. Appetit je očuvan, mada može biti umanjen, povećan ili izopačen. Temperatura je uglavnom u normalnim granicama, uz kratkotrajno povišenje do 39–39,5°C. Dlaka je nakostrešena, bez sjaja i gruba. Kod ždrebad se primećuje bledilo sluznica, slabije napredovanje ili mršavljenje uz povećanje obima trbuha – „pupavost“ (Kornaš i sar., 2006).

Dijagnoza paraskarioze postavlja se nalazom jaja *Parascaris equorum* u izmetu životinja, metodom flotacije. Jaja su krupna, okruglasta i pri mikroskopskom pregledu ne mogu da

promaknu. U fecesu ponekad mogu da se nađu i spontano izbačeni paraziti (Greiner, 2014). Terapija se svodi na primenu različitih antihelmintika, koji uspešno uništavaju askaridide kopitara. Tako se, pre svih, preporučuje pirantel-pamoat, piperazin, eventualno febantel, oksibendazol i fenbendazol, ređe ivermektin (Aleksić, 2012).

2.2.2.5. Triodontoforoza

Triodontophorus spp. su sivomrki paraziti. Kod konja se sreću *T. brevicaudia*, *T. tenuicolis* i *T. serratus*. Migracija larvica je slična kao kod strongilusa. U sluznicama kolona i cekuma nalaze se čvorići veličine graška, u kojima su uklupčane larve, koje potom ulaze u lumen creva. Ovde se hrane krvlju, epitelom i limfom, često menjajući mesta. Na mestu fiksacije parazita ostaju lezije, a često i nekrotične i gangrenozne promene (Duncan, 1985; Gürler i sar., 2010).

Dijagnoza se zasniva na dokazivanju jaja parazita i identifikaciji larvica. Terapija se svodi na primenu konvencionalnih antihelmintika, kao i kod strongilidoze. U prvom redu se koriste makrociklični laktoni, ivermektin ili moksidektin, zatim morantel, pirantel, benzimidazoli itd. (Bowman i sar., 2020).

2.2.2.6. Oksiurioza

Oksiurioza je parazitska bolest koja se javlja kod konja u nehygienjskim i vlažnim stajama, najčešće tokom zime. Uzročnik je *Oxiuris equi*, čiji mužjaci žive u cekumu i kolonu. Po oplodnji mužjaci uginu, a ženke migriraju u rektum, gde u naborima analne sluznice polažu jaja u žućkastoj sluzavoj masi koja se lepi i gomila u paraanalnoj regiji, oko baze repa. Veliki deo ove mase se osuši i otpadne, a deo se skida tokom češanja. Infekcija nastaje jajima parazita iz kojih se u digestivnom traktu oslobode larve, koje deo razvoja imaju u crevnom zidu, a zatim u lumenu creva. Larve parazita se hrane epitelom debelog creva i krvlju, dovodeći do inflamatornih promena. Adulti parazita se hrane crevnim sadržajem, a najznačajniji patogeni efekat imaju ženke koje polažu jaja u sluzavoj masi, koja izaziva svrab u predelu analne regije, što dovodi do dermatitisa u oblasti korena repa. Konji češu zadnji deo tela, usled čega se razbaruši dlaka koja se lomi, pa rep ogoli i izgleda kao pacovski rep. Koža u korenu repa je upaljena – crvena, uz širenje ekcematoznih promena između zadnjih nogu (Pavlović i Rogožarski, 2017).

Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike, a potvrđuje nalazom jaja parazita. Jaja se dokazuju tako što se naslage sastružu i pravi se nativni preparat, koji se posmatra pod mikroskopom. Postoji i brzi metod dokazivanja jaja oksiurisa pomoću lepljive celofanske trake, koja se prilepi na naslage i zatim se prenese na mikroskopsku pločicu. To je tzv. celofanski bris (Pavlović i Aleksić-Buzančić, 2010).

Terapija se svodi na primenu benzimidazolskih preparata (fenbendazol 5 mg/kg, oksfendazol 10 mg/kg i oksibendazol 10 mg/kg) i ivermektina 0,2 mg/kg. Profilaksa oksiurioze prvenstveno se zasniva na dobroj higijeni u staji (Aleksić, 2012).

2.2.2.7. Diktiokauloza

Od plućnih parazita kod konja parazitira *Dictyocaulus arnfieldi*. Prirodni domaćin i rezervoar *D. arnfieldi* su magarci i mule. Smatra se da je čak 68–80% magaraca inficirano ovim parazitom. U plućima ovih domaćina može se nakupiti prilično veliki broj parazita, po

pravilu bez kliničkih znakova bolesti. Iako se paraziti češće nalaze kod starijih konja, klinički značaj diktiokauloza prvenstveno ima kod mladih (Lyons i sar., 1985; Boyle i Houston, 2006).

Dictyocaulus arnfieldi parazitira u bronhijama i traheji. Mužjak ovog parazita je dužine 25–40 mm, a ženka 43–70 mm. Konji se inficiraju ingestijom larve drugog stepena (L₂), koje zatim probijaju zid digestivnog trakta i pomoću limfe dospevaju do pluća. Nakon 13 nedelja maturacije u perifernim bronhiolama, paraziti počinju da izbacuju jaja, koja mukocilijarnim transportom dospevaju do farinksa. Nakon toga, životinje ih progutaju, a zatim se fecesom izbacuju u spoljašnju sredinu, gde postaju infektivne u roku od 4 dana.

Kod najvećeg broja konja razvoj ovog parazita se zaustavlja na nivou larve petog stepena (L₅), koje najčešće nisu patogene. Ipak, *D. arnfieldi* je identifikovan kod nekih konja koji nisu bili u kontaktu sa magarcima ili mulama, pa se pretpostavlja da je infekcija moguća i direktnim kontaktom između konja (Clayton i sar., 1981).

Generalno, može se reći da kod konja ne dolazi do značajnijih oštećenja pluća, prvenstveno zato što su infekcije slabijeg intenziteta. Ipak, kod vrlo jakih infekcija ždrebadi mogu se razviti promene kao što su bronhijalni katar, lokalna eozinofilija i atrofija bronhijalne sluznice. U plućima se mogu razviti i diktiokaulozni bronhogeni čvorovi. Najkarakterističniji klinički simptom je kašalj. U početku je ređi i suv, a kasnije postaje sve jači i u vidu napada kašlja. Disanje je ubrzano, a telesna temperatura povišena. Jedinke slabije jedu i mršave, što u nekim slučajevima može dovesti do kaheksije i uginuća (Andersen i sar., 1981).

Sumnja na ovo oboljenje se može postaviti na osnovu anamneze, pre svega, kontakta sa magarcima i mulama, kao i na osnovu kliničke slike. Endoskopskim pregledom se može ustanoviti velika količina eksudata u većim vazdušnim putevima. Dijagnoza se može potvrditi vizuelizacijom parazita, identifikacijom jaja koprološkim pregledom ili pozitivnom reakcijom životinje na odgovarajuću terapiju. S obzirom na to da ovaj parazit retko dostiže polnu zrelost u konja, koprološki pregled je najčešće beskoristan. Ova metoda se više koristi kod magaraca i mula (Andersen i sar., 1981).

Terapija se svodi na primenu ivermektina 0,2 mg/kg i benzimidazola (fenbendazol 5 mg/kg, oksfendazol 10 mg/kg i oksibendazol 10 mg/kg). Prevencija se zasniva na odvojenom držanju magaraca i mula od konja, kao i izbegavanju pašnjaka na kojima se napasaju ove životinje (Andersen i sar., 1981; Trailović, 2019).

2.2.2.8. Strongiloidoza

Strongyloidosis je prvenstveno oboljenje mlađih konja u prvim mesecima života, većinom u farmskim uslovima držanja. *Strongyloides westeri* su sitni, kao konac tanki helminti, koji parazitiraju u tankom crevu, pretežno u duodenumu i početnom delu jejunuma. Njihova veličina varira od oko 2 do najviše 9 mm. U evolutivnom smislu, *Strongyloides spp.* predstavlja prelaz od neparazitskih ka parazitskim nematodama.

Rod *Strongyloides* karakteriše se naročitim razvojnim ciklusom, koji može da bude homogoničan ili heterogoničan. Homogonični ciklus se odvija u domaćinu, a oblici koji se javljaju u spoljnoj sredini jesu jaja i larve L₁, L₂ i L₃ razvojnog stadijuma. Populaciju parazita u domaćinima predstavljaju isključivo partenogenetske ženke. One su ili oviparne ili ovoviviparne. Njihova embrionirana jaja prirodnim putem dospevaju u spoljnu sredinu, gde se iz njih oslobode rabditiformne larve prvog stepena razvoja, koje posle dva presvlačenja postaju ili rabditiformne larve trećeg stepena ili filariformne larve istog stepena razvoja. Heterogonija je poseban vid razmnožavanja smenom generacija: postoje partenogenetske

ženke, ali pod određenim uslovima, iz njihovih larvi nastaju polno zreli mužjaci i ženke, koji žive slobodnim, neparazitskim životom. Oni kopulacijom daju potomstvo – takođe infektivne larve (Viney, 2006). Koji će se način razmnožavanja ostvariti prvenstveno zavisi od aktivnosti imunih mehanizama domaćina, kao i uslova koji vladaju u spoljnoj sredini. Kopulacijom ženki i mužjaka koji vode neparazitski način života nastaju, takođe, embrionirana jaja. Iz njih nastaju filariformne larve trećeg stadijuma, kojima se inficiraju odgovarajući domaćini.

Infekcija nastaje larvicama preko kože, placentarno i peroralno, a odrasli paraziti se nalaze u crevima konja. U slučaju perkutane infekcije larve putuju krvotokom i limfotokom do pluća, iskašljavanjem i gutanjem dospevaju u duodenum ili jejunum, gde postaju adulti za 6 dana. Kod starijih životinja larve dospevaju u supkutis, poprečno-prugastu muskulaturu, gde ostaju kao dormantne larve. Neposredno po rađanju, larve bivaju aktivirane i migriraju u glandulu mame, tako da se izlučuju kolostrumom i mlekom. Izlučivanje larvica mlekom traje oko 3 nedelje. Kod peroralnih infekcija (uključujući i laktogenu infekciju) larve se obično razvijaju do adulta u tankim crevima bez ekstraintestinalne (pulmonalne) migracije. Prepatentni period za konje iznosi 3 dana (Ludwig i sar., 1983). Postoji i mogućnost prenatalne infekcije transplacentarnim prodiranjem larvi u plod. Patogeneza i klinička slika oboljenja zavise od načina infekcije, intenziteta infekcije i starosti životinje. Infekcije visokog intenziteta karakterišu se krvavim dijarejama, kaheksijom, anemijom, dehidratacijom i iznenadnom smrtnošću. Migrirajuće larve ne izazivaju značajnije patogene efekte. Ukoliko dođe do prenatalne infekcije ploda velikim brojem larvi poreklom iz organizma gravidne kobile, nastaju masivne lezije tkiva (Lyons i Tolliver, 2015). Infekcija stimuliše stvaranje imuniteta, koji štiti od reinfekcija. Kobile mogu biti latentno inficirane dug vremenski period, prenoseći infekciju (Lyons i sar., 1977).

2.2.3. Gasterofiloz

Gasterofiloz ne spada u helmintoze, radi se o larvenim oblicima konjskih štrkljeva (artropode) koji parazitiraju u želucu konja. Pored promena na sluznici želuca, promene se mogu videti i na koži. Od svih razvojnih oblika gasterofilusa, jedino su larve obligatni paraziti, zbog čega i ove parazite možemo svrstati u endoparazite konja (Walden i sar., 2014).

Gasterofilozu konja izazivaju larve više vrsta konjskih štrkljeva: *Gasterophilus intestinalis*, *G. haemorrhoidalis*, *G. pecorum* i *G. nasalis*, od koji na našim prostorima *G. intestinalis* predstavlja najčešći nalaz u želucu inficiranih konja. Ženke ovog parazita polažu jaja u letu, tako da se ona lepe za dlaku konja. Polaganje jaja vrši se dok su konji na paši ili bilo gde vani, pošto odrasli oblici gasterofilusa ne ulaze u staje. U toku sledećih 4–6 dana iz jaja se razvijaju larve, koje svojim aktivnim kretanjem po koži izazivaju svrab. Konji ta mesta najčešće ližu ili grizu, ako mogu da ih dohvate ustima, i na taj način omogućavaju larvama da dospeju do usana ili jezika. Već u usnoj duplji larve gasterofilusa prodiru u laminu epitelijalis i kroz nju migriraju do ždrela, gde se fiksiraju usnim kukama i nastavljaju svoj razvoj. Nakon 3–4 nedelje iz ždrela dospevaju do želuca, tu se fiksiraju za sluznicu i ostaju do kraja svog boravka u domaćinu. Celokupan boravak u životinjama traje oko 10 meseci, nakon čega napuštaju želudac i fecesom se izbacuju u spoljašnju sredinu. U spoljašnjoj sredini iz larvi se za 1–2 dana razviju lutke, a iz lutki za 30–40 dana odrasli oblici parazita (Walden i sar., 2014).

Patogeno dejstvo parazita počinje onog trenutka kada larve dospeju u usnu duplju. Bušeći kanale u sluznici dovode do njenog oštećenja i inflamacije. Kao rezultat toga, javlja se otežano uzimanje i žvakanje hrane, a kasnije kada larve dospeju u ždrelo, i otežano gutanje.

U želucu larve se fiksiraju usnim kukicama za sluznicu, neretko u grozdovima. Kako se najčešće nalaze u većim grupama, po pravilu provociraju razvoj fokalnih oštećenja, koja zahvataju velike površine, sa posledičnim poremećajem sekrecije i varenja. Zbog permanentne iritacije često se zapažaju kolike – nemir, zagledanje na stomak, neretko pilorospazam i akutno proširenje želuca. Anemija je, takođe, jedan od mogućih simptoma. Klinička slika uglavnom podseća na gastritis (Walden i sar., 2014; Trailović, 2019).

Dijagnoza se uglavnom postavlja na osnovu nalaza larvi u izmetu, u vreme njihovog izbacivanja, ređe gastrokopijom ili na obdukciji. Uobičajeni koprološki pregledi su najčešće beskorisni. Terapija se zasniva na primeni ivermektina i drugih antiparazitika poput dihlorvosa, trihlorfona i kombinacija mebendazola sa trihlorfonom. Profilaksa podrazumeva redovno timarenje konja kako bi se sa dlake uklonila jaja. Poseban značaj ima kontrola insekata (Trailović, 2019).

2.3. Rasprostranjenost endoparazitoza kod konja u Srbiji

Istraživanja vezana za parazitske infekcije konja u Srbiji su malobrojna. Uglavnom su vršena ispitivanja parazitoza svinja, goveda, ovaca i živine. Zastupljenost različitih parazitoza u našoj zemlji zavisi od geografskog položaja i klimatskih uslova pojedinih područja, broja životinja, zoohigijenskih uslova držanja, higijenskog nivoa ishrane i napajanja, stručnog i kulturnog nivoa stočara. Kolika je prevalenca i kojih sve vrsta parazita trenutno ima kod konja u našoj zemlji, teško je reći s obzirom na to da se ovakva istraživanja vrši sporadično. Na osnovu njih se može, ipak, steći slika o najčešćim parazitskim infekcijama koje opterećuju naše konjarstvo.

Cvetković i sar. (1958) ispitivali su stanje parazitoza kod domaćih životinja bivšeg Bačkotopolskog sreza. Koprološkim pregledom 160 konja ustanovljena je visoka invadiranost na prvom mestu sa *Parascaris equorum* i *Strongylus* spp.

U svom magistarskom radu, Bošnjak (2009) je prikazao rezultate koji pokazuju da je najveći ekstenzitet i intenzitet infekcije sa askarididama ustanovljen kod ždrebad, dok je najveći intenzitet i ekstenzitet strongilida utvrđen kod odraslih konja.

U svom specijalističkom radu, Prekić (1975) je takođe ispitivao stanje helmintoza u digestivnom traktu konja. Ispitivanjem je obuhvaćeno 40 konja na ergeli PIK „Tamiš” (23 kobile, 3 pastuva i 14 ždrebad), koji su posmatrani u periodu od četiri meseca. Koprološkim pregledom je dijagnostikovano prisustvo *Parascaris equorum* u 82,16% slučajeva, dok je strongilidama bilo inficirano 96,65% konja. Samo kod jedne životinje nije ustanovljeno prisustvo parazita.

Ispitujući biološku raznovrsnost kod konja u brdsko-planinskom regionu Ivanjice, Vujić (1983) je utvrdio prisustvo parazita u digestivnom traktu kod svih ispitivanih konja. Koprološkim pregledom je ustanovljeno prisustvo najmanje jedne, a češće više vrsta parazita kod iste životinje. Najčešće su bile zastupljene *Strongylidae*, dok su ostale parazitske vrste bile znatno manje zastupljene.

Prisustvo parazita iz familije *Strongylidae* je u najvećem stepenu bilo ustanovljeno i na području Čantavira. Perović (1993) je ispitivala helmintoze digestivnog trakta kod 218 konja različite starosti i kategorija: 31 ždrebeta, 29 omadi, 47 konja od 2 do 6 godina, 46 konja od 6 do 10 godina i 46 starijih konja. Konji su uglavnom korišćeni za rad (62,39%), sportskih konja je bilo 18,35%, grla za priplod 2,75%, ostalo (16,51%) su bila ždrebadi i stari konji. Od svih ispitivanih konja prisustvo parazita je ustanovljeno kod 81% životinja. Strongilidoza je ustanovljena kod 72,02%, paraskarioza kod 25,69% i oksiuroza kod 11,01% životinja.

Pavlović i sar. (1995) ispitivali su helmintofaunu više životinjskih vrsta nastanjenih u zoološkom vrtu u Beogradu. Zebre, zebu, vatusi i antilope su imale zajednički dnevni ispust, a u stajama za noćenje su se nalazili zajedno sa konjima i ponijem, koji su imali poseban dnevni ispust. Iako su životinje pojedinačno pregledane, uzorci fecesa za koprološki pregled su uzimani iz staja za noćenje. Sve infekcije helmintima su bile u supkliničkom toku i uzrokovane sa više vrsta parazita. Posmatrajući uslove držanja i kohabitaciju pojedinih vrsta, došli su do zaključka da je parazitofauna slična kod taksonomski srodnih vrsta (kopitari i papkari). Naime, kod ispitivanih kopitara (11 konja, 4 zebre i 1 poni) ustanovljeni su *Trichostrongylus axei*, *Parascaris equorum*, *Oxiuris equi* i *Strongylus spp.* Kod kopitara je u sve tri populacije bio prisutan *Oxiuris equi*, manji stepen infekcije sa *Strongylus spp.* i *Trichostrongylus axei*, dok je kod svih zebri i samo 5 konja ustanovljen *Parascaris equorum*.

Ilić i Dimitrijević (2005) su ispitivale zastupljenost helmintoza kod goveda, ovaca, svinja i konja na različitim epidemiološkim područjima Republike Srbije u periodu od 5 godina. Koprološkim pregledom 68 konja u Braničevskom i 14 konja u Zlatiborskom okrugu, nematodoza je na teritoriji Braničevskog okruga dijagnostikovana kod 88,24% životinja, dok je na teritoriji Zlatiborskog okruga dijagnostikovana kod 66,66% životinja.

Tarić i sar. (2016) ispitivali su prevalenciju crevnih parazita kod domaćih brdskih konja na tri lokaliteta Stare planine i pritom utvrdili visoku invadiranost strongilidama, trihostrongilidama u askarididama. *Trychostrongylus axei* je bio prisutan kod svih konja na sva tri lokaliteta, *Dyctiocaulus arnfieldi* je bio prisutan kod svih konja na jednom lokalitetu, dok je na dva druga bio zastupljen kod 90% konja, *Parascaris equorum* je ustanovljen kod 50% konja na dva lokaliteta i kod kod 70% na jednom; *Anoplocephala magna* je utvrđena na dva lokaliteta – kod 50% konja na jednom i 20% na drugom lokalitetu, pri čemu je od strongilida utvrđeno prisustvo *Strongylus edentatus* na sva tri lokaliteta – kod 30%, 50% i 80% konja. Najveći broj jaja utvrđen je za *Parascaris equorum* (457 ± 110) i *Strongylus edentatus* ($587,5 \pm 79$).

Božić i saradnici su iste godine (2016) na Staroj planini ispitivali prevalenciju parazita kod balkalnskih magaraca i utvrdili prisustvo *Strongylus edentatus*, *Strongylus vulgaris*, *Triodontophorus tenuicollis*, *Dictyocaulus arnfieldi*, *Trichostrongylus axei*, *Parascaris equorum* i *Anoplocephala marginata*. Ispitivani konji na sva tri lokaliteta su boravili na pašnjacima, u neposrednom kontaktu sa preživarima – pre svega govedima (Tarić i sar., 2016). Iste godine, inače, ni jedno krdo ispitivanih konja nije bilo u neposrednom kontaktu sa magarcima, premda je više konja sa ispitivanih lokaliteta prethodnih godina boravilo na zajedničkim pašnjacima (Božić i sar., 2016; Tarić i sar., 2016).

2.4. Odgovor organizma na prisustvo endoparazita

U literaturi najviše podataka ima o efektima strongilida na organizam konja, pre svega, *Strongylus vulgaris*-a, kome se pridaje poseban značaj u etiologiji količnih oboljenja (Trailović, 2019). Tako, na primer, Sinjev (cit. Trailović, 2003) navodi podatak da su do uvođenja sistematske dehelmintizacije kod 95% obdukovanih konja utvrđene kompleksne promene u zidu creva i ograncima *a. mesenterialis cranialis* (tromboze i aneurizme), izazvane larvama *Strongylus vulgaris*. Ovakve promene se pri tome dovode u vezu sa ireverzibilnim oštećenjem receptornog aparata konja, abnormalnom reaktivnošću vegetativnog nervnog sistema i sklonošću ka spastičnim kolikama. Kod konja sa aneurizmama u ograncima *a. mesenterialis cranialis* su, nadalje, opisani različiti oblici hroničnog produktivnog zapaljenja u ganglijama (*ganglion coeliacum*) isto kao i u zidu creva (Trailović, 2003).

Marinković i sar. (2009) ispitivali su morfološke promene kranijalne mezenterijalne arterije 18 obdukovanih i zaklanih konja različite starosti oba pola (9 muških i 9 ženskih). Makroskopskim nalazom kranijalne mezenterijalne arterije svih ispitivanih konja bile su uvećane, zadebljale, tvrdo-elastične konzistencije i suženog lumena. Žive larve *Strongylus vulgaris* su uočene slobodno u lumenu ili vezane za intimu krvnog suda ili pak inkorporisane u trombnu masu u 37,5% slučajeva inficiranih konja. Autori su mikroskopskim pregledom uočili inflamatorne promene u intimi, mediji i adventiciji kranijalne mezenterijalne arterije. Inflamatorni infiltrat koji se sastojao od eozinofila, makrofaga, plazma ćelija, limfocita i višejedarnih džinovskih ćelija, nalazio se u blizini larve *Strongylus vulgaris*. Pored ovih promena, uočena su zadebljanja sa fibrozom intime, koju je karakterisala povećana proliferacija vezivno-tkivnih ćelija i vlakana, kao i glatko-mišićnih ćelija. Ovakav nalaz je bio prisutan kod 93,75% ispitivanih konja. Lezije krvnih sudova patohistološki su bile prisutne kod 81,25% ispitanih bolesnih životinja. Opisane morfološke promene su karakteristične za verminozni arteritis kranijalne mezenterijalne arterije. Često su opisivane i bile prisutne kod konja u našoj zemlji. Ove upalne promene imaju loš uticaj na opšte zdravstveno stanje zaraženih konja, a mogu dovesti do uginuća usled tromboembolijskih kolika.

Zanimljiva su i ispitivanja patomorfoloških promena uslovljenih drugim parazitima. Petty i sar. (1992) su, na primer, obdukovali 8 ponija starosti od oko 18 meseci, koji su bili eksperimentalno inficirani larvama *Strongylus equinus* i *Strongylus edentatus*. Sedam meseci nakon infekcije, naime, ogleđni konji su žrtvovani i podvrgnuti patoanatomskom pregledu. Karakteristične lezije su pri tome ustanovljene na omentumu, jetri, gušterači, ventralnom kolonu i cekumu, a povremeno i u plućima. Nađeno je dosta intraabdominalnih priraslica, kao i granulomatozni omentitis. Oštećenja pankreasa, koja su karakteristična kod infekcije parazitima *Strongylus equinus*, bila su izuzetno blaga i uglavnom su se manifestovala kao periduktularne infiltracije eozinofila. U vezivnom tkivu oko pankreasa nađeni su granulomi ispunjeni larvama. Pored toga, larve su nađene u slabinskim delovima peritoneuma, cekumu i bubrezima. Nalaz larvi je bio u niskom stepenu, ali sa većim udelom larvi *Strongylus edentatus* u odnosu na ukupan broj larvi unutar pojedinih jedinki.

Dobro su dokumentovane i promene izazvane drugim parazitima, u različitim organima, zavisno od puteva ulaska, migracije i lokalizacije odraslih parazita. Pored velikih strongilina, veliki broj publikacija se odnosi na prisustvo i migraciju malih strongilina (*Trichonema/Cyathostomum* spp), trihostrongilida (*Trichostrongylus axei*) i strongiloida (*Strongyloides westerii*), cestoda (*Anoplocephala magna*, *A. perfoliata*, *Paranoplocephala mamillana*), askaridida (*Parascaris equorum*), habronema (*Habronema muscae*, *H. microstoma*, *Draschia megastoma*), larvi konjskih štrkljeva (*Gasterophilus intestinalis*, *G. haemorrhoidalis*, *G. pecorum* i *G. nasalis* (syn *veterinus*), itd. (Slocombe, 1985; Murphy i Love, 1997; MacKay i Urquhart, 1979; Proudman i Trees, 1999; Corning S, 2009; Walden i sar., 2014; Bowman i sar., 2020).

Mnogi autori su ispitivali odgovor organizma na infekciju pojedinim endoparazitima i ustanovili više laboratorijskih markera infekcije koji dopunjuju napred navedene kliničke manifestacije. Tako su pored nespecifičnih promena uslovljenih fizičkim prisustvom parazita i oštećenjem tkiva parazita, kao što su poremećaji varenja i apsorpcije hranljivih materija sa sporijim napredovanjem i mršavljenjem, krvarenja i anemije, reaktivnih zapaljenja i sklonosti ka infekcijama (Pavlović i Rogožarski, 2017; Trailović, 2019), opisani i za parazite specifični odgovori imunskog sistema i drugi markeri poput eozinofilije.

U eksperimentu Bailey i sar. (1989) ispitivali su imunološke i hematološke odgovore kod ponija eksperimentalno inficiranih larvama *Strongylus vulgaris*. Od 9 konja, dva konja su

inokulisana sa 200 larvi i dva sa 700 larvi, dok su ostalih pet konja služili kao kontrola. Nakon 34 nedelje obe grupe konja reinokulisane su istim brojem larvi. Kod životinja kojima je inokulisan *Strongylus vulgaris* razvio se imunološki odgovor 1,5 do 3 nedelje posle inokulacije. Razvoj antigen-reaktivnih limfocita je bio praćen sekvencijalno bifaznom komplement-vezanim-antitela odgovorom, a zatim bifaznom eozinofilijom. Titar antitela na antigen *Strongylus vulgaris* bio je veći kod ponija inokulisanih sa 700 larvi, u poređenju sa onim kojima je inokulisano 200 larvi *Strongylus vulgaris*. Takođe, drugi pik titra antitela i apsolutnog broja eozinofila zapažan je ranije kod ponija inokulisanih sa 700 larvi, u poređenju sa ponijima inokulisanih sa 200 larvi, uz smanjenje pre ili oko 24. nedelje nakon inokulacije. Prepatenti period za *Strongylus vulgaris* traje 24 do 25 nedelja. Posle reinokulacije, pri tome, porast titra antitela nije detektovan.

U cilju utvrđivanja eventualnih hematoloških promena koje se odnose na infekciju crevnim parazitima konja, Reichmann i sar. (2001) ispitivali su 84 konja oba pola (42 muška i 42 ženska grla) starosti od 2 do 15 godina, kod kojih je dijagnostikovana strongilidoza. Koprološkim pregledom u jednom gramu izmeta detektovano je 350–6500 jaja strongilida, što ukazuje na značajan stepen infekcije. Hematološkim pregledom, autori su kod ovih konja konstatovali leukocitozu sa neutrofilijom, sa tendencijom smanjenja broja eritrocita ka nižim granicama normalnih vrednosti, pri čemu nisu uočili promene u broju eozinofila, što je delimično u suprotnosti sa očekivanom eozinofilijom, koja bi trebalo da se javi kod parazitskih infekcija konja.

Tačna uloga eozinofila nije do kraja rasvetljena – zna se da imaju ulogu u odbrani organizma, ali i u brojnim patofiziološkim procesima. Efekte prisustva *Strongylus vulgaris* na distribuciju ovih granulocita i njihovu akumulaciju u mukozi debelog creva konja ispitivali su Rotting i sar. (2008). Pretpostavljajući da je migracija eozinofila u mukozi creva povezana sa migracijom larvi parazita, oni su histološki ispitali uzorke mukoze kod konja eksperimentalno inficiranih strongilidama i konja koji su odgajani u okruženju bez parazita. Pri tome nisu utvrdili nikakvu razliku u broju i distribuciji eozinofila. Eksperimentalna infekcija parazitima *Strongylus vulgaris*, sa tretmanom antihelminticima ili bez njega, nije uticala na broj eozinofila, što znači da se migracija eozinofila u sluzokoži debelog creva javlja nezavisno od prisustva parazita.

Istraživanja na prisustvo *Strongylus vulgaris* Pilo i sar. (2012) obavili su kod 46 konja. Uzorci za hematološka i biohemijska ispitivanja uzimani su pre klanja, a za koprološka i patohistološka nakon toga. Konji poreklom sa Sardinije, sa lokalnih farmi, tretirani su anthelminticima širokog spektra najmanje 3 puta godišnje. Larve *Strongylus vulgaris* pronađene su u 39% ispitanih arterija, a njihova stopa detekcije u koprokulturi bila je 4,3%. Ispitivanja kranijalne mezenterijalne arterije su pokazala prisustvo lezija, usled dejstva parazita kod svih konja. Histološka ispitivanja su sprovedena kod 26 konja. Ukupno je detektovno 225 lezija, u rasponu od 1 do 13 po konju. Pronađene su u svim granama kranijalne mezenterijalne arterije. Histopatološke promene pogođenih arterija su klasifikovane u 3 kategorije inflamacije: (1) akutni tok okarakterisan prisustvom neutrofila i eozinofila; (2) hronični aktivni tok sa limfo-plazmacelularnom infiltracijom i obilnim prisustvom eozinofila i (3) hronični, sa limfo-plazmacelularnim infiltratom i odsustvom eozinofila. Akutnih lezija je bilo manje, dok su preovladavale hronične i hronično-aktivne lezije. Uočeno je značajno povećanje debljine zida arterije, posebno u intimi, mediji i adventiciji ileokolične arterije i njenih grana. Vrednosti hematoloških parametara – MCV, MCH, alfa 2, beta i gamaglobulini su povećane kod konja inficiranih larvama *Strongylus vulgaris* u arterijama, dok je odnos albumina/globulina bio smanjen. Konji koji su bili pozitivni na koprološka ispitivanja pokazali su značajno smanjene vrednosti za eritrocite, hematokritsku vrednost i odnos albumina/globulina. Rezultati ovog istraživanja pokazuju da

su *Strongylus vulgaris* infekcije i dalje prisutane kod konja. Autori navode da, pored nekoliko studija koje dokazuju pad *Strongylus vulgaris* infekcije u svetu, njihovi podaci pokazuju da ovaj parazit nastavlja da vrši svoju patogenu ulogu. Mada je bio koprološki identifikovan samo kod 4% ispitivanih konja, primećene su teške lezije arterija.

Murphy i Love (1997) eksperimentalno su inficirali 9 poni konja larvama mešovityh vrsta *Cyathostomina*. Prema podacima iz literature, infekcije malim strongilidama predstavljaju najčešći uzrok dijareje kod odraslih konja u Velikoj Britaniji i inkriminisane su kao glavni uzrok konjskih kolika. Poniji su nasumično podeljeni u tri grupe: grupa A je inficirana sa ukupno 3,9 miliona L_3 larvi *Cyathostomina*, grupa B sa ukupno 3,15 miliona L_3 larvi *Cyathostomina*, dok je grupa C bila kontrolna – konji ove grupe nisu bili inficirani. Jedan poni iz grupe B je eutanaziran 9 nedelja posle infekcije, nakon razvoja kliničkih simptoma bolesti. Kod preostale dve životinje iz grupe B i po jedne iz grupe A i C eutanazija je izvršena 20. nedelje. Preostale životinje – dve iz A i dve iz C grupe su eutanazirane 60–62. nedelje nakon infekcije. Uzorci krvi za hematološka i biohemijska ispitivanja (plazma fruktozamini, plazma albumini, serum globulini i alkalna fosfataza (AP)) uzeti su četiri nedelje pre infekcije, a nakon infekcije su uzimani jednom nedeljno. Promene u biohemijskim i hematološkim parametrima nakon infekcije su upoređivane sa kontrolnom grupom i/ili sa podacima dobijenim pre infekcije. Kod svih inficiranih životinja iz grupe A i B, između 5 i 20 nedelja od infekcije, uočeno je smanjenje koncentracije fruktozamina, da bi nakon toga došlo do vraćanja ove vrednosti na nivo sličan onom kod konja kontrolne grupe. Značajne razlike u koncentraciji plazma albumina su uočene između kontrolne grupe i grupe A nakon 6 do 20 nedelja po infekciji – posle prvobitnog pada koncentracija albumina se vratila na normalu. Promene u koncentraciji albumina su manje izražene u grupi B, u odnosu na grupu A i kontrolnu grupu. Kod konja iz grupe B, koji su razvili i kliničke simptome bolesti, pre svega – dijareju, koncentracija albumina je bila u granicama normale. U poređenju sa kontrolnim i/ili početnim vrednostima dobijenim pre infekcije, rezultati elektroforeze pokazuju postepeno povećanje β 2-globulina (kod pet životinja) i γ -globulina kod 6 životinja nakon 4 nedelje od infekcije. Prolazno povećanje α 2-globulina otkriveno je kod 4 životinje, a očigledno povećanje β 1-globulina kod pet životinja, u periodu od 10 do 12 nedelja pa nadalje. Aktivnost alkalne fosfataze je porasla samo kod jedne životinje iz A grupe do 53. sedmice, da bi se do kraja oglada smanjila na normalu. Kod hematoloških parametara uočena je prolazna neutrofilija ($> 9,0 \times 10^9/l$) kod pet konja, između treće i osme nedelje od infekcije. Druge hematološke promene nisu otkrivene.

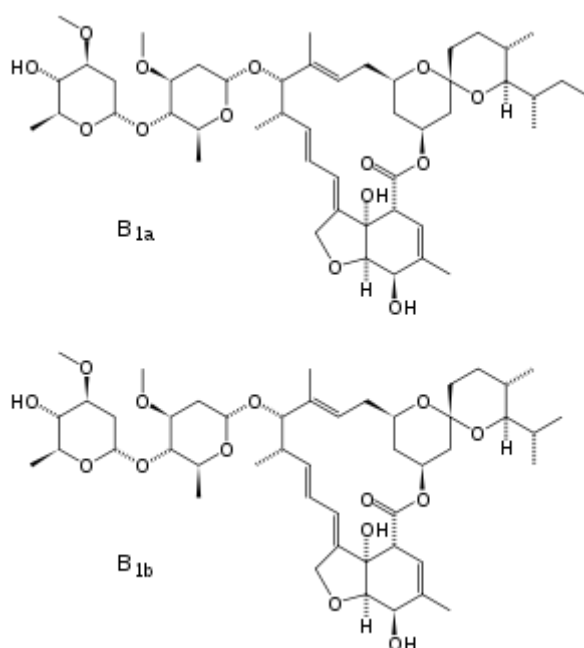
Francisco i sar. (2009), ispitujući efikasnost *pour-on* ivermektina protiv gastrointestinalnih parazita konja, pratili su i promene osnovnih hematoloških parametara krvi. U periodu od 5 do 12 nedelja nakon primene antihelmintika utvrdili su značajno povećanje broja eritrocita, koncentracije hemoglobina i hematokritske vrednosti. U isto vreme su registrovali i statistički značajno smanjenje broja leukocita.

2.5. Suzbijanje endoparazita kod konja

Efikasno suzbijanje navedenih parazitoza bazira se na koprološkoj dijagnostici i terapiji primenom odgovarajućih antihelmintika u skladu sa ustanovljenom faunom (Thienpont i sar., 1979; Matthe i sar., 2004; Pomory, 2009; Greiner, 2014). U praksi, konji se najčešće tretiraju preventivno, neretko istim preparatom. Kako se kod istih konja može dijagnostikovati više vrsta parazita, dolazi se do zaključka da se ovakvim tretmanom ne mogu suzbiti svi paraziti. Veliki problem predstavlja i neredovna dehelmintizacija, posebno ako takvim tretmanom nisu

obuhvaćene sve životinje u krdu, što se, inače, dešava zbog otežanog hvatanja pojedinih životinja (Pavlović i Anđelić-Buzačić, 2011).

U praksi se suzbijanje endoparazitoza konja obično zasniva na primeni antihelmintika širokog spektra. Najbolji primer su avermektini, produkti fermentacije aktinomicete *Streptomyces avermitilis*. Najznačajniju antiparazitsku aktivnost imaju avermektin A_{1a}, A_{2a}, B_{1a} i B_{2a}, što je iskorišćeno za razvoj više komercijalnih preparata, koji se mogu naći širom sveta (Canga i sar., 2009). Jedan od najvažnijih je ivermektin, polusintetski derivat avermektina B_{1a} i 22, 23-dihidroavermektina B_{1b} (slika 1). Kod konja se ivermektin koristi peroralno, najčešće u obliku paste, zbog neželjenih efekata, za razliku od drugih vrsta životinja, kod kojih se primenjuje peroralno, supkutano i topikalno.



Slika 1. Strukturna formula B_{1a} i B_{1b} ivermektina: 22, 23-dihidroavermektin B_{1a} + 22, 23-dihidroavermektin B_{1b} (<https://newdrugapprovals.org/2015/10/29/ivermectin/>)

Ivermektin je prvi antiparazitik sa endo i ekto-antiparazitskim delovanjem, koji se u celom svetu primenjuje kod goveda, ovaca, koza, konja, svinja, kamila, irvasa, bizona, pasa, mačaka, pa i kod ljudi (Canga i sar., 2008). Dat peroralno ili parenteralno efikasno deluje protiv odraslih i larvenih oblika nematoda i artropoda. Ne deluje na cestode i trematode (Canga i sar., 2009). Kod konja efikasno deluje na sve stadijume velikih strongilida: *Strongylus vulgaris*, *Strongylus edentatus*, *Strongylus equinus*, *Tridontophorus spp.*, malih strongilida, adultnih oblika askaridida (*Parascaris equorum*), *Oxiuris equi*, kao i na sve stadijume plućnih nematoda (*Dyctiocaulus arnfieldi*) i na šugarce (*Sarcoptes spp.*, *Psoroptes spp.*). Slabije deluje na *Habronema spp.* i *Drachia spp.*, pa se protiv ovih parazita primenjuje u dve do tri preporučene doze (Seri i sar., 2005; Canga i sar., 2009, Ras-Norynska i sar., 2013). Larvicidni efekti ivermektina su za konje posebno važni, zbog značajnih zdravstvenih problema koji su kod ovih životinja uslovljeni migracijom larvi strongilida i askaridida.

Ivermektin, endektocid iz grupe makrocikličnih laktona (avermektini-milbemicini), jedinstvenog je mehanizma delovanja. Jedinjenja ove grupe deluju selektivno i sa visokim afinitetom na hloridne jonske kanale, čijem otvaranju posreduje glutamat, a koji se nalaze u

nervnim i mišićnim ćelijama beskičmenjaka. Ovo dovodi do povećanja propustljivosti ćelijske membrane za jone hlora, što izaziva hiperpolarizaciju nervnih i mišićnih ćelija, paralizu i smrt parazita. Jedinjenja ove klase mogu, takođe, posredovati u otvaranju hloridnih kanala pomoću neurotransmitera gama-aminobuterne kiseline (GABA). Njihovo dejstvo na GABA u ćelijama centralnog nervnog sistema sisara je beznačajno, jer jedinjenja ove klase ne prolaze krvno-moždanu barijeru i činjenica je da sisari nemaju jonske kanale za hlor čijem otvaranju posreduje glutamat (Čupić i sar., 2019).

Ivermektin verovatno ubija parazite otvaranjem glutamat-zavisnih hloridnih kanala (koji se nalaze samo kod beskičmenjaka) i povećava provodljivost za hlor ili vezivanjem na nova alosterična mesta na holinergičkim nikotinskim receptorima, što izaziva povećanje transmisije, koja vodi motornoj paralizi (Martin i sar., 1998; Lang i sar. 2017). Iako je efikasnost ivermektina dobro proučena u lečenju velikog broja parazitskih infekcija, njegov način delovanja nije u potpunosti definisan. U nanomolarnim koncentracijama, ivermektin utiče na pokretljivost nematoda, ishranu i razmnožavanje i deluje preko ligand-zavisnih jonskih kanala, naročito preko glutamat-zavisnih. Glutamat-zavisni jonski kanali nisu prisutni kod kičmenjaka i smatra se da, kao takvi, daju veliku sigurnost kod primene ivermektina. Međutim, u mikromolarnim koncentracijama ivermektin može da intereaguje sa širim spektrom ligand-zavisnih kanala, koji se nalaze i kod beskičmenjaka i kod kičmenjaka, uključujući GABA, glicinske, histaminske i nikotin-acetilholinske receptore (Laing i sar., 2017).

Ivermektin je liposolubilna supstanca, koja se dobro apsorbuje posle oralne, parenteralne i topikalne aplikacije. Njegova apsorpcija zavisi od oblika u kome se primenjuje, načina aplikacije i vrste životinje. Apsorpcija posle peroralne aplikacije je brža nego kod supkutane. Kod monogastričnih životinja se posle peroralne primene apsorbuje 95% ivermektina, za razliku od preživara, kod kojih se zbog inaktivacije u rumenu apsorbuje svega 1/4 do 1/3 leka. Nasuprot tome, bioraspoloživost ivermektina je veća posle supkutane aplikacije. Zbog veće bioraspoloživosti, kod preživara supkutani način aplikacije ima prednost nad peroralnim (Canga i sar., 2009). Nažalost, kod konja se ovakav način ne preporučuje, iako se u literaturi može naći dosta podataka o efektima supkutane aplikacije ivermektina (Canga i sar., 2009; Francisco i sar., 2009; Gokbulut i sar., 2005).

Nakon supkutane aplikacije ivermektina u dozi od 0,2 mg/kg, maksimalna koncentracija kod konja se postiže za 3 do 4 dana. Kako se na mestu aplikacije mogu pojaviti bolni, temperirani otoci, često i nekroza, ovaj način primene se ne preporučuje, zbog čega se više podataka odnosi na peroralnu primenu. Apsorpcija posle peroralne primene je znatno brža u odnosu na supkutanu, tako da se maksimalna koncentracija ivermektina kod konja postiže za 4 do 5 sati. Ovaj podatak se odnosi na peroralnu aplikaciju injekcionog rastvora u smeši propilenglikol/gliceroformol, koji se apsorbuje brže u odnosu na peroralnu aplikaciju paste, kada se maksimalna koncentracija postiže za 15 sati (Canga i sar., 2009; Gokbulut i sar., 2010). Naime, u praksi se često peroralno primenjuje solucija za parenteralnu aplikaciju, registrovana za goveda i druge vrste životinja, kod kojih je parenteralna aplikacija moguća (Nielsen i sar., 2015; Bell i Holste, 1990). Visoke koncentracije ivermektina ostaju u tkivima duže vreme, posebno posle parenteralne aplikacije. Najviše ih ima u jetri, masnom tkivu i vrlo malo u mišićima. Apsorbovani ivermektin se metaboliše u jetri procesom oksidacije. Iz organizma se uglavnom izlučuje putem fecesa, kako posle oralne primene, tako i parenteralne i topikalne primene *spot-on* i *pour-on* aplikacije. Ivermektin se eliminiše fecesom, uglavnom u nepromenjenom – aktivnom obliku (90%). Veoma mala količina se izlučuje urinom, 2%, a mlekom se može izlučiti do 5% (Canga i sar., 2009).

Konji su, u odnosu na goveda i druge vrste životinja, osetljiviji na ivermektin, pa se kod njih uglavnom primenjuje peroralni način aplikacije. Iako se smatra relativno malo toksičnim (kod goveda toksični efekti se javljaju posle primene 30 puta veće doze), kod konja su zabeležene različite toksične reakcije na ivermektin. Intravenska aplikacija ivermektina može da dovede do kolapsa i kome, sa nistagmusom i drugim neurološkim manifestacijama. Kod intramuskularne aplikacije se, pored temperiranih otoka, kao i kod supkutane aplikacije, može razviti groznica sa dispnejom, dezorijentacijom i količnim napadima. Iz tih razloga, na svetskom tržištu nema registrovanih preparata za konje u obliku solucija za parenteralnu aplikaciju (Canga i sar., 2009). Iako najbezbedniji, ivermektin primenjen peroralno kod konja ponekad može da prouzrokuje umerene do jake neurotoksične efekte (Swor i sar., 2009).

Kod većine životinjskih vrsta ivermektin u većim dozama izaziva nervne simptome, depresiju i ataksiju, midrijazu, ponekad fascikulacije mišića, retko smrt, osim kod pasa. Toksični efekti kod pasa se javljaju nakon desetostruko veće doze, pri čemu kod kolija i terapijska doza može biti fatalna. Ivermektin kod kolija u većem stepenu prodire u centralni nervni sistem, za razliku od drugih vrsta životinja, kod kojih ne prelazi hematoencefalnu barijeru. Na tome se zasniva bezbednost primene ovog leka (Canga i sar., 2009). Izuzetna osetljivost kolija povezana je sa mutacijom MDR1 (multi-drug-resistance) gena (Gramer i sar., 2010).

Kod sitnih životinja, kao alternativa za peroralnu i parenteralnu aplikaciju sve češće se primenjuju *spot-on* preparati, čija je primena neuporedivo jednostavnija. Slično *spot-on* preparatima za male životinje, za goveda je poslednjih godina registrovano više *pour-on* preparata ivermektina, koji se primenjuju topikalno, zalivanjem duž leđa (Bousquet-Melou i sar., 2004). *Pour-on* preparati su idealni za životinje na pašnjacima, jer se mogu primeniti bez hvatanja i nepotrebnog izlaganja stresu. *Pour-on* aplikacija antihelmintika je ranijih godina razvijena za divlje životinje (Marley i sar., 1995), da bi se u međuvremenu pokazalo da je ovaj metod pogodan i za domaće životinje koje se drže na pašnjacima, u prvom redu za goveda.

Farmakokinetičke osobine lekova su blisko povezane sa njihovom farmakološkom efikasnošću. Kinetika ivermektina se karakteriše, u opštim crtama, sporim procesom apsorpcije, širokom distribucijom u organizmu, niskim metabolizmom i sporim izlučivanjem (Canga i sar., 2009). U literaturi se može naći dosta podataka o farmakokinetici i efikasnosti ivermektina kod goveda posle topikalne – *pour-on* aplikacije (Bousquet-Melou i sar., 2004; Gasabarre i sar., 2009; Canga i sar., 2009; Gokbulut i sar., 2010). Apsorpcija ivermektina nakon topikalne primene je sporija, zbog čega se maksimalna koncentracija leka u krvi postiže za 2–4 dana. Ova koncentracija je znatno niža u odnosu na peroralnu i supkutanu aplikaciju, zbog čega se doza ivermektina sa 0,2 mg/kg povećava na 0,5 mg/kg. U kojoj meri se tako aplikovani ivermektin može iskoristiti i koliko aktivne supstance ostaje na dlaci nije pouzdano utvrđeno. U svakom slučaju, primenom *pour-on* ivermektina za goveda, slični efekti su zabeleženi i kod konja. Uprkos manjoj maksimalnoj koncentraciji ivermektina u krvi, antiparazitski efekti su bili zadovoljavajući i najverovatnije dugotrajniji (Francisco i sar., 2009; Gokbulut i sar., 2010; Francisco i sar., 2011). Nema pouzdanih podataka o eventualnom uticaju *pour-on* ivermektina na ektoparazite konja, posebno šugarce.

Pour-on metod primene antihelmintika je prihvatljiv za sve životinje koje se drže slobodno na pašnjacima: goveda, konje, magarce i divlje životinje, zato što se bezbedno bez hvatanja može naneti odgovarajuća doza antihelmintika, čime se u velikoj meri isključuje nepotreban stres izazvan hvatanjem. Važno je utvrditi adekvatnu dozu i način aplikacije, kako ne bi došlo do gubitaka lekovite supstance, jer subdoziranje dovodi u pitanje efikasnost tretmana. Poslednjih godina, pri tome, mogu se naći podaci o rezistenciji na ivermektin (Molento i sar.

2012), koja se, po mišljenju mnogih autora, upravo dovodi u vezu sa subdoziranjem antihelmintika.

Ivermektin je u veterinarskoj kliničkoj praksi prvi put upotrebljen 1981. godine. U čitavom svetu do danas je ostao kao jedan od najčešće primenjivanih antiparazitskih lekova, čija je visoka efikasnost dobro poznata i opisana u literaturi. Canga i sar. (2009) prikazali su spektar delovanja ivermektina na nematode i artropode kod domaćih životinja, kao i način aplikacije i doze za pojedine životinjske vrste (tabela 1).

Tabela 1. Spektar delovanja ivermektina na pojedine parazite kod nekih vrsta domaćih životinja (Canga i sar., 2009)

Vrste životinja	Nematode	Artropode	Doze
Kopitari	<i>Strongylus spp.</i> <i>Parascaris equorum</i> <i>Oxyuris equi</i> <i>Draschia spp.</i> <i>Habronema spp.</i> <i>Trichostrongylus axei</i> <i>Parascaris equorum</i> (larve u migraciji) <i>Strongyloides westeri</i> <i>Dictyocaulus arnfieldi</i> <i>Onchocerca spp.</i>	<i>Gasterophilus spp.</i> <i>Sarcoptes scabiei</i>	200 µg/kg, p.o.
Goveda	<i>Haemonchus spp.</i> <i>Ostertagia spp.</i> <i>Cooperia spp.</i> <i>Trichostrongylus spp.</i> <i>Strongyloides papillosus</i> <i>Bunostomum spp.</i> <i>Nematodirus spp.</i> <i>Trichuris spp.</i> <i>Oesophagostomum spp.</i> <i>Dictyocaulus viviparus</i>	<i>Hypoderma spp.</i> <i>Sarcoptes bovis</i> <i>Psoroptes ovis</i> <i>Linognathus spp.</i> <i>Haematopinus spp.</i>	200 µg/kg, s.c. 200 µg/kg, p.o. 500 µg/kg, topikalno
Ovce	<i>Haemonchus spp.</i> <i>Chabertia ovina</i> <i>Ostertagia spp.</i> <i>Cooperia spp.</i> <i>Trichostrongylus spp.</i> <i>Strongyloides papillosus</i> <i>Bunostomum spp.</i> <i>Nematodirus spp.</i> <i>Trichuris ovis</i> <i>Oesophagostomum spp.</i> <i>Dictyocaulus filaria</i>	<i>Oestrus ovis</i> <i>Sarcoptes scabiei</i> <i>Psoroptes ovis</i> <i>Melanophagus ovinus</i>	200 µg/kg, s.c. 200 µg/kg, p.o.

Tabela 1. Nastavak

Vrste životinja	Nematode	Artropode	Doze
Koze	<i>Haemonchus spp.</i> <i>Chabertia ovina</i> <i>Teladorsagia spp.</i> <i>Cooperia spp.</i> <i>Trichostrongylus spp.</i> <i>Strongyloides papillosus</i> <i>Oesophagostomum spp.</i> <i>Dictyocaulus filaria</i>	<i>Sarcoptes spp.</i> <i>Psoroptes ovis</i>	200 µg/kg, s.c.
Svinje	<i>Ascaris suum</i> <i>Hyostrongylus rubidus</i> <i>Strongyloides ransomi</i> <i>Oesophagostomum spp.</i> <i>Metastrongylus spp.</i> <i>Stephanurus dentatus</i> <i>Trichinella spiralis</i> (intestinal)	<i>Sarcoptes scabiei</i> <i>Haematopinus suis</i>	300 µg/kg, s.c.
Psi	<i>Toxocara canis</i> <i>Toxascaris leonina</i> <i>Ancylostoma caninum</i> <i>Uncinaria stenocephala</i> <i>Trichuris vulpis</i> <i>Dirofilaria immitis</i> (mikrofilarije)	<i>Sarcoptes scabiei</i> <i>Otodectes cynotis</i>	300 µg/kg, s.c. 6 µg/kg, p.o.

Francisco i sar. (2009) ispitivali su efikasnost *pour-on* ivermektina protiv gastrointestinalnih parazita konja. Ispitivanja su izvedena na 12 kobila, podeljenih u dve grupe: prva grupa od 8 kobila tretirana je topikalno ivermektinom u dozi 1 mg/kg, dok je druga grupa od 4 kobile služila kao kontrolna – ona nije tretirana. Koprološkim pregledom pre tretmana kod svih životinja ustanovljeno je prisustvo jaja *Parascaris equorum*, *Strongylus spp.* i *Oxyuris equi*, da bi između treće i desete nedelje nakon aplikacije ivermektina kod prve grupe nalaz bio negativan. Kod tretiranih životinja je nakon primene antihelmintika utvrđeno povećanje broja eritrocita, koncentracije hemoglobina i hematokritske vrednosti (u periodu od 5. do 12. nedelje). U isto vreme je zabeleženo i statistički značajno smanjenje leukocita. Pri tome je uočena pozitivna korelacija između eliminacije jaja i vrednosti leukocita između treće i desete nedelje nakon tretmana.

Efikasnost *pour-on* ivermektina u odnosu na oralnu aplikaciju ispitali su Francisco i sar. (2011) i kod ždrebad stare 7 meseci, prirodno inficirane nematodama. Ždrebad su podeljena u četiri grupe po 12 životinja, pri čemu je prva grupa tretirana oralno sa 0,2 mg/kg ivermektina (Eqvalan pasta), druga *pour-on* ivermektinom u dozi 0,5 mg/kg, treća isto *pour-*

on ivermektinom u dozi 1 mg/kg, dok je četvrta grupa služila kao kontrolna – nije tretirana ivermektinom. Efikasnost je procenjena na osnovu smanjenja broja jaja parazita u fecesu i procene biohemijskih i enzimskih parametara u serumu. U svim tretiranim grupama izlučivanje jaja askaridida završilo se 4 dana nakon tretmana. Kod oralno davanog ivermektina izlučivanje jaja strongilida prestalo je 4. dana posle tretmana, a kod *pour-on* ivermektina – 8. dana nakon tretmana. Nakon primene ivermektina, bilo oralno ili *pour-on*, vrednosti uree, kreatinina, ukupnih proteina, albumina, globulina i laktat dehidrogenaze (LDH) bili su značajno veći u kontrolnoj grupi u poređenju sa ostalim tretiranim grupama. Mada su navedeni biohemijski parametri krvi bili niži kod tretiranih životinja, izuzev LDH sve vrednosti su bile u granicama referentnih vrednosti. Pri tome je utvrđena pozitivna korelacija između nivoa LDH i broja jaja ciatostomina.

Uprkos dobrim rezultatima u pogledu efikasnosti i bezbednosti topikalne, *puor-on* primene ivermektina kod konja, koji su dobijeni eksperimentalno, do danas nije registrovan lek sa ovom aktivnom supstancom i ovakvim načinom primene za konje (Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije – ALIMIS; NOAH Compendium).

3. CILJ I ZADACI RADA

Nedavna istraživanja na Staroj planini ukazala su na izuzetno visok stepen infekcije različitim vrstama endoparazita kod domaćih brdskih konja uključenih u program očuvanja genetičkih resursa. Kako se tokom cele godine drže na pašnjacima, svaki tretman protiv parazita predstavlja veliki problem, s obzirom na teško hvatanje životinja i aplikaciju odgovarajuće doze antihelmintika. Davanjem *pour-on* preparata olakšala bi se dehelmintizacija životinja, kako zbog lakše primene – posipanja na kožu duž leđa, tako i zbog izbegavanja stresa uslovljenog hvatanjem i fiksiranjem životinja.

U cilju boljeg upoznavanja biodiverziteta endoparazita kod domaćih brdskih konja držanih slobodno na planinskim pašnjacima i detaljnijeg utvrđivanja mogućnosti primene *pour-on* ivermektina za suzbijanje endoparazita kod konja držanih slobodno na pašnjacima, definisani su sledeći zadaci:

1. Ispitati biodiverzitet endoparazita u populaciji domaćih brdskih konja na Staroj planini;
2. Uraditi analizu uticaja pojedinih faktora odgovornih za pojavu i održavanje parazitskih infekcija kod konja držanih slobodno na pašnjacima;
3. Proceniti klinički značaj pojedinih endoparazita kod domaćeg brdskog konja i ustanoviti laboratorijske biomarkere za dijagnozu endoparazitoza kod konja;
4. Ispitati efikasnost peroralnog i topikalnog tretmana ivermektinom kod domaćeg brdskog konja i
5. Predložiti strategiju za efikasno suzbijanje endoparazita kod konja držanih slobodno na pašnjacima.

4. MATERIJAL I METODE RADA

Ispitivanja su izvedena na domaćim brdskim konjima u tri odvojena zapata na Staroj planinini. U prvom je opservirano krdo u kome je bilo 44 konja (Izatovci), u drugom krdo od 30 konja (Boljev Dol) i u trećem krdo od 50 konja (Borovsko polje). Svi konji su držani u poluslobodnom sistemu na planinskim pašnjacima – tokom dana su se nalazili na pašnjacima, kretali se slobodno u prostoru od nekoliko kilometara oko farme, da bi preko noći bili zatvoreni zbog opasnosti od vukova, najčešće u istim objektima sa ovcima, kozama i kravama. Svi navedeni konji su bili u programu očuvanja i zaštite genetičkih resursa.

Ishrana je bila bazirana isključivo na paši, koja je u proleće bila bujna, da bi sredinom leta zbog suše postajala sve oskudnija. Vodu su imali na raspoložanju neprekidno – u proleće na prirodnim pojilištima (planinski potoci), a u vreme suše, kada bi potoci presušili, voda bi se donosila u cisternama i sipala u odgovarajuća korita.

Svi konji su bili klinički zdravi, u solidnoj kondiciji, koja je bila najbolja početkom leta, u vreme kada je trava bila najbujnija. U slabijoj kondiciji su bila starija grla. Omad – godišnjaci su takođe bili u nešto slabijoj kondiciji, sa većim, skoro pupavim stomacima.

Koprološkim pregledom je u nekoliko navrata pre zvaničnog početka ispitivanja kod svih konja u sva tri zapata utvrđen veći stepen infekcije različitim vrstama endoparazita. Ni u jednom od navedenih zapata nije urađena potpuna dehelmintizacija: na Borovskom polju nijednom u poslednje tri godine, a na druga dva lokaliteta urađena je nekoliko puta, i to samo konja koji su mogli da se uhvate (25–30%). Više od polovine konja u sva tri zapata, naime, nije se dalo uhvatiti. Poslednja dehelmintizacija u ova dva zapata urađena je osam meseci ranije.

Za ispitivanja u okviru ove teze odabrano je ukupno 18 konja, po 6 iz svakog od tri navedena zapata. Izabrani su konji sa potvrđenom infekcijom parazitima (više od jedne vrste), koji su uz to mogli da se uhvate, pošto je za realizaciju planiranih ispitivanja bilo neophodno da se u određenim intervalima od njih uzimaju uzorci fecesa i krvi.

- Prvu oglednu grupu od šest konja (O1) činili su konji iz krda na Borovskom polju, i to: četiri kobile stare između 4 i 10 godina, pastuv star oko 12 godina i muško ome staro 2 godine;
- Drugu oglednu grupu od šest konja (O2) činili su konji iz krda u Izatovcima i Boljev Dolu, i to: četiri kobile stare od 4 do 14 godina u Izatovcima, zatim jedan pastuv star 7 godina i jedna kobila stara 13 godina u Boljev Dolu;
- Treću – kontrolnu grupu od šest konja (O3) činili su dva pastuva stara 4 i 6 godina iz krda u Izatovcima i četiri kobile stare od 3 do 5 godina iz krda u Boljev Dolu.

Konji ogledne grupe O2 i kontrolne grupe O3 su se povremeno mešali na istim pašnjacima između Izatovca i Boljev Dola.

4.1. Plan ispitivanja

Ispitivanja su izvedena u nekoliko faza:

- U preliminarnoj fazi ispitivanja klinički su opservirani svi konji u tri navedena zapata, ukupno 124 grla oba pola, pri čemu je metodom slobodnog uzorkovanja u svakom od tri navedena zapata prikupljeno po 30 uzoraka fecesa za parazitološka ispitivanja.
- Nakon formiranja oglednih grupa, po završetku preliminarnih ispitivanja, odabrani konji su podvrgnuti detaljnoj kliničkoj opservaciji uz ocenu telesne kondicije metodom po Hennek-u (Henneke i sar., 1998), da bi potom od svih bili uzeti uzorci fecesa za kompletna parazitološka ispitivanja, zatim i uzorci krvi za osnovna hematološka i biohemijska ispitivanja. Na osnovu toga su za svakog konja posebno otvoreni kartoni, u kojima su, pored navedenih kliničkih i laboratorijskih nalaza, bili upisani detaljni podaci o identitetu grla, koji uključuju broj mikročipa i opis.
- U trećoj fazi odabrani konji su bili podvrgnuti tretmanu protiv endoparazita. Konji grupe O1 su jednokratno tretirani ivermektinom u dozi od 0,2 mg/kg, peroralno; konji grupe O2 su jednokratno tretirani *pour-on* ivermektinom u dozi od 0,5 mg/kg topikalno, dok su konji grupe O3 ostavljeni bez tretmana i u narednom periodu posmatrani kao kontrola. U narednih 7 dana svi konji su bili svakodnevno klinički opservirani, uz sakupljanje uzoraka fecesa za parazitološka ispitivanja posle 24, 48, 72, 96, 120 i 168 časova. Od konja tretiranih ivermektinom su, pri tome, pored uzoraka fecesa za parazitološka ispitivanja, nakon 24, 48 i 96 časa uzimani i uzorci fecesa za ispitivanje koncentracije ivermektina u fecesu. Uzorci krvi za hematološka i biohemijska ispitivanja uzimani su od svih konja posle 24, 48, 96 i 168 časova, a za ispitivanje koncentracije ivermektina (od konja tretiranih ivermektinom) posle 24, 48 i 96 časova. Od konja tretiranih *pour-on* ivermektinom uzimani su i uzorci dlake za ispitivanje koncentracije zaostalog ivermektina, posle 24, 48 i 96 časova.
- U poslednjoj – četvrtoj fazi istraživanja praćeni su terapijski efekti u narednih 60 dana. Konji su svakih deset dana klinički opservirani, da bi u isto vreme od svih bili uzimani uzorci fecesa za parazitološka ispitivanja, zatim i uzorci krvi za odabrana hematološka i biohemijska ispitivanja. Koncentracija ivermektina u krvi je ispitana 30, 50. i 70. dana i kod oglednih i kod kontrolnih konja.

4.2. Postupak dehelmintizacije konja

Kao što je u prethodnom poglavlju istaknuto, prva grupa konja (O1) dobijala je ivermektin peroralno, u dozi od 0,2 mg/kg. Za dehelmintizaciju je korišćena IVERMEKTIN PASTA (VETOS FARMA, uvoznik Beoveterina – Beograd), koja sadrži 18,7 mg u jednom gramu. Pasta od 6,42 g sadrži 120 mg ivermektina, što je dovoljno za lečenje konja telesne mase 600 kg. Kako je procenom telesne mase uz pomoć pantljičke (Sure-Measure™) utvrđeno da su odabrani konji u proseku teški 300 kg (280–350), svakom konju je aplikovana na jezik u proseku polovina sadržaja paste, prema skali za doziranje paste. Dehelmintizacija je obavljena u poslepodnevnim satima, na pašnjaku, nakon prethodno urađenog koprološkog pregleda u laboratoriji Nastavne baze za planinsko stočarstvo (uzorci fecesa su uzeti u jutarnjim satima) i obeležavanja konja flomasterom, kako bi se isti lakše pratili sa odstojanja na pašnjaku (slika 2).

Druga grupa konja je tretirana *pour-on* rastvorom ivermektina topikalno, u dozi od 0,5 mg/kg telesne mase. Za dehelmintizaciju je korišćen Ivomec *pour-on* (Merial) za goveda, koji u jednom mililitru sadrži 0,5 mg ivermektina. Preparat je pomoću posebnog aplikatora (slika 3)

aplikovan duž leđa u količini koja odgovara telesnoj masi konja. Pantljikom je prethodno utvrđena telesna masa (u proseku 300 kg), da bi potom pomoću specijalnog dozatora bilo aplikovano u proseku po 30 ml rastvora svakom konju duž leđa (originalni, 0,5% rastvor sadrži 5 mg ivermektina u jednom mililitru, što znači da u 30 ml ima 150 mg).

Navedeni konji su tretirani u poslepodnevnim satima, na pašnjaku, nakon prethodno urađenog koprološkog pregleda u Nastavnoj bazi za planinsko stočarstvo. Uzorci fecesa su prikupljeni u jutarnjim satima, neposredno nakon isterivanja konja na pašnjak. Prilikom uzorkovanja fecesa konji su obeleženi flomasterom.



Slika 2. Obeležavanje konja pre aplikacije ivermektina (iako je svaki konj obeležen mikročipom, odabrani konji su vidno obeleženi i flomasterom, kako bi se lakše pratili sa odstojanja i odmah nakon defekacije prikupili uzorci fecesa)



Slika 3. Originalno pakovanje pour-on ivermektina (Ivomec pour-on– Merial) sa odgovarajućim dozatorom i aplikatorom



Slika 4. Pour-on aplikacija ivermektina na pašnjaku

4.3. Uzimanje uzoraka fecesa za parazitološka ispitivanja

U preliminarnom delu istraživanja sveži uzorci fecesa su sakupljeni sa zemlje, neposredno nakon defekacije, da bi nakon formiranja grupa odabrani ogledni konji rano ujutru bili izdvojeni u poseban deo pašnjaka ograđen električnim pastišom, gde su od svakog uzimani sveži uzorci fecesa sa zemlje neposredno nakon defeciranja. Od svake životinje je uzimano u proseku po 100 g fecesa, nakon čega su uzorci pakovani u odgovarajuće plastične kese i obeleženi brojem konja. Deo uzorka je u laboratoriji Nastavne baze za planinsko stočarstvo podvrgnut koprološkom ispitivanju, uz odvajanje i pakovanje dela uzorka koji je potom upućen u Laboratoriju za parazitologiju Naučnog instituta za veterinarstvo Srbije, u Beogradu, i dela uzorka za ispitivanje koncentracije ivermektina, koji je zamrznut i u zamrznutom stanju čuvan do kraja oglada, kada je urađeno ispitivanje koncentracije ivermektina.

Uzorci fecesa namenjeni Laboratoriji za parazitologiju Naučnog instituta za veterinarstvo Srbije su tokom prvih 10 dana nakon tretmana držani u frižideru u Nastavnoj bazi za planinsko stočarstvo i, nakon toga, u putnom frižideru transportovani do laboratorije, da bi prilikom kasnijih uzorkovanja, od 20. do 70. dana, bili transportovani u laboratoriju istog dana kada su i uzimani.

4.4. Uzimanje uzoraka krvi za hematološka i biohemijska ispitivanja

Uzorci krvi su uzimani punkcijom v. *jugularis*, nakon hvatanja i fiksiranja životinja. S obzirom na to da su grupe formirane od konja koje je bilo relativno lako uhvatiti, hvatanje je samo u retkim slučajevima predstavljalo problem. U tim slučajevima korišćen je hleb kao mamac, te je najčešće za hvatanje i fiksiranje konja bilo potrebno manje od 5 minuta po konju.

Uzorci za ispitivanje krvne slike su uzimani u odgovarajuće vakuum epruvete zapremine 2 ml, u kojima se nalazio EDTA kao antikoagulans – proizvođač Bekton Dickinson, dok su uzorci za biohemijska ispitivanja uzimani u serumske epruvete bez antikoagulansa,

zapremine 3,5 ml, od istog proizvođača, i u epruvete sa heparinom zapremine 3,5 ml, za izdvajanje krvne plazme. Uzorci krvi za biohemijska ispitivanja su otprilike jedan sat nakon uzorkovanja centrifugirani u nastavnoj bazi za planinsko stočarstvo, 10 minuta na 4.000 obrtaja, posle čega su dobijeni serum i plazma odliveni u male eppendorf epruvete (svaki uzorak u dve odvojene epruvete po najmanje 1 ml). Po jedan uzorak seruma, zajedno sa uzorcima za hematološka ispitivanja, u putnom frižideru su transportovani do laboratorije VetLab u Beogradu, gde su u roku od 24 sata urađena odgovarajuća hematološka i biohemijska ispitivanja. Drugi uzorak plazme je zamrzavan i u dubokom zamrzivaču čuvan u Nastavnoj bazi za planinsko stočarstvo do završetka ispitivanja, kada su u smrznutom obliku transportovani do laboratorije Instituta za higijenu i tehnologiju mesa u Beogradu, gde su urađena ispitivanja koncentracije ivermektina.

4.5. Uzimanje uzoraka dlake za ispitivanje zaostalog ivermektina

Od konja tretiranih *pour-on* ivermektinom i kontrolnih konja koji su bili u kontaktu sa njima, uzimani su uzorci dlake za ispitivanje koncentracije zaostalog ivermektina. Dlake je uzimana makazama sa dva mesta: sredine leđa sa mesta aplikacije, i sa sredine leve bočne strane grudnog koša. Pojedinačni uzorci dlake od svakog konja, u količini od najmanje 0,05 g, sakupljani su u obeležene plastične kesice i nakon zatvaranja čuvani na temperaturi od -20° C do analize.

U cilju izbegavanja unakrsne kontaminacije, tokom uzorkovanja dlake korišćene su rukavice za jednokratnu upotrebu (za svakog konja posebno) i makaze koje su pre svake primene oprane etanolom.

4.6. Metode rada

4.6.1. Metode parazitološkog pregleda

Za koprološku dijagnostiku uporedo su korišćene metode sedimentacije i flotacije sa zasićenim rastvorom NaCl i ZnSO₄, kako bi se što efikasnije detektovala jaja svih parazita, pri čemu su za detekciju plućnih strongilida korišćene metode po Vajdi i Filebornu. Za brojanje jaja parazita korišćena je metoda po Klejton Lejnu (Clayton-Lane). Pre navedenih metoda urađen je direktan nativni pregled po Patakiju (slika 5).

Pre svih metoda koprološkog pregleda urađen je nativni pregled po Patakiju (Šibalić i Cvetković, 1990; Euzeby, 1981; Kassai, 1999), koji je lako izvodljiv i služi kao orijentir za dalja ispitivanja. Izvodi se tako što se mala količina izmeta stavi na staklo, doda se nekoliko kapi vode i pomeša sa izmetom. Preko se stavi pokrovno stakalce, a zatim se pregleda pod mikroskopom korišćenjem uvećanja 40 do 100 puta.

Metoda flotacije je jednostavna tehnika za detekciju jaja nematoda i oocista kokcidija u izmetu životinja (Šibalić i Cvetković, 1990; Euzeby, 1981; Kassai, 1999). Izvodi se na sledeći način: u laboratorijsku ili plastičnu čašu stavi se feces u količini oko 3 g, sa 50 ml flotacione tečnosti (zasićeni rastvor NaCl ili ZnSO₄) napravi se suspenzija, koja se zatim procedi i potom nalije u bakterioške epruvete do vrha, tako što se iznad ivice formira koveksna površina na koju se odmah postavi pokrovnica, koja tu stoji od 15 do 25 minuta. Posle navedenog vremena pažljivo se skida pokrovnica i stavlja svojom donjom stranom na mikroskopsku pločicu i pregleda pod mikroskopom sa uvećanjem 40–100 puta. Za svaki uzorak je urađana dupla kontrola, prvo sa zasićenim rastvorom natrijum hlorida, potom sa zasićenim rastvorom cink sulfata.



Slika 5. Laboratorija za parazitološka ispitivanja

U cilju detekcije prethodno neidentifikovanih jaja i larvi parazita, nakon flotacije je urađena sedimentacija u konusnoj čaši zapremine 1 liter (Šibalić i Cvetković, 1990; Euzeby, 1981; Kassai, 1999). Postupak se izvodi tako što se 3 g fecesa stavi u laboratorijsku čašu, zalije sa 50 ml vode i dobro izmeša, nakon toga se suspenzija fecesa kroz cediljku sipa u konusnu sedimentacionu čašu i ispuni do vrha običnom vodom. Nakon sedimentacije u trajanju od 10 minuta, za koje se vreme fekalne čestice istalože, pažljivo se uklanja supernatant da ne bi došlo do resuspendovanja sedimenta i čaša se dopuni vodom sa česme (sedimentaciona posuda bi trebala da bude skoro puna), sačeka se ponovo 10 minuta da se fekalne čestice sa jajima istalože i potom se pažljivo ukloni supernatant. Pomoću pipete se potom prenese par kapi taloga na mikroskopsku pločicu, pokrije se pokrovnim stakalcem i pregleda pod mikroskopom na uvećanju od 40–100 puta. Postupak se ponavlja sve dok sav talog ne bude pregledan.

Za dokazivanje prisustva larvi plućnih strongilida korišćene su metode po Vajdi i Filebornu (Šibalić i Cvetković, 1990; Euzeby, 1981; Kassai, 1999). Sedimentacija po Vajdi je najmanje pouzdan, ali i najbrži način pregleda izmeta na larvice plućnih strongilida. Izmet u vidu loptice veličine 1–1,5 cm stavi se na mikroskopsku pločicu i pomoću pipete prelije vodom dok se ne formira barica tečnosti. Posle 30–45 minuta ukloni se izmet, preparat fiksira i oboji rastvorom lugola. Uzorak se pregleda pod mikroskopom na uvećanju od 40 do 100 puta.

Sedimentacija po Filebornu se izvodi tako što se u gazu umota 10–20 g izmeta, veže za štapić i potopi u sedimentacionu čašu sa vodom, gde stoji 12–24 sata. Postupak se može ubrzati ako se stavi mlaka voda. Po isteku vremena pažljivo se ukloni supernatant, talog se sipa u petrijevu šolju i pregleda pod mikroskopom na uvećanju od 40–100 puta.

Intenzitet infekcije pri koprološkom pregledu rađen je kvantitativnim tehnikama: Stollovom metodom i modifikovanom Clayton-Lane metodom, gde se intenzitet infekcije određuje brojanjem jaja helminata po gramu fecesa. Modifikovana Clayton-Lane metoda se koristi za utvrđivanja jačine infekcije kod konja kao usko specifična metoda (Euzeby, 1981). Izvodi se na sledeći način: odmeri se 5 g fecesa i prebaci u čašu za sedimentaciju i menzurom doda voda dok se ne dobije 80 ml suspenzije. Zatim se izmet i fiziološki rastvor promešaju staklenim štapićem i odmah nakon mešanja fekalna suspenzija procedi u čašu. Procedenu suspenziju treba podeliti u 8 konusnih epruveta i sedimentirati (centrifuguje se 1 minut na 1000 obrtaja/minutu). Gornji sloj tečnosti iz epruveta se odlije i ostavi se 1 ml taloga. U svaku epruvetu se dolije 9 ml flotacione tečnosti, homogenizuje i centrifuguje 3 minuta na 1500 obrtaja/minut. Po 1 ml gornjeg sloja tečnosti iz svake epruvete (gde su se koncentrisala jaja parazita) izvuče se pipetom i sve prikupi u novu epruvetu sa ravnim ivicama otvora, koja

se dopuni flotacionom tečnošću do pojave meniskusa, na koji se po otklanjanju pene stavi pokrovnica. Epruveta se potom centrifugira 3 minuta na 1500 obrtaja/min, pažljivo skine pokrovnica i pod mikroskopom izbroje svi prikupljeni parazitski elementi. Epruveta se ponovo dopuni flotacionom tečnošću i ponavlja se postupak sve dok se svi parazitski elementi ne prikupe iz suspenzije (do momenta kada se na pokrovnici više ne nađu jaja parazita). Uzorak se ispita pod mikroskopom na uvećanju 40 do 100 puta. Izbrojani elementi iz svih preparata se saberu i tako se dobije broj u pet grama fecesa, a nakon deljenja sa 5 u jednom gramu fecesa.

4.6.2. Metode određivanja hematoloških i biohemijskih parametara krvi

Sve hematološke analize su urađene na hematološkom analizatoru Simens ADVIA 120, i to: broj eritrocita, ukupan broj leukocita sa petodiferencijalnom leukocitarnom formulom (neutrofili, eozinofili, bazofili, limfociti i monociti), koncentracija hemoglobina i vrednost hematokrita, uključujući eritrocitne indekse (prosečan volumen eritrocita – MCV, prosečna količina hemoglobina u eritrocitu – MCH i prosečna koncentracija hemoglobina na litar eritrocita – MCHC).

Sve biohemijske analize krvi urađene su na automatskom spektrofotometrijskom analizatoru A15-BioSystems. Koncentracija ukupnih proteina je određena biuretskom metodom, a koncentracija albumina metodom sa bromkrezol purpurnim. Koncentracija ukupnog bilirubina određena je spektrofotometrijskom metodom stabilizovanim diazonijum jonom, aktivnost enzima ALP, AST, GGT i LDH katalitičkim metodama, preporučenim od strane IFCC (The International Federation of Clinical Chemistry). Za sve navedene analize korišćeni su komercijalni laboratorijski kitovi proizvođača BioSystems S.A. Barcelona, Španija.

4.6.3. Metode određivanja koncentracije ivermektina u krvi, fecesu i dlaci

Koncentracija ivermektina u serumu, fecesu i dlaci određena je metodom tečne hromatografije nakon prethodne ekstrakcije metodom po Danaher-u i saradnicima (2001), za serum i feces, dok je za dlaku korišćena metoda po Scott-u i McKellar-u (1992).

1. Priprema seruma

Serum je pripremljen metodom QuEChERS na sledeći način: automatskom pipetom serum je prenet u polipropilensku kivetu za centrifugu od 50 ml, dodato je 15 ml smeše acetonitril–voda (80 : 20), te homogenizovano na ultraturaksu 1 minut i centrifugirano na 4000 o/min tokom 5 minuta. Supernatant se zatim prebaci u kivetu sa 4,0 mg $MgSO_4$ i 1 g NaCl, smeša se homogenizuje 1 minut i centrifugira na 4000 o/min tokom 5 minuta. Supernatant se potom prebaci u drugu kivetu sa 1,5 mg $MgSO_4$ i 0,5 g C18 (oktadecilsilan), homogenizuje 1 minut i centrifugira 5 minuta na 4000 o/min. Supernatant se potom prebaci u staklenu kivetu od 15 ml i upari do suvog u struji azota na 55°C. Suvi ostatak se rekonstituiše u 0,5 ml acetonitrila. Nakon toga je 20 µl ekstrakta injektovano u LC/MS-MS sistem.

2. Priprema fecesa

Feces je pripremljen metodom QuEChERS ekstrakcije na sledeći način: na tehničkoj vagi odmereno je 5,0±0,1 g fecesa u polipropilenskoj kiveti (tuba) od 50 ml, dodato je 5 ml vode i

10 ml acetonitrila, homogenizacija je izvršena na vorteksu u trajanju od 1 minuta. U kivetu je dodato 4,0 g MgSO_4 i 1,0 g NaCl i smeša je homogenizovana na vorteksu u trajanju od 1 minut, a potom centrifugirana 5 minuta na 4000 o/min. Supernatant se potom prebaci u drugu kivetu sa 1,5 mg MgSO_4 i 0,5 g C18, homogenizuje 1 minut i centrifugira 5 minuta na 4000 o/min. Alikvot se prenese u staklenu vialu i upari do suva u struji azota. Suvi ostatak se rekonstituiše u 0,5 ml acetonitrila. Nakon toga je 20 μl ekstrakta injektovano u LC/MS-MS sistem.

3. Priprema dlake

Dlake su pripremljene metodom QuEChERS, koja obuhvata tri faze: prva faza je ekstrakcija pomoću soli (solid phase extraction, koriste se MgSO_4 i NaCl), druga faza je prečišćavanje (MgSO_4 i C18) i treća faza je detekcija.

Na tehničkoj vagi odmereno je 0,05 g dlaka u polipropilenskoj kivetu (tuba) od 50 ml, dodato je 5 ml vode i 10 ml acetonitrila, homogenizacija je izvršena na vorteksu u trajanju od 1 minuta. U kivetu je dodato 4,0 g MgSO_4 i 1 g NaCl i smeša je homogenizovana na vorteksu u trajanju od 1 minut, a potom centrifugirana 5 minuta na 4000 o/min. Supernatant se potom prebaci u drugu kivetu sa 1,5 mg MgSO_4 i 0,5 g C18, homogenizuje 1 minut i centrifugira 5 minuta na 4000 o/min. Alikvot se prenese u staklenu vialu i upari do suva u struji azota. Suvi ostatak se rekonstituiše u 0,5 ml acetonitrila. Nakon toga je 20 μl ekstrakta injektovano u LC/MS-MS sistem.

4. Kvantitativno određivanje ivermektina

LC-MS/MS sistem se sastoji od Waters Acquity kvaternarne pumpe sa autosamplerom i Waters TQD tripl-kvadrupol masenog spektrometra. Separacija je izvedena na koloni Thermo Hpzpersil Gold 10x2,1 mm, veličina čestica 3 μm . Mobilna faza se sastojala od 2,5 mM $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ i 0,1% HCOOH u vodi (mobilna faza A), metanola (mobilna faza B) i 0,1% HCOOH u acetonitrilu (mobilna faza C). Separacija je izvedena korišćenjem sledećeg gradijenta protoka:

- 0. minut – 70% A; 20% B; 10% C, protok 0,3 ml/min
- 3 minut – 10% A; 20% B; 70% C, protok 0,3 ml/min
- 7,6 minut – 70% A; 20% B; 10% C, protok 0,3 ml/min

Detekcija ivermektina je sprovedena u MRM (*multiple reaction monitoring*) načinu rada spektrometra. Korišćena je pozitivna elektrosprej jonizacija za dobijanje molekulskog jona. Napon na kapilari iznosio je 3,5 kV. Temperatura jonskog izvora je iznosila 115 °C dok je temperatura desolvacionog gasa (N_2) iznosila 400 °C. Protoci desolvacionog gasa i gasa na konusu su iznosili 550 l/h i 50 l/h respektivno. Praćen je molekulski jon i tri tranziciona produkta ivermektina pod sledećim uslovima:

893 Da $\rightarrow$ 569,5 Da; napon na konu 30 V, koliziona energija -25 V

893 Da $\rightarrow$ 307,4 Da; napon na konu 30 V, koliziona energija -21 V

893 Da $\rightarrow$ 551,2 Da; napon na konu 30 V, koliziona energija -16 V

Kalibracija je izvedena analiziranjem 4 standarda ivermektina koncentracija 10, 20, 50 i 100 ng/ml. Kalibraciona prava je formirana u 5 tačaka, uključujući i nulu. Uz set standarda

analiziran je i blanko uzorak seruma, kao i blanko uzorak obogaćen ivermektinom u koncentraciji od 10 ng/g. Prinos metode je iznosio 77%.

4.7. Statistička analiza

Dobijeni rezultati su statistički obrađeni primenom deskriptivnih statističkih parametara (aritmetička sredina, standardna devijacija, standardna greška, interval varijacije i koeficijent varijacije). Za ispitivanje značajnosti razlika između grupa korišćen je grupni test, ANOVA, a zatim pojedinačni Tukey test – za ispitivanje statističke značajnosti razlika između tretmana. Stepenn zavisnosti dva parametra iskazan je Pearson-ovim koeficijentom korelacije. Svi dobijeni rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Statistička analiza dobijenih rezultata je urađena u statističkom paketu GraphPad Prism 7.00.

5. REZULTATI ISPITIVANJA

5.1. Rezultati kliničkih ispitivanja pre tretmana ivermektinom

Kao što je u prethodnom poglavlju istaknuto, opservirano je ukupno 124 domaćih brdskih konja na tri lokaliteta: u Izatovcima (44 konja), Boljev Dolu (30) i na Borovskom polju (50). Svi konji su preko dana bili na pašnjacima (u Izatovcu i Boljev Dolu u prostoru ograđenom električnim pastikom, dok su na Borovskom polju pasli slobodno na prostoru 3–4 km oko farme), pri čemu su preko noći svi zatvarani u objekte sa drugim vrstama domaćih životinja. Svi konji su na sva tri lokaliteta bili klinički zdravi, u osrednjoj kondiciji – većina odraslih konja je bila u solidnoj telesnoj kondiciji, između 4 i 4,5 (na skali od 1–9), pri čemu je na svakom lokalitetu bilo po nekoliko – do 10% starijih grla u slabij kondiciji, ispod 3. Generalno posmatrano, sva omad su bila u nešto slabijoj kondiciji, sa pupavim stomacima, za razliku od ždrebadi i odraslih konja, koji su u proseku bili u znatno boljoj kondiciji. Kod više konja je utvrđeno prisustvo različitih promena na koži, uglavnom mehaničke prirode, kao i deformiteti kopita, što nikako nije moglo da se dovede u vezu sa eventualnim prisustvom parazita. Nakon preliminarnih parazitoloških ispitivanja, kod svih je utvrđeno prisustvo više parazita (*Parascaris equorum*, *Dictyocaulus arnfieldi*, *Trichostrongylus axei* i *Strongylus* spp.). Zatim je odvojeno po 6 grla sa svakog lokaliteta, koji su detaljno klinički ispitani i kod svih je urađena ocena telesne kondicije metodom po Heneku (tabela 2).

Tabela 2. Ocena telesne kondicije konja O1, O2 i O3 grupe, na skali od 1–9

Br. konja	O1	Br. konja	O2	Br. konja	O3
1	3,5	7.	3,5	13.	3,5
2	4	8	3	14.	3
3	4	9	3,5	15.	3,5
4	3,5	10.	3	16.	3
5	4	11	4	17	4
6	4,5	12	3,5	18	3,5
$\bar{X} \pm SD$	3,92±0,38	$\bar{X} \pm SD$	3,42±0,37	$\bar{X} \pm SD$	3,42±0,37

Fizičkim pregledom odabranih konja nisu utvrđeni jasni klinički znaci oboljenja. Svi su se ponašali normalno i bez straha prilazili ljudima (što je bio jedan od razloga za njihov odabir). Telesna temperatura je bila u granicama normale (37,2–37,8°C), puls normalan i dobro pipljiv, disanje normalno. Odabrani konji su bili u dobroj, prosečnoj telesnoj kondiciji u odnosu na izgled većine konja, dlaka je bila sjajna, u svakoj grupi je po 2–3 konja suzilo, prvenstveno zbog velikog broja muva koje su se u velikom broju sakupljale u medijalnim uglovima očiju.

U grupi O1 dve kobile su dojile ždrebad (3–4 meseca), jedna je bila u visokom stadijumu graviditeta i jedna jalova; u grupi O2 četiri kobile su dojile svoju ždrebad, dok su jednoj kobili vukovi pojeli ždrebe; u grupi O3 dve kobile su bile pred ždrebljenjem, jedna je imala ždrebe staro 5–6 meseci, dok je jedna bila jalova.

5.2. Rezultati parazitoloških ispitivanja pre tretmana ivermektinom

Koprološkim pregledom odabranih 18 domaćih brdskih konja na Staroj planini, ustanovljeno je više vrsta nematoda kod svake životinje u ogledu. Na osnovu rezultata koprološkog pregleda i identifikacije larvica ustanovljeni su sledeći paraziti: *Trichostrongylus axei*, *Strongylus edentatus*, *Dictyocaulus arnfieldi* i *Parascaris equorum*. Kako se nalaz razlikovao od lokaliteta do lokaliteta, pri čemu su grupe formirane upravo po lokalitetima, rezultati parazitoloških ispitivanja pre tretmana ivermektinom su prikazani zbirno i po grupama konja (O1 – grupa tretirana ivermektinom peroralno; O2 – grupa tretirana ivermektinom topikalno i O3 – grupa netretiranih konja koja je služila kao kontrola).

Zbirni prikaz ukazuje na dominantno prisustvo parazita *Trichostrongylus axei*: u grupi O1 sa prevalencijom od 83,33%, dok je u druge dve grupe prevalencija bila 100%. *Dictyocaulus arnfieldi* je takođe bio zastupljen kod 83,33% konja u grupi O1 i kod 100% konja u grupi O2 i O3. *Parascaris equorum* je bio zastupljen sa prevalencijom od 33,33% u grupama O1 i O2 i 100% u grupi O3, dok je *Strongylus edentatus* bio zastupljen sa prevalencijom od 83,33% u grupi O1 i 66,67% u grupi O2. Kod konja grupe O3 nije potvrđeno prisustvo ovog parazita.

Iako su *Trichostrongylus axei* i *Dictyocaulus arnfieldi* bili zastupljeni sa najvećom prevalencijom, intenzitet infekcije je bio mali. Najveći broj jaja parazita, utvrđenih modifikovanom metodom po Clayton-Lane-u, odnosio se na *Strongylus edentatus*, koji je bio prisutan i kod mlađih i kod starijih grla na prva dva lokaliteta, zatim na *Parascaris equorum*, i to isključivo kod mlađih konja.

Tabela 3. Pojedinačni i zbirni prikaz intenziteta infekcije endoparazitima kod konja grupe O1

Red. broj konja	Naziv parazita	Broj jaja
Konj br. 1	<i>Parascaris equorum</i>	650
	<i>Strongylus edentatus</i>	550
	<i>Dictyocaulus arnfieldi</i>	50
Konj br. 2	<i>Trichostrongylus axei</i>	70
	<i>Strongylus edentatus</i>	150
	<i>Dictyocaulus arnfieldi</i>	50
Konj br. 3	<i>Trichostrongylus axei</i>	30
	<i>Parascaris equorum</i>	300
Konj br. 4	<i>Trichostrongylus axei</i>	45
	<i>Strongylus edentatus</i>	400
	<i>Dictyocaulus arnfieldi</i>	50
Konj br. 5	<i>Trichostrongylus axei</i>	60
	<i>Strongylus edentatus</i>	350
	<i>Dictyocaulus arnfieldi</i>	50

Tabela 3. Nastavak

Red. broj konja	Naziv parazita	Broj jaja
Konj br. 6	<i>Trichostrongylus axei</i>	20
	<i>Strongylus edentatus</i>	550
	<i>Dictyocaulus arnfieldi</i>	55
$\bar{X} \pm SD$	<i>Parascaris equorum</i>	475,00±247,49
	<i>Strongylus edentatus</i>	360,00±143,83
	<i>Dictyocaulus arnfieldi</i>	49,00±2,23
	<i>Trichostrongylus axei</i>	53,00±15,65

Tabela 4. Pojedinačni i zbirni prikaz intenziteta infekcije endoparazitima kod konja grupe O2

Red. broj konja	Naziv parazita	Broj jaja
Konj br. 7	<i>Trichostrongylus axei</i>	50
	<i>Strongylus edentatus</i>	450
	<i>Dictyocaulus arnfieldi</i>	50
Konj br. 8	<i>Trichostrongylus axei</i>	20
	<i>Parascaris equorum</i>	400
	<i>Dictyocaulus arnfieldi</i>	30
Konj br. 9	<i>Trichostrongylus axei</i>	15
	<i>Parascaris equorum</i>	300
	<i>Dictyocaulus arnfieldi</i>	75
Konj br. 10	<i>Trichostrongylus axei</i>	20
	<i>Strongylus edentatus</i>	550
	<i>Dictyocaulus arnfieldi</i>	55
Konj br. 11	<i>Trichostrongylus axei</i>	15
	<i>Strongylus edentatus</i>	1100
	<i>Dictyocaulus arnfieldi</i>	45
Konj br. 12	<i>Trichostrongylus axei</i>	60
	<i>Strongylus edentatus</i>	550
	<i>Dictyocaulus arnfieldi</i>	40
$\bar{X} \pm SD$	<i>Trichostrongylus axei</i>	30,00±19,75
	<i>Strongylus edentatus</i>	662,50±295,50
	<i>Dictyocaulus arnfieldi</i>	49,17±15,30
	<i>Parascaris equorum</i>	350,00±70,71

Tabela 5. *Pojedinačni i zbirni prikaz intenziteta infekcije endoparazitima kod konja grupe O3*

Red. broj konja	Naziv parazita	Broj jaja
Konj br. 13	<i>Trichostrongylus axei</i>	150
	<i>Parascaris equorum</i>	300
	<i>Dictyocaulus arnfieldi</i>	50
Konj br. 14	<i>Trichostrongylus axei</i>	55
	<i>Parascaris equorum</i>	250
	<i>Dictyocaulus arnfieldi</i>	40
Konj br. 15	<i>Trichostrongylus axei</i>	35
	<i>Parascaris equorum</i>	350
	<i>Dictyocaulus arnfieldi</i>	40
Konj br. 16	<i>Trichostrongylus axei</i>	60
	<i>Parascaris equorum</i>	200
	<i>Dictyocaulus arnfieldi</i>	50
Konj br. 17	<i>Trichostrongylus axei</i>	150
	<i>Parascaris equorum</i>	300
	<i>Dictyocaulus arnfieldi</i>	50
Konj br. 18	<i>Trichostrongylus axei</i>	55
	<i>Parascaris equorum</i>	250
	<i>Dictyocaulus arnfieldi</i>	40
$\bar{X} \pm SD$	<i>Parascaris equorum</i>	275,00 $\pm$ 52,44
	<i>Trichostrongylus axei</i>	84,17 $\pm$ 51,71
	<i>Dictyocaulus arnfieldi</i>	45,00 $\pm$ 5,70

U O1 grupi konja na Borovskom polju, koja je kasnije tretirana peroralno rastvorom ivermektina u dozi od 0,2 mg/kg, prevalenca parazita *Trichostrongylus axei* iznosila je 83,33%, *Strongylus edentatus* 83,33%, *Dictyocaulus arnfieldi* 83,33% i *Parascaris equorum* 33,33% (tabela 6). Kod O2 grupe konja u Izatovcima i Boljev Dolu, koji su kasnije tretirani *pour-on* ivermektinom u dozi od 0,5 mg/kg, ustanovljeni su *Trichostrongylus axei* i *Dictyocaulus arnfieldi*, sa prevalencom od 100%, dok je *Strongylus edentatus* ustanovljen sa prevalencom od 66,67%, i *Parascaris equorum* kod dva konja sa prevalencom 33,33% (tabela 6).

Za razliku od ove dve grupe, kod kontrolne grupe konja, koja nije tretirana antihelminticima, u svim uzorcima su dokazani *Trichostrongylus axei*, *Dictyocaulus arnfieldi* i *Parascaris equorum* (prevalenca 100%). Konji O1 grupe su držani zajedno sa ovcama i kravama (buše), na zajedničkom pašnjaku i noću u zajedničkom objektu. Konji druge dve grupe su držani na pašnjaku u kontaktu sa kravama i preko noći u objektu zajedno sa kravama (simentalac).

Pojedini konji iz sve tri grupe su, prema izjavi vlasnika, par godina ranije bili u kontaktu sa balkanskim magarcima. Međutim, tokom poslednjih 12 meseci nijedan konj nije bio u neposrednom kontaktu sa magarcima.

Tabela 6. Zbirni prikaz prevalencije i intenziteta infekcije endoparazitima kod konja O1, O2 i O3 grupe

Grupa konja	Naziv parazita	Prevalenca	Broj jaja (± SD)
O1	<i>Parascaris equorum</i>	33,33	475,00±247,49
	<i>Trichostrongylus axei</i>	83,33	53,00±15,65
	<i>Strongylus edentatus</i>	83,33	360,00±143,83
	<i>Dictyocaulus arnfieldi</i>	83,33	49,00±2,23
O2	<i>Parascaris equorum</i>	33,33	350,00±70,71
	<i>Trichostrongylus axei</i>	100	30,00±19,75
	<i>Strongylus edentatus</i>	66,67	662,50±295,50
	<i>Dictyocaulus arnfieldi</i>	100	49,17±15,30
O3	<i>Parascaris equorum</i>	100	275,00±52,44
	<i>Trichostrongylus axei</i>	100	84,17±51,71
	<i>Dictyocaulus arnfieldi</i>	100	45,00±5,70

5.3. Rezultati hematoloških i biohemijskih ispitivanja krvi pre tretmana ivermektinom

Vrednosti osnovnih hematoloških i biohemijskih parametara krvi imaju veliki značaj u proceni zdravstvenog stanja konja, pri čemu se najjednostavnijim laboratorijskim postupcima u mnogim slučajevima otkrivaju određene nenormalnosti uprkos izostanku vidljivih kliničkih simptoma. To je bio slučaj i sa ovim ispitivanjima.

Od hematoloških parametara, ispitivanjem su obuhvaćeni parametri tzv. crvene krvne slike: broj eritrocita, koncentracija hemoglobina, hematokritska vrednost, prosečan volumen eritrocita (MCV), prosečna količina hemoglobina u eritrocitu (MCH), prosečna koncentracija hemoglobina na litar eritrocita (MCHC), zatim parametri tzv. bele krvne slike: broj leukocita i leukocitarna formula – broj limfocita, monocita, neutrofila, eozinofila i bazofila.

Broj eritrocita se kod svih konja nalazi na donjoj granici normalnih vrednosti, najmanji kod grupe O2 (6,19±0,44), dok je kod grupa O1 i O3 sličan. Razlika između O2 i O1 grupe je statistički značajna ($p<0,05$), dok je između O2 i O3 statistički veoma značajna ($p<0,01$).

Između koncentracija hemoglobina nema statistički značajnih razlika, za razliku od hematokritske vrednosti, koje se razlikuju na sličan način kao i broj eritrocita – razlika između O2 grupe je statistički veoma značajna ($p<0,01$) u odnosu na druge dve grupe konja.

Vrednosti eritrocitnih indeksa: MCV, MCH i MCHC – slične su kod sve tri grupe konja, bez statistički značajnih odstupanja (tabela 7).

Broj leukocita se kod svih konja nalazi u granicama normalnih vrednosti, bez statistički značajnih odstupanja – oscilira između 8,51 ±0,39 kod konja grupe O1 i 9,25±2,00 kod konja grupe O2. Statistički značajnih razlika nema ni između broja limfocita, za razliku od broja monocita, koji je najmanji kod grupe O2 i najveći kod grupe O1. Ova razlika je statistički veoma značajna ($p<0,01$).

Tabela 7. Vrednosti parametara crvene krvne slike konja sve tri grupe, pre tretmana ivermektinom

Grupa konja	Parametri krvi					
	Eritrociti $\times 10^{12}/l$	Hemoglobin g/l	Hematokrit l/l	MCV fl	MCH Pg	MCHC g/l
O1	6,66 ^a ±0,09	118,70±5,01	0,34 ^A ±0,01	52,38±0,50	17,18±0,49	333,30±6,50
O2	6,19 ^{Aa} ±0,44	112,20±9,89	0,32 ^{AB} ±0,01	51,87±2,00	17,60±0,81	337,30±6,71
O3	6,75 ^A ±0,20	119,00±2,45	0,35 ^B ±0,01	52,68±0,92	17,55±0,05	337,70±0,52

Ista slova ^{A B} – p<0,01; ista slova ^a – p<0,05

Tabela 8. Broj leukocita i leukocitarna formula ($\times 10^9/l$) kod konja sve tri grupe pre tretmana ivermektinom

Leukociti i leukocitarna formula						
Grupa konja	Leukociti	Limfociti	Monociti	Neutrofili	Eozinofili	Bazofili
O1	8,51 $\pm$ 0,39	3,93 $\pm$ 0,03	0,34 ^{AB} $\pm$ 0,01	3,82 $\pm$ 0,09	0,34 $\pm$ 0,02	-
O2	9,25 $\pm$ 2,00	5,33 $\pm$ 2,67	0,14 ^{Aa} $\pm$ 0,07	3,84 $\pm$ 1,54	0,47 $\pm$ 0,18	-
O3	8,96 $\pm$ 0,70	3,29 $\pm$ 0,09	0,23 ^{Ba} $\pm$ 0,06	4,20 $\pm$ 0,02	0,42 $\pm$ 0,12	-

Ista slova ^{AB} – $p < 0,01$; ista slova ^a – $p < 0,05$

Tabela 9. Vrednosti biokemijskih parametrov krvi kod konja sve tri grupe pre tretmana ivermektinom

Grupa konja	Albumini g/l	U. proteini g/l	U. bilirubin μmol/l	LDH IU/l	ALP IU/l	GGT IU/l.	AST IU/l /l
O1	28,15 ^A ±0,52	81,00±0,45	11,32 ^{AB} ±0,42	1138,00 ^A ±7,76	173,60 ^A ±5,89	47,17 ^a ±19,99	385,30 ^{AB} ±5,67
O2	29,37 ^{AB} ±0,70	82,80±5,35	18,55 ^A ±3,00	967,20 ^A ±80,66	220,50 ^A ±38,35	36,17±0,75	324,60 ^{Aa} ±35,38
O3	28,12 ^B ±0,43	83,90±0,50	16,28 ^B ±0,31	853,00 ^A ±4,56	300,00 ^A ±3,77	25,67 ^a ±0,82	286,90 ^{Ba} ±3,89

Ista slova ^{A B} – p<0,01; ista slova ^a – p<0,05

Razlika u broju monocita između grupe O2 i O3 je statistički značajna ($p < 0,05$). Broj neutrofila je sličan kod sve tri grupe konja, isto kao i broj eozinofila i bazofila, bez statistički značajnih razlika.

Za razliku od hematoloških parametara koji su u granicama normalnih vrednosti, pojedini biohemijski parametri su promenjeni, kako pojedinačno tako i u proseku. To se, u prvom redu, odnosi na aktivnosti serumskih enzima.

Biohemijskom analizom krvi obuhvaćeni su sledeći parametri: koncentracija albumina, ukupnih proteina i ukupnog bilirubina, zatim aktivnost laktat dehidrogenaze (LDH), alkalne fosfataze (ALP), gama glutamil transferaze (GGT) i aspartat aminotransferaze (tabela 9)

Koncentracija ukupnih proteina se nalazi na gornjoj granici normalnih vrednosti kod sve tri grupe konja, s tim što su razlike između tri grupe male. Nisu velike ni razlike u koncentraciji albumina, s tim što se u ovom slučaju grupe statistički značajno razlikuju ($p < 0,01$). Ni ova vrednost ne izlazi iz okvira normalnih vrednosti. Interesantnom se, eventualno, može uzeti činjenica da je koncentracija albumina bliža donjoj granici normalnih vrednosti, za razliku od koncentracije ukupnih proteina, koja se nalazi na gornjoj granici, što ukazuje na dominaciju globulinske frakcije. Koncentracija ukupnog bilirubina takođe se nalazi u granicama normalnih vrednosti, premda su razlike između grupa statistički veoma značajne ($p < 0,01$).

Serumska aktivnost jetrinih enzima privlači posebnu pažnju. Laktat dehidrogenaza (LDH) prelazi gornju granicu normalnih vrednosti kod konja grupe O1 ($1.138,00 \pm 7,76$), dok je kod konja druge dve grupe na gornjoj granici normalnih vrednosti. Razlike između pojedinih grupa su statistički veoma značajne ($p < 0,01$). Alkalna fosfataza je najveća kod konja grupe O3, iako su razlike između grupa statistički značajne – ove vrednosti praktično ne izlaze iz okvira normalnih vrednosti, za razliku od gama-glutamil transferaze (GGT), koja je, takođe, najveća kod konja grupe O1. Aspartat aminotransferaza (AST) je sledeći enzim koji se nalazi na gornjoj granici normalnih vrednosti, pri čemu je najveća vrednost, takođe, utvrđena kod konja grupe O1. Razlike između pojedinih grupa su i ovom prilikom statistički veoma značajne (tabela 9).

5.4. Rezultati parazitoloških ispitivanja nakon tretmana ivermektinom

Kao što je u prethodnom poglavlju navedeno, nakon utvrđivanja biodiverziteta i prevalencije pojedinih endoparazita konja, na navedenim lokalitetima je preduzeta terapija ivermektinom (na Borovskom polju peroralno, u Izatovcima i Boljev Dolu topikalno). Nakon aplikacije ivermektina, u uzorcima fecesa prikupljenim u unapred predviđenim intervalima, ispitivana je dinamika eliminacije jaja navedenih endoparazita.

Zanimljivo je, inače, da je na oba lokaliteta tokom nekoliko narednih dana od aplikacije ivermektina primećeno prisustvo parazita u fecesu konja na pašnjaku. Na Borovskom polju je pri tome primećeno prisustvo parazita samo u fecesu konja tretiranih ivermektinom peroralno, dok je u Izatovcima i Boljev Dolu primećeno prisustvo parazita i u fecesu konja tretiranih *pour-on* ivermektinom i u fecesu nekih od netretiranih konja, najverovatnije kao posledica uzajamnog češanja i grickanja konja zalivenih ivermektinom duž leđa i netretiranih konja.

U fecesu konja na pašnjaku golim okom su u najvećem broju identifikovani paraziti *Strongylus edentatus*. U manjem broju slučajeva (2 na prvom i jedan na drugom lokalitetu) identifikovane su larve *Gasterophilus* sp.

U fecesu peroralno tretiranih konja, odrasli paraziti *Strongylus edentatus* primećeni su 24 časa posle aplikacije, a kod konja tretiranih *pour-on* ivermektinom – 48 časova nakon aplikacije. Larve gasterofilusa su pri tome uočene dan kasnije, kod peroralno tretiranih konja posle 48 časova, a kod *pour-on* tretiranih konja nakon 72 sata. Zanimljivo je, takođe, da su 120 časova nakon *pour-on* aplikacije ivermektina uočeni paraziti kod ždrebeta koje nije tretirano, a koje je bilo u stalnom kontaktu sa majkom tretiranom *pour-on* ivermektinom.



Slika 6. *Strongylus edentatus* u fecesu konja tretiranih ivermektinom



Slika 7. Larve gasterofilusa u fecesu konja tretiranih ivermektinom

5.4.1. Eliminacija jaja parazita posle peroralnog tretmana ivermektinom

Intenzitet infekcije konja parazitima *Trichostrongylus axei*, *Strongylus edentatus*, *Dictyocaulus arnfieldi* i *Parascaris equorum* kod konja grupe O1 (konji koji su tretirani ivermektinom peroralno) prikazan je u tabeli 10. Dinamika eliminacije jaja ovih parazita nije bila ista.

Prosečan broj jaja *Trichostrongylus axei* je opadao nakon tretmana tokom deset dana. Nultog dana ispitivanja, odnosno pre tretmana ivermektinom, prosečan broj jaja *Trichostrongylus axei* iznosio je $53,00 \pm 15,65$ po gramu fecesa, da bi nakon 10. dana eliminacija jaja prestala. U dinamici eliminacije jaja parazita, od 1. do 10. dana nije utvrđena statistički značajna razlika. Prisustvo jaja ovog parazita ponovo je ustanovljeno kod jednog konja 70. dana.

Eliminacija strongilida je bila nešto brža. Jaja *Strongylus edentatus* su detektovana neposredno pre aplikacije ivermektina i u naredna tri dana – 4. dana i kasnije u uzorcima fecesa nije bilo jaja ovog parazita. Ni u ovom slučaju nisu utvrđene statistički značajne razlike u broju jaja u pojedinim nalazima od 0. do 3. dana. Slična su i zapažanja koja se odnose na eliminaciju jaja *Dictyocaulus arnfieldi* – osim u uzorcima fecesa uzetim neposredno pre aplikacije ivermektina, prisustvo jaja ovog parazita utvrđeno je još tri dana, od četvrtog dana više nije bilo jaja ovog parazita. Pri tome je utvrđena statistički značajna razlika ($p < 0,05$) između broja jaja ovog parazita pre aplikacije ivermektina i dva dana kasnije (3. dan – tabela 10).

Eliminacija jaja *Parascaris equorum* trajala je duže, u poređenju sa eliminacijom jaja *Strongylus edentatus* – 10 dana. Kao što se i moglo očekivati, najveći broj jaja ovog parazita je registrovan u fecesu konja pre aplikacije ivermektina, da bi narednih dana bio registrovan nešto manji broj, najmanje 8. dana. Prosečan broj jaja ovog parazita je nultog dana iznosio $475,00 \pm 247,00$, drugog $350,00 \pm 70,71$, uz postepeno opadanje na $125,00 \pm 35,36$, 8. dana. U uzorcima fecesa uzetim od 10. do 70. dana nije bilo jaja ovog parazita.

Tabela 10. Dinamika eliminacije jaja parazita kod konja grupe O1, nakon peroralnog tretmana ivermektinom

Vreme eliminacije	<i>Trichostrongylus axei</i>	<i>Strongylus edentatus</i>	<i>Dictyocaulus arnfieldi</i>	<i>Parascaris equorum</i>
0. dan	$53,00 \pm 15,65$	$360,00 \pm 143,83$	$49,00^a \pm 2,23$	$475,00 \pm 247,49$
1. dan	$53,00 \pm 15,65$	$330,00 \pm 164,32$	$36,00 \pm 12,94$	$350,00 \pm 70,71$
2. dan	$34,00 \pm 369,8$	$270,00 \pm 109,50$	$21,25^a \pm 19,74$	$375,00 \pm 35,36$
3. dan	$32,00 \pm 20,49$	$216,70 \pm 57,74$	$47,50 \pm 3,53$	$325,00 \pm 35,36$
4. dan	$41,00 \pm 8,21$	-	-	$275,00 \pm 35,36$
5. dan	$47,00 \pm 6,70$	-	-	$325,00 \pm 35,36$
6. dan	$41,00 \pm 17,10$	-	-	$300,00 \pm 0,00$
8. dan	$30,00 \pm 11,73$	-	-	$125,00 \pm 35,36$
10. dan	-	-	-	-
20. dan	-	-	-	-
30. dan	-	-	-	-

Tabela 10. Nastavak

Vreme eliminacije	<i>Trichostrongylus axei</i>	<i>Strongylus edentatus</i>	<i>Dictyocaulus arnfieldi</i>	<i>Parascaris equorum</i>
40. dan	-	-	-	-
50. dan	-	-	-	-
70. dan	26 (1)	-	-	-

Ista slova ^a – $p < 0,05$

5.4.2. Eliminacija jaja parazita posle *pour-on* tretmana ivermektinom

Kod svih konja tretiranih *pour-on* ivermektinom, koprološkim pregledom do devetog dana ustanovljena su jaja parazita, da bi od 10. do 70. dana ogleda koprološki nalazi bili negativni, odnosno u fecesu konja nisu evidentirana jaja parazita.

Broj jaja parazita *Trichostrongylus axei* pre tretmana je iznosio $30,00 \pm 19,75$, osmog dana $28,75 \pm 19,75$, da bi nakon toga prestala dalja eliminacija jaja, sve do 70. dana (tabela 11). U dinamici izlučivanja jaja između početne vrednosti (0. dana) i ostalih vrednosti sve do 8. dana nisu utvrđene statistički značajne razlike. Eliminacija jaja *Strongylus edentatus* je trajala kraće, samo 4 dana. Pre tretmana broj jaja ovog parazita je iznosio $662,50 \pm 295,50$, da bi 72. časa kasnije pao na $166,70 \pm 28,87$. Razlika između početne vrednosti nultog dana i vrednosti od 3. dana bila je statistički značajna ($p < 0,05$). Posle 4. dana, koprološkim pregledom nisu ustanovljena jaja strongilida sve do kraja perioda posmatranja, 70. dana.

Broj jaja parazita *Dictyocaulus arnfieldi* pre tretmana iznosio je $49,17 \pm 15,30$, da bi nakon 96 časova od početka tretmana došlo do prestanka eliminacije. Statistički značajno veći broj jaja je utvrđen prvog dana u odnosu na uzorke uzete posle 2 dana ($p < 0,05$) ili 3 dana ($p < 0,01$).

Broj jaja *Parascaris equorum* pre tretmana je iznosio $350,00 \pm 70,71$, da bi se uz progresivno smanjenje eliminacija jaja nastavila do 8. dana. Koprološkim pregledom od desetog dana do kraja posmatranog perioda nisu detektovana jaja ovog parazita. Statistički značajna razlika ($p < 0,05$) utvrđena je između prosečnog broja jaja registrovanog prvog dana, neposredno pre tretmana, i vrednosti utvrđene nakon 9. dana (tabela 11).

Tabela 11. Dinamika eliminacije jaja parazita kod konja grupe O2, nakon *pour-on* tretmana ivermektinom

Vreme eliminacije	<i>Trichostrongylus axei</i>	<i>Strongylus edentatus</i>	<i>Parascaris equorum</i>	<i>Dictyocaulus arnfieldi</i>
0. dan	$30,00 \pm 19,75$	$662,50^a \pm 295,50$	$350,00^a \pm 70,71$	$49,17^{AB} \pm 15,30$
1. dan	$42,00 \pm 19,43$	$487,50 \pm 110,90$	$325,00 \pm 35,36$	$40,83^{ab} \pm 21,54$
2. dan	$27,00 \pm 19,43$	$325,00 \pm 125,80$	$212,50 \pm 194,50$	$8,00^{Aa} \pm 6,71$

Tabela 11. Nastavak

Vreme eliminacije	<i>Trichostrongylus axei</i>	<i>Strongylus edentatus</i>	<i>Parascaris equorum</i>	<i>Dictyocaulus arnfieldi</i>
3. dan	30,00±28,06	166,70 ^a ±28,87	300,00±70,71	6,67 ^{Bb} ±2,88
4. dan	21,00±12,94	-	150,00±0,00	-
5. dan	25,00±13,69	-	125,00±35,36	-
6. dan	36,00±19,49	-	87,50±17,68	-
8. dan	28,75±19,74	-	27,50 ^a ±10,61	-
10. dan	-	-	-	-
20. dan	-	-	-	-
30. dan	-	-	-	-
40. dan	-	-	-	-
50. dan	-	-	-	-
70. dan	-	-	-	-

Ista slova ^{A B} p<0,01; ista slova ^{a b} p<0,05; – nisu detektovana

5.4.3. Eliminacija jaja parazita kod kontrolne grupe konja

Kod kontrolne grupe konja (O3) ustanovljen je sličan intenzitet infekcije parazitima *Trichostrongylus axei*, *Parascaris equorum* i *Dictyocaulus arnfieldi*, jedino nije potvrđeno prisustvo *Strongylus edentatus*. U svim uzorcima fecesa konja iz kontrolne grupe (O3), naime, ustanovljena su jaja *Trichostrongylus axei*, *Parascaris equorum* i *Dictyocaulus arnfieldi*, što znači da je prevalenca iznosila 100%. Eliminacija jaja u ispitivanom periodu varirala je u zavisnosti od vrste parazita.

Broj jaja parazita *Trichostrongylus axei* na početku oglada iznosio je 84,17±51,71 i varirao do 70. dana oglada. U dinamici eliminacije jaja parazita, od 1. do 70. dana, između pojedinih nalaza, nisu utvrđene statistički značajne razlike (p>0,05). Eliminacija jaja *Parascaris equorum* takođe traje do 70. dana. Koprološkim pregledom na početka oglada broj jaja *Parascaris equorum* je iznosio 275,00±52,44, da bi 70. dana oglada u izmetu bilo ustanovljeno 50 jaja po gramu fecesa. Tridesetog dana ispitivanja, broj jaja *Parascaris equorum* je bio statistički značajno manji u odnosu na nulti dan (p<0,05) i u odnosu na 24 sata od početka eksperimenta (p<0,01). Prosečan broj jaja *Dictyocaulus arnfieldi* na početku oglada iznosio je 45,00±5,70 jaja po gramu fecesa (tabela 12). Pri tome nisu utvrđene statistički značajne razlike u dinamici eliminacije jaja ovog parazita od početka do kraja eksperimenta.

Tabela 12. Dinamika eliminacije jaja parazita kod konja kontrolne grupe O3

Vreme	<i>Trichostrongylus axei</i>	<i>Parascaris equorum</i>	<i>Dictyocaulus arnfieldi</i>
0. dan	84,17±51,71	275,00 ^a ±52,44	45,00±5,70
1. dan	75,83±58,26	333,33 ^A ±75,28	39,17±2,04
2. dan	85,00±89,16	208,30±111,40	40,83±3,76
3. dan	112,50±107,23	150,00±10,00	38,33±2,88
4. dan	47,50±40,71	183,33±57,74	40,83±2,04
5. dan	46,67±41,31	175,00±35,36	35,00±2,00
6. dan	21,67±4,08	150,00±10,00	40,83±2,04
8. dan	24,50±20,47	150,00±15,00	40,83±2,00
10. dan	18,20±7,40	166,00±10,00	36,00±3,00
20. dan	20,10±20,40	150,00±20,00	40,00±2,00
30. dan	20,00±20,01	50,00 ^{Aa} ±5,00	35,00±2,00
40. dan	19,50±10,47	100,00±5,00	35,00±2,00
50. dan	17,50±9,30	100,00±10,00	35,00±1,00
70. dan	17,00±9,02	50,00±0,00	35,00±1,00

Ista slova ^A p<0,01; ista slova ^a p<0,05

Uporedni prikaz eliminacije jaja parazita kod sve tri grupe konja dat je u tabelama 13, 14, 15 i 16: *Trichostrongylus axei* u tabeli 13, *Strongylus edentatus* u tabeli 14, *Dictyocaulus arnfieldi* u tabeli 15 i *Parascaris equorum* u tabeli 16.

Poređenjem svih grupa, tokom svih dana ispitivanja nisu utvrđene statistički značajne razlike, osim prvog dana ispitivanja gde je prosečan broj jaja *Trichostrongylus axei* bio statistički značajno veći (p<0,05) kod kontrolne (O3) grupe u odnosu na O2 grupu. Numerički najveći broj jaja dokazan u kontrolnoj grupi 72 časa nakon ispitivanja (112,50±107,23 jaja po gramu fecesa).

Tabela 13. Uporedni prikaz nalaza jaja *Trichostrongylus axei* kod oglednih (O1 i O2) i kontrolne grupe konja (O3)

Vreme	Grupa		
	O1	O2	O3
0. dan	53,00±15,65	30,00 ^a ±19,75	84,17±51,71
1. dan	53,00±15,65	42,50±19,43	75,83±58,26
2. dan	34,00±36,98	27,50±19,43	85,00±89,16
3. dan	32,00±20,49	30,00±28,06	112,50±107,23
4. dan	41,00±8,21	21,00±12,94	47,50±40,71
5. dan	47,00±6,70	25,00±13,69	46,67±41,31
6. dan	41,00±17,10	36,00±19,49	21,67±4,08
8. dan	30,00±11,73	28,75±19,74	24,50±20,47
10. dan	-	-	24,50±20,47
20. dan	-	-	20,10±20,40
30. dan	-	-	20,00±20,01
40. dan	-	-	19,50±10,47
50. dan	-	-	17,50±9,30
70. dan	-	-	17,00±9,02

Ista slova ^a–p<0,05

U tabeli 14 prikazani su rezultati koprološkog nalaza *Strongylus edentatus* kod oglednih grupa (O1 i O2). Kod kontrolne grupe (O3) jaja ovog parazita nisu dokazana. Poređenjem rezultata oglednih grupa konja nisu utvrđene statistički značajne razlike (p>0,05), ali je numerički veći broj jaja dokazan nakon 72 časa od tretmana ivermektinom kod O1 grupe konja.

Iz tabele 14 se vidi da se izbacivanje jaja ovog parazita prekida veoma brzo nakon aplikacije ivermektina, što se poklapa za izbacivanjem odraslih parazita. Kao što je na početku već istaknuto, posle 24 do 72 sata od aplikacije antihelmintika u fecesu obe grupe tretiranih konja golim okom su registrovani odrasli paraziti *Strongylus edentatus*. Kod konja tretiranih ivermektinom peroralno najveći broj parazita je registrovan posle 24 sata od aplikacije antihelmintika, dok je kod konja tretiranih ivermektinom topikalno veći broj parazita uočen posle 48 časova.

Tabela 14. Uporedni prikaza nalaza jaja parazita *Strongylus edentatus* kod oglednih (O1 i O2) i kontrolne grupe konja (O3)

Vreme	Grupa		
	O1	O2	O3
0. dan	360,00±143,83	662,50±295,	-
1. dan	330,00±164,32	487,50±110,90	-
2. dan	270,00±109,50	325,00±125,80	-
3. dan	216,70±57,74	166,70±28,87	-
4. dan	-	-	-
5. dan	-	-	-
6. dan	-	-	-
8. dan	-	-	-
10. dan	-	-	-

Rezultati koprološkog nalaza *Dictyocaulus arnfieldi* kod ispitivanih grupa konja prikazani su u tabeli 15. Nultog dana – pre tretmana i 24 časa nakon tretmana ivermektinom nisu utvrđene statistički značajne razlike ($p>0,05$). Međutim, 48 časova nakon tretmana utvrđene su statistički značajne razlike između tretiranih grupa konja ivermektinom i kontrolne grupe. Naime, prosečan broj jaja *Dictyocaulus arnfieldi* kontrolne grupe je bio statistički značajno veći u odnosu na O1 grupu ($p<0,05$) i O2 grupu ($p<0,01$). Nakon 72 sata od tretmana ivermektinom, prosečan broj jaja *Dictyocaulus arnfieldi* je bio statistički značajno manji ($p<0,01$) kod O2 grupe ($6,67\pm2,88$ jaja po gramu fecesa) u odnosu na O1 grupu ($47,50\pm3,53$), kao i u odnosu na kontrolnu grupu ($38,33\pm2,88$). Takođe, 72 sata nakon tretmana, utvrđena je statistički značajna razlika ($p<0,05$) između O1 i O3 grupe.

Četvrtog dana, 96 časova nakon tretmana, koprološki nalaz jaja *Strongylus edentatus* i *Dictyocaulus arnfieldi* kod svih konja tretiranih ivermektinom, i peroralno i topikalno, bio je negativan.

Tabela 15. Uporedni prikaz nalaza jaja parazita *Dictyocaulus arnfieldi* kod oglednih (O1 i O2) i kontrolne grupe konja (O3)

Vreme	Grupa		
	O1	O2	O3
0. dan	49,00±2,23	49,17±15,30	45,00±5,70
1. dan	36,00±12,94	40,83±21,54	39,17±2,04

Tabela 15. Nastavak

Vreme	Grupa		
	O1	O2	O3
2. dan	21,25 ^a ±19,74	8,00 ^A ±6,71	40,83±3,76
3. dan	47,50 ^{aA} ±3,53	6,67 ^{AB} ±2,88	38,33±2,88
4. dan	-	-	40,83±2,04
5. dan	-	-	35,00±2,00
6. dan	-	-	40,83±2,04
8 dan	-	-	40,83±2,00
10. dan	-	-	38,33±3,33
20. dan	-	-	40,00±2,00
30. dan	-	-	35,00±2,00
40. dan	-	-	35,00±2,00
50. dan	-	-	35,00±1,00
70. dan	-	-	35,00±1,00

Ista slova ^{A B} p< 0,01; ista slova ^{a–} p<0,05

U tabeli 16 su prikazani rezultati koprološkog nalaza *Parascaris equorum* kod svih ispitivanih grupa konja. Tokom eksperimenta prosečan broj jaja ovog parazita je opadao kod svih ispitivanih grupa. Statistički značajno veći (p<0,05) broj jaja *Parascaris equorum* je detektovan u uzorcima O1 grupe (325,00±35,36 po gramu feseca) u odnosu na kontrolnu grupu (150,00±10,00), 72 sata nakon tretmana ivermektinom. Takođe, 120 časova nakon tretmana ivermektivom, kod konja O1 grupe (325,00±35,36) detektovano je statistički značajno veći (p<0,05) broj jaja ispitivanog parazita u odnosu na O2, odnosno O3 grupu (125,00±35,36; 175,00±35,36, pojedinačno). Isto tako, nakon 168 časova od tretmana ivermektinom, utvrđene su statistički značajne razlike u prosečnom broju jaja *Parascaris equorum* (p<0,01) između O1 grupe i O2 grupe, odnosno između O1 i kontrolne grupe. Istog dana ispitivanja, utvrđena je statistički značajna razlika (p<0,05) između kontrolne grupe i O2 grupe, gde je kod kontrolne grupe prosečan broj jaja bio statistički značajno veći u odnosu na ispitivani parametar kod O2 grupe. Devetog dana ispitivanja, prosečan broj jaja *Parascaris equorum* je bio statistički značajno manji (p<0,05) kod konja O2 grupe (27,50±10,61 jaja po gramu fecesa) u odnosu na O1 grupu (125,00±35,36 jaja po gramu fecesa), odnosno O3 grupu (150,00±15,00 jaja po gramu fecesa).

Nakon 10. dana ispitivanja jaja *Parascaris equorum* nisu detektovana u uzorcima fecesa O1 i O2 grupe.

Tabela 16. Uporedni prikaz nalaza *Parascaris equorum* kod oglednih (O1 i O2) i kontrolne grupe konja (O3)

Vreme	Grupa		
	O1	O2	O3
0. dan	475,00±247,49	350,00±70,71	275,00 ^a ±52,44
1. dan	350,00±70,71	325,00±35,36	333,33 ^A ±75,28
2. dan	375,00±35,36	212,50±194,50	208,30±111,40
3. dan	325,00 ^a ±35,36	300,00±70,71	150,00±10,00
4. dan	275,00±35,36	150,00±0,00	183,33±57,74
5. dan	325,00 ^{ab} ±35,36	125,00 ^a ±35,36	175,00±35,36
6. dan	300,00 ^{AB} ±0,00	87,50 ^{Aa} ±17,68	150,00±10,00
8. dan	125,00 ^a ±35,36	27,50 ^{ab} ±10,61	150,00±15,00
10. dan	-	-	166,00±10,00
20. dan	-	-	150,00±20,00
30. dan	-	-	50,00 ^{Aa} ±5,00
40. dan	-	-	100,00±5,00
50. dan	-	-	100,00±10,00
70. dan	-	-	50,00±0,00

Ista slova ^{A B} p< 0,01; ista slova ^{a b} – p<0,05

5.5. Rezultati hematoloških ispitivanja

U cilju utvrđivanja eventualnih hematoloških poremećaja uslovljenih infekcijom endoparazitima i procene efekata primenjenih antiparazitika, kod svih oglednih životinja su pre i nakon primene ivermektina ispitani osnovni hematološki parametri: broj eritrocita, koncentracija hemoglobina, hematokritska vrednost, prosečan volumen eritrocita (MCV), prosečna količina hemoglobina u eritrocitu (MCH), prosečna koncentracija hemoglobina na litar eritrocita (MCHC), zatim broj leukocita i leukocitarna formula (limfociti, monociti, neutrofili, eozinofili i bazofili).

U tabeli 17 su prikazani rezultati hematoloških analiza O1 grupe konja, odnosno one grupe konja koja je bila peroralno tretirana ivermektinom. Prosečan broj eritrocita se kretao u rasponu od $6,66 \times 10^{12}/l$ nultog dana ogleda, do $6,48 \times 10^{12}/l$ 70. dana, sa malim varijacijama – najveća vrednost od $6,89 \times 10^{12}/l$ registrovana je 30. dan ispitivanja. Iako se ova vrednost

može smatrati statistički veoma značajno većom u odnosu na početnu vrednost (0. dan), moramo istaći da se radi o malim oscilacijama na donjoj granici normalnih vrednosti. Naime, posle ovog “povećanja” sledi statistički značajno smanjenje broja eritocita (tabela 17). Na sličan način osciliraju i prosečne vrednosti hemoglobina i hematokrita, koje tokom celog oglada ostaje u granicama normalnih vrednosti. Prosečna vrednost hematokrita se kretala u fiziološkim granicama tokom celog eksperimenta. Statistički značajno veća ($p < 0,01$) vrednost hematokrita utvrđena je 10. dana ispitivanja, kada je i broj eritrocita bio statistički značajno povećan u odnosu na prvi, 20, 40. i 70. dan ispitivanja. Na isti način osciliraju i vrednosti koncentracije hemoglobina.

Eritrocitni indeksi: MCV, MCH i MCHC osciliraju u skladu sa napred navedenim oscilacijama u broju eritrocita, koncentraciji hemoglobina i hematokritu. Svi navedeni indeksi se nalaze u granicama referentnih vrednosti za konje (MCV i MCH su bliže gornjoj granici), sa povremenim statistički značajnim razlikama u odnosu na početne vrednosti koje su registrovane prvog dana. Opisane oscilacije se nikako ne mogu nazvati pravilnim – iako statistički značajne, navedene vrednosti osciliraju gore-dole, pa se ne može govoriti ni o povećanju ni o smanjenju.

Veoma slične vrednosti su registrovane i kod konja grupe O2 (tabela 18). Broj eritrocita, koncentracija hemoglobina i hematokritska vrednost se, takođe, nalaze u granicama referentnih vrednosti (na donjoj granici), s tim što u ovom slučaju nema statistički značajnih odstupanja. Prosečan broj eritrocita kod konja koji su tretirani *pour-on* ivermektinom oscilirao je od $6,19 \pm 0,44$ nultog dana, neposredno pre aplikacije ivermektina, do $6,38 \pm 0,37$ poslednjeg dana oglada, pri čemu se stiče utisak da se i ovoj grupi broj eritrocita povećava do 30 dana ($6,67 \pm 0,73$). Na isti način osciliraju koncentracija hemoglobina i hematokritska vrednost, kao i eritrocitni indeksi MCV, MCH i MCHC (tabela 18).

Na kraju, ne razlikuju se puno ni vrednosti ispitivanih hematoloških parametara kod konja kontrolne grupe, koji nisu tretirani ivermektinom (tabela 19). Broj eritrocita oscilira u granicama od $6,75 \pm 0,20$, prvog dana, i $6,05 \pm 0,41$ 70. dana posmatranja, bez statistički značajnih razlika. Za razliku od prethodne dve grupe konja, ovde se čak uočava blagi pad broja eritrocita, posebno od 30. do 50. dana. Na isti način osciliraju koncentracije hemoglobina i hematokritska vrednost, zatim eritrocitni indeksi: MCV, MCH i MCHC.

Uporedni prikaz pojedinih parametara crvene krvne slike (broj eritrocita, koncentracija hemoglobina, hematokritska vrednost, MCV, MCH i MCHC) dat je u tabelama 20, 21 i 22.

U tabeli 20 je dat uporedni prikaz broja eritrocita kod konja grupa O1, O2 i O3 – statistički značajna razlika postoji između početnih vrednosti, koje su registrovane 1. dana, kasnije izostaju značajna odstupanja.

U tabeli 21 dat je uporedni prikaz vrednosti koncentracije hemoglobina kod svih grupa konja – statistički značajna razlika između tri grupe konja uočena je 20. i 30. dana ispitivanja.

U tabeli 22 dat je uporedni prikaz vrednosti hematokrita kod konja sve tri grupe – statistički značajne razlike između pojedinih grupa konja utvrđene su 1, 30. i 50. dana ispitivanja.

Tabela 17. Vrednosti parametara crvene krvne slike konja grupe O1, tretiranih ivermektinom peroralno

Vreme	Parametri krvi					
	Eritrociti x10 ¹² /l	Hemoglobin g/l	Hematokrit l/l	MCV fl	MCH pg	MCHC g/l
0. dan	6,66 ^{ABaC} ±0,09	118,70 ^a ±5,01	0,34 ^{AaB} ±0,01	52,38 ^{abc} ±0,50	17,18±0,49	333,30±6,50
10. dan	6,70 ^{DEFG} ±0,02	121,70 ^{bA} ±3,20	0,36 ^{ACDE} ±0,01	51,68 ^{aABC} ±0,39	17,30±0,24	344,00 ^{ABC} ±4,52
20. dan	6,65 ^{HbcI} ±0,08	124,30 ^{BCD} ±3,83	0,34 ^{CFG} ±0,01	51,68 ^{bDEF} ±0,37	17,40±0,15	322,50 ^{Aa} ±1,23
30. dan	6,89 ^{ADHJKL} ±0,09	122,80 ^{EcF} ±1,33	0,36 ^{aFH} ±0,01	51,63 ^{cGHI} ±0,20	17,40±0,40	333,20±11,23
40. dan	6,51 ^{BEbJ} ±0,08	115,20 ^{bBE} ±3,13	0,33 ^{DHI} ±0,01	52,97 ^{ADG} ±0,43	17,27±0,10	327,00 ^B ±4,98
50. dan	6,52 ^{aFcK} ±0,01	116,20 ^{Cc} ±4,12	0,36 ^{BGIb} ±0,01	52,78 ^{BEH} ±0,13	17,45±0,14	326,50 ^C ±6,38
70. dan	6,48 ^{CGIL} ±0,01	112,20 ^{aADF} ±1,94	0,34 ^{Eb} ±0,01	53,05 ^{CFI} ±0,44	17,17±0,19	334,30 ^a ±5,20

Ista slova ^{A B C D E F G H I J L} – p<0,01; ista slova ^{a b c} – p<0,05

Tabela 18. Vrednosti parametara crvene krvne slike konja grupe O2, tretiranih pour-on ivermektinom

Vreme	Parametri krvi					
	Eritrociti $\times 10^{12}/l$	Hemoglobin g/l	Hematokrit l/l	MCV fl	MCH pg	MCHC g/l
0. dan	6,19 $\pm$ 0,44	112,20 $\pm$ 9,89	0,32 $\pm$ 0,01	51,87 $\pm$ 2,00	17,60 $\pm$ 0,81	337,30 ^A $\pm$ 6,71
10. dan	6,70 $\pm$ 1,36	119,40 $\pm$ 22,41	0,34 $\pm$ 0,06	50,53 $\pm$ 2,11	17,53 $\pm$ 0,74	345,20 ^{BaC} $\pm$ 6,40
20. dan	6,21 $\pm$ 0,53	110,00 $\pm$ 7,98	0,33 $\pm$ 0,02	53,33 ^a $\pm$ 2,38	17,50 $\pm$ 0,86	327,20 ^B $\pm$ 4,45
30. dan	6,67 $\pm$ 0,73	116,20 $\pm$ 8,54	0,34 $\pm$ 0,01	52,00 $\pm$ 3,27	17,37 $\pm$ 0,82	332,30 ^{ab} $\pm$ 5,99
40. dan	6,27 $\pm$ 0,73	106,70 $\pm$ 8,73	0,33 $\pm$ 0,03	52,77 $\pm$ 3,30	16,97 $\pm$ 1,11	321,50 ^{AbD} $\pm$ 6,06
50. dan	6,15 $\pm$ 0,65	102,30 $\pm$ 4,37	0,30 $\pm$ 0,01	48,12 ^a $\pm$ 3,21	16,33 $\pm$ 0,81	337,00 ^D $\pm$ 4,98
70. dan	6,38 $\pm$ 0,37	112,20 $\pm$ 8,59	0,32 $\pm$ 0,00	49,73 $\pm$ 2,94	17,27 $\pm$ 0,48	331,50 ^C $\pm$ 6,92

Ista slova ^{A B C D} – p<0,01; ista slova ^{a b} – p<0,05

Tabela 19. Vrednosti parametara crvene krvne slike konja kontrolne grupe O3

Vreme	Parametri krvi					
	Eritrociti $\times 10^{12}/l$	Hemoglobin g/l	Hematokrit l/l	MCV fl	MCH pg	MCHC g/l
0. dan	6,75 $\pm$ 0,20	119,00 $\pm$ 2,45	0,35 $\pm$ 0,01	52,68 $\pm$ 0,92	17,55 $\pm$ 0,05	337,70 $\pm$ 0,52
10. dan	6,51 $\pm$ 0,25	111,30 $\pm$ 2,16	0,33 $\pm$ 0,01	52,10 ^a $\pm$ 1,19	17,47 $\pm$ 0,33	333,30 $\pm$ 13,72
20. dan	6,28 $\pm$ 0,11	117,00 $\pm$ 3,80	0,32 $\pm$ 0,01	52,13 ^b $\pm$ 1,22	17,57 $\pm$ 0,41	334,20 $\pm$ 11,81
30. dan	5,97 $\pm$ 0,99	106,33 $\pm$ 14,38	0,30 $\pm$ 0,04	53,72 $\pm$ 1,48	17,75 $\pm$ 0,73	329,30 $\pm$ 10,33
40. dan	5,87 $\pm$ 0,87	110,80 $\pm$ 15,55	0,34 $\pm$ 0,05	53,95 $\pm$ 3,46	17,82 $\pm$ 1,10	337,20 $\pm$ 14,29
50. dan	5,89 $\pm$ 0,89	111,30 $\pm$ 17,66	0,31 $\pm$ 0,04	53,20 $\pm$ 2,06	17,35 $\pm$ 0,81	328,70 $\pm$ 3,20
70. dan	6,05 $\pm$ 0,41	112,00 $\pm$ 9,84	0,33 $\pm$ 0,02	55,47 ^{ab} $\pm$ 0,41	17,37 $\pm$ 0,41	334,00 $\pm$ 8,34

Ista slova ^{a b} – $p < 0,05$

Tabela 20. Uporedni prikaz broja eritrocita ($\times 10^{12}/l$) kod konja O1, O2 i O3 grupe

Vreme	Grupa		
	O1	O2	O3
0. dan	6,66 ^a ±0,09	6,19 ^{Aa} ±0,44	6,75 ^A ±0,20
10. dan	6,70±0,02	6,70±1,36	6,51±0,25
20. dan	6,65±0,08	6,21±0,53	6,28±0,11
30. dan	6,89±0,09	6,67±0,73	5,97±0,99
40. dan	6,51±0,08	6,27±0,73	5,87±0,87
50. dan	6,52±0,01	6,15±0,65	5,89±0,89
70. dan	6,48±0,01	6,38±0,37	6,05±0,41

Ista slova ^A – p<0,01; ista slova ^a – p<0,05

Tabela 21. Uporedni prikaz koncentracije hemoglobina (g/l) kod konja O1, O2 i O3 grupe

Vreme	Grupa		
	O1	O2	O3
0. dan	118,70±5,01	112,20±9,89	119,00±2,45
10. dan	121,7±3,20	119,40±22,41	111,30±2,16
20. dan	124,30 ^A ±3,83	110,00 ^A ±7,98	117,00±3,80
30. dan	122,80 ^a ±1,33	116,20±8,54	106,33 ^a ±14,38
40. dan	115,20±3,13	106,70±8,73	110,80±15,55
50. dan	116,20±4,12	102,30±4,37	111,30±17,66
70. dan	112,20±1,94	112,20±8,59	112,00±9,84

Ista slova ^A – p<0,01; ista slova ^a – p<0,05

Tabela 22. Uporedni prikaz hematokritske vrednosti (l/l) kod konja O1, O2 i O3

Vreme	Grupa		
	O1	O2	O3
0. dan	0,34 ^A ±0,01	0,32 ^{AB} ±0,01	0,35 ^B ±0,01
10. dan	0,36±0,01	0,34±0,06	0,33±0,01
20. dan	0,34±0,01	0,33±0,02	0,32±0,01
30. dan	0,36 ^A ±0,01	0,34 ^a ±0,01	0,30 ^{aA} ±0,04
40. dan	0,33±0,01	0,33±0,03	0,34±0,05
50. dan	0,36 ^{AB} ±0,01	0,30 ^A ±0,01	0,31 ^B ±0,04
70. dan	0,34 ^a ±0,01	0,32 ^a ±0,00	0,33±0,02

Ista slova ^{AB} – p<0,01; ista slova ^a – p<0,05

Uporedni prikaz prosečnih vrednosti MCV kod tri grupe konja dat je u tabeli 23. Statistički značajne razlike između poređenih grupa uočene su 50. i 70. dana ispitivanja.

Tabela 23. Uporedni prikaz vrednosti MCV (fl) kod konja O1, O2 i O3 gupe

Vreme	Grupa		
	O1	O2	O3
0. dan	52,38±0,50	51,87±2,00	52,68±0,92
10. dan	51,68±0,39	50,53±2,11	52,10±1,19
20. dan	51,68±0,37	53,33±2,38	52,13±1,22
30. dan	51,63±0,20	52,00±3,27	53,72±1,48
40. dan	52,97±0,43	52,77±3,30	53,95±3,46
50. dan	52,78 ^A ±0,13	48,12 ^{AB} ±3,21	53,20 ^B ±2,06
70. dan	53,05 ^a ±0,44	49,73 ^{aA} ±2,94	55,47 ^A ±0,41

Ista slova ^{AB} – p<0,01; ista slova ^a – p<0,05

U tabeli 24 su prikazane prosečne vrednosti MCH kod sve tri grupe konja. Pedesetog dana ispitivanja utvrđena je statistički značajna razlika između grupa – prosečna vrednost MCH konja O2 grupe je bila statistički značajno manja (p<0,05) u odnosu na MCH O1 i O3 grupe.

Tabela 24. Uporedni prikaz vrednosti MCH (pg) kod konja O1, O2 i O3 grupe

Vreme	Grupa		
	O1	O2	O3
0. dan	17,18±0,49	17,60±0,81	17,55±0,05
10. dan	17,30±0,24	17,53±0,74	17,47±0,33
20. dan	17,40±0,15	17,50±0,86	17,57±0,41
30. dan	17,40±0,40	17,37±0,82	17,75±0,73
40. dan	17,27±0,10	16,97±1,11	17,82±1,10
50. dan	17,45 ^a ±0,14	16,33 ^{ab} ±0,81	17,35 ^b ±0,81
70. dan	17,17±0,19	17,27±0,48	17,37±0,41

Ista slova ^{a b} – p<0,05

U tabeli 25 dat je uporedni prikaz prosečnih vrednosti MCHC kod sve tri grupe konja.

Tabela 25. Uporedni prikaz vrednosti MCHC (g/l) kod konja O1, O2 i O3 grupe

Vreme	Grupa		
	O1	O2	O3
0. dan	333,30±6,50	337,30±6,71	337,70±0,52
10. dan	344,00±4,52	345,20±6,40	333,30±13,72
20. dan	322,50 ^a ±1,23	327,20±4,45	334,20 ^a ±11,81
30. dan	333,20±11,23	332,30±5,99	329,30±10,33
40. dan	327,00±4,98	321,50 ^a ±6,06	337,20 ^a ±14,29
50. dan	326,50 ^A ±6,38	337,00 ^{Aa} ±4,98	328,70 ^a ±3,20
70. dan	334,30±5,20	331,50±6,92	334,00±8,34

Ista slova ^A – p<0,01; ista slova ^a – p<0,05

Ni u beloj krvnoj slici nije bilo bitnih odstupanja, kako na početku oglada, pre aplikacije ivermektina, tako i u narednom periodu tokom 70 dana posmatranja. Svi parametri bele krvne slike su se nalazili u okvirima referentnih vrednosti za konje. To se odnosi na sve tri grupe konja. Prosečne vrednosti leukocita i leukocitarne formule kod konja sve tri grupe (O1, O2 i O3) prikazane su u tabelama 26, 27 i 28.

Tabela 26. Broj leukocita i leukocitarna formula ($\times 10^9/l$) kod konja grupe O1, tretiranih ivermektinom peroralno

Leukociti i leukocitarna formula						
Vreme	Leukociti	Limfociti	Monociti	Neutrofili	Eozinofili	Bazofili
0. dan	8,51 ^{ABCD} $\pm 0,39$	3,93 $\pm 0,03$	0,34 $\pm 0,01$	3,82 $\pm 0,09$	0,34 $\pm 0,02$	-
10. dan	8,76 ^{EFa} $\pm 0,32$	3,98 $\pm 0,01$	0,33 $\pm 0,01$	3,86 $\pm 0,20$	0,35 $\pm 0,01$	-
20. dan	8,88 ^G $\pm 0,15$	3,88 $\pm 0,01$	0,42 $\pm 0,02$	3,73 $\pm 0,13$	0,43 $\pm 0,04$	-
30. dan	9,38 ^{AEg} $\pm 0,12$	4,32 $\pm 0,02$	0,42 $\pm 0,01$	3,82 $\pm 0,01$	0,78 $\pm 0,01$	0,03 $\pm 0,00$
40. dan	9,23 ^{BF} $\pm 0,04$	4,54 $\pm 0,01$	0,67 $\pm 0,01$	3,72 $\pm 0,12$	0,64 $\pm 0,03$	0,04 $\pm 0,01$
50. dan	9,13 ^C $\pm 0,02$	4,35 $\pm 0,04$	0,51 $\pm 0,09$	3,60 $\pm 0,19$	0,67 $\pm 0,02$	0,04 $\pm 0,01$
70. dan	9,18 ^{Da} $\pm 0,06$	4,50 $\pm 0,09$	0,51 $\pm 0,06$	3,84 $\pm 0,17$	0,64 $\pm 0,04$	0,04 $\pm 0,02$

Ista slova^{AB CDEFG} – $p < 0,01$; ista slova^a – $p < 0,0$

Tabela 27. Broj leukocita i leukocitarna formula ($\times 10^9/l$) kod konja grupe O2, tretiranih pour-on ivermektinom

Leukociti i leukocitarna formula						
Vreme	Leukociti	Limfociti	Monociti	Neutrofili	Eozinofili	Bazofili
0. dan	9,25 $\pm$ 2,00	5,33 $\pm$ 2,67	0,14 ^A $\pm$ 0,07	3,84 $\pm$ 1,54	0,47 $\pm$ 0,18	-
10. dan	10,64 $\pm$ 2,48	5,05 $\pm$ 2,46	0,51 ^B $\pm$ 0,13	4,21 $\pm$ 1,87	0,70 $\pm$ 0,27	-
20. dan	9,94 $\pm$ 2,33	3,56 $\pm$ 2,14	0,39 ^C $\pm$ 0,28	5,46 $\pm$ 1,87	0,67 $\pm$ 0,55	0,05 ^a $\pm$ 0,03
30. dan	10,80 $\pm$ 1,53	3,75 $\pm$ 1,85	1,55 ^{ABCDEF} $\pm$ 0,90	4,59 $\pm$ 0,94	0,89 $\pm$ 0,50	0,15 ^{ab} $\pm$ 0,08
40. dan	11,05 $\pm$ 2,15	4,20 $\pm$ 0,26	0,56 ^D $\pm$ 0,28	5,73 $\pm$ 1,76	0,57 $\pm$ 0,33	0,05 ^b $\pm$ 0,01
50. dan	9,82 $\pm$ 2,18	4,03 $\pm$ 1,05	0,33 ^E $\pm$ 0,13	4,67 $\pm$ 1,36	0,58 $\pm$ 0,29	0,11 $\pm$ 0,03
70. dan	10,18 $\pm$ 1,70	4,39 $\pm$ 0,90	0,40 ^F $\pm$ 0,15	4,58 $\pm$ 1,03	0,41 $\pm$ 0,21	0,10 $\pm$ 0,07

Ista slova ^{A B C D E F} – $p < 0,01$; ista slova ^{a b} – $p < 0,05$

Tabela 28. Broj leukocita i leukocitarna formula ($\times 10^9/l$) kod konja kontrolne grupe O3

Leukociti i leukocitarna formula						
Vreme	Leukociti	Limfociti	Monociti	Neutrofili	Eozinofili	Bazofili
0. dan	8,96 ^{ABa} ±0,70	3,29 ^{ABCD} ±0,09	0,23 ^{AB} ±0,06	4,20 ^{ABC} ±0,02	0,42 ^A ±0,12	-
10. dan	8,97 ^{bc} ±0,87	3,18 ^{AEFGH} ±0,84	0,32 ^{CD} ±0,02	4,52 ^{DE} ±0,07	0,57±0,08	-
20. dan	9,09 ^d ±0,89	3,49 ^{IJKL} ±0,44	0,34 ^{Ea} ±0,03	4,39 ^{FGH} ±0,29	0,51±0,01	-
30. dan	10,56 ^{Ab} ±0,72	4,45 ^{EILJa} ±0,06	0,33 ^{FG} ±0,02	4,38 ^{IJK} ±0,24	0,57±0,03	0,04 ^a ±0,01
40. dan	10,62 ^{Bcd} ±1,50	5,45 ^{BFJLJ} ±0,31	0,52 ^{ACEFH} ±0,11	5,32 ^{ADFILa} ±0,28	0,67 ^A ±0,18	0,03 ^b ±0,01
50. dan	10,30 ^a ±0,40	5,25 ^{CGKa} ±0,1	0,30 ^{HI} ±0,10	4,80 ^{BGJL} ±0,05	0,59±0,08	0,08 ^{ab} ±0,04
70. dan	10,13±0,02	4,93 ^{DHL} ±0,06	0,47 ^{BDaGI} ±0,01	4,95 ^{CEHKa} ±0,02	0,53±0,04	0,07±0,02

Ista slova ^{A B C D E F G H I J O3 L LJ} – $p < 0,01$; ista slova ^{a b c d} – $p < 0,05$

Kod konja O1 grupe broj leukocita oscilira u rasponu od $8,51 \pm 0,39$, prvog dana, i $9,18 \pm 0,06$ 70. dana, uz statistički značajno povećanje, pri čemu je najveća vrednost od $9,38 \pm 0,12$ registrovana 30. dana ogleda. Povećanju ukupnog broja leukocita najviše doprinose limfociti, koji se sa $3,93 \pm 0,03$ povećavaju na $4,50 \pm 0,09$ 70. dana, s tim što razlike u broju limfocita nisu statistički značajne zbog većih individualnih varijacija. Broj neutrofila se zadržava na nivou bliskom početnim vrednostima, s tim što povećanju ukupnog broja leukocita u izvesnoj meri doprinise i monociti, zatim eozinofili.

I kod konja grupe O2 uočava se povećanje broja leukocita, sa $9,25 \pm 2,00$ prvog dana, na $11,05 \pm 2,15$ 40. dana, bez statistički značajnih odstupanja, zbog većih individualnih varijacija. Ovo povećanje se ne može pripisati limfocitima, kao kod prethodne grupe, zbog nešto većih vrednosti registrovanih 1. dana. Za razliku od limfocita, uočava se povećanje broja monocita, sa $0,14 \pm 0,07$ prvog dana, na čak $1,55 \pm 0,90$ tridesetog dana. Kod ove grupe se uočava i povećanje broja neutrofila, koje nije statistički značajne, zatim povećanje broja eozinofila (tabela 27).

Kod konja kontrolne grupe (O3) broj leukocita i leukocitarna formula pokazuje nešto veće oscilacije, koje se ne mogu dovesti u vezu sa intenzitetom infekcije. Broj leukocita, na primer, oscilira u granicama od $8,96 \pm 0,70$ prvog dana, do $10,62 \pm 1,50$ 40. dana. Navedene oscilacije su statistički značajne. Povećanje ukupnog broja leukocita se može pripisati povećanju broja limfocita i monocita. Broj neutrofila pokazuje blagi porast (tabela 28). Broj eozinofila se blago povećava – najveća vrednost je registrovana 40. dana ($0,67 \pm 0,18$) i ona je statistički veoma značajno veća u odnosu na vrednost utvrđenu prvog dana ($0,42 \pm 0,12$).

Uporedni prikaz rezultata ispitivanja broja leukocita i leukocitarne formule kod sve tri grupe konja, prikazan je u tabelama 29, 30 i 31. Razlike u ukupnom broju leukocita između navedenih grupa konja nisu statistički značajne.

Tabela 29. Uporedni prikaz broja leukocita ($\times 10^9/l$) kod oglednih (O1 i O2) grupa i kontrolne (O3) grupe konja

Vreme	Grupa		
	O1	O2	O3
0. dan	$8,51 \pm 0,39$	$9,25 \pm 2,00$	$8,96 \pm 0,70$
10. dan	$8,76 \pm 0,32$	$10,64 \pm 2,48$	$8,97 \pm 0,87$
20. dan	$8,88 \pm 0,15$	$9,94 \pm 2,33$	$9,09 \pm 0,89$
30. dan	$9,38 \pm 0,12$	$10,80 \pm 1,53$	$10,56 \pm 0,72$
40. dan	$9,23 \pm 0,04$	$11,05 \pm 2,15$	$10,62 \pm 1,50$
50. dan	$9,13 \pm 0,02$	$9,82 \pm 2,18$	$10,30 \pm 0,40$
70. dan	$9,18 \pm 0,06$	$10,18 \pm 1,70$	$10,13 \pm 0,02$

U tabeli 30 su uporedno dati podaci o broju limfocita kod svih ispitivanih grupa konja. Statistički značajne razlike između grupa dokazane su 40. i 50. dana ispitivanja.

Tabela 30 Uporedni prikaz broja limfocita ($\times 10^9/l$) kod oglednih (O1 i O2) grupa i kontrolne (O3) grupe konja

Vreme	Grupa		
	O1	O2	O3
0. dan	3,93 $\pm$ 0,03	5,33 $\pm$ 2,67	3,29 $\pm$ 0,09
10. dan	3,98 $\pm$ 0,01	5,05 $\pm$ 2,46	3,18 $\pm$ 0,84
20. dan	3,88 $\pm$ 0,01	3,56 $\pm$ 2,14	3,49 $\pm$ 0,44
30. dan	4,32 $\pm$ 0,02	3,75 $\pm$ 1,85	4,45 $\pm$ 0,06
40. dan	4,54 ^A $\pm$ 0,01	4,20 ^A $\pm$ 0,26	5,45 ^{AB} $\pm$ 0,31
50. dan	4,35 $\pm$ 0,04	4,03 ^A $\pm$ 1,05	5,25 ^A $\pm$ 0,1
70. dan	4,50 $\pm$ 0,09	4,39 $\pm$ 0,90	4,93 $\pm$ 0,06

Ista slova ^{AB} – $p < 0,01$

Uporedni prikaz broja monocita kod konja sve ti grupe dat je u tabeli 31. Statistički značajne razlike su utvrđene 1, 10, 30. i 50. dana ispitivanja.

Tabela 31. Uporedni prikaz broja monocita ($\times 10^9/l$) kod oglednih (O1 i O2) grupa i kontrolne (O3) grupe konja

Vreme	Grupa		
	O1	O2	O3
0. dan	0,34 ^{AB} $\pm$ 0,01	0,14 ^{Aa} $\pm$ 0,07	0,23 ^{Ba} $\pm$ 0,06
10. dan	0,33 ^A $\pm$ 0,01	0,51 ^{AB} $\pm$ 0,13	0,32 ^B $\pm$ 0,02
20. dan	0,42 $\pm$ 0,02	0,39 $\pm$ 0,28	0,34 $\pm$ 0,03
30. dan	0,42 ^A $\pm$ 0,01	1,55 ^{AB} $\pm$ 0,90	0,33 ^B $\pm$ 0,02
40. dan	0,67 $\pm$ 0,01	0,56 $\pm$ 0,28	0,52 $\pm$ 0,11
50. dan	0,51 ^{ab} $\pm$ 0,09	0,33 ^a $\pm$ 0,13	0,30 ^b $\pm$ 0,10
70. dan	0,51 $\pm$ 0,06	0,40 $\pm$ 0,15	0,47 $\pm$ 0,01

Ista slova ^{AB} – $p < 0,01$; ista slova ^{a b} – $p < 0,05$

U tabeli 32 je dat uporedni prikaz broja neutrofila kod konja svih grupa. Dvadesetog dana ispitivanja O2 grupa je imala statistički značajno veći broj neutrofila ($p < 0,05$) u odnosu na O1 grupu.

Tabela 32. Uporedni prikaz broja neutrofila ($\times 10^9/l$) kod oglednih (O1 i O2) grupa i kontrolne (O3) grupe konja

Vreme	Grupa		
	O1	O2	O3
0. dan	3,82 $\pm$ 0,09	3,84 $\pm$ 1,54	4,20 $\pm$ 0,02
10. dan	3,86 $\pm$ 0,20	4,21 $\pm$ 1,87	4,52 $\pm$ 0,07
20. dan	3,73 ^a $\pm$ 0,13	5,46 ^a $\pm$ 1,87	4,39 $\pm$ 0,29
30. dan	3,82 $\pm$ 0,01	4,59 $\pm$ 0,94	4,38 $\pm$ 0,24
40. dan	3,72 ^{ab} $\pm$ 0,12	5,73 ^a $\pm$ 1,76	5,32 ^b $\pm$ 0,28
50. dan	3,60 $\pm$ 0,19	4,67 ^a $\pm$ 1,36	4,80 ^a $\pm$ 0,05
70. dan	3,84 $\pm$ 0,17	4,58 ^a $\pm$ 1,03	4,95 ^a $\pm$ 0,02

Ista slova ^{a b} – $p < 0,05$

U tabeli 33 je dat uporedni prikaz broja eozinofila kod konja sve tri grupe. Desetog dana ispitivanja, prosečan broj eozinofila kod O2 grupe je bio statistički značajno veći ($p < 0,01$) u odnosu na O1 grupu, da bi na kraju eksperimenta prosečan broj eozonofila kod O1 grupe bio statistički značajno veći ($p < 0,05$) u odnosu na O2 grupu.

Tabela 33. Uporedni prikaz broja eozinofila ($\times 10^9/l$) kod oglednih (O1 i O2) grupa i kontrolne (O3) grupe konja

Vreme	Grupa		
	O1	O2	O3
0. dan	0,34 $\pm$ 0,02	0,47 $\pm$ 0,18	0,42 $\pm$ 0,12
10. dan	0,35 ^A $\pm$ 0,01	0,70 ^A $\pm$ 0,27	0,57 $\pm$ 0,08
20. dan	0,43 $\pm$ 0,04	0,67 $\pm$ 0,55	0,51 $\pm$ 0,01
30. dan	0,78 $\pm$ 0,01	0,89 $\pm$ 0,50	0,57 $\pm$ 0,03
40. dan	0,64 $\pm$ 0,03	0,57 $\pm$ 0,33	0,67 $\pm$ 0,18
50. dan	0,67 $\pm$ 0,02	0,58 $\pm$ 0,29	0,59 $\pm$ 0,08
70. dan	0,64 ^a $\pm$ 0,04	0,41 ^a $\pm$ 0,21	0,53 $\pm$ 0,04

Ista slova ^A – $p < 0,01$; ista slova ^a – $p < 0,05$

Uporedni prikaz broja bazofila kod konja sve tri grupe dat je u tabeli 34. Statistički značajno veći broj bazofila ($p < 0,01$) utvrđen je kod konja O2 grupe 30. dana ispitivanja.

Tabela 34. Uporedni prikaz broja bazofila ($\times 10^9/l$) kod oglednih (O1 i O2) grupa i kontrolne (O3) grupe konja

Vreme	Grupa		
	O1	O2	O3
0. dan	-	-	-
10. dan	-	-	-
20. dan	-	$0,05 \pm 0,03$	-
30. dan	$0,03^A \pm 0,00$	$0,15^{AB} \pm 0,08$	$0,04^B \pm 0,01$
40. dan	$0,04 \pm 0,01$	$0,05^a \pm 0,01$	$0,03^a \pm 0,01$
50. dan	$0,04^A \pm 0,01$	$0,11^A \pm 0,03$	$0,08 \pm 0,04$
70. dan	$0,04 \pm 0,02$	$0,10 \pm 0,07$	$0,07 \pm 0,02$

Ista slova ^{AB} – $p < 0,01$; ista slova ^a – $p < 0,05$

5.6. Rezultati biohemijskih ispitivanja

U narednom odeljku su prikazani rezultati ispitivanja biohemijskih parametara krvi: koncentracija albumina, ukupnih proteina i ukupnog bilirubina, zatim aktivnost laktat dehidrogenaze (LDH), alkalne fosfataze (ALP), gama glutamil transferaze (GGT) i aspartat aminotransferaze (AST) kod grupe konja tretiranih ivermektinom peroralno (grupa O1), grupe tretirane *pour-on* ivermektinom (grupa O2) i kod kontrolne grupe konja (grupa O3). Dobijeni rezultati su prikazani u tabelama 35, 36 i 37.

Rezultati ispitivanja biohemijskih parametara krvi kod konja tretiranih ivermektinom peroralno (grupa O1) prikazani su u tabeli 35. Prosečna koncentracija albumina oscilira u granicama od $28,15 \pm 0,52$ nultog dana, do $28,25 \pm 0,12$ g/l 70. dana ogleda, sa statistički nevažnim oscilacijama nadole ili nagore. Ono što pada u oči jeste činjenica da su sve registrovane vrednosti normalne, možda bliže donjoj granici normalnih vrednosti, za razliku od koncentracije ukupnih proteina, koja se nalazi na gornjoj granici normalnih vrednosti, neretko i iznad gornje granice. Koncentracija ukupnih proteina oscilira od $73,27 \pm 0,86$ g/l (najniža vrednost registrovana 30. dana) do $97,27 \pm 0,52$ g/l (najveća vrednost registrovana četvrtog dana), pri čemu se najčešće nalazi iznad 80,00 g/l. Navedena odstupanja nisu statistički značajna. Isto se odnosi i na koncentraciju ukupnog bilirubina.

Serumska aktivnost LDH je povećana od nultog do 70. dana, sa statistički nevažnim oscilacijama. Aktivnost ovog enzima oscilira od $924,00 \pm 12,65$ IU/l (najniža vrednost registrovana 20. dana), do $1.148,00 \pm 5,48$ IU/L (najviša vrednost registrovana 30. dana), pri čemu su i početna vrednost registrovana nultog dana i poslednja vrednost registrovana 70. dana bile neznatno manje od druge vrednosti utvrđene 30. dana.

Tabela 35. Vrednosti biohemijskih parametara krvi konja grupe O1, nakon peroralne aplikacije ivermektina

Vreme	Albumini g/l	U. proteini g/l	U. bilirubin μmol/l	LDH IU/l	ALP IU/l	GGT IU/l.	AST IU/l /l
0. dan	28,15±0,52	81,00±0,45	11,32±0,42	1138,00±7,76	173,60±5,89	47,17±19,99	385,30±5,67
1. dan	28,52±0,53	79,82±0,40	11,92±0,49	1137,00±5,23	173,40±4,97	41,83±11,36	447,30±8,01
2. dan	27,63±0,77	78,70±0,64	8,72±0,52	1112,00±13,56	150,70±5,67	41,67±12,71	418,40±4,17
4. dan	31,03±0,59	97,27±0,52	14,68±0,53	1146,00±5,16	148,70±3,88	40,33±11,57	428,70±4,95
6. dan	28,27±0,16	86,33±0,37	13,12±0,54	1056,00±4,93	141,10±1,03	43,33±10,23	384,90±4,17
10. dan	28,43±0,45	85,62±0,50	13,17±0,08	1058,00±9,78	142,40±0,98	36,17±9,24	372,50±5,04
20. dan	28,48±0,37	81,93±0,41	14,45±0,36	924,00±12,65	142,90±0,82	30,50±5,01	340,70±9,85
30. dan	25,17±0,59	73,27±0,86	13,02±0,44	1148,00±5,48	149,60±0,53	40,17±12,48	394,90±5,05
40. dan	27,95±0,46	80,88±0,63	9,92±0,50	957,70±5,16	139,30±5,16	35,17±10,91	422,50±5,13
50. dan	27,97±0,38	82,15±0,12	10,58±0,23	955,33±7,53	142,50±0,84	38,50±19,40	411,50±5,04
70. dan	28,25±0,12	82,15±0,46	9,80±0,06	1044,00±21,60	138,20±1,33	34,50±10,09	423,50±1,74

Tabela 36. Vrednosti biohemijskih parametara krvi konja grupe O2, nakon pour-on aplikacije ivermektina

Vreme	Albumin g/l	U. proteini g/l	U. bilirubin μmol/l	LDH IU/l	ALP IU/l	GGT IU/l	AST IU/l
0. dan	29,37±0,70	82,80 ^{AB} ±5,35	18,55±3,00	967,20±80,66	220,50±38,35	36,17±0,75	324,60±35,38
1. dan	28,22±1,96	78,65±3,89	13,95±2,90	1044,00 ^A ±166,70	230,10±25,37	40,50±0,55	321,00±38,44
2. dan	29,05±1,22	82,13 ^{Ca} ±5,96	17,05±5,44	1027,00 ^B ±143,80	250,20±40,26	39,00±0,63	322,70±38,03
4. dan	28,80±1,06	81,20 ^D ±4,79	16,57±4,19	1022,00 ^C ±61,42	220,80±27,36	40,67±0,52	308,10 ^{ab} ±30,49
6. dan	28,52±1,56	83,25 ^{EF} ±4,46	14,55±6,75	1077,00 ^{abD} ±87,67	258,80 ^a ±29,49	36,00±1,10	322,50±33,47
10. dan	29,65 ^{abc} ±1,77	83,30 ^G ±3,13	11,98±1,48	865,80 ^a ±107,80	211,10±31,87	35,50±0,84	342,50±63,29
20. dan	27,35±1,38	76,63±4,09	13,25±3,61	878,50±62,03	216,40±27,31	35,83±0,98	343,90±23,23
30. dan	26,18 ^a ±2,14	71,88 ^{ACDE} ±3,74	13,77±4,71	994,70 ^c ±114,45	215,70±25,34	34,83±0,41	336,85±26,35
40. dan	27,03±1,79	75,91±2,82	12,83±5,60	854,20 ^b ±29,49	198,40±23,98	32,83±0,41	386,10 ^a ±31,27
50. dan	26,20 ^b ±2,43	73,42 ^{BaFG} ±3,13	14,25±6,73	985,50 ^d ±104,20	193,20 ^a ±41,56	31,83±0,41	346,60±30,48
70. dan	26,38 ^c ±1,55	76,07±096	11,12±2,59	768,70 ^{ABCDcd} ±128,00	201,80±46,49	31,50±0,84	388,30 ^b ±28,90

Tabela 37. Vrednosti biohemijskih parametara krvi kod konja kontrolne grupe O3

Vreme	Albumin g/l	U. proteini g/l	U. bilirubin μmol/l	LDH IU/l	ALP IU/l	GGT IU/l	AST IU/l
0. dan	28,12±0,43	83,90±0,50	16,28±0,31	853,00±4,56	300,00±3,77	25,67±0,82	286,90±3,89
1. dan	26,47±0,75	84,70±0,55	13,63±0,85	837,00±2,45	265,90±4,35	25,67±0,52	271,60±0,94
2. dan	29,92±0,48	94,07±0,36	20,37±0,39	858,70±9,85	363,00±3,94	24,67±0,82	290,70±3,91
4. dan	30,08±0,13	96,08±0,46	19,48±0,25	974,80±15,25	310,30±8,22	28,33±0,52	300,30±3,71
6. dan	26,47±0,52	72,40±0,51	20,18±0,41	908,30±1,37	230,50±5,18	22,83±0,75	330,70±7,23
10. dan	23,97±0,72	72,90±0,55	18,47±0,41	960,80±8,75	188,30±4,17	24,00±0,63	295,20±0,74
20. dan	25,28±0,48	72,45±0,80	21,97±3,86	908,20±5,12	228,70±8,62	22,33±0,52	339,20±0,47
30. dan	24,28±0,31	76,15±0,39	24,27±0,65	872,20±7,88	186,50±1,01	23,50±0,55	272,00±5,34
40. dan	24,05±1,21	77,23±0,21	24,77±0,66	847,30±4,63	177,80±4,31	23,67±0,52	261,20±4,04
50. dan	24,37±0,54	78,15±0,37	25,12±0,13	863,30±10,05	191,40±8,55	23,67±0,82	263,20±4,96
70. dan	25,20±0,33	78,82±0,68	19,18±3,03	627,60±116,77	246,10±24,79	27,67±2,34	292,20±16,01

Serumska aktivnost ALP, GGT i AST se, takođe, nalazi na gornjoj granici normalnih vrednosti (GGT preko gornje granice), bez statistički značajnih odstupanja u periodu od 0. do 70. dana.

Slični su i nalazi dobijeni biohemijskom analizom krvi konja grupe O2, koji su tretirani *pour-on* ivermektinom (tabela 36), s tim što su odstupanja većine parametara statistički značajna, premda se teško mogu dovesti u vezu sa intenzitetom infekcije parazitima ili tretmanom ivermektinom. Opet se ističe povišena serumska aktivnost jetrinih enzima, pre svega, LDH, mada ne u istoj meri kao kod konja grupe O1.

Zanimljivo je, inače, da je serumska aktivnost jetrinih enzima: LDH, ALP, GGT i AST – niža kod konja grupe O3, u poređenju sa konjima O1 i O2 grupe, iako se i kod njih nalaze na gornjoj granici normalnih vrednosti. Vrednosti ostalih parametara su slične onim kod prve dve grupe. Konji grupe O1 su, inače, držani na naizgled kvalitetnijim planinskim pašnjacima na Borovskom polju, udaljenom oko 40 km od prva dva lokaliteta u Izatovcima i Boljev dolu, gde se radilo o degradiranim pašnjacima sa obiljem korovskih biljaka.

Uporedni prikaz koncentracije albumina kod konja sve tri grupe, dat je u tabeli 38 – statistički značajne razlike između tri ogledne grupe utvrđene su i nultog dana i u nekim od narednih uzorkovanja, premda se radi o malim odstupanjima.

Tabela 38. Uporedni prikaz koncentracije albumina (g/l) kod oglednih (O1 i O2) grupa i kontrolne (O3) grupe konja

Vreme	Grupa		
	O1	O2	O3
0. dan	28,15 ^A ±0,52	29,37 ^{AB} ±0,70	28,12 ^B ±0,43
1. dan	28,52 ^a ±0,53	28,22±1,96	26,47 ^a ±0,75
2. dan	27,63 ^{Aa} ±0,77	29,05 ^a ±1,22	29,92 ^A ±0,48
4. dan	31,03 ^A ±0,59	28,80 ^{Aa} ±1,06	30,08 ^a ±0,13
6. dan	28,27 ^a ±0,16	28,52 ^A ±1,56	26,47 ^{aA} ±0,52
10. dan	28,43 ^A ±0,45	29,65±1,77	23,97 ^{AB} ±0,72
20. dan	28,48 ^A ±0,37	27,35 ^A ±1,38	25,28 ^{AB} ±0,48
30. dan	25,17±0,59	26,18±2,14	24,28±0,31
40. dan	27,95 ^A ±0,46	27,03 ^B ±1,79	24,05 ^{AB} ±1,21
50. dan	27,97 ^A ±0,38	26,20±2,43	24,37 ^A ±0,54
70. dan	28,25 ^{AB} ±0,12	26,38 ^A ±1,55	25,20 ^B ±0,33

Ista slova ^{AB} – p<0,01; ista slova ^a – p<0,05

Uporedni prikaz koncentracije ukupnih proteina kod sve tri grupe konja prikazan je u tabeli 39. Početne vrednosti, registrovane prvog dana, slične su kod sve tri grupe konja, da bi u

narednim uzorkovanjima došlo do statistički značajnih odstupanja uslovljenih povećanjem koncentracije ukupnih proteina kod konja grupa O1 i O3.

Tabela 39. Uporedni prikaz koncentracije ukupnih proteina (g/l) kod oglednih (O1 i O2) grupa i kontrolne (O3) grupe konja

Vreme	Grupa		
	O1	O2	O3
0. dan	81,00±0,45	82,80±5,35	83,9±0,50
1. dan	79,82 ^A ±0,40	78,65 ^B ±3,89	84,7 ^{AB} ±0,55
2. dan	78,70 ^A ±0,64	82,13 ^B ±5,96	94,07 ^{AB} ±0,36
4. dan	97,27 ^A ±0,52	81,20 ^{AB} ±4,79	96,08 ^B ±0,46
6. dan	86,33 ^A ±0,37	83,25 ^B ±4,46	72,4 ^{AB} ±0,51
10. dan	85,62 ^A ±0,50	83,30 ^B ±3,13	72,9 ^{AB} ±0,55
20. dan	81,93 ^{AB} ±0,41	76,63 ^{Aa} ±4,09	72,45 ^{Ba} ±0,80
30. dan	73,27±0,86	71,88 ^a ±3,74	76,15 ^a ±0,39
40. dan	80,88 ^{AB} ±0,63	75,91 ^A ±2,82	77,23 ^B ±0,21
50. dan	82,15 ^A ±0,12	73,42 ^A ±3,13	78,15 ^A ±0,37
70. dan	82,15 ^A ±0,46	76,07 ^A ±0,96	78,82 ^A ±0,68

Ista slova ^{AB} – p<0,01; ista slova ^a – p<0,05

U tabeli 40 je dat uporedni prikaz rezultata ispitivanja koncentracije bilirubina kod sve tri grupe konja. Iako ovaj parametar ne izlazi iz okvira normalnih vrednosti ni kod jedne grupe konja, između tri grupe postoje statistički značajna odstupanja.

Tabela 40. Uporedni prikaz koncentracije ukupnog bilirubina (μmol/l) kod oglednih (O1 i O2) grupa i kontrolne (O3) grupe konja

Vreme	Grupa		
	O1	O2	O3
0. dan	11,32 ^{AB} ±0,42	18,55 ^A ±3,00	16,28 ^B ±0,31
1. dan	11,92±0,49	13,95±2,90	13,63±0,85
2. dan	8,72 ^{AB} ±0,52	17,05 ^A ±5,44	20,37 ^B ±0,39

Tabela 40. Nastavak

Vreme	Grupa		
	O1	O2	O3
4. dan	14,68 ^a ±0,53	16,57±4,19	19,48 ^a ±0,25
6. dan	13,12 ^a ±0,54	14,55±6,75	20,18 ^a ±0,41
10. dan	13,17 ^A ±0,08	11,98 ^B ±1,48	18,47 ^{AB} ±0,41
20. dan	14,45 ^A ±0,36	13,25 ^B ±3,61	21,97 ^{AB} ±3,86
30. dan	13,02 ^A ±0,44	13,77 ^B ±4,71	24,27 ^{AB} ±0,65
40. dan	9,92 ^A ±0,5	12,83 ^B ±5,60	24,77 ^{AB} ±0,66
50. dan	10,58 ^A ±0,23	14,25 ^B ±6,73	25,12 ^{AB} ±0,13
70. dan	9,80 ^A ±0,06	11,12 ^B ±2,59	19,18 ^{AB} ±3,03

Ista slova ^{AB} – p<0,01; ista slova ^a – p<0,05

Uporedni prikaz serumske aktivnosti laktat dehidrogenaze (LDH) kod konja sve tri grupe prikazan je u tabeli 41. Pored relativno visokih vrednosti, posebno kod prve dve grupe, očigledna su statistički značajna odstupanja između grupa, kako na početku ogleda tako i u periodu posmatranja od 70. dana. Statistički značajna razlika između poređenih grupa nije utvrđena samo 20. dana ispitivanja.

Tabela 41. Uporedni prikaz serumske aktivnosti LDH (IU/l) kod oglednih (O1 i O2) grupa i kontrolne (O3) grupe konja

Vreme	Grupa		
	O1	O2	O3
0. dan	1138,00 ^A ±7,76	967,20 ^A ±80,66	853 ^A ±4,56
1. dan	1137,00 ^A ±5,23	1044 ^B ±166,70	837 ^{AB} ±2,45
2. dan	1112,00 ^A ±13,56	1027,00 ^B ±143,80	858,70 ^{AB} ±9,85
4. dan	1146,00 ^{AB} ±5,16	1022,00 ^A ±61,42	974,80 ^B ±15,25
6. dan	1056,00 ^A ±4,93	1077,00 ^B ±87,67	908,30 ^{AB} ±1,37
10. dan	1058,00 ^{Aa} ±9,78	865,80 ^{Ab} ±107,80	960,80 ^{ab} ±8,75
20. dan	924,00±12,65	878,50±62,03	908,20±5,12

Tabela 41. Nastavak

Vreme	Grupa		
	O1	O2	O3
30. dan	1148,00 ^{AB} ±5,48	994,70 ^{Aa} ±114,45	872,20 ^{aB} ±7,88
40. dan	957,70 ^{AB} ±5,16	854,20 ^A ±29,49	847,30 ^B ±4,63
50. dan	955,33 ^a ±7,53	985,50 ^A ±104,20	863,30 ^{aA} ±10,05
70. dan	1044,00 ^{AB} ±21,60	768,70 ^A ±128,00	627,60 ^B ±116,77

Ista slova ^{AB} – p<0,01; ista slova ^a – p<0,05

U tabeli 42 prikazani su rezultati ispitivanja serumske aktivnosti alkalne fosfataze (ALP) kod sve tri grupe konja. I u ovom slučaju se ističu statistički značajna odstupanja između grupa, kako na početku ogleda tako i u narednom periodu od 70 dana.

Tabela 42. Uporedni prikaz serumske aktivnost ALP (IU/l) kod oglednih (O1 i O2) grupa i kontrolne (O3) grupe konja

Vreme	Grupa		
	O1	O2	O3
0. dan	173,60 ^A ±5,89	220,50 ^A ±38,35	300,00 ^A ±3,77
1. dan	173,40 ^A ±4,97	230,10 ^A ±25,37	265,90 ^A ±4,35
2. dan	150,70 ^A ±5,67	250,20 ^A ±40,26	363,00 ^A ±3,94
4. dan	148,70 ^A ±3,88	220,80 ^A ±27,36	310,30 ^A ±8,22
6. dan	141,10 ^{AB} ±1,03	258,80 ^{Aa} ±29,49	230,50 ^{Ba} ±5,18
10. dan	142,40 ^{AB} ±0,98	211,10 ^A ±31,87	188,30 ^B ±4,17
20. dan	142,90 ^{AB} ±0,82	216,40 ^A ±27,31	228,70 ^B ±8,62
30. dan	149,60 ^A ±0,53	215,70 ^A ±25,34	186,50 ^A ±1,01
40. dan	139,30 ^{AB} ±5,16	198,40 ^A ±23,98	177,80 ^B ±4,31
50. dan	142,50 ^{AB} ±0,84	193,20 ^A ±41,56	191,40 ^B ±8,55
70. dan	138,20 ^{AB} ±1,33	201,80 ^A ±46,49	246,10 ^B ±24,79

Ista slova ^{AB} – p<0,01; ista slova ^a – p<0,05

Uporedni prikaz serumske aktivnosti gama-glutamil transferaze (GGT) kod konja sve tri grupe dat je u tabeli 43. Razlike između pojedinih grupa su statistički značajne u većini slučajeva, osim 50. i 70. dana. Kod konja tretiranih ivermektinom (O1 i O2 grupa) aktivnost GGT je iznad gornje granice normalnih vrednosti, pri čemu nakon tretmana pada, za razliku od konja kontrolne grupe, kod kojih su registrovane niže vrednosti, kako na početku oglada tako i u kasnijim uzorkovanjima.

Tabela 43. Uporedni prikaz serumske aktivnosti GGT (IU/l) kod oglednih (O1 i O2) grupa i kontrolne (O3) grupe konja

Vreme	Grupa		
	O1	O2	O3
0. dan	47,17 ^a ±19,99	36,17±0,75	25,67 ^a ±0,82
1. dan	41,83 ^B ±11,36	40,50 ^A ±0,55	25,67 ^{AB} ±0,52
2. dan	41,67 ^A ±12,71	39,00 ^a ±0,63	24,67 ^{aA} ±0,82
4. dan	40,33 ^b ±11,57	40,67 ^a ±0,52	28,33 ^{ab} ±0,52
6. dan	43,33 ^B ±10,23	36,00 ^A ±1,10	22,83 ^{AB} ±0,75
10. dan	36,17 ^B ±9,24	35,50 ^A ±0,84	24,00 ^{AB} ±0,63
20. dan	30,50 ^{aB} ±5,01	35,83 ^{aA} ±0,98	22,33 ^{AB} ±0,52
30. dan	40,17 ^A ±12,48	34,83 ^a ±0,41	23,50 ^{aA} ±0,55
40. dan	35,17 ^a ±10,91	32,83±0,41	23,67 ^a ±0,52
50. dan	38,50±19,40	31,83±0,41	23,67±0,82
70. dan	34,50±10,09	31,50±0,84	27,67±2,34

Ista slova ^{A B} – p<0,01; ista slova ^{a b} – p<0,05

U tabeli 44 su prikazani rezultati ispitivanja serumske aktivnosti aspartat aminotransferaze kod sve tri grupe konja. Razlike između pojedinih grupa su i u ovom slučaju statistički značajne, osim 20. dana. Najveće vrednosti su registrovane kod grupe O1, nešto manje kod grupe O2 i najmanje kod kontrolne grupe O3.

Tabela 44. Uporedni prikaz serumske aktivnosti AST (IU/l) kod oglednih (O1 i O2) grupa i kontrolne (O3) grupe konja

Vreme	Grupa		
	O1	O2	O3
0. dan	385,30 ^{AB} ±5,67	324,60 ^{Aa} ±35,38	286,90 ^{Ba} ±3,89
1. dan	447,30 ^A ±8,01	321,00 ^A ±38,44	271,60 ^A ±0,94

Tabela 44. Nastavak

Vreme	Grupa		
	O1	O2	O3
2. dan	418,40 ^{AB} ±4,17	322,70 ^A ±38,03	290,70 ^B ±3,91
4. dan	428,70 ^{AB} ±4,95	308,10 ^A ±30,49	300,30 ^B ±3,71
6. dan	384,90 ^{AB} ±4,17	322,50 ^A ±33,47	330,70 ^B ±7,23
10. dan	372,50 ^A ±5,04	342,50±63,29	295,20 ^A ±0,74
20. dan	340,70±9,85	343,90±23,23	339,20±0,47
30. dan	394,90 ^A ±5,05	336,85 ^A ±26,35	272,00 ^A ±5,34
40. dan	422,50 ^{aA} ±5,13	386,10 ^{aB} ±31,27	261,20 ^{AB} ±4,04
50. dan	411,50 ^A ±5,04	346,60 ^A ±30,48	263,20 ^A ±4,96
70. dan	423,50 ^{aA} ±1,74	388,30 ^{aB} ±28,90	292,20 ^{AB} ±16,01

Ista slova ^{AB} – p<0,01; ista slova ^a – p<0,05

5.7. Rezultati ispitivanja koncentracije ivermektina u krvi

Ivermektin se kod većine životinja primenjuje parenteralno, najčešće supkutano. Kod konja se ovaj način aplikacije izbegava zbog neželjenih efekata, jer se na mestu aplikacije mogu pojaviti bolni i temperirani otoci, a neretko i nekroza tkiva. Iz tog razloga se uglavnom aplikuje peroralno, u vidu paste, pri čemu se u praksi ponekad peroralno aplikuje i injekcioni rastvor. Prema nekim podacima, peroralno aplikovan injekcioni rastvor se brže apsorbuje iz digestivnog trakta od peroralno aplikovanog ivermektina u obliku paste (Canga i sar., 2009; Gokbulut i sar., 2010). U poslednje vreme se nagoveštava i mogućnost topikalne aplikacije ivermektina (*pour-on*).

U cilju ispitivanja bioraspoloživosti ivermektina aplikovanog peroralno i topikalno, nakon aplikacije odgovarajuće doze ovog antihelmintika ispitana je koncentracija leka u krvi. Rezultati određivanja koncentracije ivermektina u plazmi konja tretiranih peroralno i topikalno (*pour-on*) ivermektinom, prikazani su u tabeli 45.

Tabela 45. Koncentracija ivermektina (ng/ml) u krvnoj plazmi konja grupe O1 i O2, tretiranih ivermektinom peroralno i topikalno

Vreme	Grupa		
	O1	O2	O3
2. dan	12,32 ^{ABCX} ±3,39	0,53 ^{ABX} ±0,54	-
3. dan	8,95 ^{DEX} ±2,84	2,93 ^{ACDX} ±0,31	-

Tabela 45. Nastavak

Vreme	Grupa		
	O1	O2	O3
5. dan	4,15 ^{ADaX} ±0,45	2,91 ^{BEFX} ±0,24	-
20. dan	1,68 ^{BEX} ±0,70	0,33 ^{CEX} ±0,11	-
30. dan	0,24 ^{CFaX} ±0,06	0,14 ^{DFX} ±0,04	-
50. dan	-	-	-
70. dan	-	-	-

U koloni ista slova ^{A, B, C, D, E} – p<0,01; ista slova ^a – p<0,05; u redu ista oznaka ^x – p<0,01

Kod konja grupe O1, koji su tretirani peroralno, maksimalna koncentracija ivermektina u plazmi registrovana je 2. dana oglada, 24 časa nakon tretmana (12,32±3,39 ng/ml). U uzorcima krvnog seruma uzetih 50. i 70. dana nije utvrđeno prisustvo ivermektina u krvi. Za razliku od konja kojima je ivermektin aplikovan peroralno, kod konja tretiranih *pour-on* ivermektinom maksimalna koncentracija leka u krvnom serumu registrovana je 3. dana, 48 časova nakon aplikacije (2,93±0,13 ng/ml). Razlike u koncentraciji ivermektina u krvi kod konja tretiranih peroralno i topikalno su statistički značajne (p<0,01). Isto tako, opadanje koncentracije ivermektina u krvi je nakon tretmana statistički značajno – kod konja O1 grupe od 2. dana progresivno, a kod konja O2 grupe trećeg dana je registrovano povećanje u odnosu na drugi dan, da bi ozbiljniji pad usledio posle četvrtog dana. Kod konja grupe O3 koncentracija ivermektina u krvnoj plazmi ispitana je 30, 50. i 70. dana i tada nije potvrđeno prisustvo leka u merljivim koncentracijama.

5.8. Rezultati ispitivanja koncentracije ivermektina u fecesu

Koncentracija ivermektina u fecesu ispitana je kod obe grupe tretiranih konja prvi put nakon 24 sata od aplikacije leka, zatim u intervalima od po 24 časa naredna 3 dana, sve do 5. dana oglada. Rezultati ispitivanja koncentracije ivermektina u fecesu kod obe grupe tretiranih konja prikazani su u tabeli 46.

Tabela 46. Prosečna koncentracija ivermektina u fecesu (ng/g) kod konja O1 i O2 grupe tokom ispitivanja

Vreme	Grupa	
	O1	O2
2. dan	450 ^{ABCX} ±30,39	6,28 ^{ABX} ±1,54
3. dan	520 ^{DEFX} ±20,84	7,80 ^{ACDX} ±1,31
4. dan	280 ^{ADaX} ±20,45	7,78 ^{BEFX} ±1,24
5. dan	50 ^{BEX} ±10,70	5,18 ^{CEX} ±1,11

U koloni ista slova ^{A, B, C, D, E, F} – p<0,01; ista slova ^a – p<0,05; U redu ista oznaka ^x – p<0,01

5.9. Rezultati ispitivanja koncentracije ivermektina u dlaci

Kako se kod *pour-on* aplikacije ivermektina izvesna količina leka zadržava na dlaci ili čak iscuri sa tela životinje, nanese na telo druge životinje prilikom uzajamnog češanja i lizanja, zbog čega manja količina leka dospeva u krv, a posledično i u lumen digestivnog trakta, ispitali smo količinu zadržanog ivermektina na dlaci kod konja tretiranih topikalno. Rezultati ispitivanja koncentracije ivermektina koja se zadržala na dlaci prikazani su u tabeli 47.

Tabela 47. Koncentracija ivermektina na dlaci ($\mu\text{g/g}$) kod konja grupe O2 – 24, 48 i 96 sati posle *pour-on* aplikacije

Vreme	Sa mesta aplikacije ($\mu\text{g/g}$)	Sa udaljenog mesta ($\mu\text{g/g}$)
2. dan	908,01 $\pm$ 111,33	1,01 $\pm$ 0,43
3. dan	862,81 $\pm$ 233,33	0,87 $\pm$ 0,31
5. dan	795,61 $\pm$ 166,67	0,82 $\pm$ 0,33

Iz navedenih rezultata se vidi da se izvesna količina aplikovane supstance zadržava na dlaci i verovatno gubi utrljavanjem u kožu drugih životinja, prilikom uzajamnog češanja i grickanja, ili sa travom i prašinom prilikom valjanja. Primećeno je, naime, da su se neposredno nakon aplikacije leka pojedine životinje valjale, što znači da je dodatna količina leka od one koja je potvrđena na dlaci izgubljena tom prilikom.

5.10. Korelaciona zavisnost između koncentracije ivermektina u serumu i dinamike eliminacije odabranih jaja parazita

Između koncentracije ivermektina u serumu O1 grupe i broja jaja *Trichostrongylus axei* postoji neznatna korelaciona zavisnost ($r=0,100$), a između koncentracije ivermektina u serumu O2 grupe i broja jaja *Trichostrongylus axei* – stvarna, značajna korelaciona zavisnost ($r=0,440$). Između koncentracije ivermektina u serumu O1 grupe i broja jaja *Strongylus edentatus* ne postoji korelaciona zavisnost ($r=0,089$), a između koncentracije ivermektina u serumu O2 grupe i broja jaja *Strongylus edentatus* korelaciona zavisnost je bila $r=-0,100$ (neznatna negativna korelaciona zavisnost). Značajna korelaciona zavisnost utvrđena je između koncentracije ivermektina u krvi O1 grupe i broja jaja *Dictyocaulus arnfieldi* i *Parascaris equorum* ($r=0,417$; $r=0,510$). Između koncentracije ivermektina u krvi O2 grupe i broja jaja *Dictyocaulus arnfieldi* i *Parascaris equorum* utvrđena je značajna negativna korelaciona zavisnost ($r=-0,615$, $r=-0,761$, pojedinačno).

Korelacija između koncentracije ivermektina u krvnom serumu i dinamike izlučivanja jaja parazita prikazana je u tabeli 48.

Tabela 48. Korelacija (r^*) između koncentracije ivermektina u serumu i odabranih jaja parazita

Grupa	<i>Trichostrongylus axei</i>	<i>Strangylus edentatus</i>	<i>Dictyocaulus arnfieldi</i>	<i>Parascaris equorum</i>
O1	0,100	0,089	0,417	0,510
O2	0,440*	-0,100	-0.615*	-0,761**

$r = 0,00-0,20$ – nikakva ili neznatna korelaciona zavisnost; $r = 0,21-0,40$ – laka korelaciona zavisnost; $r = 0,41-0,70$ – stvarna, značajna korelaciona zavisnost; $r = 0,71-1,00$ – visoka ili vrlo visoka korelaciona zavisnost;

6. DISKUSIJA

Paraziti igraju značajnu ulogu u patologiji konja, naročito u slučajevima kada se drže slobodno, u kohabitaciji sa drugim konjima i drugim vrstama životinja, na kontaminiranim pašnjacima, i pritom nisu obuhvaćeni redovnim preventivnim dehelmintizacijama. U takvim uslovima se drže domaći brdski konji – na otvorenim pašnjacima ili u pregonima ograđenim električnim pastirima, najčešće u kontaktu sa magarcima, ovcama, kozama i kravama. Najveći broj jedinki nije naviknut na prisustvo ljudi, uzdu i ular, neki nisu nikada uhvaćeni, zbog čega nijedan pokušaj dehelmintizacije baziran na individualnoj oralnoj aplikaciji leka nije sproveden do kraja. Pojedina grla nisu nikada tretirana protiv parazita.

Konji su izloženi i ektoparazitima i endoparazitima. Sa kliničkog aspekta posebnu pažnju privlače endoparaziti, u prvom redu, gastrointestinalni paraziti. Prema podacima iz literature, kod konja parazitira veliki broj protozoa, trematoda, cestoda, nematoda i drugih parazita, koji se smatraju važnim uzročnicima brojnih oboljenja, od gastrointestinalnih bolesti poput kolika i dijareja, do mršavljenja i anemije, neretko sa smrtnim ishodom (Stoltenow i Purdy, 2003; Pavlović i Anđelić Bozančić, 2011; Walden i sar., 2014a; Walden i sar., 2014b; Nielsen i sar., 2014; Trailović, 2019).

Posebno se ističe značaj helminata koji parazitiraju u digestivnom traktu konja, premda se ne može zanemariti ni uloga protozoa (Barbet, 2014; Pavlović i Rogožarski, 2017). Ukoliko zanemarimo krvne protozoe koje poslednjih godina postaju sve aktuelnije, u etiologiji oboljenja digestivnog sistema konja veći značaj imaju protozoe iz kola *Apicomplexa* i *Flagelata*. Iz kola *Apicomplexa* najčešće su kokcidije: *Eimeria*, *Cryptosporidium* i *Toxoplasma*, a od flagelata *Giardia* (Thompson i sar., 2008; De Souza i sar., 2009; Inacio i sar., 2013; Dubey i sar., 2018). Ipak, njihov značaj je manji od helminata koje su mnogo raširenije u populaciji konja širom sveta. Tako se globalnom distribucijom odlikuju anoplocefalidoza (*Anoplocephala magna*, *Anoplocephala perfoliata* i *Anoplocephaliodes mamillana* (sin. *Paranoplocephala mamillana*)), strongiloza (*Strongylus vulgaris*, *Strongylus edentatus*, *Strongylus equinus*, male strongiline iz roda *Trichonema*), trihostrongilidoza (*Trichostrongylus axei*), strongiloidoza (*Strongyloides westeri*), paraskarioza (*Parascaris equorum*), ređe triodontoforoza, oksurijska, habronemoza, gasterofiloza i sl. (Corninig, 2009; Pavlović i Anđelić-Buzančić, 2010; Aleksić, 2012; Greiner, 2014; Walden i sar., 2014; Nelson, 2020). Poslednjih godina se, pri tome, sve više ističe značaj trihonemina ili ciatostomina (Corning, 2009).

Među navedenim endoparazitima nalaze se i diktiokauloza, premda *Dictyocaulus arnfieldi* ne parazitira u digestivnom traktu već u plućima, s tim što se jaja ovog parazita izbacuju iz organizma preko digestivnog sistema, zatim gasterofiloza koja nije helmintoza – radi se o larvama konjskih štrkljeva (artropoda), koje se nalaze u želucu konja (Lyons i sar., 1985; Boyle i Houston, 2006; Walden i sar., 2014).

Mi smo u populaciji domaćih brdskih konja na Staroj planini utvrdili prisustvo parazita *Strongylus edentatus*, *Parascaris equorum*, *Dictyocaulus arnfieldi* i *Trichostrongylus axei*, sa prevalencijom koja je zavisila od starosti konja i lokaliteta na kome su se nalazili. Tako su na dva lokaliteta (Izatovci i Boljev Dol), *Trichostrongylus axei* i *Dictyocaulus arnfieldi* bili prisutni kod 100% konja, a na drugom lokalitetu na Borovskom polju, kod 83,33% konja. Od

strongilida potvrđeno je prisustvo samo *Strongylus edentatus*, i to na dva lokaliteta, sa prevalencijom od 66,67% (Boljev Dol), do 83,33% (Borovsko polje). *Parascaris equorum* je bio zastupljen na sva tri lokaliteta: na Borovskom polju kod 83,33% konja, u Izatovcima kod 33,33% i Boljev Dolu kod 100% konja. Intenzitet infekcije se razlikovao u zavisnosti od vrste parazita. Broj jaja *Parascaris equorum* po gramu fecesa kretao se u rasponu od 275±52,44 do 475±247,49. *Strongylus edentatus* je bio zastupljen samo na dva lokaliteta sa 360±143,83 do 662±295,5, dok je broj jaja parazita *Trichostrongylus axei* i *Dictyocaulus arnfieldi* bio znatno manji: *Dictyocaulus arnfieldi* 45,00±5,70 do 49,17±15,30, a *Trichostrongylus axei* od 30,00±19,75 do 84,17±51,71. Uglavnom se radilo o mešanim infekcijama, najmanje sa dve vrste parazita, neretko sa tri i četiri vrste.

Prema podacima iz literature, na području Srbije tokom poslednjih pedesetak godina uglavnom se isticao značaj askaridida (*Parascaris equorum*) i strongilida, pre svega, *Strongylus vulgaris*, premda se u velikom broju opisa govorilo o identifikaciji *Strongylus* spp., na osnovu nalaza jaja strongilidnog tipa (Cvetković, 1958; Prekić, 1975; Vujić, 1983; Perović, 1993; Pavlović i sar., 1995; Dimitrijević i Ilić, 2005; Bošnjak, 2009). Nešto ređe, isticano je prisustvo parazita *Oxiurs equi* i *Trichostrongylus axei* (Pavlović i sar., 2005). Prevalenca pojedinih vrsta parazita zavisila je od kategorije konja i stepena kontrole parazita. Tako je, prema Peroviću (1993), strongilidoza bila zastupljena kod 72% konja svih kategorija, paraskarioza kod 26% i oksiuroza kod 11%. Zanimljivo je pri tome da je Prekić (1975) kod ergelskih konja ustanovio još veću prevalenciju: *Parascaris equorum* je bio prisutan kod 82,16% konja, a strongilide kod čak 96,65% konja.

Nalaz sličan našima navode Tarić i sar. (2016), takođe kod brdskih konja. Oni su prisustvo *Trichostrongylus axei* potvrdili kod 100% pregledanih konja, *Dictyocaulus arnfieldi* kod 90–100% konja, zavisno od lokaliteta, *Parascaris equorum* kod 50–70% konja, u zavisnosti od lokaliteta, *Strongylus edentatus* kod 30–80% konja i *Anoplocephala magna* kod 20–50% konja, takođe zavisno od lokaliteta. Iste parazite Božić i sar. (2016) nalaze kod magaraca na Staroj planini, od kojih su neki bili u kontaktu sa konjima, a neki nisu – plus *Triodontophorus tenuicolis* i *Anoplocephala perfoliata*, koji kod konja nisu potvrđeni. O intenzitetu infekcije ima manje podataka, jedino Tarić i sar. (2016) navode nalaz broja jaja parazita *Strongylus edentatus* i *Parascaris equorum* sličan našim nalazima. Doduše, o intenzitetu infekcije parazitima izveštavaju i Ćibić i sar. (2019), bez potpune determinacije vrste parazita. Tako su ovi autori kod domaćih brdskih konja nalazili od 50 do 950 jaja strongilidnog tipa po gramu fecesa, pri čemu su svi pregledani uzorci bili pozitivni, s tim što su prisustvo jaja *Parascaris equorum* potvrdili samo u jednom slučaju (100 jaja/g fecesa). Skoro identičan nalaz su dobili i kod balkanskih magaraca.

Razloge za prisustvo navedenih parazita u populaciji brdskih konja nije teško definisati. Prvi je svakako odsustvo odgovarajuće kontrole parazita. Ni u jednom od navedenih zapata se ne sprovodi sistematska dehelmintizacija u skladu sa nalazom parazita niti kontrola efikasnosti sprovedenog tretmana kod onih jedinki koje su bile podvrgnute kakvom-takvom tretmanu. Svi konji se drže u poluslobodnom sistemu na pašnjacima, u krdima od 40–50 životinja, različitog uzrasta, od kojih neki nisu nikada tretirani protiv parazita a neki povremeno, pri čemu su tretirani konji i dalje bili u svakodnevnom kontaktu sa netretiranim jedinkama, koje su služile kao rezervoar za sve navedene parazite. Svi navedeni konji su, nadalje, u kohabitaciji sa drugim vrstama žuivotinja, pre svega preživarima. Ovo je verovatno razlog što je kod svih najrašireniji parazit *Trichostrongylus axei*, koji je istovremeno zastupljen kod preživara. Kohabitacija sa magarcima je, dalje, verovatno razlog za prisustvo *Dictyocaulus arnfieldi*.

Sledeći faktor odgovoran za prisustvo parazita kod brdskih konja su kontaminirani pašnjaci, sa kojih se ne uklanja izmet i na kojima se mešaju različite vrste životinja, neretko iz različitih stada. Ne postoji ni kontrola ulaska životinja u zapać – novonabavljene životinje neretko sa sobom donose nove parazite. Prirodna otpornost domaćih brdskih konja, na kraju, sprećava jasno prepoznavanje klinićkih simptoma parazitskih infekcija, zbog ćega se, generalno posmatrano, parazitima ne pridaje potreban znaćaj.

Prisustvo endoparazita se nesumnjivo moće dovesti u vezu sa različitim patoloćkim stanjima kod konja, od neadekvatnog iskoriććavanja hrane, zaostajanja u rastu i mrćavljjenja, do smanjenja otpornosti prema uzroćnicima zaraznih bolesti, smanjenja radne sposobnosti, anemija, te razvojnih, degenerativnih i eksterijernih anomalija. Paraziti u ćelucu i crevima dovode do lezija sluzokoće i inflamacije – gastritisa i enteritisa, sa posledićnim poremećajem varenja i apsorpcije. Migracijom larvi dolazi do oćtećenja zida creva i unutraćnjih organa – jetre, pankreasa i pluća, prodora infektivnih agenasa iz lumena creva u unutraćšnjost organizma i sekundarnih oboljenja unutraćnjih organa (Zajac i Conboy, 2012; Pavlović i Rogoćarski, 2017).

Kolike i dijareja se najćećće dovode u vezu sa prisustvom parazita. Prisustvo odraslih parazita u ćelucu i crevima dovodi do stalne iritacije i poremećaja tonusa, hiperperistaltike i kolićnih bolova. Prisustvo larvi gasterofilusa, habronema i trihostrongilida dovodi do gastritisa, bolova u ćelucu, neretko do pilorospazma i poremećaja praćnjenja ćeluca. *Parascaris equorum*, koji parazitira u tankom crevu, moće dovesti do opstrukcije ileuma, najćećće na ileocekalnoj valvuli, pri ćemu larveni oblici u migraciji mogu dovesti do oćtećenja plućnog parenhima. *Strongylus vulgaris* dovodi do tromboze oćgranaka *a. mesenterialis cranialis* i posledićnih embolija manjih arteriola u zidu debeleg creva, sa posledićnim tromboembolićnim kolikama – *Strongylus equinus* do pankreatitisa a *Strongylus edentatus* do peritonitisa. Od nespecifićnih simptoma povezanih sa svim navedenim parazitima, moćemo navesti slabije napredovanje ili mrćavljjenje, smanjenje radne sposobnosti, anemiju i povremene kolike (Marinković i sar., 2009; Lauć i sar., 2015; Pavlović i Rogoćarski, 2017; Trailović, 2019).

Posmatranjem domaćih brdskih konja na Staroj planini nisu registrovani jasni klinićki simptomi koji bi mogli da se dovedu u vezu sa prisustvom parazita, ni pre ni nakon tretmana antihelminćicima. Svi konji su bili u relativno dobroj telesnoj kondiciji, koja se smatra gotovo idealnom za brdske konje u vreme dok se nalaze na paći. U posmatranom periodu od 70 dana nije registrovan nijedan slućaj kolike, dijareje ili kaćlja. Navedena zapaćanja se zasnivaju na svakodnevnom posmatranju konja tokom prvih 15 dana oćgleda, periodićnim obilascima krda u desetodnevnim intervalima i podacima prikupljenim od vlasnika koji su te konje svakodnevno obilazili. Jedini indikatori narućenog zdravstvenog stanja dobijeni su laboratorijskim ispitivanjem uzoraka krvi. Hematoloćkim pregledom utvrćeno je da su svi parametri crvene krvne slike na donjoj granici normalnih vrednosti kod svih konja, u sve tri grupe na tri razlićita lokaliteta. U pojedinim slućajevima hematokrit je bio ispod granićne vrednosti za definisanje anemije. Da li je „anemija“ uslovljena navedenim parazitima? U nekim od prethodnih ispitivanja osnovnih hematoloćkih parametara kod domaćih brdskih konja dobijeni su slićni rezultati, iako se radilo o konjima koji su bi podvrgavani redovnim dehelminćizacijama (Prokić BB i sar., 2012; Jurković i sar., 2013; Knećević i sar., 2013). Kod istih konja je par godina ranije PCR metodom potvrćeno prisustvo *Babesia caballi* i *Theileria equi* (Davitkov i sar., 2016; Davitkov Dajana i sar., 2017), s tim ćto u krvnim razmazima nije potvrćena nijedna od dve protozoe. Piroplazmoza u klinićki prepoznatljivom obliku nije ranije opisana, zbog ćega se postavlja pitanje da li su niće vrednosti hematokrita posledica endemićnog oblika piroplazmoze ili je to rasna odlika.

I biohemijski nalazi su signalizirali postojanje subkliničkih poremećaja zdravlja – kod većine konja, posebno u grupi O1 i O2, utvrđeno je povećanje serumske aktivnosti jetrinih enzima. To se u prvom redu odnosi na LDH, s tim što su i GGT, ALP i AST bili na ili iznad gornje granice normalnih vrednosti. Da li se oštećenje jetre može pripisati endoparazitima? Poznato je da *Parascaris equorum* dovodi do oštećenja jetre u fazi migracije larvi. Međutim, na trećem lokalitetu gde je prevalencija ovog parazita iznosila 100%, aktivnost jetrinih enzima je bila najmanja. I strongilide mogu dovesti do manjih oštećenja jetre u fazi migracije larvi. Doduše, *Strongylus edentatus* ređe od drugih. Oštećenja jetre, s druge strane, mogu biti posledica oslobađanja različitih toksičnih materija u lumenu creva, kao posledica prisustva parazita.

Spisak potencijalnih etioloških agenasa koji mogu da dovedu do subkliničkih oštećenja jetre je veliki, štaviše, čini se da su navedeni paraziti mnogo manje važni. Konji na paši su izloženi otrovnim biljkama, poput onih koje sadrže alkaloid pirolizidin, čije je hepatotoksično dejstvo kod konja dobro proučeno. Na ovim pašnjacima, u prvom redu, na Borovskom polju i u Izatovcima, dokazano je prisustvo pirolizidinskih biljaka – žablje trave ili velikog kostriša (*Senecio jacobaea*), koje se dovode u vezu sa tzv. megalocitnom hepatopatijom konja. Slične nalaze kod konja na ovim i drugim lokalitetima Stare planine neki autori su doveli u vezu upravo sa ovim biljkama (Sabljčić i sar., 2019; Trailović i sar., 2019).

Prema navodima iz literature, inače, mnogi autori su ispitivali vezu između nalaza pojedinih vrsta endoparazita i vrednosti osnovnih hematoloških i biohemijskih parametara krvi. U najvećem broju slučajeva, sa parazitskim infekcijama dovodili su u vezu anemiju, leukocitozu sa neutrofilijom, zatim eozinofiliju. Sa terapijskim efektima pojedinih antihelmintika su, pritom, dovodili u vezu povećanje broja eritrocita, koncentracije hemoglobina i hematokritske vrednosti, zatim smanjenje broja leukocita (Bailey i sar., 1989; Murphy i Love, 1997; Reichmann i sar., 2001; Rotting i sar., 2008; Francisco i sar., 2009; Pilo i sar., 2012). Osim nižih vrednosti broja eritrocita, koncentracije hemoglobina i hematokrita, nismo dokazali ni leukocitozu, ni neutrofiliju, ni eozinofiliju.

Kontrola endoparazita u populaciji konja je veoma kompleksna i podrazumeva niz mera koje u prvom redu imaju za cilj eliminaciju parazita iz organizma životinja i prekidanje lanca ponovne infekcije. Preduslov je odgovarajuća dijagnostika. Konvencionalna parazitološka dijagnostika, koja se bazira na koprološkom nalazu jaja parazita, omogućava detekciju odraslih parazita, dok je uvid u larveni stadijum razvoja pojedinih vrsta do skora bio nemoguć i uglavnom se svodio na postmortalnu detekciju. Savremeni imunološki testovi i PCR testovi definitivno predstavljaju revoluciju u dijagnostici infekcije pojedinim vrstama endoparazita, mada su još uvek daleko od rutinske prakse. To je i razlog što je kod konja, pa i kod nekih drugih vrsta životinja, prihvaćena preventivna dehelmintizacija kao mera za kontrolu i suzbijanje parazita. U praksi se koristi veliki broj antihelmintika, pri čemu su tokom poslednjih dvadesetak godina u upotrebi najčešće preparati na bazi avermektina, produkata fermentacije aktinomicete *Streptomyces avermitilis*. Jedan od najpoznatijih je ivermektin.

Ivermektin je antiparazitik širokog spektra delovanja, koji deluje protiv odraslih i larvenih oblika nematoda i artropoda. Spada u makrociklična laktonska jedinjenja (makrolidi), s tim što, za razliku od makrolidnih antibiotika, nema antibakterijsku aktivnost. Mehanizam delovanja i prodiranja u organizam nematoda nije razjašnjen u potpunosti. Smatra se da je transkutikularni način ulaska najznačajniji. Lipofilnost i relativno veliki molekuli ivermektina favorizuju transkutikularni prodor leka, s tim da je ono nešto sporije s obzirom na kutikularni kolageni matriks, koji sadrži lipoidna biofaza kutikule nematode. Osnovni princip delovanja ivermektina je povećanje oslobađanja GABA i njeno vezivanje za gabergičke receptore u

sinapsama nervnog sistema. Kako je GABA inhibitorni neurotransmiter u nervnom sistemu nematoda i sisara, ovo dejstvo ima za posledicu otvaranje GABA–zavisnih jonskih kanala (hlornih), čime se povećava ulazak hlora u nervne ćelije i njihova hiperpolarizacija, a kod nematoda su to sinapse između interneurona i ekscitatornih motoneurona. Zbog jonskog influksa dolazi do smanjenja rezistencije ćelijske membrane i hiperpolarizacije postsinaptičkih ćelija, što za posledicu ima paralizu i smrt parazita (Martin i sar., 1998, Trailović, 2001).

Ivermektin se kod konja uglavnom primenjuje peroralno, u obliku paste, iako se kod većine drugih vrsta životinja aplikuje supkutano. Zbog reakcija na mestu aplikacije, supkutani način je kod konja odbačen, pri čemu se tek u poslednje vreme nagoveštava mogućnost topikalne primene. Terapijski efekti svakog antihelmintika, pa i ivermektina, zavise od adekvatnog doziranja leka (Marley i sar., 1995; Gokbuut i sar., 2010; Francisko i sar., 2011; Veneziano i sar., 2011; Panahy i sar., 2015; Živković i sar., 2017).

Peroralni način aplikacije podrazumeva potrebu da se svako grlo uhvati i aplikuje odgovarajuća količina leka u skladu sa procenjenom telesnom masom svake jedinke ponaosob. Konje koji se drže slobodno na pašnjacima često nije moguće uhvatiti, a hvatanje, takođe, može isprovocirati veći stres, koji nikako ne može da koristi zdravlju jedinke. S druge strane, primena leka kroz hranu ili vodu za piće otežava precizno doziranje – neke jedinke će uneti više hrane i vode, a time i više leka, a neke nedovoljno ili nikako. Zbog otežanog ili onemogućenog hvatanja životinja, kod goveda na otvorenim, prostranim pašnjacima poslednjih godina je uveden topikalni, *pour-on* način aplikacije (Gokbuut i sar., 2010; Francisko i sar., 2011; Panahy i sar., 2015). Iz istih razloga, ovaj postupak je preporučivan i kod divljači, da bi se došlo na ideju da se primeni i kod konja koji se drže na otvorenim pašnjacima, kao što su kod nas domaći brdski konji (Živković i sar., 2017).

Efikasnost svakog antihelmintika, pa i ivermektina, zavisi od terapijske koncentracije leka na mestu delovanja. Terapijska koncentracija leka u krvi životinje, a posredno u digestivnom traktu definitivno zavisi od načina aplikacije. Parenteralno aplikovan, lek u preciznoj dozi, bez većih gubitaka dospeva u krv životinje. Kod peroralne aplikacije koncentracija leka u krvi zavisi od efikasnosti apsorpcije i potencijalnih gubitaka lekovite supstancije zajedno sa crevnim sadržajem, pri čemu kod topikalne aplikacije na koncentraciju leka u krvi, pored efikasnosti apsorpcije preko kože, utiče u gubitak uslovljen zadržavanjem leka na dlaci i curenjem sa tela životinje.

Koncentracija ivermektina u krvi, na dlaci, zavisi od primenjene doze i načina aplikacije, pri čemu se sa povećanjem koncentracije leka u krvi povećava i njegova efikasnost. Kriterijum za procenu efikasnosti primenjenog antihelmintika je brzina i stepen eliminacije parazita, što se ne može tako lako uvrđiti, posebno kada se radi o sitnim parazitima koje je teško uočiti golim okom. Zbog toga se kao alternativni kriterijum uzima brzina eliminacije jaja pojedinih parazita. Broj jaja parazita u fecesu, naime, zavisi od broja odraslih parazita u lumenu creva, zbog čega se očekuje da se smanjenjem broja parazita smanjuje i broj njihovih jaja u crevima. Drugi faktor koji utiče na brzinu eliminacije jaja jeste, bez sumnje, i lokalizacija parazita – ukoliko se oni nalaze u želucu ili tankom crevu, i eliminacija parazita i eliminacija njihovih jaja svakako će biti sporija od eliminacije parazita i njihovih jaja iz debelog creva. Ovim se verovatno može objasniti to što je kod obe grupe tretiranih konja u našim ogledima prvo prestala eliminacija jaja strongilida, koji žive u debelom crevu, dok su jaja *Trichostrongylus axei* i *Parascaris equorum* nalažena u fecesu još nekoliko dana.

Mi smo, inače, u fecesu tretiranih konja ubrzo nakon aplikacije ustanovili prisustvo odraslih parazita *Strongylus edentatus*. Golim okom vidljivi paraziti registrovani su 24 časa nakon peroralne aplikacije, a dan kasnije, 48 časova od aplikacije, i kod konja tretiranih *pour-on*

ivermektinom. Otprilike za 24 časa kasnije u odnosu na izbacivanje odraslih parazita *Strongylus edentatus*, u fecesu tretiranih konja pojavile su se larve gasterofilusa. U grupi konja tretiranih *pour-on* ivermektinom odrasli paraziti su uočeni i u fecesu netretiranih konja, za razliku od grupe peroralno tretiranih konja, kod kojih nije došlo do izbacivanja parazita od strane netretiranih konja. Zanimljivo je, pritom, da je nakon pet dana od *pour-on* aplikacije ivermektina, u fecesu netretiranog ždrebeta uočeno prisustvo parazita, verovatno kao posledica kontakta sa majkom, koja bila tretirana ivermektinom.

Kod perorale aplikacije ivermektina u oglednoj grupi O1, potpuna eliminacija jaja parazita u fecesu registrovana je nakon 10 dana. Izvestan broj jaja *Trichostrongylus axei* i *Parascaris equorum*, naime, poslednji put je dokazan 10. dana, da bi tek od 20. do 70. dana oglada koprološki nalaz bio negativan. Pre tretmana, prosečan broj jaja parazita *Trichostrongylus axei* iznosio je $53,00 \pm 15,65$, a desetog dana $30,00 \pm 11,73$. Sličan je nalaz askaridida – prosečan broj jaja *Parascaris equorum* pre tretmana iznosio je $475,00 \pm 247,49$, da bi se kod jednog konja eliminacija jaja završila trećeg dana, a kod drugog 10. dana oglada, kada je i značajno smanjen broj jaja na $125,00 \pm 35,36$ po gramu fecesa. Eliminacija jaja ovih parazita je verovatna trajala još koji dan, da bi tek 20. dana bilo potvrđeno njihovo odsustvo u fecesu tretiranih konja.

Eliminacija jaja strongilida je bila drugačija. Prosečan broj jaja *Strongylus edentatus* pre tretmana iznosio je $360,00 \pm 143,18$, trećeg dana tretmana ovaj broj je pao na $216,67 \pm 57,74$, da bi se potpuna eliminacija završila četvrtog dana tretmana. Potpuna eliminacija jaja *Dictyocaulus arnfieldi* je, takođe, zabeležena četvrtog dana. I drugi autori navode slična zapažanja. Tako, na primer, kod oralnog davanja ivermektina, Francisco i sar. (2011) su prestanak eliminacije jaja strongilida registrovali 4 dana posle tretmana, za razliku od konja tretiranih *pour-on* ivermektinom, kod kojih je izlučivanje jaja ovih parazita trajalo 8 dana. Interesantno je, pritom, da smo mi i kod konja tretiranih *pour-on* ivermektinom registrovali izlučivanje jaja strongilida tokom prva 4 dana. Bell i Holste (1990) navode slične rezultate, oni su prisustvo jaja parazita u fecesu, nakon primene ivermektina peroralno, registrovali tokom 7 do 14 dana. Ivermektin je delovao na sve parazitske stadijume *Gasterophilus*, benzimidazol-rezistentne male strongillide, *Dictyocaulus* spp. i *Parascaris equorum*. Prisustvo jaja ovih parazita nije potvrđeno u narednih 63 dana.

U oglednoj grupi O2, kod konja tretiranih *pour-on* ivermektinom, koprološkim pregledom identifikovane su iste vrste parazita kao u grupi O1. Dinamika izlučivanja jaja parazita je bila slična kao kod konja tretiranih ivermektinom peroralno. Prosečna vrednost broja jaja *Trichostrongylus axei* neposredno pre tretmana iznosila je $30,00 \pm 19,75$, da bi desetog dana iznosila $28,75 \pm 19,74$. Kao i u grupi tretiranoj peroralno ivermektinom, kod dva konja su identifikovana jaja *Parascaris equorum*. Prosečan broj jaja pre tretmana iznosio je $350,50 \pm 70,71$, da bi se postepenim smanjivanjem do 10. dana ovaj broj sveo na $27,50 \pm 10,61$.

Koprološki nalazi od četvrtog do 70. dana su bili negativni, a izlučivanje jaja završeno je 10. dana oglada. Prema podacima iz literature, administracija *pour-on* ivermektina u istraživanju Franciska i saradnika (Franciso i sar., 2009), rezultirala je prestankom izlučivanja jaja *Parascaris equorum* od 7. dana nakon tretmana do kraja oglada.

Najbrže je završena eliminacija jaja strongilida. Prosečan broj jaja *Strongylus edentatus* pre tretmana je iznosio $662,50 \pm 295,45$, da bi se uz progresivno smanjivanje 4. dana oglada (tri dana nakon tretmana) sveo na $166,70 \pm 28,87$, tako da je 5. dana (četiri dana nakon tretmana) nalaz bio negativan. Poređenjem O1 i O2 grupe nisu utvrđene statistički značajne razlike u dinamici eliminacije jaja ovih parazita. I eliminacija jaja *Dictyocaulus arnfieldi*, kao kod grupe tretirane peroralno ivermektinom, završila se četvrtog dana – broj jaja ovog parazita je

sa $49,17 \pm 15,30$ počeo značajno da opada posle dva dana ($8,00 \pm 6,71$), da bi četvrtog dana (tri dana nakon tretmana) pao na $6,67 \pm 2,88$. Petog dana nalaz je bio negativan.

Poređenjem O1 i O2 grupe nisu utvrđene statistički značajne razlike u dinamici eliminacije jaja ovih parazita, osim kod *Dyctyocaulus arnfieldi*. Tako, na primer, 24 časa nakon tretmana kod grupe tretirane ivermektinom peroralno zapaža se značajnije smanjenje broja jaja, za razliku od *pour-on* tretiranih konja, da bi trećeg i četvrtog dana smanjenje broja jaja ovog parazita bilo statistički veoma značajno izraženije kod *pour-on* tretiranih konja.

Eliminacija jaja putem fecesa kod netretiranih konja (O3), kao što se i očekivalo, bila je kontinuirana, sa oscilacijama. Kod svih 6 grla je potvrđeno prisustvo *Trichostrongylus axei*, *Parascaris equorum* i *Dyctyocaulus arnfieldi*, pri čemu su koprološkim pregledom u svim kontrolama tokom 70 dana, koliko su svi konji posmatrani, registrovana jaja sve tri vrste parazita.

Broj jaja navedenih parazita u fecesu konja ukazuje na niži intenzitet infekcije od očekivanog. Preliminarnim ispitivanjima, naime, 6–12 meseci ranije utvrđen je veći stepen infekcije uz prisustvo raznovrsnije parazitofaune, koja je uključivala i neke cestode, pa i protozoe, koje u konkretnom ispitivanju nisu dokazane. Jedan od razloga može biti suša, naime, od polovine jula praktično nije bilo kiše. Zbog velike žege trava je bila oskudna i voda u deficitu, što je verovatno uslovalo i neke poremećaje zdravstvenog stanja subkliničkog karaktera. Iako tokom dvomesečnog posmatranja nisu registrovani golim okom vidljivi znaci bolesti, niti manifestne promene telesne kondicije (ocena telesne kondicije nije se promenila, zbog čega nije ni istaknuta u rezultatima), vrednosti pojedinih laboratorijskih parametara mogu da se dovedu u vezu sa navedenim vremenskim uslovima, npr. sa dehidracijom uslovljenom deficitom vode za piće. To se, u prvom redu, odnosi na koncentraciju ukupnih proteina. Ukupni proteini su kod sve tri grupe konja bili na gronjoj granici normalnih vrednosti, neretko i znatno iznad, naročito na početku ispitivanja, sa oscilacijama do sasvim normalnih vrednosti. Ovo se najpre odnosi na kontrolnu grupu konja, kod koje koncentracija ukupnih proteina oscilira od $83,8 \pm 0,5$ g/l prvog dana, do $96,08 \pm 0,46$ g/l četvrtog dana, posle čega postepeno opada do $72,45 \pm 0,80$, i na tom nivou ostaje do kraja ispitivanja. Slične oscilacije su registrovane i kod druge dve grupe, izraženije kod grupe O1, koja je bila na ograđenom pašnjaku na kome je potok iz koga su pili potpuno presušio (bez vode su bili najmanje nekoliko dana). Kod ove grupe je koncentracija ukupnih proteina narasla sa $81,00 \pm 0,45$, prvog dana, na $97,27 \pm 0,52$ četvrtog dana, da bi nakon obezbeđenja vode pomoću cisterne došlo do postepene normalizacije (sedmog dana je već koncentracija pala na $86,33 \pm 0,37$ g/l).

Koncentracija albumina je kod svih konja bila u granicama normalnih vrednosti, sa sličnim oscilacijama koje su pratile kretanje koncentracije ukupnih proteina, što bez sumnje potvrđuje napred iznetu hipotezu da je uzrok tome dehidracija.

Zanimljivo je, takođe, da je kod konja prve dve grupe (O1 i O2), koji su držani na pašnjacima sličnog tipa, utvrđeno povećanje serumske vrednosti jetrih enzima, pre svega, vrednosti LDH, koja je uglavnom prelazila 1.000 IU/l. Kod konja grupe O1 ova vrednost je oscilirala od $1.138,00 \pm 7,76$ prvog dana, do $1.044,00 \pm 21,60$ sedamdesetog dana, dok je kod konja grupe O2 bila nešto niža, mada u većini slučajeva iznad gornje granice normalnih vrednosti. Za razliku od konja O1 i O2 grupe, kod konja grupe O3 aktivnost LDH je bila u granicama normalnih vrednosti. Drugi enzim koji je bio povećan kod ove dve grupe konja bila je gama-glutamil transpeptidaza (GGT). Na gornjoj granici normalnih vrednosti su i alkalna fosfataza i aspartat aminotransferaza – jetrini enzimi, što nameće pitanje da li se radi o oštećenju jetre izazvanom prisutnim parazitima ili postoji drugi razlog. Povećane vrednosti navedenih enzima definitivno nemaju veze sa tretmanom ivermektinom, pošto su slične vrednosti bile

registrovane i pre tretmana. Diskutabilno je i to što u nekim ispitivanjima ranije, kod konja sa sličnim intenzitetom parazitskih infekcija nije ustanovljeno povećanje aktivnosti ovih enzima, uključujući i kontrolnu grupu O3. Sabljčić i saradnici su 2019. godine nagovestili mogućnost trovanja konja pirolizidinskim biljkama (žablja trava ili veliki kostriš – *Senecio jacobaea*), upravo na ovim lokalitetima, što je zasnovano na nalazu navedenih biljaka na pašnjaku i utvrđivanju sličnih biohemijskih vrednosti kod konja. S druge strane, Knežević i sar. (2013) na istim lokalitetima su registrovali normalne vrednosti i LDH i drugih jetrinih enzima. Da li je u to vreme na ovim terenima bilo navedenih biljaka, nije poznato. Ove biljke, inače, konji nerado jedu, osim u velikoj oskudici. Sasvim je moguće da je suša razlog za pojavu subkliničkih oštećenja jetre zbog oskudice u hrani i konzumiranja otrovnih biljaka.

U posmatranom periodu od 70 dana ustanovljene su izvesne oscilacije u krvnoj slici. Niske vrednosti eritrocita, koncentracije hemoglobina i hematokrita kod svih konja pre tretmana pokazuju statistički značajan porast 30. dana nakon peroralne aplikacije ivermektina, što bi moglo da posluži kao osnov za zaključivanje da je peroralni tretman efikasniji od *pour-on* tretmana, s obzirom na odsustvo statistički značajnog povećanja kod konja grupe O2. Mada, 30. dana je i u ovoj grupi zabeležena veća vrednost u poređenju sa početnom vrednošću 1. dana, s tim što su individualne varijacije veće. Navedeno povećanje je ipak veoma malo, zbog čega ima više simboličko značenje, isto kao i tendencija smanjenja vrednosti parametara crvene krvne slike kod kontrolne grupe konja.

Ni promene u beloj krvnoj slici se ne mogu lako povezati sa intenzitetom infekcije navedenim parazitima i efektima terapije. Broj leukocita ostaje u granicama normalnih vrednosti kod svih grupa konja, uz izvesno povećanje ukupnog broja leukocita, čini se najviše na račun povećanja broja limfocita i monocita, prvenstveno kod grupe O1, a delimično i kod kontrolne grupe (O3), za razliku od grupe O2, kod koje je broj neutrofila značajnije doprineo porastu ukupnog broja leukocita. Broj eozinofila, takođe, pokazuje blagi porast, iako bi bilo logičnije da posle terapije taj broj opada. Naime, na početku ogleda, kada je bilo najviše parazita kod svih konja, utvrđen je najmanji broj eozinofila. Kako se i dalje radi o fiziološkim vrednostima, koje su čak na donjoj granici normalnih vrednosti, ovo povećanje definitivno nema nikakav klinički značaj.

Odgovor organizma na prisustvo parazita ispitivali su drugi autori, zaključivši da se relativno često kod većeg strepena infekcije razvija anemija. Neki autori ističu leukocitozu sa neutrofilijom, pri čemu se većina bavi razmatranjem uloge eozinofila, s tim što neki ističu eozinofiliju kao karakterističnu manifestaciju, a neki ne (Bailey i sar., 1989; Reichman i sar., 2001; Bošnjak, 2009; Francisco i sar., 2009). Povećanje broja eozinofila može se javiti nezavisno od prisustva parazita (Rotting i sar., 2008).

Da li se i u kojoj meri može govoriti o proceni efikasnosti tretmana na osnovu promena osnovnih hematoloških vrednosti, teško je reći. Za adekvatniju ocenu je najverovatnije potrebno duže posmatranje. To se, u prvom redu, odnosi na broj eritrocita, koncentraciju hemoglobina i hematokrit, zatim na broj eozinofila. Pri tome se moraju razmotriti i ostali faktori koji mogu uticati na vrednosti navedenih hematoloških parametara. O razlici u efikasnosti između peroralnog i topikalnog tretmana se teško može zaključiti i na osnovu podataka o dinamici izbacivanja odraslih parazita i jaja parazita nakon aplikacije antihelmintika. Efekti peroralnog tretmana su nastupili nešto ranije, što se moglo i očekivati, s tim što je kod obe grupe eliminacija jaja prestala nakon 10 dana od aplikacije leka.

U kojoj meri efikasnost ivermektina zavisi od koncentracije leka u krvi ili fecesu? Predviđajući da će doći do gubitaka ivermektina kod topikalnog tretmana, usled zadržavanja na dlaci, curenja sa tela, nanošenja na telo drugih životinja sa kojima su tretirani konji bili u kontaktu, ili upijanja u prašinu prilikom valjanja, kod *pour-on* tretmana je primenjena veća

doza. Prihvaćena doza ivermektina kod peroralnog tretmana je 0,2 mg/kg telesne mase, pri čemu je topikalno aplikovano 0,5 mg/kg telesne mase.

Uprkos razlici u dozi, kod konja peroralno tretiranih ivermektinom, 24 sata nakon aplikacije u krvnom serumu je utvrđeno prisustvo ovog leka u koncentraciji od $12,32,00 \pm 3,39$ ng/ml, dok je u isto vreme kod konja tretiranih većom dozom *pour-on* ivermektina utvrđeno $0,53 \pm 0,54$ ng/ml leka. Maksimalna koncentracija *pour-on* aplikovanog ivermektina dokazana je 48 časova nakon aplikacije ($2,93 \pm 0,31$ ng/ml), kada je koncentracija leka u krvi kod konja tretiranih ivermektinom peroralno pala na $8,95 \pm 2,84$ ng/ml. Apsorpcija ivermektina je kod topikalno tretiranih konja definitivno sporija, tako da je posle 72 časa od aplikacije kod obe grupe registrovana gotovo identična koncentracija: kod peroralno tretiranih konja $4,15 \pm 0,45$, a kod *pour-on* tretiranih $2,91 \pm 0,24$. Konji koji su dobijali ivermektin peroralno počeli su da izbacuju parazite 24 sata posle tretmana, za razliku od *pour-on* tretiranih konja, koji su počeli da izbacuju parazite dan kasnije. I pored velikih razlika u koncentraciji leka u krvi, na kraju je terapijski efekat bio isti – konji obe grupe su prestali da izlučuju jaja parazita posle 10. dana.

Da li je koncentracija leka u fecesu merodavniji kriterijum za procenu efikasnosti ivermektina? Izgleda da nije. Koncentracija ivermektina u fecesu peroralno tretiranih konja 24 časa posle aplikacije iznosi $450 \pm 30,39$ ng/g, da bi maksimum bio postignut jedan dan kasnije, 48 časova posle aplikacija ($520 \pm 20,84$), posle čega ubrzano pada: dan kasnije je dvostruko niža u odnosu na 3. dan, da bi 4. dana bila zabeležena desetostruko manja vrednost (tabela 46). Za razliku od konja tretiranih peroralno, kod *pour-on* tretiranih konja koncentracija ivermektina u fecesu 24 sata nakon aplikacije iznosi $6,28 \pm 1,54$, maksimum je registrovan jedan dan kasnije ($7,80 \pm 1,31$) i na tom nivou ostaje narednih dana. Uprkos daleko manjoj koncentraciji leka u fecesu, zadovoljavajući terapijski efekat je definitivno prisutan, što je potvrđeno kasnijim parazitološkim ispitivanjima. Ovakvoj efikasnosti svakako doprinosi sporija eliminacija leka u fecesu koja, po svemu sudeći, obezbeđuje dugotrajniji efekat.

Odgovor na pitanje zašto je koncentracija ivermektina u krvnom serumu i fecesu manja, u poređenju sa peroralno tretiranim konjima, nije teško dobiti. Analizom uzoraka dlake uzetih sa udaljenih mesta u odnosu na mesto aplikacije pokazalo je da se velika količina ivermektina sa mesta aplikacije gubi slivanjem ili trljanjem od druge životinje na druge delove tela, zbog čega je teško predvideti obim gubitaka. Činjenica da su parazite izbacivali i neki od netretiranih konja koji su bili u kontaktu sa tretiranim ukazuje na mogućnost prenošenja terapijskih koncentracija leka sa tretiranih na netretirane konje, pri čemu se ne može ni pretpostaviti koliko je aktivne supstance nestalo u kontaktu sa travom i prašinom prilikom valjanja. Primećeno je, naime, da su se dva od šest tretiranih konja pred našim očima, u periodu od desetak minuta nakon aplikacije, valjali u prašini (pašnjak je zbog suše bio suv sa ogoljenim mestima na kojima je bilo prašine), pri čemu ne možemo da isključimo da su i drugi konji to isto činili u vreme dok nisu bili pod našom neposrednom kontrolom.

Apsorpcija i iskorišćavanje ivermektina definitivno zavisi od načina aplikacije i formulacije leka. Ivermektin je visoko rastvorljiv u mastima, zbog čega se relativno brzo apsorbuje prilikom peroralnog, parenteralnog i topikalnog načina aplikacije. Apsorpcija je naročito brza kod peroralne aplikacije, o čemu svedoči brzo postizanje maksimalne koncentracije leka u plazmi. Tako su, na primer, Perez i sar. (2003) uporednim ispitivanjem apsorpcije i bioraspoloživosti ivermektina aplikovanog peroralno i intramuskularno, registrovali brže postizanje maksimalne koncentracije u plazmi i dvostruko veću koncentraciju u poređenju sa konjima koji su tretirani intramuskularno, pri čemu je kod intramuskularne aplikacije ivermektin znatno duže bio prisutan u krvi (30 dana kod intramuskularnog i 20 dana kod

peroralnog), što ukazuje na mogućnost dugotrajnijeg delovanja leka kod konja koji su dobili formulaciju koja se sporije apsorbuje.

Vodene formulacije se definitivno brže apsorbuju sa mesta aplikacije, brže postižu maksimalnu koncentraciju u krvnoj plazmi i, samim tim, brže nestaju iz krvi, za razliku od nevodениh formulacija (propilen glikol, glicerol), koje se sporije apsorbuju sa mesta aplikacije i automatski duže zadržavaju u krvi. Poluvreme eliminacije leka je, dakle, značajno duže prilikom korišćenja nevodениh formulacija za razliku od vodenih (Lo i sar., 1985; Marriner i sar., 1987).

Parenteralnom aplikacijom se, uprkos bržoj apsorpciji, gube veće količine leka zahvaljujući adsorpciji na čestice hrane i sadržaja u crevima, posebno ukoliko je želudac pun, ili se konji nahrane neposredno nakon aplikacije leka, što takođe doprinosi kraćem zadržavanju leka u krvi. Pitanje koje se ovom prilikom nameće jeste: da li je za antiparazitsko delovanje presudna veća količina leka u krvi, uprkos kraćem zadržavanju, ili duže zadržavanje leka u organizmu. Na ovo bi se moglo odgovoriti kada bi se znala minimalna inhibitorna koncentracija ivermektina – farmakološki parametar kakav se redovno ističe kod antimikrobnih preparata.

U *in vitro* ispitivanjima, Geari i sar., (1993) utvrdili su da koncentracija ivermektina od 1 nM paralize ždrelo parazita *Haemonchus contortus*. Ako je prekid gutanja zbog paralize ždrelo presudno za antiparazitsko delovanje, onda bi koncentracija od 1 nM mogla da se smatra minimalnom inhibitornom koncentracijom. Kako 1 nM približno odgovara koncentraciji od 0,87 ng/ml, onda bi se vreme dok je u krvi prisutna veća koncentracija od ove moglo smatrati vremenom delovanja leka.

Uloga niskih doza leka u krvi posebno dolazi do izražaja prilikom razmatranja efikasnosti *pour-on* tretmana, kod kojeg su gubici supstance mnogo veći, pa je, shodno tome, i koncentracija leka u krvi i fecesu mnogo manja. Gokbulut i sar. (2010) su, na primer, utvrdili da se maksimalna koncentracija ivermektina u krvnoj plazmi postiže kasnije i na daleko nižem nivou nego kod peroralne aplikacije. Oni su kod peroralnog tretmana ustanovili znatno veće vrednosti nego Perez i sar. (2002), što su pokušali da objasne načinom ishrane. Naime, konji su u njihovom ogledu bili zatvoreni i hranjeni kontrolisanim obrocima sa značajnim udelom koncentrovanih hraniva, za razliku od prethodne studije (Perez i sar., 2002), u kojoj su konji bili slobodni na pašnjacima. Gokbulut i sar. (2010), shodno tome, smatraju da ishrana na zelenoj paši smanjuje apsorpciju ivermektina.

Za razliku od peroralnog tretmana, kod *pour-on* tretiranih konja u krvnoj plazmi je registrovana 14 puta niža koncentracija aktivne supstance leka. Iako je zadržavanje leka u krvi bilo duže, neminovno se nameće pitanje u kojoj meri niske koncentracije leka mogu da potenciraju rezistenciju parazita.

Pour-on tretman je jednostavan i svakako pogodan za jedinke koje se teško mogu uhvatiti kako bi se lek precizno dozirao, međutim, iskorišćavanje leka je upitno. Pokazalo se da na dlaci zaostaju značajne količine leka, čak i na mestima udaljenim od mesta aplikacije, što definitivno doprinosi smanjenju unosa i iskorišćavanja leka u organizmu tretirane životinje, uprkos većoj dozi. Doza *pour-on* ivermektina je predložena na osnovu iskustava kod goveda, kod kojih je *pour-on* tretman prvobitno razvijen. Šta više, kod konja su mahom korišćene formulacije i preparati koji su registrovani za goveda, pošto za konje još uvek nema odgovarajućih proizvoda. Zanimljivo je, međutim, da je kod krava registrovana veća koncentracija leka u krvi, što nameće pitanje da li postoji razlika u efikasnosti apsorpcije kod goveda, možda zbog razlike u građi kože, ili je presudan drugi razlog. Paradoksalno je da je

koža konja finija, zbog čega bi bilo logičnije da apsorpcija bude lakša i efikasnija. Možda je presudna razlika u gustini dlake ili debljini lojnog premaza kože.

Drugo pitanje koje se neminovno nameće je vezano za efektivnost topikalno nanetog preparata na ektoparazite. S obzirom na to da se preparat dugo zadržava na dlaci, postoji pretpostavka da bi to moglo da doprinese većoj efikasnosti u lečenju infestacija ektoparazita. Nažalost, ni na ovo pitanje još uvek nema adekvatnog odgovora. Kod infekcije parazitima koji se nalaze u koži, poput šugaraca, verovatno je presudniji sistemski efekat, koji se opet dovodi u vezu sa prisutnom količinom leka u krvi. Mi smo pratili efekat *pour-on* ivermektina na muve, kojih je tokom tretmana bilo jako puno, pri čemu nismo došli do zaključka da je ivermektin doprineo smanjenju infestacije. Činilo se da ivermektin deluje dok je koža vlažna, međutim, posle par dana muva je bilo u istoj meri kao i ranije, iako je ivermektina bilo na sasušenoj dlaci. Nije pomoglo ni nanošenje ivermektina na područje gde se najviše sakupljaju konjske muve – ispod repa i između nogu.

Uprkos nemogućnosti da se odgovori na sva navedena pitanja, *pour-on* tretman zaslužuje pažnju i svakako zahteva dalja ispitivanja, pre svega, u cilju definisanja doze i egzaktno procene efikasnosti tretmana. Ohrabruju novija ispitivanja, ne samo kada je u pitanju ivermektin već i drugi antiparazitici poput eprinomektina, moksidektina i sl.

Za sada nema neželjenih reakcija i to je svakako nešto što ohrabruje. Za razliku od *pour-on* tretmana, parenteralni tretman jeste rizičan i zbog toga napušten. Pored reakcija na mestu aplikacije, pre svega bolnih otoka i nekroze tkiva, parenteralni tretman je povezan i sa smrtnim slučajevima. Spora apsorpcija leka uslovljava zadržavanje leka u tkivu koje predstavlja, po svemu sudeći, dobru podlogu za razmnožavanje anaeroba (Klei i Torbet, 1980). Većina letalnih slučajeva prilikom parenteralne aplikacije ivermektina pripisano je sekundarnoj infekciji anaerobima, kao što je *Clostridium perfringens*. Neposredan razlog za to je definitivno nesterilna aplikacija, npr. korišćenje iste igle za više životinja, što kod konja najčešće nije slučaj.

Nakon primene ivermektina, ponovna infekcija parazitima je malo verovatna tokom narednih 8–10 nedelja, s obzirom na prestanak eliminacije jaja parazita i smanjenje infektivnog pritiska zbog kontaminiranih pašnjaka. Ovome u velikoj meri doprinosi i larvicidni efekat ivermektina, kojim se u dobroj meri blokira prepatentni razvoj parazita u migraciji. Jedan od preduslova za veću efikasnost tretmana bi, pored istovremenog tretiranja svih životinja, bilo i odgovarajuće tretiranje pašnjaka – pregonско napasanje uz odmor pašnjaka od najmanje 60 dana, ili sakupljanje i uklanjanje izmeta sa pašnjaka.

7. ZAKLJUČCI

Na osnovu dobijenih rezultata, možemo da izvučemo sledeće zaključke:

1. Parazitološkim ispitivanjem u populaciji domaćih brdskih konja na Staroj planini utvrđeno je postojanje mešanih infekcija sa najmanje dve do četiri vrste endoparazita kod svih ispitivanih jedinki. Sa najvećom prevalencijom je utvrđeno prisustvo *Trichostrongylus axei* (83,33–100%), *Dictyoaulus arnfieldi* (83,33–100%), *Strongylus edentatus* (66,67–83,33%) i *Parascaris equorum* (33,33–100%).
2. Na osnovu ispitivanja broja jaja parazita po gramu fecesa, utvrđeno je postojanje blagog stepena infekcije parazitima *Trichostrongylus axei* i *Dictyocaulus arnfieldi* i srednjeg stepena infekcije parazitima *Strongylus edentatus* i *Parascaris equorum*.
3. Kliničkim ispitivanjem domaćih brdskih konja inficiranih navedenim vrstama parazita nisu utvrđeni jasni simptomi oboljenja koji se mogu dovesti u vezu sa infekcijom endoparazitima, premda su rezultati laboratorijskih – hematoloških i biohemijskih analiza krvi ukazivali na moguće poremećaje zdravlja. Nezavisno od stepena infekcije, kod svih konja su utvrđene niže vrednosti parametara crvene krvne slike (na donjoj granici normalnih vrednosti). Isto tako, kod konja na dva lokaliteta je utvrđeno povećanje vrednosti jetrinih enzima, koje se najverovatnije ne može dovesti u vezu sa infekcijom parazitima.
4. Ključni faktori koji utiču na diverzitet i prevalenciju pojedinih vrsta parazita kod domaćih brdskih konja su: odsustvo planske kontrole endoparazita u populaciji konja, držanje konja u poluslobodnom sistemu na inficiranim pašnjacima, u kohabitaciji sa drugim vrstama životinja, neadekvatna dijagnostika i terapija zasnovana na dijagnozi, parcijalna dehelmintizacija, kojom nusu obuhvaćene sve životinje u krdu, čime se održavaju rezervoari infekcije za druge životinje, kao i nepoštovanje biosigurnosnih mera prilikom uvođenja novonabavljenih jedinki u krdo.
5. Zahvaljujući prirodnoj otpornosti i trpeljivosti, domaći brdski konji retko ispoljavaju klinički jasne simptome koji se mogu dovesti u vezu sa infekcijom endoparazitima. Pored nespecifičnih simptoma, kao što su sporije napredovanje mladunčadi i slabija kondicija, hematološkim i biohemijskim pregledom krvi može se ustanoviti subklinička anemija, ređe leukocitoza i eozinofilija.
6. Suzbijanje navedenih parazita se postiže primenom antihelmintika širokog spektra delovanja poput ivermektina.
7. Ivermektin se kod domaćih brdskih konja se istom efikasnošću može primeniti peroralno i topikalno.
8. Peroralnom primenom ivermektina se postiže mnogo bolje iskorišćavanje leka i brže delovanje, koje se ispoljava golim okom vidljivim izbacivanjem parazita, brзом eliminacijom jaja parazita i povećanjem broja eritrocita, koncentracije hemoglobina i hematokrita. Golim okom vidljivo izbacivanje parazita *Strongylus edentatus* zapaža se

24 do 48 časova nakon tretmana. Nedostatak peroralne primene ivermektina je otežano hvatanje životinja i precizno, individualno doziranje ivermektina.

9. *Pour-on* primena ivermektina je jednostavnija i ne zahteva hvatanje životinja. Ovakvom primenom se postiže nešto sporije delovanje koje se, takođe, ispoljava golim okom vidljivim izbacivanjem parazita i eliminacijom jaja parazita, bez značajnijih promena u broju eritrocita, koncentraciji hemoglobina i hematokrita. Golim okom vidljivo izbacivanje parazita *Strongylus edentatus* zapaža se u periodu od 48 do 72 časa nakon tretmana. Pored konja tretiranih ivermektinom *pour-on* metodom, parazite su izbacivali i pojedini konji koji nisu bili tretirani, s tim što su bili u kontaktu sa *pour-on* tretiranim konjima.
10. Peroralna i *pour-on* aplikacija ivermektina dovode do prekida izlučivanja jaja parazita u periodu od 10. do 70. dana nakon tretmana ovim antiparazitikom. Potpuna eliminacija jaja *Strongylus edentatus* i *Dictyocaulus arnfieldi* prestaje 72 sata nakon aplikacije, za razliku od *Parascaris equorum* i *Trichostrongylus axei*, koji izlučuju jaja do 10. dana od tretmana.
11. Kod konja tretiranih peroralno ivermektinom maksimalna koncentracija leka u krvnoj plazmi od $12,32 \pm 3,39$ registrovana je 24 časa nakon tretmana, uz progresivno smanjivanje do 30. dana, za razliku od konja tretiranih *pour-on* ivermektinom, kod kojih je maksimalna koncentracija leka u plazmi od $2,93 \pm 0,31$ registrovana 48 časova nakon aplikacije, uz sporiji trend smanjenja do 30. dana. Shodno tome, apsorpcija ivermektina nakon peroralne aplikacije je brža i efikasnija, uz bržu eliminaciju iz organizma, dok je apsorpcija kod *pour-on* ivermektina sporija, uz duže zadržavanje u organizmu.
12. Maksimalna koncentracija ivermektina u fecesu konja tretiranih peroralno, od $520 \pm 20,84$ ng/g, registrovana je 48 časova nakon aplikacije, uz progresivno smanjivanje narednih dana. Za razliku od konja tretiranih peroralno, kod *pour-on* tretiranih konja 48 časova nakon aplikacije registrovana je 60 puta manja koncentracija ivermektina u fecesu ($7,80 \pm 1,31$), bez značajnog smanjivanja tokom narednih dana.
13. Kod konja tretiranih *pour-on* metodom značajna količina leka ostaje na dlaci i gubi se u kontaktu sa drugim konjima ili valjanjem u prašini, zbog čega se doza ovako primenjenog ivermektina može povećati. Pojedini konji u kontaktu sa jedinkama tretiranim *pour-on* metodom, koji nisu bili tretirani, izbacivali su parazite u isto vreme sa tretiranim konjima. Uprkos tome, koprološkim ispitivanjem kod kontrolnih konja nije dokazano odsustvo jaja parazita.
14. Efikasna kontrola parazita kod domaćih brdskih konja se može ostvariti istovremenim tretmanom svih konja u krdu, peroralno ili *pour-on* ivermektinom, uz pregonско napasanje (odmor pašnjaka u trajanju od najmanje 2 meseca), držanje izolovano od drugih vrsta životinja ili drugih kopitara koji nisu tretirani i ponovno tretiranje sa novom pojavom jaja parazita u fecesu.

8. LITERATURA

1. Adams RH, 2001, Veterinary pharmacology and therapeutics, 8th edition, Iowa University Press, Ames.
2. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije – ALIMIS. Baza podataka veterinarskih lekova. Dostupno na: <https://www.alims.gov.rs/latin/veterinarski-lekovi/pretrazivanje-veterinarskih-lekova/>
3. Alvinerie M, Sutra JF, Badri M, Galtier P, 1995, Determination of moxidectin in plasma by high-performance liquid-chromatography with automated solid-phase extraction and fluorescence detection, *J Chromatography B*, 674, 119–124.
4. Alvinerie M, Sutra JF, Galtier P, Lifschitz A, Virkel G, Sallowitz J, Lanusse C, 1999, Persistence of ivermectin in plasma and faeces following administration of a sustained-release bolus to cattle, *Res Vet Sci*, 66, 570–61.
5. Andersen S, Fogh J, 1981, Prevalence of lungworm *D. arnfieldi* (Cobbold 1884) in donkeys in Denmark and in horses in herds together with donkeys (author's transl) *Nord Vet Med*, 33(9–11), 484–491.
6. Andersen UV, Howe DK, Olsen SN, Nielsen MK, 2013, Recent advances in diagnosing pathogenic equine gastrointestinal helminths: The challenge of prepatent detection, *Vet Parasitol*, 192, 1–9.
7. Anderson RR, 1984, The use of ivermectin in horses: research and clinical observations, *Compendium on Continuing Education* 6, 517–520.
8. Anon, 1986, Manual of veterinary parasitological laboratory techniques, Ministry of agriculture, fisheries and food, HMSO, London.
9. Baggot JD, McKellar QA, 1994, The absorption, distribution and elimination of anthelmintic drugs – the role of pharmacokinetics, *J Vet Pharmacol Ther*, 17, 409–419.
10. Bailey M, Kent J, Martin SC, Lloyd S, Soulsby EJ, 1984, Haematological and biochemical values in horses naturally infected with *Strongylus vulgaris*, *Vet Rec*, 115(7), 144–147.
11. Bailey M, Martin SC, Lloyd S, 1989, Immunologic and hematologic responses in ponies with experimentally induced *Strongylus vulgaris* infection, *Am J Vet Res*, 50, 8, 1386–1391.
12. Barbet JL, 2014, Ectoparasites in horses. In: Sellon DC, Long DT (eds), *Equine infectious diseases*, 2nd ed, Saunders Elsevier, St. Louis, 495–504.
13. Barragy TB, 1987, A review of the pharmacology and clinical uses of ivermectin, *Can Vet J*, 28, 512–517.
14. Barrett EJ, Farlam J, Proudman CJ, 2004, Field trial of the efficacy of a combination of ivermectin and praziquantel in horses infected with roundworms and tapeworms, *Vet Rec*, 154, 323–325.

15. Bell RJ, Holste JE, 1990, Efficacy of ivermectin oral liquid for horses, *Can Vet J*, 31, 519–521.
16. Binev R, Kirkova Z, Nikolov J, Russenov A, Stojanchev K, Lazarov L and Hristov T, 2005, Efficacy of parenteral administration of ivermectin in the control of strongylidosis in donkeys, *J S Afr Vet Assoc*, 76 (4), 214–216.
17. Boersema JH, Eysker M, van der Aar WM, 1998, The reappearance of strongyle eggs in the faeces of horses after treatment with moxidectin, *Vet Quart*, 20, 15–17.
18. Bogan JA, McKellar QA, 1988, The pharmacodynamics of ivermectin in sheep and cattle, *J Vet Pharmacol Therap*, 11, 260–268.
19. Borgsteede FHM, Boersma JH, Gaasenbeek CPH, van der Burg WPJ, 1993, The reappearance of eggs in faeces of horses after treatment with ivermectin, *Vet Quart*, 15, 24–26.
20. Bousquet-Mélou A, Mercadier S, Alvinerie M, Toutain PL, 2004, Endectocide exchanges between grazing cattle after pour-on administration of doramectin, ivermectin and moxidectin, *Int J Parasitol*, 34, 1299–1307.
21. Boyle AG, Houston R, 2006, Parasitic pneumonitis and treatment in horses, *Clinical Techniques in Equine Practice*, 5, 3, 225–232,
22. Bošnjak I. 2009, Uporedna ispitivanja hematoloških i biohemijskih parametara krvi konja inficiranih sa askaridama i strongilidama, Magistarska teza, Fakultet veterinarske medicine. Univerzitet u Beogradu.
23. Božić B, Košak K, Trailović I, Mijatović B, Pavlović I, Trailović D, 2016, Prevalenca endoparazita kod balkanskih magaraca u Srbiji, *Zbornik radova sa petog i šestog regionalnog savetovanja „Uzgoj, reprodukcija i zdravstvena zaštita konja“ održanih u Novom Sadu i Ljubičevu*, 129–131.
24. Bowman D, Lloyd S, Mulcahy G, 2020, *Triodontophorus* spp. Available on <https://www.vetstream.com/treat/equis/bug/triodontophorus-spp>
25. Brianti E, Giannetto S, Traversa D, Chirgwin SR, Shakya K, Klei TR, 2009, In vitro development of cyathostomin larvae from the third stage larva to the fourth stage: morphologic characterization, effects of refrigeration, and species-specific patterns, *Vet Parasitol*, 163, 348–356.
26. Bruning E, 1996, Equine piroplasmiasis. An update on diagnosis, treatment, and prevention, *Br Vet J*, 152, 139.
27. Butler CM, Nijhof AM, van der Kolk JH, de Haseth OB, Taoufik A, Jongejan F, Houwers DJ, 2008, Repeated high dose imidocarb dipropionate treatment did not eliminate *Babesia caballi* from naturally infected horses as determined by PCR-reverse line blot hybridization, *Vet Parasitol*, 151, 320–322.
28. Campbell TW, Coles EH, 1986, Avian haematology and blood chemistry. In: Coles EH (ed), *Veterinary clinical pathology*, 4th edition, Philadelphia, Saunders, 279–331.
29. Canga AG, Prieto AMS, Liebana MDJ, Martinez NF, Vega MS, Vieitez JJG, 2008, The pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans – A mini-review, *The AAPS Journal*, 10, 1, 42–46.
30. Canga AG, Prieto AMS, Liebana MDJ, Martinez NF, Vega MS, Vieitez JJG, 2009, The pharmacokinetics and metabolism of ivermectin in domestic animal species, *Vet J*, 179, 25–37.

31. Carolyn MA, David WF, 2007, Controlling common internal parasites of the horse. Division of agricultural science and natural resources. Oklahoma State University. Available from: <http://osufacts.okstate.edu>
32. Chiu SH, Green M, Baylis FP, Eline D, Rosegay A, 1990, Absorption, tissue distribution and excretion of tritium-labeled ivermectin in cattle, sheep and rat, *J Agric Food Chem*, 38, 2072–2078.
33. Clayton HM, Duncan JL, 1981, Natural infection with *Dictyocaulus arnfieldi* in pony and donkey foals, *Res Vet Sci*, 31(3), 278–280.
34. Coles GC, Jackson F, Pomroy WE, Prichard RK, von Samson–Himmelstjerna G, Silvestre A, Taylor MA, Vercruysse J, 2006, The detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance, *Vet Parasitol*, 136, 167–185.
35. Collobert-Laugier C, Lamidey C, Brisseau N, Moussu C, Hamet N, 2000, Prevalence of stomach nematodes (*Habronema* spp, *Draschia megastoma* and *Trichostrongylus axei*) in horses examined post mortem in Normandy, *Revue Méd Vét*, 151, 2, 151–156.
36. Cook DF, Dadour IR, Ali DN, 1996, Effect of diet on the excretion profile of ivermectin in cattle faeces, *Int J Parasitol*, 26, 291–295.
37. Corning S, 2009, Equine cyathostomins: a review of biology, clinical significance and therapy, *Parasites & Vectors* 2, S1, available on. <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-3305-2-S2-S1>
38. Criado A, Martinez J, Buling A, Barba JC, Merino S, Jefferies R, Irwin PJ, 2006, New data on epizootiology and genetics of piroplasms based on sequences of small ribosomal subunit and cytochrome b genes, *Vet Parasitol*, 142, 238.
39. Cvetković LJ, Šibalić S, Lepojević O, Nevenić V, 1958, Stanje parazitoza kod stoke na nekim poljoprivrednim dobrima i zadrugama bivšeg Bačko-Topličkog sreza, *Vet glasnik*, 12, 993–998.
40. Ćibić S, Rađenović M, Gajić B, 2019, Uporedni prikaz biodiverziteta endoparazita kod autohtonih konja i magaraca, *Zbornik radova Drugog simpozijuma “Zaštita agrobiodiverziteta i očuvanje autohtonih rasa domaćih životinja*, Dimitrovgrad, 268–274.
41. Ćupić Vitomir, Muminović Mehmed, Kobal Silvestra, Velez Romel. *Farmakologija*
42. *za studente veterinarske medicine. Treće izdanje. Beograd, Sarajevo, Ljubljana, Skoplje, 2019.*
43. Danaher M, O'Keeffe M, Glennon JD, Howells L, 2001, Development and optimisation of an improved derivatisation procedure for the determination of avermectins and milbemycins in bovine liver, *Analyst*, 126, 576–580.
44. Davitkov D, Vucicevic M, Stevanovic J, Krstic V, Slijepcevic D, Glavinic U, Stanimirovic Z, 2016, Molecular detection and prevalence of *Theileria equi* i *Babesia caballi* in horses of central Balkan, *Acta parasitol*, 61, 337–342.
45. Davitkov Dajana, Davitkov D, Vucicevic M, Stanisic Lj, Radakovic M, Glavinic U, Stanimirovic Z, 2017, A molecular and haematological study of *Theileria equi* and *Babesia caballi* in Balkan donkey, *Acta Vet Hung*, 65 (2), 234–241.
46. De Souza PN, Bomfim TC, Huber F, Abboud LC, Gomes RS, 2009, Natural infection by *Cryptosporidium* sp., *Giardia* sp. and *Eimeria leuckarti* in three groups of equines

- with different handlings in Rio de Janeiro, Brazil. *Vet Parasitol*, 23;160(3–4), 327–333. doi: 10.1016/j.vetpar.2008.10.103
47. Demontigny P, Shim JSK, Pivnichny JV, 1990, Liquid-chromatographic determination of ivermectin in animal plasma with trifluoroacetic-anhydride and n-methylimidazole as the derivatization reagent, *J Pharm Biomed*, 8, 507–551.
 48. Dimitrijević S, 1992, Najčešće parazitoze sportskih konja, epizootiologija i terapija, Zbornik radova prvog simpozijuma o sportskoj medicini konja, Subotica.
 49. Dimitrijević S, Trailović D, Aleksić N, 1992, Parazitske infekcije konja na Beogradskom hipodromu, Zbornik radova prvog simpozijuma o sportskoj medicini konja, Subotica.
 50. Dipietro JA, Hutchens DE, Lock TF, Walker K, Paul AJ, Shipley C, Rulli D, 1997, Clinical trial of moxidectin oral gel in horses, *Vet Parasitol*, 72, 167–177.
 51. Dubey JP, Bauer C, 2018, A review of *Eimeria* infections in horses and other equids. *Vet Parasitol*. 30, 256:58–70. doi: 10.1016/j.vetpar.2018.04.010
 52. Duncan JL, 1985, Internal parasites of the horse and their control, *Equine Vet J*, 17(2), 79–82.
 53. Edward CL, Hoffmann AA, 2008, Ivermectin resistance in a horse in Australia, *Vet Rec*, 162, 56–57.
 54. Euzeby J, 1981, Diagnostic expérimental des helminthoses animales, ITVS Paris, 1981.
 55. Eysker M, Boersema JH, Kooyman FNJ, 1992, The effect of ivermectin treatment against inhibited early third stage, late third stage and fourth stage and adults stages of cyathostomes in shetland ponies and spontaneous expulsion of these helminths, *Vet Parasitol*, 42, 295–302.
 56. Fangama MI, Seri HI, Suliman SE, Imam SMA and Mozamel EA, 2013, Comparative efficacy evaluation of moxidectin and ivermectin injectable formulation against helminthes infestation of donkeys (*Equus asinus*) in Sudan, *Assint Vet Med J*, 59, 137.
 57. Francisco I, Arias M, Cortiñas FJ, Francisco R, Mochales E, Sánchez JA, Uriarte J, Suárez JL, Morrondo P, Sánchez-Andrade R, Díez-Banños P, Paz-Silva A, 2009, Silvopastoralism and autochthonous equine livestock: Analysis of the infection by endoparasites, *Vet Parasitol*, 164, 357–362.
 58. Francisco I, Sánchez JA, Cortiñas FJ, Francisco R, Mochales E, Arias M, Mula P, 2009, Clinical trial of efficacy of ivermectin pour-on against gastrointestinal parasitic nematodes in silvopasturing horses, *Equine Vet J*, 41, 713–715.
 59. Francisco I, Sánchez JA, Cortiñas FJ, Francisco R, Mochales E, Arias M, Mula P, Suárez JL, Morrondo P, Sánchez-Andrade R, Paz-Silva A, 2011, Efficacy of ivermectin pour-on against nematodes infecting foals on pasture: coprological and biochemical analysis, *J Equine Vet Sci*, 31, 530–535.
 60. Gasbarre LC, Smith LL, Lichtenfels JR, Pilitt PA, 2009, The identification of cattle nematode parasites resistant to multiple classes of anthelmintics in a commercial cattle population in the US, *Vet Parasitol*, 166, 281–285.
 61. Gasser RB, Williamson RM, Beveridge I, 2005, *Anoplocephala perfoliata* of horses-significant scope for further research, improved diagnosis and control, *Parasitol*, 131, 1, 1–13.

62. Geary TG, Sims SM, Thomas EM, L. Vanover L, Davis JP, Winterrowd CA, Klein RD, Ho NFH, Thompson DP, 1993, *Haemonchus contortus*: ivermectin-induced paralysis of the pharynx, *Exp Parasitol*, 77, 88–96.
63. Gokbulut C, Boyacioglu M, Karademir U, 2005, Plasma pharmacokinetics and faecal excretion of ivermectin (Eqvalan paste) and doramectin (Dectomax, 1%) following oral administration in donkeys, *Res Vet Sci*, 79, 233–238.
64. Gokbulut C, Boyacioglu M, Karademir V, 2009, Plasma pharmacokinetics and faecal excretion of ivermectin (Eqvalan paste) and doramectin (Dectomax 1%) following oral administration in donkeys, *The Vet J*, 179, 25–37.
65. Gokbulut C, Cirak VY, Senlik B, Asit D, Durmaz M, McKellar QA, 2010, Comparative plasma disposition, bioavailability and efficacy of ivermectin following oral and pour-on administrations in horses, *Vet Parasitol*, 170, 120–126.
66. Gokbulut C, Di Loria A, Gunay N, Masucci R, Veneziano V, 2011, Plasma disposition, concentration in the hair and anthelmintic efficacy of eprinomectin after topical administration in donkeys, *Am J Vet Res*, 72, 1639–1645.
67. Gokbulut C, Nolan AM, McKellar QA, 2001, Plasma pharmacokinetics and faecal excretion of ivermectin, doramectin and moxidectin following oral administration in horses, *Equine Vet J*, 33, 494–498.
68. Gramer I, Leidolf R, Döring B, Klintzsch S, Krämer EM, Yalcin E, Petzinger E, Geyer J, 2011, Breed distribution of the nt230(del4) MDR1 mutation in dogs, *The Veterinary Journal*, 189, 67–71.
69. Greiner EC, 2014, Laboratory diagnosis of parasitic diseases. In: Sellon DC, Long DT (eds), *Equine infectious diseases*, 2nd ed, Saunders Elsevier, St. Louis, 449–456.
70. Gürler AT, Bölükbaş CS, Açıci M, Umur S, 2010, Check list of the helminths of equines in Turkey, *Türkiye Paraz Türkiye Parazitol Derg*, 34(1), 40–44.
71. Henneke DR, Potter GD, Kreider JL, Yeates BF, 1983, Relationship between condition score, physical measurements and body fat percentage in mares, *Equine Vet J*, 15, 371–372.
72. Herd RP, 1986, *Vet Clin North Am Equine Pract*, Vol. 2, Parasitology, Philadelphia, WB Saunders Company.
73. Higgins AJ, Wright IM, 1995, *The equine manual*, WB Saunders, Philadelphia.
74. Hoffmann WE, Dorner JL Morris H, 1983, Diagnostic value of intestinal alkaline phosphatase in horse serum, *Vet Clin Pat*, 12, 2, 33–38.
75. Hsu WH, 2008, *Handbook of veterinary pharmacology*, Wiley-Blackwell.
76. Ilić T, Dimitrijević S, 2005, Helmintoze digestivnog trakta domaćih životinja u nekim delovima Srbije, *Vet glasnik*, 59, (3–4), 419–425.
77. Imam SMA, Seri HI, TiganiH, Tigani AT, Zolain HB, Abanar AD, 2010, Therapeutic efficacy evaluation of anthelmintics activity of albendazole and ivermectin drench formulations in donkeys in Darfar, Sudan, *Vet arhiv*, 80 (5), 585–595.
78. Inácio SV, Brito RL Lemos de, Bresciani KDS, 2013, Epidemiological aspects of *Cryptosporidium* infection in horses, *Acta Vet Brasilica*, 7(1), 1–4.

79. Ivanov S, 2007, Indigenous breeds conservation efforts in the Stara planina mt. area, Conference on native breeds and varieties as part of natural and cultural heritage, Book of Abstracts, Šibenik, 113–114.
80. Ivanov S, Trailović R, 2010, Očuvanje domaćeg brdskog konja i magaraca i njihov značaj u revitalizaciji prirodnih pašnjaka, Zbornik radova prvog regionalnog savetovanja "Uzgoj reprodukcija i zdravstvena zaštita konja", Novi Sad, 70–76.
81. Jasavić Z, 2004, Parazitoze goveda, ovaca i konja na području opštine Plav, Specijalistički rad, Fakultet veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu, Beograd.
82. Jovanović S, Savić M, Trailović R, Dimitrijević V, Adžić N, 2002, Značaj autohtonih rasa domaćih životinja u organskoj poljoprivredi, Clinica veterinaria, Zbornik radova, Plenarni referat, Budva.
83. Jurković D, Knežević B, Trailović D, 2013, Uporedno ispitivanje fizioloških vrednosti pojedinih kliničko-laboratorijskih parametara kod domaćeg brdskog konja i balkanskog magarca na Staroj planini, Zbornik 4. regionalnog savetovanja „Uzgoj, reprodukcija i zdravstvena zaštita konja“, Novi Sad, str. 102–108.
84. Kaplan RM, 2009, These ain't your father's parasites: Dewormer resistance and new strategies for parasite control in horses, Department of Infectious Diseases, College of Veterinary Medicine University of Georgia, Athens.
85. Kassai T, 1999, Veterinary helminthology, Butterworth Heinemann, Oxford.
86. Katica V, Šakić V, Ćutuk R, Softić A, Katica A, Mlačo N, Varatanović M, 2010, Prijedlog mjera za očuvanje populacije konja u slobodnom uzgoju na prostoru Bosne i Hercegovine, Veterinaria, 59, 1–4, 93–99.
87. Kent JE, 1987, Specific serum protein changes associated with primary and secondary *Strongylus vulgaris* infections in pony yearlings, Equine Vet J, 19, 2, 133–137.
88. Klei T, Torbet BJ, 1980, Efficacy of ivermectin (22,23-dihydroavermectin B1) against gastrointestinal parasites in ponies, Am J Vet Res, 41, 1747–1750.
89. Klei TR, Chapman MR, French DD, Taylor HW, 1993, Evaluation of ivermectin at an elevated dose against encysted equine cyathostome larvae, Vet Parasitol, 47, 99–106.
90. Knežević B, Jurković D, Trailović D, 2013, Uporedno ispitivanje uticaja fizičkog opterećenja na organizam domaćih brdskih konja i balkanskog magarca, Zbornik 4. regionalnog savetovanja „Uzgoj, reprodukcija i zdravstvena zaštita konja“, Novi Sad, str. 95–101.
91. Knottenbelt DD, Pascoe RR, 2003, Diseases and Disorders of the Horse, Elsevier Health Sciences.
92. Kornaś S, Cabaret J, Skalska M, Nowosad B, 2010, Horse infection with intestinal helminths in relation to age, sex, access to grass and farm system, Vet Parasitol, 174 (3–4), 285–291.
93. Kornaś S, Skalska M, Nowosad B, 2006, Occurrence of roundworm (*Parascaris equorum*) in horses from small farms based on necropsy, Wlad Parazytol, 52, 4, 323–326.
94. Kowalski P, Bieniecki M, Oledzka I, Lamparczyk H, 2004, Validated capillary electrophoretic method for the analysis of ivermectin in plasma after intragastric administration in pigs and horses, Biomed Chromatogr, 18, 302–310.

95. Kyvsgaard NC, Lindbom J, Andreasen LL, Luna–Olivares LA, Nielsen MK, Monrad J, 2011, Prevalence of strongyles and efficacy of fenbendazole and ivermectin in working horses in El Sauce, Nicaragua Vet Parasitol, 181, 2–4, 248–254.
96. Laataamna AE, Wagnerová P, Sak B, Kvetonová D, Xiao L, 2015, Microsporidia and Cryptosporidium in horses and donkeys in Algeria: Detection of a novel *Cryptosporidium hominis* subtype family (Ik) in a horse. Vet Parasitol, 208, 135–142.).
97. Laffont CM, Bousquet-Mélou A, Bralet D, Alvinerie M, Fink-Gremmels J, Toutain PL, 2003, A pharmacokinetic model to document the actual disposition of topical ivermectin in cattle, Vet Res, 34, 445–460.
98. Laing R, Gillian V, Devaney E, 2017, Ivermectin – old drug, New tricks?, Trends in Parasitology, 33, 6.
99. Lalić R, 1987, Helmini digestivnog trakta u konja na području opštine Pljevlja, Specijalistički rad, Fakultet veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu, Beograd.
100. Larsen ML, Ritz C, Petersen SL, Nielsen MK, 2011, Determination of ivermectin efficacy against cyathostomins and Parascaris equorum on horse farms using selective therapy, Vet J, 188, 44–47
101. Lauš S, Spasojević Kosić Lj, Trailović D, 2015, Opstrukcija tankog creva ždrebad askarididama posle dehelmintizacije ivermektinom: prikaz slučaja, Veterinarski glasnik, 69, 3–4, 293–302.
102. Leland S. Shapiro, 2005, Pathology and parasitology for veterinary technicians, second edition, USA
103. Lem MF, Vincent KP, Pone JW, Joseph T, 2012, Prevalence and intensity of gastrOintestinal helminths in horses in the Sudano–Guinean climatic zone of Cameroon, Trop Parasitol, 2, 1, 45–48.
104. Lloberas M, Alvarez L, Entrocasso C, Virkel G, Ballent M, Mate L, Lanusse C, Lifschitz A, 2013, Comparative tissue pharmacokinetics and efficacy of moxidectin, abamectin and ivermectin in lambs infected with resistant nematodes: Impact of drug treatments on parasite P-glycoprotein expression, International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance, 3, 20–27.
105. Lo PKA, Fink DW, Williams JB, Blodinger J, 1985, Pharmacokinetic studies of ivermectin – effects of formulation, Vet Res Commun, 9, 251–268.
106. Ludwig KG, Craig TM, Bowen JM, Ansari MM, Ley WB, 1983, Efficacy of ivermectin in controlling Strongyloides westeri infections in foals, Am J Vet Res, 44, 314–316 .
107. Lyons ET, Tolliver SC, 2015, Review of some features of the biology of Strongyloides westeri with emphasis on the life cycle. Helminthologia, 52, 1, 3–5.
108. Lyons ET, Tolliver SC, Drudge JH, Swerczek TW, Crowe MW, 1985, Lungworms (*Dictyocaulus arnfieldi*): prevalence in live equids in Kentucky. Am J Vet Res, 46 (4), 921–923
109. Lyons ET, Drudge JH, Tolliver SC, 1977, Observations on development of Strongyloides westeri in foals nursing dams treated with cambendazole or thiabendazole, Am J Vet Res, 38, 889 – 892.
110. MacKay RJ, Urquhartt KA, 1979, An outbreak of eosinophilic bronchitis in horses possibly associated with Dictyocaulus arnfieldi infection, Equine Vet J, 11, 2, 110–112.

111. Marinković D, Aleksić-Kovačević S, Krstić V, Knežević M, 2009, Morphological findings in the cranial mesenteric artery of horses with verminous arteritis, *Acta Vet (Beograd)*, 59, 2–3, 231–241.
112. Marley SE, Knapp SE, Rognlie MC, Thompson JR, Stoppa TM, Button SM, Wetzlich S, Arndt T, Craigmill A, 1995, Efficacy of ivermectin pour-on against *Ostertagia ostertagi* infection and residues in the American bison, *Bison bison*, *J Wildl Dis*, 31, 62–65.
113. Marriner SE, McKinnon I, Bogan JA, 1987, The pharmacokinetics of ivermectin after oral and subcutaneous administration to sheep and horses, *J Vet Pharmacol Ther*, 10: 175–179.
114. Martin RJ, Murray I, Robertson AP, Bjorn H, Sangster N, 1998, Anthelmintics and ion-channels: after a puncture, use a patch, *Int J Parasitol*, 28,6, 849–862.
115. Martin-Downum K, Yazwinski T, Tucker C, Fincher M, Ralph J, Hamilton J, 2001, Cyathostome fecal egg count trends in horses treated with moxidectin, ivermectin or fenbendazole, *Vet Parasitol*, 101, 75–79.
116. Matthee S, McGeoch MA, 2004, Helminths in horses: use of selective treatment for the control of strongyles, *J S Afr Vet Assoc*, 75, 3, 129–136.
117. Matthews JB, Hodgkinson JE, Dowdall SM, Proudman CJ, 2004, Recent developments in research into the Cyathostominae and Anoplocephala perfoliata, *Vet Res*, 35 (4), 371–381.
118. Mbafor FL, Khan PV, Josue WP, Tchoumboue J, 2012, Prevalence and intensity of gastrointestinal helminths in horses in the Sudano-Guinean climatic zone of Cameroon. *Tropic Parasitol*, 2, 45–48.
119. McKeller QA, Gokbulut C, 2012, Pharmacokinetic features of the antiparasitic macrocyclic lactones, *Current Pharmaceutical biotechnology*, 13, 888–911.
120. Melecki EV, 2003, Das bosnische pferd. U: Telalbašić R, Žiga E, Bosanski brdski konj, Svjetlost, Sarajevo, 33–51.
121. Mitrović S, Đermanović V, Trailović R, Trailović D, 2011, Stanje i perspektive selekcije kopitara u Srbiji, *Zbornik radova drugog regionalnog savetovanja: Uzgoj, reprodukcija i zdravstvena zaštita konja*, Novi Sad, 47–54.
122. Mitrović S, Živković V, Ilić P, 2004, Stanje i privredni značaj konjarstva u nas, *Zbornik naučnih radova Instituta PKB Agroekonomik*, 10 (2): 95–100.
123. Molento MB, Antunes J, Novak-Bentes R, Coles GC, 2008, Anthelmintic resistant nematodes in Brazilian horses, *The veterinary record*.
124. Molento MB, Nielsen MK, Kaplan RM, 2012, Resistance to avermectin/milbemycin anthelmintics in equine cyathostomins – current situation, *Vet Parasitol*, 185, 16–24.
125. Monahan CM, Chapman MR, Taylor HW, French DD, Klei TR, 1996, Comparison of moxidectin gel and ivermectin oral paste against a spectrum of internal parasites of ponies with special attention to encysted cyathostome larvae, *Vet Parasitol*, 63, 225–235.
126. Morariu S, Oprescu I, Mederle N, Ilie I, Dărăbuș G, 2015, Helminth parasites in horses from five locations of Arad county, *Animal Science and Biotechnologies*, 45 (2), 184–187.

127. Mueller POE, Moore JN, Divers TJ, 2008, Ascarid impaction. In: Orsini JA, Divers TJ (eds), *Equine emergencies – treatment and procedures*, Saunders Elsevier, St. Louis, 132.
128. Murphy D, Love S, 1997, The pathogenic effects of experimental cyathostome infections in ponies, *Vet Parasitol*, 70, 1–3, 99–110.
129. Nelson M, 2020, Tapeworms in Horses. American Association of Equine Practitioners, <https://aaep.org/horsehealth/tapeworms-horses>
130. Nielsen MK, Reinemeyer CR, Sellon DC, 2014, Nematodes. In: Sellon DC, Long MT, *Equine infectious diseases*, Saunders Elsevier, St. Louis, 475–489.
131. Nielsen MK, Reinemeyer CR, Sellon DC, 2014, Nematodes. In: Sellon DC, Long MT (eds), *Equine infectious diseases*, 2nd ed, Saunders Elsevier, St. Louis, 132.
132. Nielsen MK, Vidyashankar AN, Bellaw J, Gravatte HS, Cao X, Robinson EF, Reinemeyer CR, 2015, Serum *Strongylus vulgaris* specific antibody responses to anthelmintic treatment in naturally infected horses, *Parasitol Res*, 114, 445–451.
133. Nikolić D, Simović B, *Opšte stočarstvo*, 1985, Naučna knjiga, Beograd.
134. NOAH Compendium, available on: <https://www.noahcompendium.co.uk/datasheets>
135. Ogrizek A, 2003, O porjetlu i osobinama bosanskog konja. U: Telalbašić R, Žiga E, *Bosanski brdski konj*, Svjetlost, Sarajevo, 53–62.
136. Orsini JA, Divers TJ, 2008, *Manual of equine emergencies, Treatment and procedures*, Saunders/Elsevier, Philadelphia.
137. Panahy Y, Poursaleh Z, Goldust M, 2015, The efficacy of tropical and oral ivermectin in treatment of human scabies, *Ann Parasitol*, 61 (1), 11–16.
138. Patyrek A, 1992, Helmintoze digestivnog trakta konja na području opštine Mali Idoš, Specijalistički rad, Fakultet veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu, Beograd.
139. Pavlović I, Anđelić-Buzančić G, 2010, Osnovi dijagnostike parazitskih bolesti domaćih životinja, Visoka poljoprivredna škola strukovnih studija u Šapcu, Šabac.
140. Pavlović I, Anđelić-Buzančić G, 2011, Parazitske bolesti domaćih životinja sa osnovama parazitologije, Visoka poljoprivredna škola strukovnih studija u Šapcu, Šabac.
141. Pavlović I, Rogožarski D, 2017, Parazitske bolesti domaćih životinja sa osnovama parazitologije i dijagnostike parazitskih bolesti. Naučna KMD, Beograd.
142. Pavlović I, Trailović DR, Trailović I, Vasić A, Živković S, Mijatović B, 2017, Biodiverzitet endoparazita kod konja u Srbiji i regionu, Zbornik Sedmog regionalnog savetovanja: Uzgoj, reprodukcija i zdravstvena zaštita konja, Ljubičevo, 76–79.
143. Pavlović I, Trailović DR, Trailović I, Vasić A, Živković S, Mijatović B, 2017, Babezioza (piroplazmoza) konja u Srbiji – slučajni nalaz ili endemično stanje, Zbornik Sedmog regionalnog savetovanja: Uzgoj, reprodukcija i zdravstvena zaštita konja, Ljubičevo, 80–83.
144. Pavlović I, Valter D, Nešić D, Mitić G, Hudina V, 1995, Helmintofauna vatusija, antilopi, zebri, zebua, konja i ponija u Beogradskom zooškom vrtu tokom 1990. godine, *Vet glasnik*, 49 (1), 71–74.

145. Pavlović I, Trailović D, Živković S, Mijatović B, 2016, Parazitske bolesti konja u Srbiji i regionu. – Peto i šesto regionalno savetovanje Uzgoj, reprodukcija i zdravstvena zaštita konja održanih u Novom Sadu i Ljubičevu, Zbornik radova, 24–31.
146. Pavlović I, Ivanović S, 2006, *Toksoplazmoza*, NIVS i Ministarstvo poljoprivrede, šumarstva i vodoprivrede, Beograd
147. Pereira JR, Vianna SS, 2006, Gastrointestinal parasitic worms in equines in the Paraíba Valley, State of São Paulo, Brazil, *Vet Parasitol*, 140, 289–295.
148. Pérez R, Cabezas I, Garcia M, Rubilar L, Sutra JF, Galtier P, Alvinerie M, 1999, Comparison of the pharmacokinetics of moxidectin (Equest (R)) and ivermectin (Eqvalan (R)) in horses, *J Vet Pharmacol Ther*, 22, 174–180.
149. Pérez R, Cabezas I, Ggodoy C, Rubilar L, Nun Ä Oz L, Arboixz M, Castellsz G, Alvinerie M, 2002, Pharmacokinetics of doramectin and ivermectin after oral administration in horses, *Vet J*, 163, 161–167.
150. Pérez R, Cabezas I, Sutra JF, Galtier P, Alvinerie M, 2001, Fecal excretion profile of moxidectin and ivermectin after oral administration in horses, *Vet J*, 161, 85–92.
151. Pérez R, Godoy C, Palma C, Cabezas I, Munoz L, Rubilar L, Arboix M, Alvinerie M, 2003, Plasma profiles of ivermectin in horses following oral or intramuscular administration, *J Vet Med Ser A: Physiol Pathol Clin Med*, 50, 297–302.
152. Perović M, 1993, Helmintoze digestivnog trakta konja na području Čantavira, Specijalistički rad, Fakultet veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu, Beograd.
153. Pervez K, Aftab J, Khan MS, Avais M, Khan JA, 2005, Prevalence and chemotherapy of ecto and endoparasites in range horses at Lahore-Pakistan, *Int J Agric Biol*, <http://www.ijab.org>
154. Petrović M, 1993, Helmintoze digestivnog trakta konja na području Čantavira. Specijalistički rad, Fakultet veterinarske medicine, Beograd.
155. Petty DP, Lange AL, Verster A, Hattingh J, 1992, Necropsies of eight horses infected with *Strongylus equinus* and *Strongylus edentatus*, *J South Afr Vet Assoc*, 63, 2, 66–69.
156. Pilo C, Altea A, Pirino S, Nicolussi P, Varcasia A, Genchi M, Scala A, 2012, *Strongylus vulgaris* (Looss, 1900) in horses in Italy: Is it still a problem?, *Vet Parasitol*, 184, 161–167.
157. Plumb DC, 2008, *Plumb's Veterinary Drug Handbook*, sixth edition
158. Pomroy B, 2009, Horse internal parasites – how they get around and what they can do to your horse. Institute of Veterinary, Animal and Biomedical Sciences, New Zealand: Massey University (Pomroy B. Institute of Veterinary, Animal and Biomedical Sciences. New Zealand: Massey University; 2009. Horse internal parasites – how they get around and what they can do to your horse; 100).
159. Pook JF, Power ML, Sangster NC, Hodgson JL, Hodgson DR, 2002, Evaluation of tests for anthelmintic resistance in cyathostomes, *Vet Parasitol*, 106, 331–343.
160. Pravilnik – O podsticajima za očuvanje životinjskih genetičkih resursa – ("Sl. glasnik RS", br. 83/2013)

161. Prekić A, 1975, Helmintoze digestivnog trakta konja s posebnim osvrtom na stanje u ergeli PIK Tamiš – Pančevo, Specijalistički rad, Fakultet veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu, Beograd.
162. Pritchard JC, Burn C, Barr ARS, Whay HR, 2009, Haematological and serum biochemical reference values for apparently healthy working horses in Pakistan, *Res Vet Sci*, 87, 3, 389–385.
163. Prokić BB, Ignjatović M, Ležajić T, Jezdimirović N, Trailović D, 2012, Prilog poznavanju osnovnih hematoloških i biohemijskih parametara krvi kod domaćeg brdskog konja na Staroj planini, *Zbornik 3. regionalnog savetovanja „Uzgoj, reprodukcija i zdravstvena zaštita konja“*, Novi Sad, str. 171–178.
164. Proudman CJ, French NP, Trees AJ, 1998, Tapeworm infection is a significant risk factor for spasmodic colic and ileal impaction colic in the horse, *Equine Vet J*, 30(3), 194–199.
165. Proudman CJ, Trees AJ, 1999, Tapeworms as a cause of intestinal disease in horses, *Parasitol Today*, 15(4), 156–159.
166. Radostits OM, Arundel JH, Gay CC, 2000, *Veterinary Medicine: A Textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs goats and horses*, Elsevier Health Sciences.
167. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK, 2005, *Farmakologija*, 1. srpsko izdanje, Beograd.
168. Raś-Noryńska M, Sokół R, 2013, Treatment of cyathostominosis with ivermectin and its influence on selected blood biochemical parameters, *Polish J Vet Sci*, 16, 3, 483–486.
169. Rehbein S, Visser M, Yoon S, Marley SE, 2007, Efficacy of a combination ivermectin/praziquantel paste against nematodes, cestodes and bots in naturally infected ponies, *Vet Rec*, 161, 722–724.
170. Reichmann P, Lisboa JAN, Balarin MRS, Pereira ABL, 2001, Hematologic parameters in horses naturally infected with strongyles, *Semina: Ci. Agrárias, Londrina*, 22, 2, 179–181.
171. Riviere EJ, Papich G, 2009, *Veterinary pharmacology and therapeutics*, 9th edition, Wiley-Blackwell, pp 1053–1123.
172. Rötting AK, Freeman DE, Constable PD, Moore RM, Eurell JC, Wallig MA, Hubert JD, 2008, The effects of *Strongylus vulgaris* parasitism on eosinophil distribution and accumulation in equine large intestinal mucosa, *Equine Vet J*, 40, 4, 379–384.
173. Sabljic Lj, Marković L, Bogdanović M, Đoković S, Trailović D, 2019, Trovanje konja pirolizidinskim alkaloidima: mogući uzrok hroničnih hepatopatija i slabe telesne kondicije domaćih brdskih konja na pašnjacima Stare planine, *Zbornik radova Drugog simpozijuma „Zaštita agrobiodiverziteta i očuvanje autohtonih rasa domaćih životinja, Dimitrovgrad*, 258–262.
174. Scott EW, McKellar QA, 1992, The distribution and some pharmacokinetic parameters of ivermectin in pigs, *Vet Res Commun*, 16, 139–146.
175. Sellon CD, Long TM, 2014, *Equine infectious diseases*, second edition, Saunders Elsevier.
176. Sellon DC, Long MT, 2007, *Equine Infectious Diseases*, Saunders Elsevier, St. Louis.

177. Seri HI, Abakar AD, Ismail AA, Tigani TA, 2005, Efficacy of ivermectin in an injectable formulation against gastrointestinal nematodes of donkeys (*equus asinus*), *Vet Arhiv*, 75, 4, 369–374.
178. Shoop WL, Mrozik H. And Fisher MH, 1995, Structure and activity of avermectins and milbemycins in animal health, *Vet Parasitol*, 59 (2): 139–156.
179. Slocombe JO, 1985, Pathogenesis of helminths in equines, *Vet Parasitol*, 18, 2, 139–153.
180. Slocombe JO, 2006, A modified critical test and its use in two dose titration trials to assess efficacy of praziquantel for *Anoplocephala perfoliata* in equids, *Vet Parasitol*, 15;136(2), 127–135.
181. Sokół R, Raś-Noryńska M, Michalczyk M, Jasiocka A, Ziółkowski H, Jaroszewski J, 2015, A comparison of the efficacy and pharmacokinetics of ivermectin after spring and autumn treatments against Cyathostominae in horses, *Polish J Vet Sci*, 18, 2, 371–377.
182. Soulsby Ejl, 1982, Babesia of Horses, In. *Helminths, Arthropods and Protozoa of Domesticated Animals*, Lea and Febiger Inc, 7th ed, Philadelphia, 719–723.
183. Stanišić Z, Šupica M, 1987, *Sportski konji uzgoj i trening*. Nolit, Beograd.
184. Steel W, 1993, Pharmacokinetics and metabolism of avermectins in livestock, *Vet Parasitol*, 48, 45–77.
185. Stoltenow CL, Purdy CH, 2003, Internal parasites of horses, Extension service North Dakota State University, Fargo, [http:// www. ag. ndsu. nodak. Edu](http://www.ag.ndsu.nodak.edu)
186. Swor TM, Whittenburg JL, Keith Chaffin M, 2009, Ivermectin toxicosis in three adult horses, *J Am Vet Med Assoc*, 235, 558–562.
187. Šibalić S, Cvetković Lj, 1990, Osnovi dijagnostike parazitskih bolesti domaćih životinja, Univerzitet u Beogradu, Beograd.
188. Šilobad S, 1985, Helmini digestivnog trakta u konja na ergeli "Zobnatica", Magistarska teza, Fakultet veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu, Beograd.
189. Šuluburić A, Trošelj V, Dodovski P, Simeunović P, Trailović D, 2012, Prilog ispitivanju kondicije i zdravstvenog stanja domaćeg brdskog konja na Staroj planini. Zbornik predavanja Trećeg regionalnog savetovanja pod nazivom „Uzgoj, reprodukcija i zdravstvena zaštita konja“, Horseville 2012, Novi Sad, 179–185.
190. Tarić E, Drašković V, Al-Daghistani V, Živković S, Pavlović I, Trailović D, 2016, Biodiverzitet endoparazita kod domaćih brdskih konja u poluslobodnom sistemu držanja na pašnjacima, Zbornik radova sa petog i šestog regionalnog savetovanja „Uzgoj, reprodukcija i zdravstvena zaštita konja“, održanih u Novom Sadu i Ljubici, 126–128.
191. Tassi P, 2007, *Toxoplasma gondii* infection in horses. A review. *Parassitologia*. 49(1–2), 7–15;
192. Telalbašić R, Žiga E, 2003, Bosanski brdski konj, Zbornik radova IP Svjetlost Sarajevo,
193. Thienpont D, Rochette F, Vanparijs OF, 1979, Diagnosing helminthiasis by coprological examination, Beerse Belgium: Janssen Research Foundation. Beograd.
194. Thompson RC, Palmer CS, O'Handley R, 2008, The public health and clinical significance of *Giardia* and *Cryptosporidium* in domestic animals. *Vet J* 177, 18–25.

195. Trailović D, 2003, Kolike, Janus, Beograd.
196. Trailović DR, 2019, Bolesti kopitara, VetKer, Beograd.
197. Trailović D, Đoković S, Marković L, Ivanov S, 2019, Aktuelna patologija autohtonih rasa konja i magaraca na Staroj planini, Zbornik radova drugog simpozijuma „Zaštita agrobiodiverziteta i očuvanje autohtonih rasa domaćih životinja“, Dimitrovgrad, str. 165–173.
198. Trailović R, 2009, Filogenetska proučavanja domaćeg brdskog konja na osnovu genetskih markera, Doktorska disertacija, Fakultet veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu, Beograd.
199. Trailović R, Ivanov S, Đoković S, Trailović D, 2011, Eksterijerne karakteristike i zdravstveno stanje domaćeg brdskog konja u rezervatu Stara planina, Zbornik predavanja Drugog regionalnog savetovanja pod nazivom „Uzgoj, reprodukcija i zdravstvena zaštita konja“, Horseville, Novi Sad, 175–179.
200. Trailović R, Đermanović V, Mitrović S, Dimitrijević V, 2012, Očuvanje i unapređenje genetičkih resursa u konjarstvu. Zbornik predavanja Trećeg regionalnog savetovanja pod nazivom „Uzgoj, reprodukcija i zdravstvena zaštita konja“, Horseville 2012, Novi Sad, 143–149.
201. Trailović R, Savić M, Dimitrijević V, Jovanović S, 2013, Varijabilnost albumina u krvnom serumu kao odraz mogućeg evolutivnog uticaja diluvijalnih konja na populaciju domaćeg brdskog konja u Srbiji, Vet glasnik, 67 (5–6), 369–375.
202. Trailović S, 2001, Ispitivanje mehanizama neurotoksičnog delovanja ivermektina, Doktorska disertacija, Fakultet veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu, Beograd.
203. Traversa D, Fichi G, Campigli M, Rondolotti A, Iorio R, Proudman CJ, Pellegrini D, Perrucci S, 2008, A comparison of coprological, serological and molecular methods for the diagnosis of horse infection with *Anoplocephala perfoliata* (Cestoda, Cyclophyllidae), Vet Parasitol, 152, 3–4, 271–277.
204. Veneziano V, Di Loria A, Masucci R, Di Palo R, Brianti E. and Gokbulut C, 2011, Efficacy of eprinomectin pour-on against *Dictyocaulus arnfieldi* infection in donkeys (*Equus asinus*), Vet J, 190 (3): 414–415
205. Vercruysse J, Eysker M, Demeulenaere D, Smits K, Dorny P, 1998, Persistence of the efficacy of a moxidectin gel on the establishment of cyathostominae in horses, Vet Rec, 143, 307–309.
206. Viney ME, 2006, The biology and genomics of *Strongyloides*. Med Microbiol Immunol, 195, 49–54
207. von Samson-Himmelstjerna G, Fritzen B, Demeler J, Schürmann S, Rohn K, Schnieder T, Epe C, 2007, Cases of reduced cyathostomin egg reappearance period and failure of *Parascaris equorum* egg count reduction following ivermectin treatment as well as survey on pyrantel efficacy on German horse farms, Vet Parasitol, 144, 74–80.
208. Vujić B, 1983, Parazitska fauna konja brdsko-planinskog regiona Srbije – profilasa i terapija, Vet glasnik, 3, 209–213.
209. Walden HS, Jordan ME, DiPietro JA, 2014, Cestodes . In Sellon DC, Long MT, Equine infectious diseases, Saunders Elsevier, St. Louis, 490–494.

210. Walden HS, Ness SAL, Mittel LD, Divers TJ, van Laren K, Sellon DC, 2014, Miscellaneous parasitic diseases. In: Sellon DC, Long DT (eds), Equine infectious diseases, 2nd ed, Saunders Elsevier, St. Louis, 505–515.
211. Wise LN, Kappmeyer LS, Mealey RH, Knowles DP, 2013, Review of equine piroplasmiasis, J Vet Intern, 27, 334–346.
212. Wise LN, Knowles DP, Rothschild CM, 2014, Piroplasmiasis. In: Sellon DC, Long MT, Equine infectious diseases, Saunders Elsevier, St. Louis, pp 467–475
213. Xiao L, Herd RP, Majewski GA, 1994, Comparative efficacy of moxidectin and ivermectin against hypobiotic and encysted cyathostomes and other equine parasites, Vet Parasitol, 53, 83–90.
214. Zajac AM and Conboy GA, 2012, Veterinary clinical parasitology, 8th edition, Wiley-Blackwell, 354 pp.
215. Živković S, Mijatović B, Trailović I, Pavlović I, Trailović DR, 2017, *Pour-on* primena ivermektina u kontroli endoparazitoza kod kopitara, Zbornik Sedmog regionalnog savetovanja: Uzgoj, reprodukcija i zdravstvena zaštita konja, Ljubičevo, 84–89.

BIOGRAFIJA

Slavica Živković je rođena 13.8.1964. godine u Užicu, gde je sa odličnim uspehom završila osnovnu i srednju školu. Na studije veterinarske medicine na Veterinarskom fakultetu Univerziteta u Beogradu upisala se školske 1983/84. godine. Nakon diplomiranja 20.4.1989. godine, četiri godine je radila kao terenski veterinar u Veterinarskoj stanici Užice i za to vreme položila stručni ispit. Posle preseljenja u Beograd počinje da radi u Poljoprivrednoj školi sa domom učenika PK „ Beograd“, kao nastavnik stručnih predmeta iz veterinarske medicine, rukovodilac ogledne farme koka nosilja i veterinar u veterinarskoj ambulanti škole. Stručni ispit u prosveti položila je 1997. godine. U međuvremenu je na Fakultetu Veterinarske medicine u Beogradu upisala postdiplomske studije, koje je završila 2005. godine odbranom magistarske teze pod naslovom „Zarastanje arteficijnog preloma tibije ptice u magnetnom polju“. Aktivno je učestvovala na mnogim edukativnim, naučnim i stručnim skupovima u zemlji i inostranstvu. Do sada je sama ili u saradnji sa drugim autorima objavila petnaest radova.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Slavica Živković

broj upisa _____ / _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

Ispitivanje biodiverziteta endoparazita i efikasnosti lokalne primene ivermektina u kontroli parazitoza kod domaćih brdskih konja

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 25.10.2021. godine

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Slavica Živković

Broj upisa _____ / _____

Studijski program _____ / _____

Naslov rada Ispitivanje biodiverziteta endoparazita i efikasnosti lokalne primene ivermektina u kontroli parazitoza kod domaćih brdskih konja

Mentor Dr Dragiša Trailović, redovni profesor, Fakultet veterinarske medicine, Univerzitet u Beogradu

Potpisani Slavica Živković

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 25.10.2021. godine

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Ispitivanje biodiverziteta endoparazita i efikasnosti lokalne primene ivermektina u kontroli parazitoza kod domaćih brdskih konja

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno

☒ 3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 25.10.2021. godine
