



УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
ПОЉОПРИВРЕДНИ ФАКУЛТЕТ
Департман за ветеринарску медицину



Маријана Стефанов

**НАЛАЗ И ПРОФИЛАКСА ХИПОДЕРМОЗЕ
ГОВЕДА У СЕЛУ ЈАРКОВАЦ У
СРЕДЊЕБАНАТСКОМ ОКРУГУ**

Дипломски рад

Нови Сад, 2024.



УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
ПОЉОПРИВРЕДНИ ФАКУЛТЕТ
Департман за ветеринарску медицину



Кандидат:
Маријана Стефанов

Ментор:
др Станислав Симин,
ванредни професор

НАЛАЗ И ПРОФИЛАКСА ХИПОДЕРМОЗЕ
ГОВЕДА У СЕЛУ ЈАРКОВАЦ У
СРЕДЊЕБАНАТСКОМ ОКРУГУ

Дипломски рад

Нови Сад, 2024.

КОМИСИЈА ЗА ОЦЕНУ И ОДБРАНУ ДИПЛОМСКОГ РАДА

Др Станислав Симин, ванредни професор, ментор

за ужу научну област Ветеринарска микробиологија и заразне болести животиња

Пољопривредни факултет, Универзитет у Новом Саду

Департман за ветеринарску медицину

Др Весна Лалошевић, редовни професор, председник комисије

за ужу научну област Ветеринарска микробиологија и заразне болести животиња

Пољопривредни факултет, Универзитет у Новом Саду

Департман за ветеринарску медицину

Др Миодраг Радиновић, редовни професор, трећи члан комисије

за ужу научну област Болести животиња и хигијена анималних производа

Пољопривредни факултет, Универзитет у Новом Саду

Департман за ветеринарску медицину

КРАТАК САДРЖАЈ

Хиподермоза говеда проузрокована је ларвеним облицима говеђејг штркља *Hypoderma bovis* и *Hypoderma lineatum*. Ларве мигрирају кроз тело животиња, пролазећи кроз масно ткиво кичменог канала, долазећи до поткожног ткива на леђима где буше рупе на кожи за дисање. Значај хиподермозе говеда се огледа у негативном утицају ектопаразита на здравље и добробит животиња као и на економске губитке у производњи млека и меса, а посебно у индустрији коже. Осим говеда, понекад могу да се заразе друге животиње па и људи. Код нас у земљи се хиподермоза првенствено јавља у брдско-планинским пределима са спорадичним појављивањем у Војводини.

Циљ и задатак истраживања јесте да се утврди присуство *Hypoderma spp.* код говеда и утврди преваленца хиподермозе у селу Јарковац, да се испита могућност профилаксе хиподермозе применом два ектоантипаразитета из групе макроцикличних лактона, ивермектина и еприномектина, у редовној и „микро“ дози.

Истраживање је извршено у селу Јарковац, Средњебанатски регион, Аутономна покрајина Војводина. За утврђивање преваленце хиподермозе је методама адспекције и палпације прегледано укупно 204 грла и забележен је број животиња са хиподермалним грудвама. Ларве су помоћу мануелне екстракције или након убризгавања десет милилитара 3% раствора водоник пероксид директно у хиподермалну грудвицу уз помоћ пластичне бризгалице прикупљене за идентификацију. Прикупљене ларве идентификоване су под стереомикроскопом при увећању до 40x на основу морфолошких карактеристика. Након утврђене преваленце спроведен је оглед у циљу испитивања ефикасности примене антипаразитских препарата (ивермектина и еприномектина) у профилакси хиподермозе. Ефикасност ивермектина је испитана само на јуницама. Ивермектин је апликован субкутано у пуној дози од 200 мг/кг телесне масе. Профилакса хиподермозе еприномектином, примењеним као раствор за поливање, је урађена на кравама у лактацији различите старости (3-5 година) у микро дози и пуној дози. Методом адспекције и палпације утврђено је присуство хиподермалних грудви дуж леђа говеда.

Укупна преваленца хиподермозе говеда у селу Јарковац, Средњебанатски округ, износи 90,7%. За морфолошку идентификацију врсте прикупљено је 44 ларве. На основу морфолошких карактеристика задње стигмалне плоче и присуства бодљи на сегментима, једна ларва је идентификована као врста *Hypoderma lineatum*, а 42 ларве као врста *Hypoderma bovis*. Профилактичка примена макроцикличних лактона против хиподермозе говеда у селу Јарковац је показала одличне резултате. Ивермектин је постигао 100% ефекат у профилакси хиподермозе јуница, а исти резултат добијен је и у примени еприномектина у виду раствора за поливање код крава у лактацији након примене микро дозе и пуне дозе лека.

Висока распрострањеност хиподермозе говеда у селу Јарковац указује на потенцијалне економске губитке у производњи. Потребна је додатна едукација одгаивача који би у сарадњи са ветеринарима ефикасније контролисали хиподермозу. Еприномектин би могао да буде лек избора у контроли хиподермозе код крава у лактацији, јер је ефикасан и у пуној у микро дози, што је додатна корист за произвођаче. Неопходно је организовати спровести детаљнија истраживања о распрострањености хиподермозе пашних говеда на територији АП Војводине и Републике Србије како би се обновили подаци за ову паразитску болест говеда и примениле адекватне мере сузбијања.

Кључне речи: Хиподермоза говеда, *Hypoderma spp*, преваленца, профилакса, ивермектин, еприномектин, Јарковац.

ABSTRACT

Cattle hypodermosis is caused by the larval forms of the cattle warble fly *Hypoderma bovis* and *Hypoderma lineatum*. Larvae migrate through the body of an animal, passing through the fatty tissue of the spinal canal, to the subcutaneous tissue on the back where they drill holes in the skin for breathing. The importance of hypodermosis is reflected in the negative impact of ectoparasites on the health and welfare of animals and due to economic losses in milk and meat production, especially in the leather industry. Apart from cattle, sometimes other animals and even humans can become infected. In our country, bovine hypodermosis occurs primarily in hilly and mountainous regions, with sporadic reports in Vojvodina Province. The aim and task of this research was to determine the presence of *Hypoderma spp.* in cattle and the prevalence of hypodermosis in the village of Jarkovac, to examine the possibility of hypodermosis prophylaxis using two ectoantiparasitics from the group of macrocyclic lactones, ivermectin and eprinomectin, in regular and "micro" doses.

The research was carried out in the village of Jarkovac, Middle Banat Region, Autonomous Province of Vojvodina. In order to determine the prevalence of hypodermosis, a total of 204 animals were examined using the methods of adspersion and palpation, and the number of cattle with hypodermal lumps was recorded. Larvae were collected by manual extraction or after injection of 3% hydrogen peroxide solution into the hypodermal lump and identified under a stereomicroscope based on morphological characteristics. After the established prevalence, an experiment was conducted in order to test the effectiveness of antiparasitic preparations (ivermectin and eprinomectin) in the prophylaxis of hypodermosis. Ivermectin was applied only to heifers, subcutaneously in a full dose, and eprinomectin was applied to lactating cows as a pour-on solution in a micro and full dose.

The total prevalence of cattle hypodermosis in the village of Jarkovac is 90.7%. Hypodermosis was recorded in cattle up to five years old. Based on the morphological characteristics of the posterior stigmal plate and the presence of spines on the segments, one larva was identified as the species *Hypoderma lineatum*, and 42 larvae as the species *Hypoderma bovis*. The prophylactic application of macrocyclic lactones against cattle hypodermosis in the village of Jarkovac showed excellent results. Ivermectin

achieved a 100% effect in the prophylaxis of hypodermosis in heifers, and the same result was obtained in the application of eprinomectin in the form of a pour-on solution in lactating cows after the administration of a micro dose and a full dose of the drug.

The high prevalence of cattle hypodermosis in the village of Jarkovac indicates that there are potential economic losses in production. Additional education of breeders is needed, who, in cooperation with veterinarians, would control cattle hypodermosis more effectively. Eprinomectin can be recommended for the control of hypodermosis in dairy cows, as it is effective in full and micro doses and has no withdrawal period for milk, which has an additional benefit for producers. It is necessary to organize and conduct more detailed research on the prevalence of hypodermosis in grazing cattle at the level of AP Vojvodina and the Republic of Serbia, in order to update the data for this parasitic disease of cattle and recommend adequate control measures.

Key words: Hypodermosis of cattle, *Hypoderma spp*, Prevalence, Prophylactic, Ivermectin, Eprinomectin.

САДРЖАЈ

1.0.	УВОД.....	1
2.0.	ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ.....	3
2.1.	РАЗВОЈНИ ЦИКЛУС <i>HYPODERMA SPP.</i>	3
2.2.	РАСПРОСТРАЊЕНОСТ ХИПОДЕРМОЗЕ ГОВЕДА	5
2.3.	УТИЦАЈ ХИПОДЕРМОЗЕ НА ЗДРАВЉЕ, ДОБРОБИТ И ПРОДУКТИВНОСТ	6
2.4.	ДИЈАГНОЗА И СУЗБИЈАЊЕ ХИПОДЕРМОЗЕ ГОВЕДА	7
2.5.	СУЗБИЈАЊЕ ЛАРВИ ГОВЕЂЕГ ШТРКЉА.....	8
2.6.	МЕХАНИЗАМ ДЕЛОВАЊА МАКРОЦИКЛИЧНИХ ЛАКТОНА.....	9
2.6.1.	Ивермектин	9
2.6.2.	Антипаразитски ефекат.....	10
2.6.3.	Фармакокинетика	10
2.6.4.	Нежељени ефекти и токсично деловање	10
2.6.5.	Терапијске дозе.....	11
2.6.6.	Еприномектин	11
2.6.7.	Фармакокинетика	11
2.6.8.	Нежељени и токсични ефекти	12
3.0.	ЦИЉ И ЗАДАЦИ РАДА	13
4.0.	МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	14
4.1.	ИСПИТИВАНО ПОДРУЧЈЕ И ЖИВОТИЊЕ.....	14
4.2.	ОДРЕЂИВАЊЕ ПРЕВАЛЕНЦЕ ХИПОДЕРМОЗЕ	14
4.3.	ИДЕНТИФИКАЦИЈА ЛАРВИ	15
4.4.	ИСПИТИВАЊЕ ЕФИКАСНОСТИ АНТИПАРАЗИТСКИХ ПРЕПАРАТА (ИВЕРМЕКТИНА И ЕПРИНОМЕКТИНА) У ПРОФИЛАКСИ ХИПОДЕРМОЗЕ.....	15
5.0.	РЕЗУЛТАТИ.....	18
6.0.	ДИСКУСИЈА	22
7.0.	ЗАКЉУЧАК.....	27
7.0.	ЛИТЕРАТУРА.....	28

1.0. УВОД

Говедарство представља једну од најзначајнијих грана сточарске производње, која укључује производњу меса, млека и коже. Значај сточарства у пољопривреди Републике Србије огледа се не само у директном смислу када су посредни производи сточарства већ и индиректно. Са аспекта руралног развоја, сточарство обезбеђује континуирану уписаност радне снаге што је нарочито битно у условима високе незапослености, која највише погађа руралне регионе. Негативна последица селекције на високу млечност и боља товна својства код говеда, може бити слабљење имунитета. Управо због тога како у интензивном тако и у екстензивном одгоју говеда могу се развити многе болести и патолошких стања која могу краткорочно или дугорочно утицати на здравље и продуктивност животиње. Због индиректних и директних штета паразитске инфекције говеда представљају опасност за животиње и потребно их је континуирано сузбијати, а да би се тај процес успешно спровео неопходно је имати на располагању реалне податке о њиховој заступљености.

Хиподермоза говеда проузрокована је ларвеним облицима говеђег штркља *Hypoderma bovis* или *Hypoderma lineatum*. Осим говеда, понекад могу да се заразе друге животиње па и људи. Два су аспекта инфестације говеда овим врстама паразита и то здравствени и економски. Присуство хиподермозе код говеда може изазвати економске губитке у производњи млека, меса и коже [1]. У контроли хиподермозе говеда најчешће је реч о медикаментозном третману, а разлог је углавном ефикасност и уштеда времена и рада. У појединим публикацијама описане су и физичке методе, као што је мануелна екстракција зрелих ларви и њихово уништавање, како би се спречио развој зреле ларве у адулта. Можда је најперспективнија метода за искорењивање *Hypoderma spp.* примена антипаразитета из групе макроцикличних лактона познатих као авермектини и то

најчешће ивермектин и еприномектин [2]. Због тога благовремена профилакса може смањити економске губитке, што је од изузетног значаја за земље у развоју. Предмет овог истраживања је налаз хиподермозе говеда у селу Јарковац, испитивање преваленца и профилакса применом макроцикличних лактона, ивермектина и еприномектина.

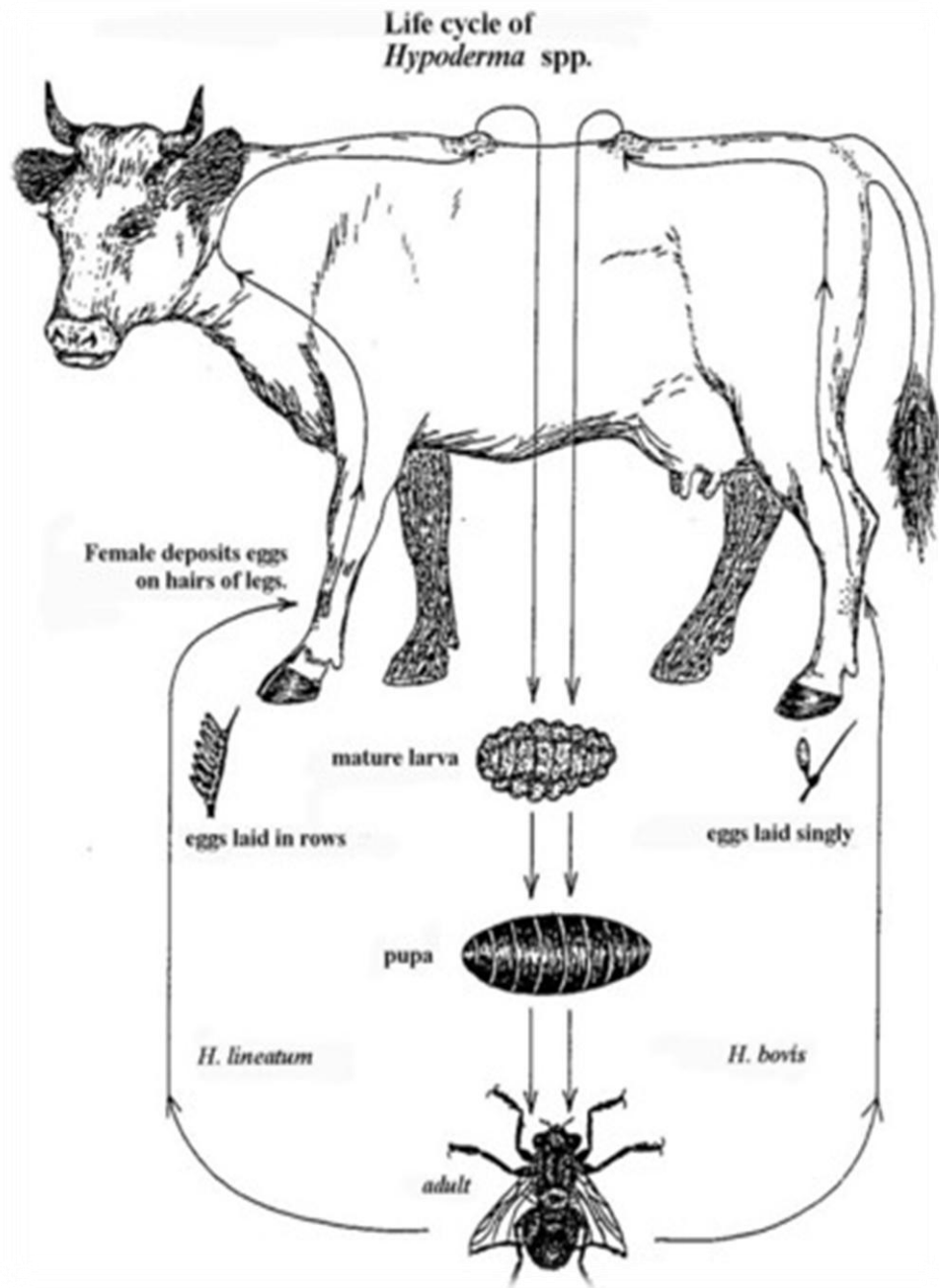
2.0. ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

2.1. РАЗВОЈНИ ЦИКЛУС *HYPODERMA SPP.*

Одрасла женка *H. bovis* је инсект који живи непаразитски. Женка леже јаја која су обично прилепљена на дисталним деловима екстремитета. Температура тела животиње, домаћина помаже инкубацији јаја, која обично траје 3-7 дана. Након тога се развијају ларве које се активно пробијају кроз кожу помоћу протеолитичких ензима. Понекад се едем и запаљење јављају на месту продирања ларви, најчешће је то приметно на старијим животињама које су и раније биле заражене. Ларве улазе у поткожно везивно ткиво, долазе до кичменог канала и доспевају под кожу. Под кожом проведу 8-12 недеља, након тога почињу да напуштају јединку кроз већ раније створени отвор. Зреле ларве су тамносмеђе до црне, дужине 22-28 мм. Кад доспеју у земљу, ларве се преобразе у стадијум лутке, и после 24-65 дана из њих излазе одрасли инсекти. Адулти су величине 11-18 мм, током периода парења одрасле јединке скупљају се на местима на стрмим обалама или коритима потока. Након парења, женке траже одговарајућег домаћина. Цео циклус развоја од момента полагања јаја до настанка нове генерације одраслих инсеката траје 10 месеци (Слика 1.) [3]. *Hypoderma lineatum* има мало другачији развојни циклус. Женка је активна у периоду од маја до јуна, на температури већ од 18°C и полеже јаја на длаку животиње. Јаја су причвршћена у редовима. Углавном женка полаже јаја на задње екстремитете. Л₁ ларве продиру у поркожно ткиво и мигрирају до мукозе једњака. Могуће је да говеда прогутају Л₁ ларве након лизања њекстремитета и тако ларве продру директно у зид једњака. После вишемесечног мировања у једњаку ларве мигрирају, највероватније кроз дијафрагму, заобилазећи кичмени канал и долазе до поткожног ткива леђа. Када су ларве доспеле у поткожно ткиво леђа, формирају се хиподермалне грудве које могу да се виде у јануару и у којима се налази Л₃ ларва. Након неколико недеља

Л₃ ларве напуштају домаћина, падају на земљу и фомирају лутке. Период од лутке до адулта траје од 3-7 недеља [4].

На присуство хиподермозе могу да утичу биолошки фактори, као што су старост животиње, пол, раса, претходна изложеност, примена антипаразитских и других лекова или физички фактори као што су површина и, локација пашњака, присуство водених токова, број сунчаних сати, влажност, температура, падавине итд. [6].



Слика 1. Развојни циклус *Hypoderma* spp. [5]

2.2. РАСПРОСТРАЊЕНОСТ ХИПОДЕРМОЗЕ ГОВЕДА

Стопе распрострањености хиподермозе у великој мери варира у зависности од региона, значајан пад заражених грла забележен је последњих година, а у неким земљама је дошло скоро и до искорењавања, као што је Велика Британија, где је стопа преваленце пре искорењавања била око 40% у популацији од 10 милиона говеда [6]. Преваленција штркља *H. bovis* која је резултат ове студије је прилично ниска у поређењу са претходно спроведеним студијама, где је забележена преваленција између 32 и 43%, [7,8], 16,21% у јужној Румунији [9] или у другим земљама: до 85% у Италији [10, 11], 67% у Турској, 23% у Ираку [12], 43% у Белгији, 40% у Француској, 37,4% у Грчкој [13], 52,3% у Шпанији, 16% у Пољској, 20% у Швајцарској, до 80% у Кини [14] и 31,1% у Албанији [15]. Стопа преваленције забележена током студије у Румунији износила је 0,17%. Ова ниска стопа може бити последица лакшег приступа и, последично, чешће примене мера контроле (превентивних третмана репелентима инсеката и сезонских третмана ивермектином за лечење и превенцију других унутрашњих паразитских болести). Резултати студије показују значајно смањење стопа преваленце забележених између 2005. године (32–43%) [16,17] и 2023. године (0,31%), што би могло указивати на могуће искорењавање ове болести.

Међутим, у Пољској, након завршетка програма, преваленца је поново достигла 20% до 100% у крдима говеда [18]. Чињеница да одрасли инсекти могу да лете на удаљености до 5 км доприноси ширењу овог паразита и релативном значају мера паразитолошке контроле у датом региону [19]. Што се тиче старосне предиспозиције, резултати су слични међу извештајима који откривају већу стопу инфекције код младих животиња (старијих од 1 године) [20] у поређењу са старијим јединкама, које старењем развијају имунитет против ларви. Стога, старост може бити фактор ризика. Дакле, животиње млађе од 1 године, које се у одређеним регионима држе у затворене у стајама и генерално им није дозвољено да слободно пасу, имају мању преваленцу [15].

Хиподермоза у нашој земљи је углавном заступљена у планинским крајевима, што је повезано са начином одгоја стоке, где су говеда на испашама највећим делом године [3].

2.3. УТИЦАЈ ХИПОДЕРМОЗЕ НА ЗДРАВЉЕ, ДОБРОБИТ И ПРОДУКТИВНОСТ

Говеђи штркаљ може имати велики утицај на здравље и добробит стоке. Карактеристике говеђе хиподермозе укључују хроничан ток, болест сезонског карактера, са главним клиничким знацима који се састоје од појаве поткожних чворића који се појављују у дорзо-лумбалној регији. Знаци ектопаразитских инфекција могу се уочити голим оком и углавном не захтевају посебну опрему или дијагностичке методе. Када се одрасла женка говеђег штркља приближава јединки приликом полагања јаја, говеда се обично узнемире, беже и скачу [6]. У току скакања и паничног бежања може доћи до повреда животиње на оградама или неким другим препрекама. Стрес изазван овим клиничким манифестацијама доводи до смањене продуктивности због чињенице да животиње не могу да се одмарају, једу или преживају како треба, посебно ако је инфестација повезана са налазом великог броја унутрашњих паразита [6]. Ларве које мигрирају у животињском телу обложене су желатинозним, зеленкасто обојеним реакционим зонама које су обогаћене еозинофилима. Током миграције ларви кроз различита ткива, може доћи до запаљења и различитих врста оштећења. У поткожном ткиву леђа запаљење се развија око сваке ларве са инкапсулацијом везивног ткива и фистулом (отвор помоћу којег дише ларва). Промене могу да захвате и мишиће леђа, доводећи до запаљенске реакције и едема, што је изражено код тешке инфестације. У ретким случајевима ларве током миграције могу да изазову и оштећења кичмене мождине. Број хиподермалних грудви варира од говеда до говеда креће се од 1 до 200, али је то обично од 5 до 20 хиподермалних грудви [4]. Повремено се јавља едем и запаљење на месту уласка ларви првог стадијума. Код сензибилизисаних говеда може да дође до анафилактичког шока услед ослобађања антигена од уинутих ларви, што може настати и након примене инсектицида или оштећењем ларви током екстракције. Поред тога могу да се испоље и неуролошки симптоми услед пренадражености нервних завршетака [21,22].

Хиподермоза говеда доводи до економских губитака у производњи млека, меса и коже [21]. Губици у производњи меса настају због оштећења ткива која

настају услед миграције паразита током дужег временског периода, као и услед штете коју проузрокују зреле ларве. Процењује се губитак тежине од 15 кг код јединки у порасту, а код јединки намењених за клање приближно 10 кг. Економски губици у погледу количине дневног приноса млека варирају од 0,3-2 литра [22]. Ларве говеђег штркља доводе и до оштећења коже говеда. Након миграције из епидуралног масног ткива и доспевања у супкутис дорзалног дела леђа где се пресвлаче и сарзевају до L_3 стадијума и формирају фистулу за дисање и комуникацију са спољашњом средином. Напуштањем домаћина крајем маја-почетком јула рупе на кожи остају и што резултира стварањем ожиљног ткива. Ако је број угрка био велики, постоји знатна површина коже која се не може искористити у кожарској индустрији. Квалитет коже се може смањити за 7-40% [23]. Такође, овакве промене могу постати и улазна врата за бактерије и може да дође до секундарних инфекција.

2.4. ДИЈАГНОЗА И СУЗБИЈАЊЕ ХИПОДЕРМОЗЕ ГОВЕДА

Хиподермоза се клинички и пост мортем дијагностикује адспекцијом и палпацијом хиподермалних грудви дуж леђа. Из хиподермалних грудви приликом благог притиска излазе ларве *H. bovis* и *H. lineatum*, које се међусобно разликују по својим морфолшким карактеристикама. Ларве могу да се идентификују и молекуларном анализом. Важно је што раније дијагностиковати хиподермозу, пре него што дође до оштећења коже. Приближно 3-6 недеља након инфестације ларвама говеђег штркља, IgG антитела се могу открити у серуму говеда, а највећу концентracију достижу током зимских месеци. Након развоја хиподермалних грудви опада и ниво антитела. Антитела остају 3-5 месеци након што ларва трећег стадијума напусти домаћина или је ларва екстрахована. За детекцију антитела користи се ELISA са високом осетљивошћу (94%) и специфичношћу (98%). Стадо је најбоље серолошки тестирати у периоду од октобра до марта. Серолошки тестови који се раде са појединачним узорцима или збирним узорцима од 10 животиња, прилично добро откривају инфестацију стада. Са великим узорцима млека, поуздани резултати се добијају ако је стопа инфестације већа од 2% [6].

2.5. СУЗБИЈАЊЕ ЛАРВИ ГОВЕЂЕГ ШТРКЉА

Због самог начина живота и развоја паразита два су момента најпогоднија за његово уништавање. То се пре свега односи на уништавање јаја, која женка положи на површини тела говеда лети на паши, и уништавање ларви у њеним развојним фазама, углавном ларве трећег стадијума које се налазе у хиподермалним грудвама. Јаја обада уништавају се током лета. Јаја су обично локализована на ногама и доњем делу трупа причвршћене за длаку, треба их скинути са длаке животиња, то се може постићи четкањем говеда након доласка са паше. Овај вид уништавања је знатно захтевнији и компликованији. Други метод се показа много једноставнијим, када су се ларве из хиподермалних грудви уништавале. Уништавање ларви под кожом говеда може да се врши на два начина. Први начин је да се примене антипаразитици, а други начин је да се директним вађењем самих ларви спречи даљи развој говеђег штркља. Истиснуту ларву треба сагорети или уништити на неки други начин. На месту где је била ларва, остала рана обично сама од себе зарасте врло брзо без икаквог лечења. Мануелну екстракцију може сваки сточар сам на својој стоци да изведе, поступак треба урадити када је чвор, хиподермална грудва, формиран и пре него што ларва из ње изађе, пре самог пуштања стоке на пашу [24].

Хиподермоза се може контролисати и медикаментозно применом инсектицида и антипаразитета. У нашој земљи, током шездесетих година почињу истраживања ефикасности примене органскофосфорних хиподермаларвицида [25]. Говеда су третирана, поред воденог раствора Негувона, и поур-он методом (Негувон растворен у уљима). Постигнути су одлични резултати који показују да је перкутна примена 2% воденог топлот раствора Негувона у количини од 400 кцм без обзира на старост и величину животиње допринела смањењу броја поткожних ларви од 87,80% до 97,01% [25].

Када је реч о профилакси антипаразитицима, користе се макроциклични лактони и то најчешће ивермектин и еприномектин. Како би ефекат примењених антипаразитета био потпун, пожељно је да се апликују у почетној фази развојног циклуса, када су ларве L_1 мале и њихов ензимски садржај је смањен. Ефикасност еприномектина износи и до 100%, према томе, може да се користити као профилактички третман код инфестације *Hypoderma spp.* тј. у процесу уништавања ранијих развојних стадијума и пре оштећења меса, али и у терапији

када се на кожи појаве хиподермалне грудве [26]. Такође, ивермектин апликован субкутано се показао 100% ефикасан у профилакси грла инфестираних ларвама *H. bovis* [27]. Еприномектин је ефикасан против свих ларвених стадијума *Hypoderma spp.*, међутим, висока цена еприномектина ограничава његову примену у профилакси [22].

2.6. МЕХАНИЗАМ ДЕЛОВАЊА МАКРОЦИКЛИЧНИХ ЛАКТОНА

Макроциклични лактони познати као авермектини су група хемијски сродних једињења насталих ферментацијом из актиномицете *Streptomyces avermitilis* која је изолована из земље у Јапану. Природни авермектини (или абамактини) се састоје из 8 компоненти добијених ферментацијом од којих су 4 значајне (на пример авермектина A_{1a} , A_{2a} , B_{1a} и B_{2a}) и 4 мање значајне. Свака од ових компоненти има антихелминтичку активност. Комбинацијом B_{1a} авермектинске компоненте B_{16} добијен је антипаразитски лек под генеричким именом ивермектин (дихидроавермектин).

Авермектини делују против скоро свих нематода и артропода, а не делују на цестоде и трематоде. Примењују се и активни су у врло малим дозама, могу се примењивати пероорално, паренетерално, субкоњуктивално, интраназално или споља премазивањем коже животиње. Њихова активност се одражава за дуже време после једнократне примене [28].

2.6.1. Ивермектин

Ивермектин је мешавина 80% или више дроавермектина B_{1a} и 20% или мање дихидроавермектина B_{16} . Он ефикасно делује на ларвене и одрасле облике гастроинтестиналних и плућних нематода, као и на артропозе/ектопаразите као што су инсекти, крпељи, шугарци, бубе, ваши код говеда, оваца, свиња, коња, паса и мачака [28].

2.6.2. Антипаразитски ефекат

Ивермектин примењен перорално или субкутано једнократно у дози од 0,2 мг/кг код говеда и оваца делује ефикасно против одраслих и ларвених облика нематода као што су: *Haemonchus spp.*, *Ostertagia spp.*, *Trichostrongylus* укључујући и *Trichostrongylus axei*, *Cooperia spp.*, *Bunostomum spp.*, *Strongyloides spp.*, *Nematodirus spp.*, *Chabertia spp.*, *Trichuris spp.*, *Oesiphagostomum spp.*, *Dictyocaulus spp.* Ивермектин код ових врста делује на штркљеве *Hypoderma bovis*, *H. lineatum* и *Oestrus ovis*, на шугарце, *Sarcoptes bovis* и *Psoroptes ovis*, на ваши *Linognathus vituli* и *Hematopinus eurysternus* [28].

2.6.3. Фармакокинетика

Ивермектин примењен паренетрално или перорално добро се апсорбује, нарочито после паренетералне апликације. Високе концентрације ивермектина остају у ткивима животиња дуже време, нарочито после паренетералне апликације. Оне су нарочито присутне у јетри, масном ткиву и врло млао у мишићима. Велика количина ивермектина излучи се преко фецеса, а само 2% преко мокраће. Због дужег задржавања ивермектина у јестивим ткивима каренаца за месо говеда износи 35 дана. Млеко третираних говеда није за исхрану људи, што значи да се овај лек примењује само у периоду засушења [28].

2.6.4. Нежељени ефекти и токсично деловање

Ивермектин је релативно мало токсичан лек, иако су његова нежељена дејства забележена код паса, мачака, коња говеда, свиња, оваца, мајмуна и људи. Његов терапијски индекс за већину врста животиња се креће од 10 до 30, изузев код паса расе коли и пинч. Код говеда нису забележена значајнија токсична деловања. Понекад је субкутана апликација праћена болном реакцијом и отоком, ове реакције спонтано пролазе [28].

2.6.5. Терапијске дозе

Ивермектин може да се примењује перорално (таблета, орални раствор, паста), парентерално или споља на кожу. Говедима се ивермектин апликује субкутано у дози од 1мл на 50 кг телесне масе или 0,2мг/кг телесне масе [28].

2.6.6. Еприномектин

Полусинтетски макроциклични ендектоцид представља мешавину два хомологна једињења, еприномектина Б_{1а} (90 %) и еприномектина Б_{1б} (10 %). У Европи се примењује само код говеда, у периоду засушења и лактације, за превенирање и лечење инфекција проузрокованих одраслим и ларвеним облицима гастроинтестиналних нематода и ектопаразитима (*Haemonchus placei*, *Ostertagia ostertagi*, *Trichostrongylus axei*, *T. colubriformis*, *Cooperia on cophora*, *C. punctata*, *Nematodirus helveti anus*, *Oesophagostomum radiatum*, *Bunostomum phlebotomum* и *Trichuris spp* (само одрасли). Такође, еприномектин ефикасно делује и на ваши, крпеље, шугарце, ларве диптера *Hypoderma bovis*, и на нематоде плућа, *Dictyocaulus viviparus*. Примењује се локално на кожи говеда. Концентрована емулзија еприномектина наноси се преко гребена леђа говечета (поур он). Тачан механизам дејства еприномектина до данас није установљен, иако су спроведена опсежна фармакодинамска испитивања [28].

2.6.7. Фармакокинетика

Еприномектин се врло споро и слабо апсорбује преко коже. Само 29 % примењене дозе апсорбује се после првог дана од примене, значајно више после 7 до 10 дана, а у минималним количинама наредних 17 до 21 дан од примене. Еприномектин Б_{1а} се у врло високом степену (више од 90 %) везује за албумине крвне плазме. Делимично се метаболише и углавном излучује у непромењеном облику. Споро се елиминише, током четири недеље од апликације у урину третираних крава детектује се само 0,35 % апликоване доза, у фецесу око 18 %. Не

пролази кроз хемо-енцефалну баријеру и није токсичан за сисаре, јер они немају глутамат-хлоридне канале, рецепторе за дејство лека [28].

2.6.8. Нежељени и токсични ефекти

Еприномектин примењен локално на кожи не проузрокује локалне и системске нежељене реакције код говеда и телади. Пет пута већа доза еприномектина од терапијске примењена код телади не проузрокује нежељене и токсичне реакције. Десет пута већа доза проузрокује мидријазу. Погрешна примена ових производа може да доведе до нежељених реакција животиња које су третиране. Велики број мигрирајућих ларви може бити убијен док пролазе кроз ткива дуж нервних влакана (*H. bovis*) или једњака (*H. lineatum*). Животиње са уинулим ларвама *H. bovis* у кичменом каналу могу да испоље негативан имуни одговор који може да доведе до привремене или трајне парализе задњих екстремитета, када су у питању угинуле ларве *H. lineatum* дуж једњака манифестује се повраћањем и надимањем [27]. Да би се спречиле нежељене реакције говеда које се лече, ентомолози и ветеринари су издали граничне датуме за третирање грла након којих се третман више не препоручује за контролу паразита говеда током сезоне. Међутим, због екстензивних кретања или размене стоке између држава (па чак и међу земљама), граничне датуме је тешко пратити. Преко 90% великих (8.000 грла или више) товилишта у САД, на пример, третира сву пристиглу стоку од паразита (USDA-APHIS, 2012). Препоручени крајњи рок за третирање говеда против ларви говеђег штркља системским инсектицидима или ендектоцидима је најкасније 8–12 недеља пре очекиване појаве првих ларви на леђима заражених говеда [29].

3.0. ЦИЉ И ЗАДАЦИ РАДА

Циљ овог рада јесте:

- да се утврди присуство *Hypoderma spp.* код говеда и утврди преваленца хиподермозе у селу Јарковац, Средњебанатски регион, АП Војводина;

-да се испита могућност профилаксе хиподермозе применом два ектоантипаразитика из групе макроцикличних лактона, ивермектина и еприномектина, у редовној и „микро“ дози.

4.0. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

4.1. ИСПИТИВАНО ПОДРУЧЈЕ И ЖИВОТИЊЕ

Истраживање је извршено у селу Јарковац, Средњебанатски регион, Аутономна покрајина Војводина. Годишњи временски услови региона одликују се топлим и сувим летима, а зиме су хладне са мало снега. Такође, количина падавина је релативно мала, што је типична континентална клима [14]. Говеда се напасају на великом природном пашњаку у близини села, и проводе време на испаши од почетка маја па све до краја октобра. Старост говеда која иду на пашу се креће од 6 месеци до 9 година, а тежина од 280-620кг. Расни састав је разнолик, највише су заступљене сименталска раса и холштајн-фризијска раса. Популацију пашних говеда углавном чине краве музаре, јунад за тов и јунице за приплод.

4.2. ОДРЕЂИВАЊЕ ПРЕВАЛЕНЦЕ ХИПОДЕРМОЗЕ

За утврђивање преваленце хиподермозе, у другој половини априла 2017. године је методама адспекције и палпације прегледано три стада пашних говеда (фарме А, В, и С са 19, 80, и 105 грла) и забележен је број животиња са хиподермалним грудвама. Ради идентификације врсте хиподерми, из хиподермалних грудви су скупљене ларве помоћу мануелне екстракције или након убризгавања десет милилитара 3% раствора H_2O_2 (водоник пероксид) директно у хиподермалну грудвицу уз помоћ пластичне бризгалице [11].

Сакупљене ларве су спаковане у стаклену посуду, у коју је као фиксатив додат 70% етанол, и транспортоване до Лабораторије за паразитологију на Департману за ветеринарску медицину Пољопривредног факултета у Новом Саду, где су чуване на собној температури до идентификације.

Преваленца хиподермозе говеда, са 95% интервалима поверења, је одређена у програму Quantitative Parasitology 3.0 [30]. Разлика у преваленци између три испитане фарме је одређена помоћу Фишеровог теста за вероватноћу од 95% ($p \leq 0,05$).

4.3. ИДЕНТИФИКАЦИЈА ЛАРВИ

Прикупљене ларве идентификоване су под стереомикроскопом при увећању до 40x на основу морфолошких карактеристика. Према морфологији ларве су идентификоване на основу структуре задње стигмалне плоче, чији канал је дужи и ужи код *H. bovis* у односу на канал код *H. Lineatum* [31].

H. bovis је дугачка 27–28 мм, нема бодљи на десетом сегменту и има левкасту стигмалну плочу, *H. lineatum* је нешто краћа (25 мм), има бодље на десетом сегменту и типично има равну стигмалну плоч [31]. Ларве које су идентификоване и фотографисане су враћене у алкохол. Како би се направиле што боље фотографије ларви, свака ларва постављена је у постоље. Дужина и ширина сваке ларве измерена је помоћу програма ImageJ, а помоћу Microsoft Excel 2007 направљен је прорачун просечне дужине и ширине.

4.4. ИСПИТИВАЊЕ ЕФИКАСНОСТИ АНТИПАРАЗИТСКИХ ПРЕПАРАТА (ИВЕРМЕКТИНА И ЕПРИНОМЕКТИНА) У ПРОФИЛАКСИ ХИПОДЕРМОЗЕ

Након утврђене преваленце спроведен је оглед у циљу испитивања ефикасности примене антипаразитских препарата (ивермектина и еприномектина) у профилакси хиподермозе. Ефикасност ивермектина и еприномектина у профилакси хиподермозе испитивана је у два стада говеда. Ефикасност ивермектина је испитана само на јуницама, због тога што се млеко третираних животиња не користи за људску употребу. Испитивање је вршено крајем новембра 2017. године у 3 групе јуница, где је 7 јуница третирано једнократно, 7

јуница двократно а 7 су служиле као нетретирана, контролна група. Првој групи у којој има 7 јуница ивермектин је апликован једнократно, без понављања. Друга група од 7 јуница је третирана ивермектином двократно, односно са поновљеним апликовањем ивермектина након 14 дана. Ивермектин (Neomectin, FM Pharm д.о.о., Суботица) је апликован субкутано у пуној дози од 200 мг/кг телесне масе (1 мл на 50 кг) [26]. Контрола ефикасности ивермектина је вршена прегледом говеда на присуство и бројањем хиподермалних грудви у другој половини априла 2018. године.

Профилактика хиподермозе еприномектином (Eprizero, Norbrook Laboratories, Велика Британија), примењеним као раствор за поливање (pour on), је урађена на кравама у лактацији различите старости (3-5 година). Доза еприномектина одређена је на основу телесне масе јединке која је процењена појединачно помоћу мерне траке за говеда (Кербл, Немачка). Еприномектин је апликован локално поливањем дуж средишње линије леђа од гребена (међулопатичног подручја) до корена репа. Крајем децембра 2018. је на изабраној фарми одвојено 18 крава старости 3 до 5 година. Краве су подељене у три једнаке групе, на основу старости животиња. Кравама у групи 1 (Т₁ група, n=6) је профилактички апликована микро доза еприномектина (50 µг/ кг), у групи 2 (Т₂ група, n=6) пуна доза еприномектина (0,5 мг/ кг телесне масе) а трећа, нетретирана група (С група, n=6), је служила као негативна контрола (Табела 1) [32]. Контрола ефикасности еприномектина је вршена прегледом говеда на присуство и бројањем хиподермалних грудви у другој половини априла 2019. године.

Процентуална ефикасност профилактичког третмана ивермектином и еприномектином је израчуната помоћу формуле $([C-T]/C) \times 100$, где је С просечан број ларви хиподерме у контролној групи, а Т просечан број ларви хиподерме у одговарајућој третираној групи [26,33].

Табела 1. Профилакса хиподермозе код крава музара применом еприномектина

РБ	Т1			Т2			С	
	ИД	Микро доза (мл/кг т.м.)	Старост јединке (год.)	ИД	Пуна доза (мл/кг т.м.)	Старост јединке (год.)	ИД	Старост јединке (год.)
1.	3665	6,1	3	6450	68	3	7960	4
2.	3661	7,5	3	8442	70	3	8440	5
3.	3641	5,8	3	3666	51	3	8226	5
4.	5176	6,1	4	0469	65	5	8324	5
5.	6545	6,6	5	0456	68	5	8355	5
6.	0457	7,3	5	3560	61	5	1529	5

Т1-третирана група 1; Т2-третирана група 2; С-контролна група говеда;
РБ-редни број; ИД -идентификациони број јединке.

5.0. РЕЗУЛТАТИ

Методом адспекције и палпације утврђено је присуство хиподермалних грудви дуж леђа говеда (Слика 2а, 2б), величине попут лешника или мањег ораха. Помоћу мануелне екстракције и применом 3% раствора водоник пероксида зреле ларве су релативно лако екстраховане из хиподермалних грудви (Слика 2с, 2д).



Слика 2. Клинички налаз хиподермозе говеда у селу Јарковац
а. Хиподермалне грудве дуж леђа јунице; **б.** Хиподермалне грудве дуж леђа краве; **с.** Мануелна екстракција ларви; **д.** Екстракција ларви помоћу 3% водоник пероксида

Прегледом говеда утврђено је да су хиподермалне грудве присутне код млађих (јунице) и старијих категорија животиња (краве) у старосној доби до пет година. Запажено је да су говеда старија од шест година била без хиподермалних грудви, највероватније због старосног имунитета стеченог током дугогодишњег излагања инфестацији говеђег штркља.

Укупна преваленца хиподермозе говеда у селу Јарковац, Средњебанатски округ, износи 90,7% (95% ИП: 85,8-94,1). Хиподермоза је била присутна код говеда на све три испитиване фарме (Табела 2), без статистички значајне разлике у проценту заражених животиња између фарми ($p=0,180$).

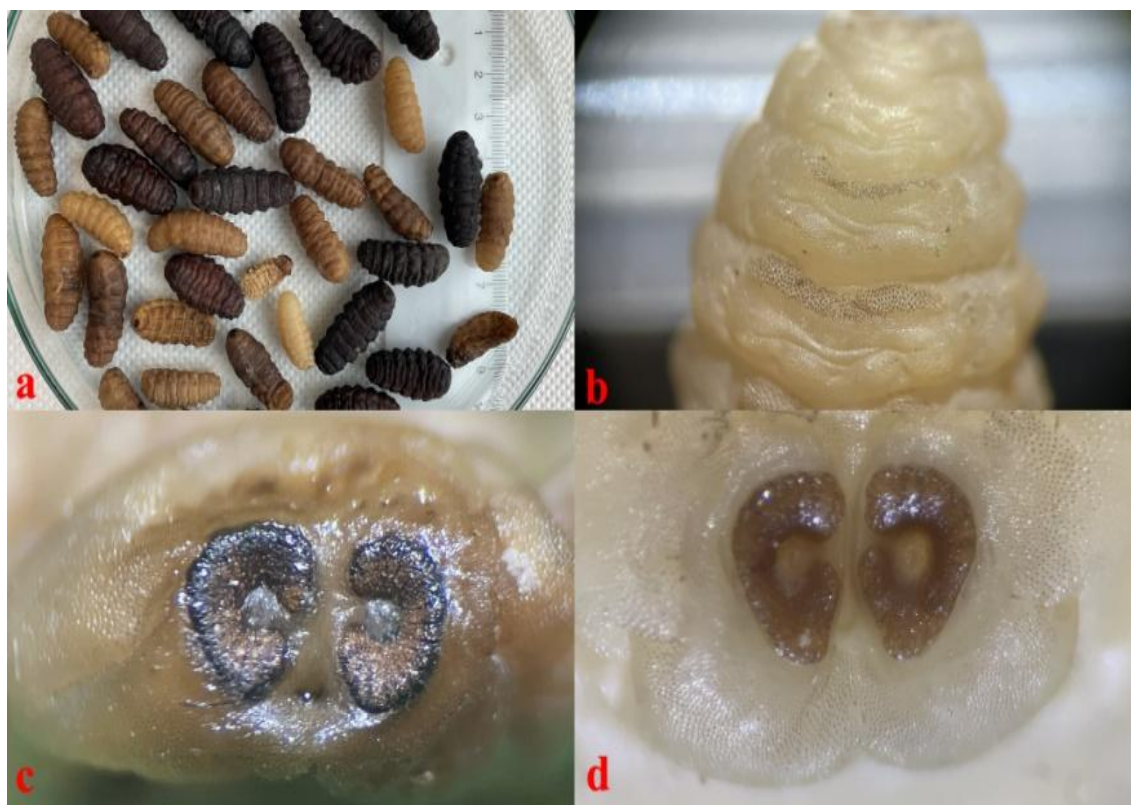
Табела 2. Преваленца хиподермозе говеда у селу Јарковац

Фарма	Број говеда	Позитивна грла	Негативна грла	Преваленца (%)	95% интервали поверења
А	19	15	4	78.9	55.4-92.5
В	80	73	7	91.3	82.7-95.8
С	105	97	8	92.4	85.4-96.4
Укупно	204	185	19	90.7	85.8-94.1

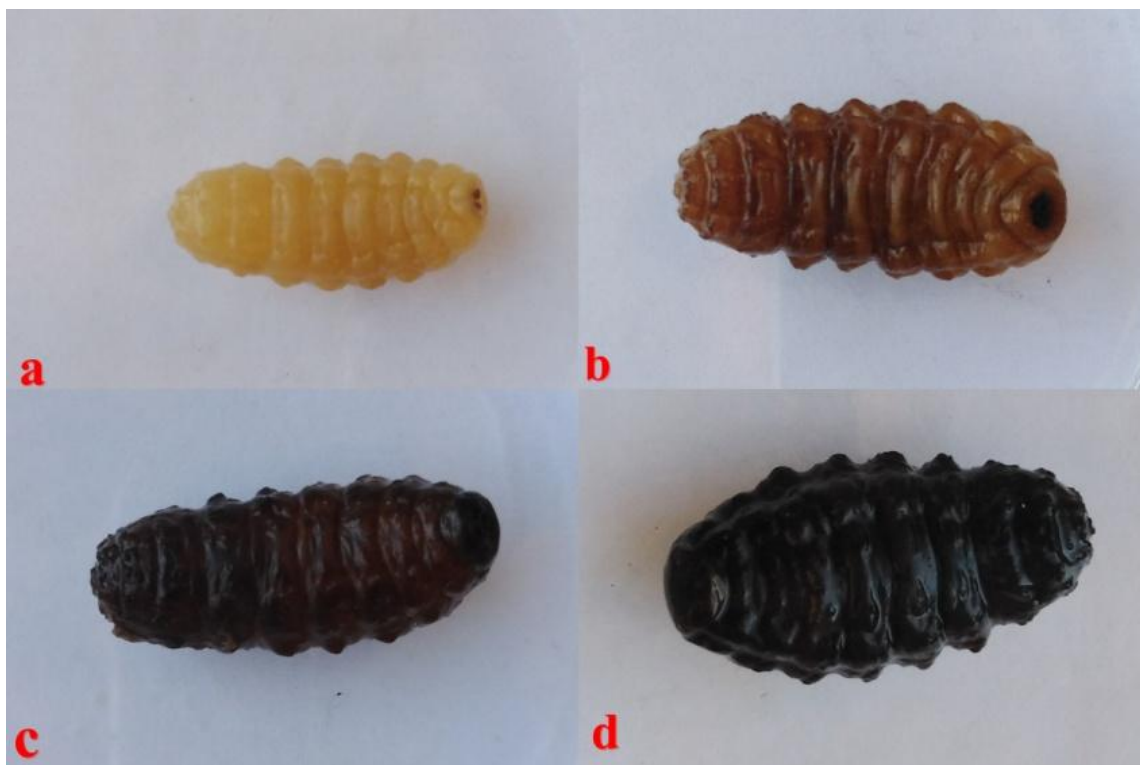
За морфолошку идентификацију врсте прикупљено је 44 ларве (Слика 2а). Измерено је 42 ларве, због механичког оштећења две ларве током мануелне екстракције. Просечна дужина ларви износила је 2,477 цм (стандардна грешка= $\pm 0,041$ цм; мин-мах= 1,957-3,109 цм) а просечна ширина 1,064 цм (стандардна грешка= $\pm 0,0304$ цм; мин-мах= 0,839-1,863 цм).

Морфолошки су идентификоване 43 ларве јер је једна ларва имала потпуно уништене структуре задње стигмалне плоче због механичког оштећења током екстракције. На основу морфолошких карактеристика задње стигмалне плоче и присуства бодљи на сегментима, једна ларва је идентификована као врста *Hypoderma lineatum* (Слика 3с), а 42 ларве као врста *Hypoderma bovis* (Слика 3д).

Забележена је различита боја прикупљених ларви хиподерме, од беличасто-жуте до црне (Слика 4) што може да сугерише на различити стадијум зрелости ларви.



Слика 3. Идентификација ларви на основу морфолошких карактеристика
а. прикупљене ларве; б. Сегменти са бодљама; в. *Hypoderma lineatum*;
д. *Hypoderma bovis*.



Слика 4. Различита боја ларви *Hypoderma spp*, дорзална страна:
а. Светло жута; б. Светло браон;
в. Браон; д. Црна

Профилактичка примена макроцикличних лактона против хиподермозе говеда у селу Јарковац је показала одличне резултате.

Ивермектин је постигао 100% ефекат у профилакси хиподермозе јуница у обе испитиване групе. Ниједна животиња из третиране групе није имала хиподермалне грудве дуж леђа, за разлику од контролне групе код којих је налаз хиподермозе био позитиван.

Исти резултати (100% ефекат) су постигнути применом еприномектина у виду раствора за поливање (pour on) код крава у лактацији и након примене микро дозе и пуне дозе лека. Као и код претходног антипаразитета, хиподермалне грудве су пронађене дуж леђа само код нетретираних крава.

Током огледа редовно се пратило здравствено стање јединки. Није било здравствених проблема везаних за нежељене ефекте антипаразитета нити било какве реакције на лек или начин узорковања ларви.

6.0. ДИСКУСИЈА

Налаз хиподермозе говеда и висока преваленца у селу Јарковац, у средњебанатском региону, представљају потврду да је ова ектопаразитоза говеда веома раширена у овом делу Војводине. Недавно су Бечкеи и сарадници [34] навели да су у Војводини први пут установили говеђег штркља врсте *Hypoderma bovis* код млечне краве и то у селу Стари Жедник на северу Бачке. У овом случају аутори наводе да је крава, која је купљена на југу Србије, у Лесковцу, где је хиподермоза уобичајена [3], већ била заражена хиподермом пре доласка у ново стадо у Војводини, што је, по њима, значајан ризик за даље ширење хиподермозе говеда у покрајини.

Ипак, у литератури је установљено да извештаји о налазу хиподермозе говеда у Војводини постоје још од педесетих година прошлог века. Наиме, Буљевић и Рендић [35] су приликом прегледа меса једне заклане двогодишње јунице слабе кондиције, својине задруге „Брзава“ из села Јарковац, срез Панчево, пронашли присуство већег броја ларви *H. bovis* у кичменом каналу. Ларве су биле зеленкасто беле боје, дужине око 11 мм и ширине 2 мм, цилиндричног облика, док им је по телу било јасно видљиво по 10 чланчића. Ларве су пронађене у самом масном епидуралном ткиву, између *dure mater* и периоста дуж целог кичменог канала, сем сакралног дела. Избројано је 35 ларви за које је установљено да се ради о другом развојном стадијуму. Хиподермоза је крајем педесетих забележена и у Бачкој, у селу Сивац. Рајић је, извештавајући о раду ветеринарске станице у Сивцу у периоду од 1958-1960. године, пријавио да је од скоро 15.000 интервенција за три посматране године забележено три случаја хиподермозе говеда [36]. Да хиподермоза дуго перзистира у Јарковцу потврдили су током истраживања и локални сточари.

Према подацима Шибалића и Цветковића [3], налаз хиподермозе говеда у свим осталим деловима Србије је чест, посебно код говеда која су на испашаи током лета. Највише оболелих забележено је у планинским пределима због

екстензивног начина држања стоке. Процент заражених говеда у појединим областима креће се од 10-100%. Од заразе су поштеђене само животиње које се држе у шталама. Шибалић и Цветковић [3] су утврдили годишњу стопу заразе говеда у Србији од 35%.

Преваленца од 90.7 % код говеда на испашаи у селу Јарковац указује на то да би ова паразитска болест могла бити распрострањена у целом средњембанатском региону, па и шире, због повољних климатских услова потребних за развој зрелих ларви до адулта током сезоне [1,37] и услова држања говеда, где су стада највећим делом године на испашаи. Потребно је испитати раширеност хиподермозе у Војводини, узимајући у обзир високу преваленцу у Јарковцу и сличне услове и климу у околним местима.

У многим другим земљама стопа инфестације била је до 100% у различитим стадима. Утврђено је да је преваленца хиподермозе у време искорењивања у Великој Британији била 40% у популацији од 10 милиона говеда [29]. У Италији је преваленца била до 85%, док је у другим земљама 63% у Турској, 23% у Белгији, 40% у популацији од 40 милиона говеда у Француској, 37,4% код говеда у Грчкој, 52,3% у Шпанији, 20-30% у Швајцарској, 16% од 7,6 милиона говеда у Пољској, 32-34% у Румунији и 31,1% у Албанији [29,38,39].

Хиподермоза је потенцијална зооноза. И *Hypoderma bovis* и *Hypoderma lineatum* могу изазвати обољења код људи и распрострањене су у различитим областима Северне Америке, Европе и Азије [40]. Случај унутрашње офталмомијазе код људи, узрокован врстом *Hypoderma tarandi* забележен је у раду Lagace-Wiens и сар. у Канади [40]. Врста *Hypoderma sinense*, која паразитира код говеда и јакова у Кини, такође може бити одговорна за случајеве инфестације међу људском популацијом [41]. У Србији је описан случај хиподермозе код седмогодишњег детета из Ковиљаче [42], што указује на потенцијалну опасност по здравље људи у местима где је хиподермоза присутна у великом проценту [42]. До инфестације долази током летњих месеци, што објашњава зашто су деца која живе стално на селу, или млади становници града на одмору ризична група. Већина пријављених случајева јавља се код деце старосне доби 2 године и код деце до 13 година, а ретки случајеви пријављени су и код одраслих особа. Однос полова иде у прилог дечацима, због односа 3 заражена дечака на 1 девојчицу, што може да се објасни чињеницом да су дечаци смелији и лакше прилазе стоци [43].

Резултати истраживања показали су да је ефикасност ивермектина и еприномектина у профилакси била 100%; код јединки које су биле подвргнуте третману нису се појавиле хиподермлане грудве. Добра ефикасност ивермектина против ларвених стадијума *H. bovis* и *H. lineatum* потврђена је и у раду Отранта и сарадника [26]. Представљени резултати показују да ивермектин у формулацији продуженог дејства има 100% ефикасност и тиме је један од лека за избор када је у питању профилакса [26]. Иако се ивермектин показао као добар лек у избору када је реч о профилакси, у овом истраживању је због каренце за млеко и месо апликован само код јуница, као би се избегли економски губици. Профилакса хиподермозе еприномектином примењеним као раствор за поливање (pour on), у микро и пуној дози у истраживању које смо спровели дала је такође добре резултате, са 100% ефикасношћу. Еприномектин је једини макроциклични лактон регистрован за употребу код крава у лактацији и нема каренцу за млеко [32]. Резултати овог истраживања су у складу са налазима истраживања које су спровели Рехбајн и сарадници [44] где је третман еприномектином био 100% ефикасан у свим фазама развоја ларви. Еприномектин се стога може користити као „профилактички“ третман за инфестацију *Hypoderma spp.*, односно када нема спољашњих доказ о њиховом присуству и пре оштећења меса и коже, и као „терапијски“ третман, на пример, када су хиподермалне грудве већ присутне [44]. Сличне резултате приказали су у раду Холсте и сарадници [45] који су користили 0,5% еприномектин поур-он третман са 0,5 мг еприномектина/кг телесне тежине говеда. Постоје и други макроциклични лактони који су нашли своју примену у контроли хиподермозе говеда. У раду Отранто и сарадника [46] описан је пилот програм контроле хиподермозе говеда применом моксидектина, што је допринело значајном смањењу стопе заразе у области испитивања. Ињекциона апликација моксидектина, као и примена поливањем у дозама које препоручује произвођач показали су висок ниво ефикасности у профилакси инфестације хиподермом, од 100% и 99,9%, тим редом [46]. Употреба моксидектина против инфестације говеђег штркља је веома безбедна, смрт ларви прати споро ослобађање антигена, који, за разлику од других једињења, не изазива нежељене реакције [1]. Једина лоша страна моксидектина у третману микродозом је та што је постигнута мала ефикасаност (65,7%), за разлику од ивермектина у микроدوزи где је ефикасност 100% [27,44]. Из групе макроцикличних лактона добар ефекат у профилакси хиподермозе говеда даје и дорамектин. Резултати јасно показују да је

дорамектин 100% ефикасан у лечењу говеда природно заражених *Hypoderma bovis* ларве у свим фазама развоја. Штавише, одсуство било какве нежељене реакције у било којој од ових студија, упркос високом нивоу инфестације, потврђује безбедност дорамектина у третману хиподермозе говеда [47].

Иако је профилакса хиподермозе применом макроцикличних лактона веома успешна, ове антипаразитике широког спектра треба веома пажљиво употребљавати. Озбиљан недостатак непажљиве и честе употребе антипаразитета у профилакси паразитских обољења говеда је широко распрострањена резистенције на антихелминтике код гастроинтестиналних нематода, као што је недавно доказано у Европи [48].

Органофосфати такође могу да се користе у профилакси хиподермозе. Историјски гледано, третмани против штркљева (посебно органофосфорни инсектициди) су били повезани са различитим нежељеним реакцијама након третмана. Нежељене реакције настају због токсичности једињења, узроковано активношћу антихолинестеразе у случају органофосфорних инсектицида, и изненадне смрти ларви која изазива ослобађање антигена и токсина у ткива инфестираних говеда. Органофосфорна једињења трихлорфон и фентион имају ефикасност против ларви говеђег штркља првог развојног стадијума од 90-100% и 80-99% у јесењим третманима. Ефикасност је била нижа у току пролећног третмана када су ларве биле у другом и трећем стадију [47].

Главни економски утицај хиподермозе односи се на штете нанете директно говедима у погледу оштећења и ожиљака на кожи и накнадно на индустрију коже, на смањење перформанси говеда (смањена тежина и производња млека), и до ослабљеног имуног одговора домаћина [39,49-51]. Квалитет коже опада за 7-40%, а економски губици у погледу количине дневног приноса млека крећу се од 0,3-2 литра, а месечне количине меса до 30 кг [2,3]. Према подацима Републичког завода за статистику, у средњебанатском региону има скоро 39.000 говеда, са више од 12.500 на испаши [52]. Узимајући у обзир потенцијалне губитке услед хиподермозе, када се на паши налази велики број говеда то може да нанесе економске штете земљама у развоју као што је Србија.

Висока преваленца и економски губици у великом броју земаља довели су до развоја програма ерадикације и контролу хиподермозе говеда што је довело до елиминације болести у западној Европи [53]. Француска је једна од европских земаља у којој је уведен програм за искорењивање хиподермозе, а да би њен

ефекат био задовољавајућ неопходно је да такви програми обухватају већа епизоотиолошка подручја [38]. Италија је представила програм за искорењавање хиподермозе говеда са следећим смерницама: тачна дефиниција епидемиологије и ширења *Hypoderma bovis* и *Hypoderma lineatum*; давање антипаразитног лека целокупној популацији говеда укључујући и грла која су тек уведена у запат; стално праћење резултата серолошки, користећи и крв [1] и узорке млека [15] и поновни третман серопозитивних животиња ако су забележени нови случајеви заразе говеђим штркљом у посматраној области [26]. Када је реч о примени атипаразитета у профилакси и терапији, морају да се примене различите врсте третмана који су прилагођени биологији и преваленци паразита. Познато је да употреба антипаразитета у погрешно доба године може да доведе до озбиљних нежељених ефеката [53].

У нашој земљи је покушај организоване борбе против хиподермозе говеда у периоду шездесетих година наилазио на одређене потшелоће и било је неизвесно да ли ће до ње доћи [54]. Према Вујићу и осталима, још тада је речено да постоје изгледи да ће тај подухват бити препуштен иницијативи самих власника [55]. Основне мере искорењивања захтевају утврђивање интензитета болести, подизање свести локалног становништва о негативном утицају хиподермозе на сточни фонд, спровођење терапије и профилаксе антипаразитским лековима целе популације говеда у окружењу, контролу откупљених говеда са других подручја, и редовно праћење интензитета инфестације [2]. Налаз хиподермозе говеда у селу Јарковац у високом проценту је највероватније последица незаинтересованости локалних одгајивача да ставе ову значајну ектопаразитозу говеда под контролу.

7.0. ЗАКЉУЧАК

На основу резултата који су добијени приликом израде овог дипломског рада изведени су следећи закључци:

- 1.Преваленца хиподермозе говеда у селу Јарковац у Средњебанатском региону АП Војводине износи 90,7%. Инфестација је утврђена код животиња старости до 5 година.
- 2.Од 43 идентификоване ларве на основу морфолошких карактеристика, једна ларва је идентификована као врста *Hypoderma lineatum*, а 42 ларве као врста *Hypoderma bovis*.
- 3.Профилактичка примена макроцикличних лактона, ивермектина и еприномектина, постигла је 100% ефикасност у превенирању хиподермозе код крава и јуница.
- 4.Ради превенције хиподермозе код музних крава се препоручује примена еприномектина, потпуно ефикасног у пуној или микро дози, због одсуства каренце за млеко што има додатну корист за произвођаче.
- 5.Висока преваленца хиподермозе говеда у селу Јарковац указује да постоје потенцијални економски губици у производњи млека, меса и квалитету коже којих произвођачи нису ни свесни.
- 6.Сарадња и комуникација између ветеринара и произвођача неопходна је како би се раширила свест о значају хиподермозе говеда и њеног утицаја на здравље, добробит и продуктивност животиња.
- 7.Потребно је организовати и спровести детаљнија истраживања о преваленци хиподермозе код пашних говеда на нивоу АП Војводине и Републике Србије, како би се ажурирали подаци за ову паразитску болест говеда и препоручиле адекватне мере контроле.

7.0. ЛИТЕРАТУРА

1. Boulard C., Sol J., Pithan K., O'brien D., Webster K., Sampimon O.C. (1998): Improvements in the control methods for Warble Fly in livestock. European cooperation in the field of scientific and technical research. Cost 811, 63p.
2. Ahmed H., Afzal M. S., Ozyalin O., Khan M. R., Simsek S. (2017): Occurrence of hypodermosis in Pakistan, Iran and Turkey: comparative risk factor analysis and future perspectives. *The Journal of Infection in the Developing Countries*. 11(2):207-211.
3. Šibalić S., Cvetković Lj. (1996): *Parazitske Bolesti*, Beograd, 352p.
4. Deplazes P., Eckert J., Mathis A., G.von Samson Himmelstjerna, Zahner H. (2016): *Parasitology in Veterinary Medicine*. 495-497p.
5. <https://quizlet.com/182257911/advs-3000-lab-1-common-parasites-of-cattle-flash-cards/>
6. Dărăbuș G., Tomoiogă V., D., Florea T., Imre M., Oprescu I., Morariu S., Mederle N., Stelian Ilie M. (2023): Epidemiological Surveillance of Hypodermosis in Cattle from Romania. <https://doi.org/10.3390/pathogens12091077>
7. Cozma V., Suteu E. (1995): Epidemiology and Aetiology of Bovine Hypodermosis in Northwestern Romania. In *Improvements in the Control Methods for Warble-Fly in Cattle and Goats*; Tarry, D.W., Pithan, K., Webster, K., Eds.; Commission of the European Communities: Brussels, Belgium; pp. 65–68.
8. Oprescu I., Dărăbuș G., Tântă M. (2005): Evoluția hipodermozei bovine în județul Maramureș în perioada 2000–2003. *Sci. Parasitol.* 1–2, 132–135.
9. Gorcea F.C., Calescu N., Gherman C.M., Mihalca A.D., Cozma V. (2011): Diagnostic values of clinical, pathological and serologic findings in cattle hypodermosis in Pestisani, Gorj County, Romania. *Sci. Parasitol.* 12, 173–176.
10. Puccini V., Giangaspero A., Fasanella A. (1991): Incidence of bovine hypodermosis in Apulia region (Italy). In *Improvements in the Control Methods for Warble-Fly in Cattle and Goats*; Hernandez, S., Gasca, A., Martinez, J., Pithan, K., Eds.; Commission of the European Communities: Brussels, Belgium, pp. 9–20.

11. Frangipane di Regalbano A., Capelli G., Otranto D. (2003): Pietrobelli, M. Assessment of cattle grub (*Hypoderma* spp.) prevalence in northeastern Italy: An immunoepidemiological survey on bulk milk samples using ELISA. *Vet. Parasitol.* 111, 343–350.
12. Abdul-Hak J.(1973): Seasonal occurrence of *Hypoderma* spp. (Diptera: Oestridae) warble flies on cattle in Baghdad area. *Iraq Bull. Endemic. Dis.* 14, 73–81.
13. Papadopoulos E.(2004): Hypodermosis in Greece. *Chin. J. Vet. Parasitol.* 12, 20–23.
14. Yin H., Miling H., Gailing H., Haung S., Zheijie L., Jiaxutn L., Guiquan G.(2010): Hypodermosis in China. In Proceedings of the INCO Conference, Athens, Greece.
15. Otranto D., Zalla P., Testini G., Zanaj S.(2005): Cattle grub infestation by *Hypoderm* *asp.* in Albania and risks for European countries. *Vet. Parasitol.* 128, 157–162.
16. Cozma V., Suteu E.(1995): Epidemiology and Aetiology of Bovine Hypodermosis in Northwestern Romania. In *Improvements in the Control Methods for Warble-Fly in Cattle and Goats*; Tarry, D.W., Pithan, K., Webster, K., Eds.; Commission of the European Communities: Brussels, Belgium; pp. 65–68.
17. Oprescu I., Dărăbuș G., Tântă M.(2005): Evoluția hipodermozei bovine în județul Maramureș în perioada 2000–2003. *Sci. Parasitol.* 1–2, 132–135.
18. Cencek T., Ziomko I.(2001); Development of the ELISA kit for the detection of *Hypoderma bovis* antibodies in cattle. II. Setting the best terms for collecting blood samples for the laboratory diagnostic of hypodermomyiasis in different regions of Poland. *Wiad Parazytol.* 47, 505–510.
19. Beesley W.N.(1974): Economics and progress of warble fly eradication in Britain. *Vet. Med. Rev.* 4, 334–347.
20. Benakhla A., Lonneux J.F., Mekroud A., Losson B., Boulard C.(1990): Hypodermose bovine dans le Nord-Est algérien: Prévalence et intensité d’infestation [Bovine hypodermosis in north-eastern Algeria: Prevalence and intensity of infestation]. *Vet. Res.* 30, 539–545.
21. Colebrook E., Wall R.(2004): Ectoparasites of livestock in Europe and the Mediterranean region; *Veterinary Parasitology* 120, 251–274, Review
22. Philip J. Scholl (1993): *Biology and Control of Cattle Grubs*, Publications from USDA-ARS / UNL Faculty . Paper 1052.
23. Hassan M., Khan N.M., Abubakar M., Waheed H.M., Iqbal Z., Hussain M. (2010). Bovine hypodermosis - a global aspect. *Trop Anim Health Prod.* 42, 1615-1625. <http://dx.doi.org/10.1007/s11250-010-9634-y> PMID:20607401
24. Gec M. (1948): Suzbijanje ugrka. *Novi Težak, Časopis za poljoprivredu i šumarstvo*, br. 7, 18-19.

25. Nenadić M. B., Janićijević A.(1965): Rezultati uništenja putujućih larvi ugrka perkutanom utrljavanjem 2% rastvora Neguvona. Veterinarski Glasnik 2, 113-116.
26. Otranto D., Johnson G., Syvrud K., Stephen Yoon James S. Hunter and Steffen Rehbein (2016):Treatment and control of bovine hypodermosis with ivermectin long-acting injection (IVOMEC® GOLD); Otranto et al. Parasites & Vectors 9:551;:DOI 10.1186/s13071-016-1823-8
27. Chantal B. (2002):Durably controlling bovine hypodermosis Vet. Res. 33 455–464
28. Jezdimirović M. (2010): Veterinarska farmakologija; Departman za veterinarsku medicinu; Poljoprivredni fakultet, Novi Sad.
29. Murtaz-Ul H., Muhamed K.N., Muhamed A., Muhamed W.H., Zafa I., Manzor H. (2010) : Bovine hypodermosis- a global aspect., Trop Anim Health Prod., 42:1615-1625.
30. Reiczigel J., Marozzi M., Fàbiàn I., Rózsa L.(2019): Biostatistics of parasitologists-a primer to Quantitative Parasitology. Trends in Parasitology 35 (4):277-281
31. Zumpt F. (1965): Myiasis in man and animals in the old world, Butterworths, London, UK, 218-221p.
32. Rambozzi L., Rimella R., Curcio A., Sala L., Rossi L.(2006): Hypodermaspp. in dairy cattle. Veterinary Parasitology 135, 89–9
33. Sotiraki S., Stefanakis A., Hall M.J.R., Farkas R., Graf J.F.(2005): Wohlfahrtiosis in sheep and the role of dicyclanil in its prevention. Veterinary Parasitology 131, 107–117
34. Becskei Z., Ilić T., Pavličević N., Kiskaroly F., Petrović T., Dimitrijević S. (2016): Hypodermosis in northern Serbia (Vojvodina), Macedonian Veterinary Review., 39(1): i-v.
35. Buljević S., Rendić, Đ. (1956): Jedan zanimljiv nalaz larvi Hypoderme bovis u kičmenom kanalu goveda. Veterinarski Glasnik 7: 531-532.
36. Rajić I. (1960): Pregleda rada veterinarske stanice u Sivcu utoku 1958, 1959, 1960. godine. Veterinarski Glasnik 17(5):451-455.
37. Pfadt R.E., Lloyd J.E., Sharafi G. (1975): Pupal Development of Cattle Grubs at Constant and Alternating Temperatures. Journal of Economic Entomology. 68: 3
38. O'Brein D.J. (1998): Warble Fly Prevalence In Europe 1997 After COST 811. In: Boulard, C., Sol, J., Pithan, D., O'brien, D.J., Webster, K., Sampimon, O.C.(Eds.), Improvements In The Control Methods For Warble Fy In Livestock (Pp. 20-23). European Commission. Brussels
39. Anderson, J. R. (2006). Oestrid myiasis of humans. In The oestrid flies: biology, host-parasite relationships, impact and management (pp. 201-209). Wallingford UK: CABI Publishing.

40. Lagace-Wiens, P.R.S., Dookeran, R., Skinner, S., Leitch, R., Collwel, D.D., Galloway, D.T. (2008). Human ophthalmomyiasis interna caused by *Hypoderma tarandi*, Northern Canada. *Emerg Infect Dis.* 14, 64-66.
41. Hassan M., Khan N.M., Abubakar M., Waheed H.M., Iqbal Z., Hussain M. (2010). Bovine hypodermosis - a global aspect. *Trop Anim Health Prod.* 42, 1615-1625. <http://dx.doi.org/10.1007/s11250-010-9634-y>
42. Derraik J.G., Hetah B., A.C.G., Redemaker M. (2010). Human myiasis in New Zealand: imported and indiginously-acquired cases; the species of concern and clinical aspects. *NZ Med J.* 123, 1322.
43. Tasovac B., Simić Č., Đukić D., Plećaš Z. (1961): *Hypodermosa Bovis-Myiasis kod deteta*. *Srpski arhiv za celokupno lekarsko društvo*, (1) 43-46.
44. Bruel, H., Guiguen, C., Chevrier, S., De Geilh, B., Le Gall, E. (1995). *Hypodermose humaine*. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 25(10), 965-969.
45. Rehbein S., Holsteb J.E., Smith L.L., Lloyd J.L. (2013): The efficacy of eprinomectin extended-release injection against *Hypoderma* spp. (Diptera: Oestridae) in cattle, *Veterinary Parasitology* 192, 353– 358.
46. Holste J.E., Smith L.L., Hair J.A., Lancaster J.L., Lloyd J.E., Langholff W.K., Barrick R.A., Eagleson J.S. (1997). Eprinomect a novel avermectin for control of lice in all classes of cattle. *Parasitol. Vet.* 73, 153–161
47. Otranto D., Riccardo P. Lia, Agostini A., Traversa D., Milillo P., Capelli G. (2005): Efficacy of moxidectin injectable and pour-on formulations in a pilot control program against bovine hypodermosis in Southern Italy. *Preventive Veterinary Medicine* (69) 153–159
48. Hendrickx L., Anderson A., Boulard C., Smith D.G., Weatherley A.J. (1993): Efficacy of doramectin against warble fly larvae (*Hypoderma bovis*) M.O.. *Veterinary Parasitology*, 49, 75-84.
49. Rose Vineer H.; Morgan E.R., Hertzberg H., Bartley D.J., Bosco A., Charlier J., Chartier C., Claerebout E., de Waal T., Hendrickx G., et al.(2020): Increasing importance of anthelmintic resistance in European livestock: Creation and meta-analysis of an open database. *Parasite*, 27, 69.
50. Klein K.K, Jetter F.P. (1987): Economic benefits from the Alberta warble control program, *Can. J. Agric. Econ.* 35, 289-303.
51. Nicolas-Gaulard I, Moire N., Boulard C.(1995): Effect of the parasite enzyme hypodermin A on bovine lymphocyte proliferation and interleukin-2 production via the prostaglandin pathway *Immunology* 84, 160-165.
52. Statistical Office of the Republic of Serbia (RZS) (2016): The number of livestock in the Republic of Serbia-1st of December 2015. *Statistics of Agriculture* 46(32)

53. Boulard C., Argente ´ M., Argente ´ G., Languille J., Paget L., Petit E. (2008): A successful, sustainable and low cost control-programme for bovine hypodermosis in France. *Veterinary Parasitology* 158, 1–10.
54. Ahmed B., Losson B., Lonneux J., F., Boulard C., Benouareth Dj.(1998): Comparative efecacy of diferent insecticides in the treatment of cattle hypodermosis in north-eastern Algeria. *Veterinary Research, BioMed Central*, 29 (1), pp.21-29.
55. Vujić B., Grus I., Babić P., Petrović K. (1966): Najvažnije parazitoze brdsko-planinskih reona Srbije i njihovo suzbijanje. *Vetrinarski glasnik* br. 12, 945-946.