

## AVERMECTİN'LERLE YAPILAN YENİ DENEYLER VE ALINAN SONUÇLAR

**New trials made with avermectins and their results.**

**Şevki Z. Coşkun\***

Yeni bir antiparaziter ilaç olan Avermectinler 1978 yılında Tokyo'da topraktan izole edilen ve *Streptomyces avermitilis* adı verilen mikroorganizmanın miselyum'larının fermentasyonu ile elde edilmiş bileşiklerdir.

Avermectin'ler geniş spektrumlu antiparaziter ilaçlardır. Çok küçük dozlarda ve tek doz halinde verildiklerinde evcil hayvanların değişik nematod ve ektoparazitlerine karşı sistemik etkiye sahip ilk ve tek *endectocide* ilaç grubudurlar.

Antiparaziter etkisi üzerindeki denemeler *Nematospiroides dubius*'la enfekte fareler üzerinde yapılmıştır. Bu ilk denemelerde dahi antelmintik dozun 8 katı fazla ilaç kullanılmasına rağmen toksik bir etki gözlenmemiştir.

### **Kimyasal yapısı ve bileşikleri**

Avermectinler macro-cyclic lakton halkası taşıyan disakkaritlerdir. Sonradan yapılan saflaştırma çalışmaları ile Avermectinlerin A<sub>1a</sub>, A<sub>2a</sub>, B<sub>1a</sub>, B<sub>2a</sub> adı verilen 4 adet büyük ve A<sub>1b</sub>, A<sub>2b</sub>, B<sub>1b</sub>, B<sub>2b</sub>, adı verilen 4 adet küçük olmak üzere toplam 8 bileşiği içerdiği anlaşılmıştır.

Kimyasal yapıdaki küçük farklılıklara rağmen bu bileşiklerin antiparaziter etkileri oldukça farklıdır. Şeker bağlarından birisinin çıkarılması halinde ise antiparaziter etki oldukça azalır.

Avermectinler yapı olarak makrolid antibiotiklere büyük benzerlik göstermelerine rağmen antibakteriyel ya da antifungal etkiye sahip değildirler.

\* Araş. Gör. A.Ü. Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı. Ankara, Türkiye.

## **Avermectin içeren başlıca preparatlar ve bunların etkin bileşikleri**

Yapılan araştırmalarda en iyi sistemik etkinin Ivermectin'den alındığı görülmüştür. Canomid, Ivomec, Equalan, Limbix ve M.K 933 isimleriyle piyasaya sürülen Ivermectin en az % 80 oranında 22-23 Dihydroavermectin B<sub>1a</sub> bileşimini ve % 20 den fazla olmayacak şekilde de B<sub>1b</sub> bileşimini içermektedir. M.K. 932 isimli preparat ise B<sub>1a</sub>' yı % 95, B<sub>1b</sub>'yi ise % 5 oranlarında taşımaktadır.

### **Etki mekanizmaları**

Avermectin'ler nematod ve artropoda'ları felç ederek etkilerini göstermektedirler.

Bunlar, nematod'larda merkezi sinir sistemini teşkil eden ventral sinir kordonundan eksitator motor nöyronlara inhibitör sinyalleri ileten Gama Aminobutirik Asit'in (GABA) salgılanmasını artırarak sinapları GABA'nın etkisinde bırakırlar. Böylece postsinaptik uçtaki Cl<sup>-</sup> kanalları açılır, negatif yüklü Cl<sup>-</sup> iyonları membran içine girerken pozitif yüklü Na<sup>+</sup> iyonları membran dışına çıkar. Motor nöyronlar lehine oluşan bu negatif elektrik potansiyeli ve postsinaptik uçlardaki reseptörlerin bağlanmış olması nedeni ile inhibitör ve eksitator internöyronlardan gelen sinyaller, alıcı hücre tarafından algılanamaz ve böylece parazitlerin hareket etme yetenekleri geri dönüşü olmayacak şekilde durur. Oluşan bu felç ,parazitleri ölüme sürükler ya da organizmadan atılmalarına neden olur. (7, 14).

Artropod'larda ise etki yeri iki sinir hücresi arası değilde sinir hücreleriyle kas hücrelerinin karşı karşıya geldikleri birleşme noktalarıdır. İlâç aynı mekanizma ile Artropoda'ları da paralize eder.

Bu değişik etki mekanizmaları nedeniyle Avermectin'lere karşı çapraz bir direnç gelişeceği tahmin edilmemektedir.

Trematod ve cestod'lar nöyrotansmitter madde olarak GABA kullanmadıklarından ilâç bu parazitlere karşı etkisizdir.

### **Avermectin'lerin toksik etkileri**

Sığırlara 8 mg./kg. dozda uygulanan Ivermectin'in 4 hayvandan 3'ünü öldürdüğü bildirilmektedir. Oysa 6 mg./kg. dozda 30 kez kullanıldığında bile bir toksikozis veya klinik belirti görülmemiştir.

Köpeklerde ise A<sub>2a</sub> bileşiminin toksik dozu 2.5 mg./kg. B<sub>2a</sub> bileşimininki ise 5 mg./kg. olarak saptanmıştır.

Sığırlara iki kez 0.4 mg./kg. dozda uygulanan Ivermectin'in gelişmekte olan sığır embriyosuna veya fötüs'una karşı hiç bir kötü etki göstermediği, fötusta hiç bir doğum anomalisi meydana gelmediği bildirilmektedir.

Ivermectin subkutan olarak tedavi dozlarında (0.2-0.5 mg./kg.) kullanıldığında bazı sığırlarda geçici huzursuzluklar olduğu bildirilmektedir. Ağız yoluyla kullanılan Ivermectin ise bazı koyunlarda hafif bir öksürüğe sebep olabilmektedir.

Tedavi dozlarında kullanılan Ivermectin'in konakçı kaslarındaki sinir iletimi üzerine etkisi yoktur. Fakat fare beyni üzerinde yapılan invitro deneylerde beyindeki synaptosomes'lerden GABA salınımını artırdığı bildirilmektedir. Ivermectin'lerin bu etkilerine karşı Tyosemikarbazid ve diğer Hidrazid türevleri antidot olarak kullanılması düşünülmekte ise de bu ilaçlar spazmlara neden olduklarından tavsiye edilmemektedirler. Buna ek olarak tedavide kullanılan ilaçların konakçı beynine ulaşması ihtimali de çok azdır. Bununla beraber Ivermectin'ler geniş bir emniyet sınırına sahiptirler.

Subkutan olarak Ivermectin verilen sığırların etlerinde 21 gün sonra yapılan muayenede az miktarda ilaç bulunmuştur. Bu nedenle insan tüketimi için kullanılacak sığırların kesimden önceki 28 gün içerisinde bu ilaçla tedavi edilmemeleri önerilmektedir.

Ağız yoluyla tedavi edilen koyunlarda ise bu süre 14 gündür. Bu ilaçla sağıtılan sığır ve koyunlardan elde edilen süt, insan tüketimi için kullanılacaksa laktasyon boyunca veya buzağılama ya da kuzulamadan önceki 28 gün içinde ilaç kullanılmaması gerektiği bildirilmektedir.

### **Gevişen hayvanların parazitleri üzerine etkisi**

DeneySEL olarak enfekte edilmiş sığırlarda subkutan olarak 0.05 -0.1-0.2 mg./kg. verilen Ivermectin'in *Haemonchus placei*'lere, inhibe veya gelişme halindeki 4. dönem ve olgun *Ostertagia ostertagi*'lere, *Trichostrongylus axei*'ye % 99, *Cooperia oncophora* ve *Cooperia punctata*'ya % 98, *Oesophagostomum radiatum* ve *Dictyocaulus viviparus*'a ise % 100 oranlarında etkili olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada *Trichostrongylus colubriformis*'e karşı etki 0.2 mg./kg. dozda dahi % 90 düzeyinde olmuştur. Yine sığırların gastro-intestinal ve pulmonar nematodlarının 4. gelişme dönemlerine karşı uygulanan Ivermectin'in 0.05 mg./kg. dozda *T. colubriformis*'e % 66, *C. oncophora*'ya % 89.8 *C. punctata*'

ya % 88.6 oranlarında; 0.2 mg./kg. dozda ise tüm bu parazitlerin 4. dönem larvalarına karşı % 95 in üzerinde etkili olduğu bildirilmektedir (5).

Sığırlara 0.2 mg./kg. dozda subkutan olarak uygulanan Ivermectin'in *Cooperia pectinata*, *Cooperia mcmasteri*, *Nematodirus helvetianus* ve *Nematodirus spathiger*'in 4. dönem larva ve olgunlarına karşı da % 95 in üzerinde etkili olduğu bildirilmektedir. Bununla beraber araştırmacılar *Nematodirus helvetianus* ve *Cooperia punctata*'ya karşı etkide bazı değişiklikler meydana geldiğini belirtmektedirler (4, 5, 14).

Aktif madde olarak B<sub>1a</sub>'yı % 95, B<sub>1b</sub>'yi % 5 oranlarında içeren MK 932, sığırların gastro-intestinal nematodlarına karşı ağız ve subkutan denendiğinde, ağız yoluyla yapılan tedavide 0.05 mg./kg. dozda % 73.5, 0.1 mg./kg. da % 97.3 ve 0.2 mg./kg. dozda % 99.7 oranlarında; subkutan olarak yapılan sağıtımda ise sırasıyla % 74.56, % 95.3 ve % 98.8 oranlarında etki elde edildiği bildirilmektedir.

Ivermectin 2 ayrı sulandırıcı içinde ağız yoluyla koyunlara denendiğinde; her iki şekilde de *Ostertagia circumcincta*, *Trichostrongylus axei*, *T. vitrinus*, *Nematodirus filicollis* ve *Chabertia ovina*'ya karşı % 99 dan fazla, *Haemonchus contortus* ve *Trichuris ovis*'e karşı ise % 94-98 oranlarında etkili olduğu saptanmıştır (2).

Yapılan başka bir denemede ise 0.2 mg./kg. dozda ağız yoluyla kullanılan Ivermectin'in koyunlardaki *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta*, *Trichostrongylus axei*, *Nematodirus battus* ve diğer *Nematodirus* türleri, *T. colubriformis*, *Cooperia* türleri, *Strongyloides papillosus*, *Oesophagostomum columbianum* ve *Chabertia ovina*'nın olgun ve gelişmemiş 4. dönem larvalarına karşı % 96-99 oranlarında etkili olduğu anlaşılmıştır.

Benzimidazol'lere dirençli *Haemonchus contortus* ve *T. colubriformis*le deneysel olarak enfekte edilen koyunlara ağız yoluyla 0.025-0.05-0.1 mg./kg. dozlarında verilen Avermectin B<sub>1a</sub>'nın her üç dozda da *Haemonchus contortus*'un inhiye 4. dönem larvalarına % 96, olgunlarına ise % 96-99 oranlarında, *T. colubriformis*'e ise 0.05-0.1 mg./kg. dozlarda % 99 etkili olduğu bildirilmektedir (14).

Avermectin bileşiklerinin antiparaziter etkileri farklıdır. Koyunlar üzerinde yapılan bir denemede en iyi etki B<sub>1</sub> bileşiğinden elde edilmiştir. A<sub>1</sub> ve A<sub>2</sub> bileşikleri *Ostertagia circumcincta*'nın inhiye 4. dönem larvalarına *T. axei*'ye, *T. colubriformis*'e, *Oesophagostomum columbi-*

*anuma* ve *Cooperia oncophora*'ya düşük düzeylerde etkili olmuş, B<sub>2</sub> bileşiği ise *Heamonchus contortus*'u etkilememiştir (10).

*Sarcoptes bovis*'le enfekte sığırlar üzerinde 0.1-0.2-0.4 mg./kg. dozlarda subkutan olarak denenilen Ivermectin'in 0.1 mg./kg. dozda tedaviden sonraki 7. günde parazit sayısında azalma meydana getirdiği, 0.2-0.4 mg./kg. dozlarında ise 7. günden sonra parazitleri tamamen elimine ettiği bildirilmektedir (3).

*Psoroptes ovis*'le enfekte sığırlara 0.2-0.4 mg./kg. dozda deri altı uygulanan Ivermectin'in tedaviden sonraki 20. günden itibaren parazitleri tamamen öldürdüğü; buzağılarda ise 0.05 mg./kg. lik dozun kas içi uygulanmasından aynı sonucun alındığı anlaşılmıştır (7).

Ivermectin'in 0.2 mg./kg. lik dozunun subkutan olarak kullanılmasıyla *Hypoderma bovis*'in L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub> ve *Hypoderma lineatum*'un L<sub>1</sub> dönemlerine karşı % 100; *Hypoderma lineatum*'un L<sub>2</sub> ve L<sub>3</sub> dönemlerine karşı ise % 92 oranında etki elde edilmiştir. Ayrıca organik fosforlu insektisitlerle sağıtılan *Hypoderma* enfeksiyonlu sığırlarda görülen anafilaktik tipte bir reaksiyonun oluşmadığı da gözlenmiştir.

Sığırlara ve koyunlara 0.2 mg./kg. dozda subkutan olarak kullanılan Ivermectin'in Piroplazma ve Babesia'ları nakleden *Boophilus* ve bazı *Dermacentor* türleri gibi tek konutlu keneleri, *Haematophinus eurysternus*, *Linognathus vituli*, *Solenopotes capillatus* gibi sığırların kan emen bitlerini çok yüksek oranlarda elimine ettiği bildirilmektedir (10).

Ivermectin'in koyunlarda *Oestrus ovis*'in tüm larval dönemlerine karşı oldukça etkili olduğunda anlaşılmıştır (7).

Sığır uyuzuna karşı yapılan koruma deneyleri sonunda 0.2 mg./kg. dozda kas içi uygulanan Ivermectin'in sığırları uyuza karşı 21 gün süreyle koruduğu görülmüştür (21).

İlacı *invivo* ve *invitro* olarak koyunlardaki *Lucilia cuprina* larvaları üzerine deneyen araştırmacılar oldukça iyi etki elde ettiklerini belirtmektedirler (15).

#### **At parazitleri üzerine etkisi:**

Ivermectin (0.5 mg./ml. konsantrasyonunda) atlara 0.2 mg./kg. dozda ağız yoluyla verildiğinde *Gastrophilus intestinalis*, *G. nasalis*'in 2. ve 3. gömlek değiştirme safhalarına olgun ve gelişmemiş *Oxyuris equi*'lere, *Strongylus vulgaris*, *Strongylus edentatus*, *Strongylus equinus*'a,

*Habronema* türlerinin olgun ve larvalarına karşı % 100 etkili olduğu bildirilmektedir. Küçük strongyluslara ise etki % 96-99 arasındadır. *Parascaris equorum*'a karşı ise 0.05 mg./kg. dozda dahi % 100 etkili olmuştur (20).

Ivermectin atlara 0.2-0.3 mg./kg. dozda kas içi uygulandığında *G. intestinalis*, *G. nasalis* larvalarına, *Strongylus vulgaris*, *S. edentatus*, *S. equinus*'un olgunlarına, *Habronema muscae*, *Habronema microstoma*, 4. dönem *Habronema* larvaları, *Drachia megastoma* ve bunların deri formları olan ve yurdumuzda sık görülen yaz yaralarına karşı % 100 etki elde edildiği bildirilmektedir. *Trichostrongylus axei*'ye karşı etki % 98-100, *Parascaris equorum*'a karşı ise % 96-100 oranlarında olmuştur (11, 12, 16, 26).

*Oxyuris equi*'nin olgunlarına karşı kas içi ilaç tatbikatında etki yüzdeleri çeşitli araştırmacıların çalışmalarında farklılıklar göstermektedir. Bir araştırmada % 66.7-100 oranlarında, bir başka araştırmada ise % 100 oranında etki bildirilmektedir. Bu nematod larvalarına karşı ise etki % 95-100 arasında değişmektedir (11, 16, 26).

Ivermectin'in olgun *Onchocerca cervicalis* ve *Onchocerca reticulata*'ya karşı etkisiz olduğu, fakat mikrofilerlerini ortadan kaldırdığı, bu filarisidal etkinin de mikrofilarial dermatitis sendromu gösteren atların tedavisinde kullanılabileceği anlaşılmıştır (12).

Atlara 0.5 mg./kg. dozda kullanılan ilacın karın boşluğunda yaşayan *Seteria equina*'ları % 88 oranında etkilediği bildirilmektedir (10).

Atlara kas içi olarak 0.2 mg./kg. dozda verilen Ivermectin'in *Strongylus vulgaris*'in arteria mesenterica cranialis'deki 4. dönem larvalarına karşı % 98.9 oranında etkili olduğu bildirilmektedir (24).

Bu sonuç, ilacın atların kızıl kurt sancısının tedavisinde kullanılabileceğini göstermektedir.

### **Domuz parazitleri üzerine etkisi:**

Ağız yoluyla 0.3mg./kg. dozda kullanılan Ivermectin *Metastrongylus apri*, *Metastrongylus salmi*, *Metastrongylus pudendotectus*, *Metastrongylus confusus*, *Ascaris suum*, *Trichuris suis* ve *Sarcoptes scabiei* enfeksiyonlarını % 100 etkimektedir (19, 29).

Yine bu dozun kas içi uygulanmasıyla *Haematopinus suis* bit türünü % 99 oranında elimine ettiği bildirilmektedir (3).

Aynı dozun domuz kaslarındaki *Trichinella spiralis* larvalarına etkilediği, ancak kist etrafında sellüler bir infiltrasyon oluşturduğu,

oysa farelere deri altı uygulanan 3 mg./kg. lık dozun ankiste larvaları % 98.6 oranında etkidiği anlaşılmıştır (23).

### **Etcil hayvan parazitleri üzerine etkisi:**

Köpeklerde 0.1-0.2 mg./kg. dozlarında ağız yoluyla kullanılan Ivermectin'in *Toxocara canis*, *Toxascaris leonina* ve *Ancylostoma caninum* enfeksiyonlarını yüksek oranlarda etkidiği bildirilmektedir (7).

*Ancylostoma caninum*'a karşı 0.005 mg./kg. dozdaki B<sub>1a</sub> bileşiminin etkisinin % 98 (Bu bileşik *Ancylostoma braziliense*'ye de etkimektedir). 0.003 mg./kg. dozdaki B<sub>2a</sub> bileşiğinin etkisinin ise % 100 oranında olduğu saptanmıştır (6).

Subkutan olarak uygulanan Ivermectin'in *Ancylostoma caninum*'un olgun ve intestinal larva dönemlerine karşı 0.05 mg./kg. dozda % 99, *Trichuris vulpise* karşı 0.1 mg./kg. dozda yine % 99, 0.2 mg./kg. dozda *Toxocara canis*'in larval dönemlerine karşı % 97, olgularına ise % 91 oranlarında, *Toxascaris leonina*'ya karşı ise 0.4 mg./kg. dozda dahi % 53.8 oranında etkidiği bildirilmektedir (1).

Benzer dozların yine deri altı uygulamasında bu gastrointestinal parazitlerin prepatent dönemlerine karşı da yüksek oranlarda bir tesir elde edilmiştir (28).

Köpek yavrularını prenatal *Toxocara canis* ve memeyle geçen *Ancylostoma caninum* enfeksiyonlarından korumak için zamanında kullanılacak Ivermectin, ümit verici bir nitelik taşımaktadır.

*Drofilaria immitis*'in olgunlarını hiç bir Avermectin bileşiği toksik dozlarda dahi etkilememiş, ancak subkutan dokudaki larvalarına karşı 0.2 mg./kg. dozda 5 müteakip gün, yada 1 mg./kg. lık toplam doz tek defada ağızdan verildiğinde % 100 etkili bulunmuştur (8).

Avermectin'ler *Drofilaria immitis*'in mikrofilerlerine karşı da tam etkilidirler. 0.1 mg./kg. dozda ağız yoluyla verilen Avermectin B<sub>1a</sub>, 6 hafta süre ile, 1 mg./kg. dozda verilen B<sub>2a</sub> bileşimi ise, 11 hafta süreyle mikrofilaremi'yi tamamen ortadan kaldırmıştır (8).

Sonuç olarak 6 haftalık aralıklarla yapılacak tedavilerle köpeklerin bu parazite karşı etkili bir şekilde korunabilecekleri görülmektedir.

Köpeklere 0.2 mg./kg. dozda kas içi olarak uygulanan Ivermectin, *Sarcoptes scabiei* enfeksiyonlarını tedavinin 7. gününden itibaren, *Otodectes cynotis*'i ise 14. gününden itibaren tamamen ortadan kaldırmıştır. 0.4 mg./kg. olarak uygulanan doz ise her iki paraziti de 7. günde tamamen ortadan kaldırmaktadır.

**Kümes hayvanları parazitleri üzerine etkisi:**

Avermectin B<sub>1a</sub>'nın 0.05 mg./kg. lık dozunun *Capillaria obsignata*'yı, 0.1 mg./kg. lık dozunun gelişmemiş ve olgun *Ascaridia galli*'leri tamamen ortadan kaldırdığı fakat *Heterakis gallinarum*'a etkimeği bildirilmektedir (7).

**Summary**

The avermectins are macrocyclic lactones produced by fermentation of the soil microorganism *Streptomyces avermitilis*. Ivermectin is a mixture of some avermectin components (contains at least 80 % 22.23 dihydroavermectin B<sub>1a</sub> and no more than 20 % 22.23 dihydroavermectin B<sub>1b</sub>). They show activity against a broad range of nematodes and arthropod parasites of domestic animals. The avermectins have shown no activity against trematodes or cestodes.

**Literatür**

- 1- **Anderson, L.D. and Roberson, E.L.** (1982): *Activity of ivermectin against canine intestinal helminths*. Am. J. Vet. Res., 43, 1681-1683.
- 2- **Armour, J. and Bairden, K.** (1982): *Anthelmintic efficiency of ivermectin against naturally occurring gastrointestinal nematodes of sheep*. Vet. Res., 111, 80-81.
- 3- **Barth, D. and Brokken, E.S.** (1980): *The activity of 22, 23-dihydroavermectin B<sub>1</sub> against the pig louse, Haematopinus suis*. Vet. Rec., 106, 388.
- 4- **Benz, G.W. and Ernest, J.V.** (1981): *Anthelmintic efficacy of 22, 23-dihydroavermectin B<sub>1</sub> against gastrointestinal nematodes of calves*. Am. J. Vet. Res., 42, 1409-1441.
- 5- **Benz, G. W. and Ernest, J.V.** (1981): *Anthelmintic efficacy of ivermectin against immature gastrointestinal pulmonary nematodes of calves*. Am. J. Vet. Res. 42, 2097-2098.
- 6- **Blair, L.S. and Campbell, W.C.** (1978): *Efficacy of avermectins against Ancylostoma caninum in dogs*. J. Helminthol. 52, 305-307.
- 7- **Bowen, J.M.** (1981): *The Avermectin complex. A new horizon in anthelmintic therapy*. Gen. Prac. February, 165-166.
- 8- **Campbell, W.C. and Blair, L.S.** (1978): *Efficacy of Avermectins against Dirofilaria immitis in dogs*. J. Helminthol. 52, 308-310.
- 9- **Campbell, W.C., Blair, L.S. and Lotti, J.J.** (1979): *Efficacy of avermectins against Trichinella spiralis in mice*. J. Helminthol. 53, 254-256.
- 10- **Campbell, W.C.** (1981): *An introduction to the avermectins*. N.Z. vet. J. 29, 174-178.
- 11- **Craing, T.M. and Kunde, J.M.** (1981): *Controlled evaluation of ivermectin in sheldand ponies*. Am. J. Vet. Res. 42, 1422-1424.
- 12- **DiPietro, J.A., Todd, K.S., Lock, T.F., Mc Pherron, T.A.** (1982): *Anthelmintic efficacy of ivermectin given intramuscularly in horses*. Am. J. Vet. Res. 43, 145-148.



- 13- **Hasslinger, M.A. und Barth, D** (1982): *Untersuchungen zur Wirksamkeit von ivermectin gegen Endoparasiten des Pferdes*. Dtsch. tierärztl. Wschr. 89, 62-65.
- 14- **Hotson, I. K.** (1982): *The Avermectins: A new family of antiparasitic agents*. J.I. S. Afr. Vet. Ass. 53, 87-90.
- 15- **James, P.S., Picton, J. and Riek, R.F.** (1980): *Insecticidal activity of avermectins*. Vet. Rec. 106, 59.
- 16- **Klei, T.R. and Torbert, B.J.** (1980): *Efficacy of ivermectin (22, 23 dihydroavermectin B<sub>1</sub>) against gastrointestinal parasites in ponies*. Am. J. Vet. Res. 41 1747-1750.
- 17- **Klei, T.R., Torbert, B.J. and Ochoa, R.** (1980): *Efficacy of ivermectin (22, 23 dihydroavermectin B<sub>1</sub>) against adult Setaria equina and microfilariae of Onchocerca cervicalis in ponies*. J. Parasitol. 66, 859-861.
- 18- **Leaning, W.H.D., Roncalli, R.A., Hotson, I.K. and Sutherland, I.H.** (1979): *Evaluation of avermectin B<sub>1</sub> against nematodes of sheep and cattle*. XXI. Wld. Vet. Congr., Moscow. Summ. pp. 14.
- 19- **Lee, R.P. Dooge, D.J.D. and Preston, J.M.** (1980): *Efficacy of ivermectin against Sarcoptes scabiei in pigs*. Vet. Rec. 107, 503-505.
- 20- **Lyons, E.T. Drudge, J.H. and Tolliver, S.C.** (1980): *Antiparasitic activity of ivermectin in critical tests in equids*. Am. J. Vet. Res. 41, 2069-2072.
- 21- **Meleney, W.P., Fred, C.W. Frank, S.G.** (1982): *Residual protection against cattle scabies afforded by ivermectin*. Am. J. Vet. Res. 43, 1767-1769.
- 22- **Ostlind, D.A., Cifelli, S. and Lang, R.** (1979): *Insecticidal activity of the antiparasitic avermectins*. Vet. Rec. 105, 168.
- 23- **Rapie, D., Dzakula, N. and Dubrauka Matic -Piantanida** (1982): *Anthelmintic activity of Ivermectin against Trichinella spiralis larvae in rats and dynamics of elisa titers in treated animals* Veterinarski Arhiv 52 (4), 131-139.
- 24- **Slocombe, J.O.D., McCraw, B. M., Pennock, P.W. and Vasey, J.** (1982): *Effectiveness of ivermectin against later 4 th-stage Strongylus vulgaris in ponies*. Am. J. Vet. Res. 43, 1525-1529.
- 25- **Wilkins, C.A., Conroy, J.A., O'shanny, W.J. and Malatesta, P.F.** (1980): *Treatment of Psoroptic mange with avermectins*. Am. J. Vet. Res. 41, 2112-2113.
- 26- **Yazwinski, T.A., Hamm, D., Williams, M., Greenway, T., and Tilley, W.** (1982): *Effectiveness of ivermectin in the treatment of equine Parascaris equorum and Oxyuris equi infections*. Am. J. Vet. Res. 43, 1095.
- 27- **Yazwinski, T.A., Williams, M., Greenway, T. and Tilley, W.** (1981): *Anthelmintic activities of ivermectin against gastrointestinal nematodes of cattle*. Am. J. Vet. Res. 42, 481-482.
- 28- **Yazwinski, T.A., Tilley, Wand Greenway, T.** (1982): *Efficacy of ivermectin in the treatment of artificially induced canine, mixed, gastrointestinal helminthiasis*. Pet. prac. February, 225.
- 29- **Zukovic, M., Dzakula, N. and Rapic, D.** (1982): *Efficacy of Ivermectin (MK 933) against Metastrongylus spp., Ascaris suum and Trichuris suis in pigs*. Veterinarski Arhiv 52 (1), 31-35.