

EVCİL RUMİNANLARDA BENZİMİDAZOL KARBAMAT ANTELMENTİKLER

Sezai Kaya*

Benzimidazole carbamate anthelmintics in domestic ruminants

Summary: *In this article, benzimidazole carbamate anthelmintics consisting of albendazole, ciclo bendazole, fenbendazole, flubendazole, mebendazole, oxfendazole, oxibendazole, parbendazole and triclabendazole were described for their efficacy, pharmacology and toxicology in domestic ruminants.*

These benzimidazoles have been developed to modify the structure of thiabendazole. The most features of the drugs is that they are much more slowly metabolized and eliminated than thiabendazole. This has been performed by blocking the 5-position of benzen ring. In addition to this, the replacement of a thiazole ring by methyl carbamate radical have a very significant effect on the elimination rate of the drugs.

These drugs that have a slower rate of elimination have both greater anthelmintic potency at lower dose amounts and a broader spectrum than thiabendazole. Because of their low solubility, very limited amounts of the administered dose of the drugs have been absorbed from digestive tract. Peak plasma levels can usually achive in 2 to 4 hours. Plasma level is rare greater than 1 per cent of the given dose. They have a very wide margin of safety that is usually greater than 10-fold and give rise no significant undesirable side effects. Because of their relatively low solubility and slowly excretion, the drug residues would be found for a long time in the animal tissues. For this reason, they must carefully be used in animals, particularly lactating and beef animals. Furthermore, it has beed determined that some of the drugs have had a teratogenic effect during the early stages of pregnancy. Many investigator have recommended that pregnant animals should not be treated with albendazole and parbendazole during the first month of pregnancy.

* Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi, Farmakoloji-Toksikoloji Bilim Dalı. Ankara.

Even though some differences are present among the individual compounds, efficacy of benzimidazoles varies from 85 per cent to 100 per cent against roundworms, tapeworms such as Moniezia spp. and Flukes such as Fasciola spp. in the domestic ruminants.

Because of their very wide margin of safety, their easy method of administration and their broad-spectrum, futurely, benzimidazole carbamates would be the most used drugs in removing the helminth parasites of all animals.

Özet: *Bu derlemede, Albendazol, Siklobendazol, Fenbendazol, Flubendazol, Mebendazol Oksfendazol, Oksibendazol, Parbendazol Triklabendazol gibi benzimidazol karbamat antelmentiklerin evcil ruminantlardaki antelmentik etkinlikleri, farmakolojileri ve toksikolojileri incelendi.*

Tiyabendazole göre metabolize ve elimine edilme hızları son derece yavaş olan benzimidazol karbamatlar ondan türetilmişlerdir. Gerek etki spektumları ve gerekse küçük doz düzeylerinde antelmentik güçleri bakımından tiyabendazolden üstündürler. Sindirim kanalından sınırlı şekilde emilen benzimidazoller, verildikten sonra genellikle 2-4 saatte maksimal kan yoğunluğuna ulaşırlar ve plazmada bulunan ilaç miktarı verilenin sadece % 1'i kadardır. Çok geniş bir güvenlik marjları vardır. En önemli sakıncaları uygulanan hayvanların yenilebilir dokularında ve sütlerinde kalıntılarına rastlanması ve çiftleşmeyi izleyen ilk bir ay esnasında verildiklerinde bazılarının teratojenik etkili olmasıdır.

Benzimidazol karbamat türevi antelmentikler evcil ruminantlardaki önemli tüm yuvarlak ve yassı hemintlerin gerek olgun gerekse çeşitli gelişme devreerindeki larvalarına karşı % 85-100 düzeyinde etkinlik gösterirler. Tedavi indekslerinin geniş, verilmelerinin kolay ve geniş spektrumlu olmaları dolayısıyla, benzimidazol karbamatlar yakın gelecekte evcil hayvanlarda en fazla kullanılan antelmentikler olacaktır.

Giriş

Evcil hayvanlarda verim ve ekonomik değer kaybına neden olan etkenlerin en önemlileri helmintlerdir. Hayvanlardaki parazitizm o kadar yaygındır ki, parazitlerin yol açtıkları zarar çoğunlukla gözden kaçmaktadır. Yapılan tarama çalışmaları (3), hayvanlarda iç

parazitizm insidensinin arttığına ve hayvanların genellikle, çok sayıdaki parazit türüyle infeste olduklarına işaret etmektedir.

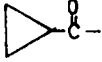
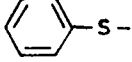
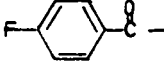
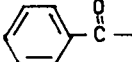
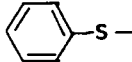
Farmakolojide helmintlere karşı kullanılan ilaçlar, şeritlere, kelebeklere ve yuvarlak solucanlara etkiyen ilaçlar olarak sınıflandırılırlar. Çünkü çoğu ilaç dar spektrumludur ve genellikle bir sınıftaki parazitlere karşı daha fazla etkinlik gösterirler. Ancak, son 10-12 yıldır çok geniş spektrumlu antelmentikler veteriner hekimliğe sokulmuşlardır. Bu ilaçlardan, özellikle, benzimidazol türevleri önemli ilgi toplamıştır. 1981 yılı ortalarına kadar bu antelmentikler hakkında 1267 çalışmanın yapıldığının belirtilmesi (38) bunların önemlerini göstermeye yeterlidir.

Türkiye'de, benzimidazol karbamat türevi antelmentiklerden bazılarının (Albendazol: Valbazen-S ve Valbazen-K; Fenbendazol: Panacur) spesiyaliteleri halen veteriner hekimlikte kullanılmaktadır. Ancak, pratisyen veteriner hekimin elinde, ilacın prospektüsünde belirtilenler dışında başvurabileceği bir bilgi kaynağı yoktur. Bu nedenle, çok geniş spektrumlu antelmentikler olarak tanınan benzimidazol karbamatların farmakolojileri, toksikolojileri ve kullanılmaları hakkında topluca bilgi sunmak, bu konudaki boşluğu dolduracaktır.

Benzimidazol Karbamatların Özellikleri:

Kimyasal Özellikleri: Benzimidazol karbamat türevi antelmentikler, tiyabendazol molekülündeki tiyazol halka yerine metil karbamat ve benzen halkanın 5-pozisyonuna başka bir kimyasal grubun sokulmasıyla elde edilmişlerdir (Şekil 1). Bu yapısal değişiklikler sonucu elde edilen benzimidazol karbamatların vücuttaki metabolize ve elimine edilme hızları önemli ölçüde yavaşlamış ve tiyabendazola göre çok daha düşük doz düzeylerinde etkinlik kazanmışlardır (3).

Fiziksel Özellikleri: Albendazol soluk yeşil renkte, suda hemen hiç çözünmeyen, organik solventlerde çok az çözünebilen bir tozdur. Fenbendazol, Parbendazol ve Kambendazol beyaz, kristalize tozurlar. Bunlardan Fenbendazol dimetil sulfaoksit'te çok iyi çözünür. Mebendazol, su ve alkolde çözünmeyen, formik asitte iyi ve dimetil sulfoksit'te % 2.4 oranında çözünebilen, beyaz-yeşilimsi amorf bir tozdur. Siklobendazol su ve organik solventlerde çözünmez. Flubendazol alkol, su ve inorganik asitlerde çözünmez; formik asitte % 34.05 oranında çözünür. Oksibendazol suda çözünmez, organik solventlerde çok az çözünür (3,34,38).

İsmi	R
Albendazol	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-}$
Ciclobendazol	
Fenbendazol	
Flubendazol	
Mebendazol	
Oxfendazol	
Oxibendazol	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$
Parbendazol	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$

Şekil 1. Benzimidazol karbamatların kimyasal yapıları.

Farmakolojileri: Çözünürlüklerinin son derece az olması nedeniyle, benzimidazol karbamatlar ağızdan verildikten sonra sindirim kanalından sınırlı şekilde emilirler. Grup olarak, genellikle, verildikten 2-4 saat sonra maksimal kan yoğunluğuna ulaşırlar. Ancak, bu süre albendazol, fenbendazol ve oxfendazol için 15-48 saat arasında değişir. Plazmadaki yarılanma süreleri de bileşik çeşidine göre 4-120 saat arasındadır (3,38).

Metabolizmalarında olduğu gibi, çözünürlüklerinin az olması dolayısıyla, benzimidazol karbamatların vücuttan atılmaları da son derece yavaştır. Koyunlarda, verilen albendazolun % 51'i 120 saatte, buzağılarda % 80'i 72 saatte idrarla çıkarılmaktadır. Köpeklerde, ciclobendazol'un % 80'i gaitayla ve % 10'u idrarla ilk 48 saat içinde;

Ratlarda flubendazolun % 89'u gaitayla ve % 7'si de idrarla 4 günde atılmaktadır. Hayvanlarda, mebendazolun çoğu değişmemiş halde gaitayla ve % 5-10 kadarı da idrarla çıkarılır (3,38). Kısaca belirtildiği gibi, benzimidazol kabamatların vücuttan atılma durumlarının farklı olması, bunların vücutta alıkonma sürelerinin belirlenmesini güçleştirmektedir. Bu nedenle, vücutta kalma sürelerinin belirlenmesinde, her benzimidazol türevi ayrı ayrı dikkate alınmalıdır. Buzağlarda kas yada yağ dokusundaki albendazol kalıntıları 5 günde 0.1 ppm'e inerken, böbrek ve karaciğer de 30 gün süreyle 0.3 ve 0.4 ppm düzeyinde kalmaktadır. Sığır ve koyun karaciğerinde, verildikten 14 gün sonra bile 0.1 ve 0.2 ppm'e kadar fenbendazol bulunmaktadır. Koyunlarda, kas, yağ, deri, böbrek, karaciğer, kalp, safra ve plazmadaki parbendazol kalıntılarının 0.1 ppm altına inmesi 16 gün almaktadır (38).

Farmakolojik özelliklerinin bir sonucu olarak, insan sağlığına olabilecek olumsuz etkilerinden kaçınmak amacıyla, benzimidazol karbamat antelmentiklerin kullanılması esnasında dikkat edilmesi gerekli önemli hususlar vardır. Şöyleki, fenbendazol ve oxfendazol verilen hayvanlar 14 gün; albendazol verilen koyunlar 10 gün ve sığırlar 14 gün; parbendazol verilen koyunlar 21 gün; oxibendazol verilen koyunlar 7 gün geçmeden kasaplık olarak değerlendirilmemelidir. Fenbendazol uygulanan hayvanların sütü 3 gün, parbendazol verilenlerinki 6 gün geçmeden insan besini olarak kullanılmamalıdır. Oxfendazol verilen hayvanların sütü insan besini olarak tüketilmemeli ve süt hayvanlarında albendazol kullanılmamalıdır (3,38).

Parazitlerdeki etki şekilleri: Benzimidazol antelmentikler helmintlerdeki enerji oluşumu mekanizmasını bozarlar. Bu etki iki şekilde ortaya çıkar. 1- Fenbendazol, flubendazol ve mebendazol parazitlerde sindirim kanalından glukozun emilmesini ve özellikle glikojenin glukozla dönüşümünü etkilerler. Parazitler için primer enerji kaynağı olan glukozun emilmesi bloke edildiğinde, endojen enerji depoları tükendikten sonra parazit, glikojen açlığından ölür. Benzimidazol karbamatların uzun etki süreli olmaları da glikojen açlığı ihtimalini artırır (38). 2-Benzimidazol karbamatların etki düzeneklerine ilişkin diğer bir görüş de şudur: Bu antelmentikler mitokondrilerde fumaratın süksinata indirgenmesini katalize eden fumarat redüktazı inhibe ederler; böylece mitokondrial fonksiyon bozularak enerji oluşumu engellenir (3,38). Özetle, benzimidazol parazitlerde glukoz emilmesini inhibe ederler, glikojenin kullanılmasını artırır,

ATP düzeyini azaltırlar ve hegzokinaz, fumarat redüktaz, fosfoenol pruvat karboksikinaz ve fosfofruktokinaz aktivitesini inhibe ederler (21).

Veteriner Hekimlikte benzimidazol karbamatlar: Thiabendazol, ile benzimidazol karbamatlar, tetramizol ve levamizol evcil hayvanlardaki önemli helmintlere karşı kullanılan en etkili ve en geniş spektrumlu antelmentik ilaçlar olarak bilinirler. Burada, sadece sığır, koyun ve keçilerde benzimidazol karbamat antelmentiklerin kullanılmasına değinilecektir. Ancak, söz konusu maddeler tek tırnaklılar (6,7,8,32,39), köpek ve kediler (34), kemirici hayvanlar ile yabani ve hayvanat bahçesi hayvanlarında (38) ve domuzlarda da (5) geniş ölçüde kullanılmaktadırlar.

1. Sığır

Albendazol (ABD): Mide-barsak nematodlarını, akciğer kurtlarını, şeritleri ve bir ölçüde kelebekleri de kapsayan çok geniş etki spektrumlu bir ilaçtır. ABD 2.5–10 mg/kg'lık tek dozda, *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Strongyloides*, *Cooperia*, *Bunostomum*, *Capillaria*, *Oesophagostomum*, *Chabertia* ve *Nematodirus* cinslerindeki helmintlere % 94–100 etkilidir. On mg/kg dozda *Trichuris*'e etkisi % 85 düzeyindedir (14,30,40). Kelebek hastalığının tedavisinde de başarıyla kullanılmaktadır. Ağızdan 10 yada 15 mg/kg dozda verildiğinde, karaciğerin kelebek yükünü sırası ile % 92 ve 95 oranında azaltmaktadır (28). Ancak, doğal olarak *Fasciola hepatica* ile infekte olan sığırlarda etkinliğinin daha düşük olduğu belirtilmiştir (38). *Dictyocaulus* cinsindeki nematodlara, 5 mg/kg dozda % 84–100; 10 mg/kg miktarda *moniezia* cinsindeki şeritlere % 100 etkilidir (30,34).

Parbendazol (PBD): Mide-barsak nematodlarına son derece etkili bir maddedir. Ağızdan 30 mg/kg dozda verildiğinde, *Trichostrongylus*, *Cooperia*, *Bunostomum*, *Capillaria*, *Oesophagostomum*, *Chabertia* ve *Strongyloides* cinslerindeki ergin parazitlere % 97.4–100 etkilidir (2,12,24). Sayılan bu helmintlerin ergin olmayanlarına ve *Nematodirus* türlerine % 85–95, *Trichuris*'lere % 65–85 düzeyinde etkilidir (3). *Fasciola hepatica*, *moniezia* ve akciğer kurtlarına etkinliği kaydedilmiştir (19).

Fenbendazol (FBD): İç parazitlere karşı FBD'nin etkinliği, genelde, diğer benzimidazoller gibidir; yani, akciğer ve mide-barsak kurtlarına yüksek, *Trichuris* ve *Strongyloides* cinslerindeki parazitlere

daha zayıf etkilidir. PBD kısmında sıralanan *Trichuris* ve *Moniezia*' lar hariç diğer parazitlerin ergin ve ergin olmayanlarına % 95-100, söz konusu iki cinsteiki parazitlere % 85-95 düzeyinde etkilidir. *F. hepatica* ve *Paramphistomum*'a etkisi yetersizdir (3,20,25,36,38).

Mebendazol (MBD): Sığırlarda MBD 15 mg/kg dozda, *Haemonchus* türlerine, *Ostertagia ostertagia*, *Trichostrongylus axei*, *Bunostomum phlebotomum*, *Strongyloides papillosus*, *Oesphagostomum radiatum* ve *Trichuris* ile *Moniezia* türlerine % 95-100 oranında etkilidir (3,38).

Oxfendazol (OFD): OFD'un etki spektrumunda mide-barsak nematodları, akciğer kurtları ve şeritler bulunur. Toood ve Mansfield (37) tarafından yapılan çalışmada, 2.5 mg/kg dozda OFD, *Haemonchus*, *Ostertagia*, *Trichostrongylus*, *Cooperia*, *Bunostomum*, *Oesphagostomum* ve *Dictyocaulus* cinslerindeki ergin parazitlere % 99-100 etkili bulunmuştur. *Trichuris* türlerine 2.5-5 mg/kg dozlarda etkisi % 92-100 arasında değişmektedir (10). Ergin *Nematodirus* ve *Capillaria* türlerine % 95-100 arasında etkilidir (38).

Oxibendazol (OBD): OBD tüm mide-barsak nematodlarına etkilidir. Şeritler ve akciğer kurtlarına karşı değer taşımaz. *Haemonchus placei*, *Cooperia* türleri, *Bunostomum*, *Strongyloides* ve *Trichuris* tür-karşı % 95-100 düzeyindedir (38). Onbeş mg/kg dozda, abomazum ve ince barsaklardaki nematod larvâlarına % 93-95 oranında etkilidir (33).

2. Koyun ve Keçi

Albendazol: ABD'un koyunlardaki etki spektrumu sığırlardakine benzer. ABD 3.8 mg/kg dozda, ergin ve ergin olmayan mide-barsak nematodlarına % 90-100 etkilidir (38). 5-10 mg/kg dozda, tüm mide-barsak nematodlarını % 100 uzaklaştırır. Aynı dozda, *Dictyocaulus flaria*'ya etkisi % 94-100 ve 10-15 mg/kg dozda, *Moniezia* türlerine % 100'dür (30,31). Knight ve Colglazier (18) 10,15 ve 20 mg/kg dozda ABD'yi ergin *F. hepatica*'ya % 95-100, *Theodorides* ve ark. (34) 10 mg/kg dozda % 99 düzeyinde etkili bulmuşlardır. ABD 15-20 mg/kg dozda, *Dicrocoelium dentriticum*'a % 98 oranında etkilidir (15,29).

Parbendazol: PBD 15-30 mg/kg dozlarda önemli tüm mide-barsak nematodlarına etkilidir (38). Akciğer kurtları ve şeritlere karşı değer taşımaz. Ergin *Nematodirus*'lara % 85-95 ve ergin *Trichuris*'lere % 60-85 arasında etkilidir (12,19,23,26).

Fenbendazol: FBD'un etkinliği, genel olarak, diğer benzimidazol gibidir. Büyük akciğer kurtlarıyla birlikte, tüm önemli mide-barsak nematodlarına etkilidir. 15 mg/kg dozda *Protostrongylid*'leri % 100 uzaklaştırır. 100 mg/kg dozda verildiğinde *F. Hepatica* ve *D. dentriticum*'a etkili olmaktadır (38). Güralp ve Tınar tarafından yapılan bir çalışmada (13), 7.5 mg/kg dozda, *F. gigantica*'ya % 92 düzeyinde etkili bulunmuştur.

Mebendazol: MBD mide-barsak nematodları, akciğer kurtları ve şeritlere oldukça etkilidir. 5-15 mg/kg dozlarda, *Cooperia*, *Bunostomum*, *Trichostrongylus*, *Oesophagostomum* cinslerindeki türlere, *Haemonchus contortus*, *Nematodirus spathiger*, *Strongyloides papillosus* ve *Dictyocaulus filaria* ile *Moniezia* ve *Avitellina* cinslerindeki türlere % 95-100; 50 mg/kg yada daha yukarı dozlarda, *Taenia hydatigena*, *Echinococcus granulosus* ve *Taenia* kistlerine % 80-100 düzeyinde etkilidir. *F. hepatica* ve *Trichuris ovis*'e etkisi % 0-100 arasındadır (35,38).

Oxfendazol: OFD 5 mg/kg dozda., *Ostertagia circumcincta*, *O. trifurcata*, *Trichostrongylus axei*, *T. colubriformis* ve *T. vitrinus*, *Nematodirus filicollis*, *N. spathiger* ve *N. battus* ile ergin olmayan *Nematodirus*'lara, *Chabertia ovina*, *Cooperia*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum* ve *Moniezia* türlerine % 95-100, *Trichuris* türlerine % 93 oranında etkilidir (1,11,38).

Oxibendazol: OBD mide-barsak nematodlarına oldukça etkilidir. Akciğer kurtları ile karaciğer distomlarına etkisi kaydedilememiştir. (38).

Flubendazol (FBDL): Koyun ve keçilerde 10 mg/kg dozda FBDL *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta*, *Trichostrongylus*, *Cooperia*, *Bunostomum* ve *Capillaria* türleri ile *Chabertia ovina* ve *Trichuris ovis*'e % 95-100 etkilidir (38).

Triclabendazol (TBD): Benzimidazol grubunun en yeni üyelerinden olan TBD 10 mg/kg dozda, koyun ve keçilerde, 1-13 haftalık *F. hepatica*'ya % 99-100 etkilidir (27,41).

Benzimidazol karbamatların toksisitesi: Evcil hayvanların benzimidazol karbamat antelmertiklere toleransı oldukça iyidir. Tedavi dozunun 1000 katına kadar koyunlara verilen FBD zehirlenme yapmamaktadır (3). Aynı hayvanlarda MBD'un terapötik indeksi 1/40'a yakın, ABD'unki 1/10'dan büyük, OBD ve OFD'unki 1/60 dola-

yındadır (38). Ratlarda ABD'un "letal doz₅₀" miktarı 2.4 g / kg olarak belirlenmiştir (30). Aynı rakamlar sığırlar için de geçerlidir. Örneğin, FBD'un minimal letal dozu 750 mg / kg'dır (bu değer tedavi dozunun 100 katına yakındır). PBD'un terapötik indeksi 1 / 40'dır (38).

Benzimidazollerden bazılarının en önemli sakıncaları, hayvanlara çiftleşme zamanında ve özellikle gebeliğin erken dönemlerinde verildiklerinde görülen teratojenik etkileridir. Bunun için, koyun ve ineklere çiftleşme anında ve gebeliğin ilk bir ayı süresince albendazol verilmemesi gerekir. Koyunlara gebeliğin 14-24 günleri arasında 60 mg / kg dozda verilen PBD embriyotoksik etki yapmaktadır (3,30,38).

Benzimidazollere paraziter rezistans: Antelmentiklere rezistans, aynı türden oluşan normal bir helmint populasyonunda, duyarlı bireylerin ekseriyetine öldürücü olan dozlara karşı toplum içindeki parazitlerin toleransının önemli ölçüde artması olarak tanımlanabilir (38). Kazanılmış ve genetik olarak aktarılabilir nitelikte olan benzimidazol antelmentiklere rezistanslık olgusu ilk kez 1964'de *Haemonchus contortus*'ta thiabendazole karşı ortaya çıkmıştır. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda (3,4,9,38.), *Haemonchus contortus* ve *Trichostrongylus colubriformis*'in ergin şekillerinde tüm benzimidazollere dirençli suşların ortaya çıktığı belirlenmiştir. Diğer yandan, yapıları ve etki şekillerinin benzerliğinden dolayı thiabendazole dirençli *H. contortus* ve *T. colubriformis* diğer benzimidazollere de dirençlidir (9). *Cambendazole* duyarlı ve dirençli ergin *H. contortus* ile yapılan denemede (22), glukoz katabolizmasının son ürünleri olan etanol, propionat, asetat ve n-propanol düzeylerinin dirençli parazitlerde azaldığı anlaşılmıştır.

Sonuç

Terapötik indekslerinin büyük, etki spektrumlarının son derece geniş, verilişlerinin kolay olması nedenleriyle, bugün çoğu ülkelerde olduğu gibi Türkiye'de de benzimidazol karbamat ilaçlar evcil hayvanlarda en fazla kullanılan antelmentikler arasındadır. Geniş spektrumlu antelmentik olarak kullanılan ve halen 30'a yakın spesiyalitesi bulunan tetramizol yada levamizol'un tedavisel kullanımı esnasında, özellikle, son yıllarda toksisitesiyle karşılaşıldığına ilişkin giderek artan sayıda saha olaylarının bildirilmesi (16,17,38) yakın bir gelecekte benzimidazol karbamatların en fazla kullanılan antelmentikler olacağına işaret etmektedir.

Literatür

- 1- Baker, N.F. and Fisk, R.A. (1977): *Anthelmintic efficacy of oxfendazole in californian lambs*. Am. J. Vet. Res., 38: 1315-1316.
- 2- Benz, G.W. (1968): *Efficacy of parbendazole in the treatment of natural gastrointestinal parasitism in cattle*. J.A.V.M.A., 153: 1185-1188.
- 3- Brander G.C., Pugh, D.M. and Bywater, R.J. (1982): *Veterinary applied pharmacology and therapeutics*. 4th ed. Bailliere Tindall. London.
- 4- Campbell, N.J. and Hall, C.A. (1979): *The anthelmintic efficacy of albendazole against Fasciola hepatica and benzimidazole resistant strains of Haemonchus contortus and Trichostrongylus colubriformis in sheep*. Res. Vet. Sci., 26: 90-93.
- 5- Campbell, B., Newcomb, K. and Guerrero, J. (1983): *Evaluation of the safety of flubendazole premiks in swine*. Am. J. Vet. Res., 44: 486-489.
- 6- Clayton, H.M. and Neave, R.M.S. (1979): *Efficacy of mebendazole against Dictyocaulus arnfieldi in the donkey*. Vet. Rec., 104: 571-572.
- 7- Colglazier, M.L. (1979): *Critical anthelmintic trials in ponies with oxfendazole and caphos and concomitant studies on the spontaneous elimination of small strongylids*. Am. J. Vet. Res., 40: 384-386.
- 8- Colglazier, M.L., Enzie, F.D. and Kates, K.C. (1977): *Critical anthelmintic trials in ponies with four benzimidazoles: mebendazole, Cambendazole, fenbendazole and albendazole*. J. Parasitol., 63: 724-727.
- 9- Colglazier, M.L., Kates K.C., and Enzie, F.D. (1975): *Cross-resistance to other anthelmintics in an experimentally produced cambendazole-resistant strain of Haemonchus contortus in lambs*. J. Parasitol., 61: 778-779.
- 10- Downey, N.E. (1976) *Evaluation of oxfendazole against natural infection of gastrointestinal nematodes and lungworms in calves*. Vet. Rec., 99: 267-270.
- 11- Downey, N.E. (1977): *Controlled trials of the anthelmintic oxfendazole in ewes and lambs naturally infected with gastro-intestinal nematodes*. Vet. Rec., 101: 260-263.
- 12- Gibson, T.E. and Parfitt, J.W. (1971): *A controlled test of methyridine, thiabendazole and parbendazole against Haemonchus contortus and Trichostrongylus colubriformis in lambs*. Br. Vet. J., 127: 201-206.
- 13- Güraip, N. and Tınar, R. (1981): *The efficacy of fenbendazole in the treatment of natural infections of Fasciola gigantica and Fasciola hepatica in sheep*. A.Ü. Vet. Fak. Derg., 28: 89-92.
- 14- Herlich, H. (1977): *Anthelmintic efficacy of albendazole in cattle: comparison of critical and controlled tests*. Am. J. Vet. Res., 38: 1247-1248.
- 15- Himonas, L.A. and Liakos, V. (1980) *Efficacy of albendazole against Dicrocoelium dentriticum in sheep*. Vet. Rec., 107: 288-289.
- 16- Hsu, W.H. (1980): *Toxicity and drug interactions of levamisole*. J.A.V.M.A., 176: 1166-1169.
- 17- Kaya, S., ve İmren, H.Y. (1984): *Adana yöresinde keçilerde tetramizolle sağıtım esnasında karşılaşılan zehirlenme olgusu*. A.Ü. Vet. Fak. Derg., 31 (1): 107-108

- 18- Knight, R.A. and Colglazier, M.L. (1977): *Albendazole as a fasciolicide in experimentally infected sheep*. Am. J. Vet. Res., 38: 807-808.
- 19- Lammler, G., Sahai, B.N. and Zahner, H. (1969): *Laboratory and field evaluation of parbendazole: a new anthelmintic for sheep*. Br. Vet. J., 125: 205-211.
- 20- Lancaster, M.B. and Hong, C. (1977): *Action of fenbendazole on arrested stage larvae of Ostertagia Ostertagia*. Vet. Rec. 101: 81-82.
- 21- Rew, R.S. (1978): *Mode of action of common anthelmintics*, J. Vet. Pharmacol. Therap., 1: 183-198.
- 22- Rew, R.S., Smith, C. and Colglazier, M.L. (1977): *Glucose metabolism of Haemonchus contortus adults: effects of oxygene and thiabendazole*. J. Parasitol., 64: 62.
- 23- Ross, D.B. (1968): *Parbendazole: effects of Haemonchus contortus, Ostertagia circumcincta, Trichostrongylus colubriformis and Nematodirus battus in experimentally-infected lambs*. Vet. Rec., 82: 731-735.
- 24- Rose, D.B. (1970): *The effects of oral parbendazole against Ostertagia Ostertagia and Cooperia punctata in experimentally infected calves*. Vet. Rec., 86: 60-61.
- 25- Sangster, N.C., Withlock, H.V., Kelly J.D. and Gunawan, M. (1979): *The effects of single and divided dose administration on the efficacy of fenbendazole against adult stages of benzimidazole resistant sheep Trichostrongylids*. Res. Vet. Sci., 26: 85-89.
- 26- Shone, D.K., Saayman, D., Erasmus, F. and Philip, J.R. (1970): *Anthelmintic efficacy of parbendazole, a new broad spectrum anthelmintic*. J.S. Afr. Vet. Med. Ass., 41: 61-67.
- 27- Smeal, M.G. and Hall, C.A. (1983): *The activity of triclabendazole against immature and adult Fasciola hepatica infection in sheep*. Aust. Vet. J., 60: 329-333.
- 28- Theodorides, J.V. and Freeman, J.F. (1980): *Efficacy of albendazole against Fasciola hepatica in cattle*. Vet. Rec., 106: 78-79.
- 29- Theodorides, V.J., Freeman, J.E. and Georgi, J.R. (1982): *Anthelmintic activity of albendazole against Dicrocoelium dendriticum in sheep*, Vet. Med. Small Anim. Clin., 77: 569-570.
- 30- Theodorides, V.J., Gyurink, R.J., Kinsbury, W.D. and Parish, R.C. (1976): *Anthelmintic activity of albendazole against liver flukes, tapeworm, lung and gastrointestinal roundworms*. Experientia, 32: 702.
- 31- Theodorides, V.J., Nawalinski, T. and Chang, J. (1976): *Efficacy of albendazole against Haemonchus contortus, Nematodirus, Dictyocaulus and Moniezia of sheep*. Am. J. Vet. Res., 37: 1515-1516.
- 32- Theodorides, V.J., Nawalinski, T., Chimes, N., Weideman, C. and Free, M.S. (1982): *Anthelmintic efficacy of albendazole in poines: comparison of methods*. Am. J. Vet. Res., 43: 892-894.
- 33- Theodorides, V.J., Nawalinski, T., Freeman, J.F. and aMurphy, J.R. 1976): *Efficacy of oxibendazole against gastrointestinal nematodes of cattle*. Am. J. Vet. Res., 37: 1207-1209.
- 34- Theodorides, V.J., Nawalinski, T., Murphy, J. and Freeman, J. (1976): *Efficacy of albendazole against gastrointestinal nematodes of cattle*. Am. J. Vet. Res., 37: 1517-1518.

- 35- **Tınar, R.** (1979): *Kuzularda yapay olarak oluşturulan kist hidatiklere bazı yeni antelmantiklerin etkileri üzerine araştırmalar.* A.Ü. Vet. Fak. Derg., 26: 145-168.
- 36- **Todd, A.C., Donald, B., Scholl, P. and Crowlay, J.W.** (1976): *Controlled evaluation of fenbendazole as a bovine anthelmintic.* Am. J. Vet. Res., 37: 439-441.
- 37- **Todd, K.S. and Mansfield, M.E.** (1979): *Evaluation of four forms of oxfendazole against nematodes of cattle.* Am. J. Vet. Res., 40: 423-424.
- 38- **Van Den Bossche, H., Rochette, F. and Höris, C.** (1982): *Mebendazole and related anthelmintics.* Advances in Pharmacology and Chemotherapy, 19: 67-128.
- 39- **Walker, D. and Knight, D.** (1972): *The anthelmintic activity of mebendazole: a field trials in horses.* Vet. Rec., 90: 58-65.
- 40- **Williams, J.C., Sheehan, D. and Fuselier, R.H.** (1977): *Effect of albendazole on gastrointestinal parasites of cattle.* Am. J. Vet. Res., 38: 2037-2038.
- 41- **Wolff, K., Eckert, J., Schneiter, G. and Lutz, H.** (1983): *Efficacy of triclabendazole against Fasciola hepatica in sheep and goats.* Vet. Parasitol., 13: 145-150.