

RUMİNANTLARDA KULLANILAN ÖNEMLİ ANTELMİNTİKLER
VE ANTELMİNTİKLERE REZİZTANS

Sezai Kaya*

Important anthelmintics used in ruminants and resistance to anthelmintics

Summary: *The purpose of this article was to discuss some important modern wide-spectrum anthelmintics used at the elimination of common helminth parasites in ruminants in relation to their efficacy, safety and toxicity or residues in animals foodstuffs.*

The number of available anthelmintic drugs has extremely increased since the introduction in the early 1960s of the first wide-spectrum anthelmintic thiabendazole and drugs such as avermectins that are effective against both endo- and ecto-parasites were introduced into the therapy recently. However, occurrence of an ideal anthelmintic has still been unknown.

The factors that are important in the choice of an anthelmintic to be used vary according to the certain circumstance. For effective control of causal worms, an anthelmintic that will be used have to be at least 90 per cent effective in the removing of the devoloping larvals stages of the common nematodes or other worms found in the host as well as the adult worms, and must be safe in normal usage for host. In addition, administration of the drug must be practical and easy, of course, cost must be inexpensive.

The drugs that are going to be discussed in this article possess some or most of the above requirements and have proven highly effective against adult and young nematodes, tapeworms and flukes in the ruminants as well as those of other animals.

Özet: *Bu makalede, sığırlarda karşılaşılan bazı önemli helmintlere karşı kullanılması önerilen bazı geniş etki spektrumlu anthelmintik ilaçları incelemek amaçlanmıştır.*

* Dr., Ankara Büyükşehir Belediye Başkanlığı Veteriner İşleri Şube Müdürlüğü, Ankara.

Bin dokuz yüz altmışlı yılların başında ilk geniş etki spektrumlu anthelmintik ilaç olan thiabendozolun sağıtıma sokulmasından sonra anthelmintiklerin sayısı oldukça artmış ve hem iç hem de dış parazitlere karşı etkinlik gösterebilen ilaçlar bulunarak sağıtıma sokulmuştur.

Hayvanlarda parazit yükünü azaltmak için kullanılacak ilacın seçiminde birçok faktör dikkate alınmaktadır; parazitlerin etkili biçimde kontrol edilebilmesi için, her şeyden önce, kullanılacak ilaç hayvanlardaki parazit yükünü en azından %90 azaltmalı, erginlere olduğu kadar gelişmekteki çeşitli larvalara da etkili olmalıdır. Ayrıca, hayvanlarda güvenle kullanılabilmesi, verilmesi kolay ve pratik olmalı, kolay temin edilmeli ve ucuz olmalıdır.

Her ne kadar yukarıdaki özelliklerin tamamını taşıyan ideal bir ilacın bulunduğu söylenemezse de, burada incelenecek ilaçların çoğu ideal bir anthelmintik özelliğine yaklaşabilmekte, genç ve ergin yuvarlak kurtlar, şeritler ve kelebeklere karşı güçlü bir etkinlik göstermektedirler.

Giriş

Hayvanlarda verim kaybına yol açan ve genellikle kronik olarak ve dolayısı ile pek farkına varılmadan seyreden en önemli hastalıklar helmintlerin sebep olduğu parazitizmdir. Yüzyılın ilk yarısında hayvanlarda helmintlere karşı kullanılan ilaçların sınırlı bir etki spektrumları ve etkinlikleri bulunmaktaydı. Hayvanlarda parazit yükünün kontrol altına alınabilmesi amacıyla başlıca bakır sulfat, çeşitli arsenik bileşikleri, nikotin ve kenopod esansı gibi hayvanlar için de toksisitesi fazla olan bileşiklere başvurulmaktaydı. İlk modern anthelmintik olan fenotiazin 1938 yılında, bundan uzun bir süre sonra 1961'de ilk geniş etki spektrumlu anthelmintik olarak tanınan Thiabendazol ve kısa bir süre sonra da, 1966 yılında, tetramizol sağıtıma sokulmuştur. Belirtilen son tarihten itibaren günümüze kadar yapılan yoğun çalışmalar sonucu ideal anthelmintikler diyebileceğimiz bir grup benzimidazol bileşik ve avermektinler sağıtıma sokularak, son yıllarda bu sahada en fazla başvuru alan ilaçlar olmuşlardır.

Anthelmintik ilaç kullanımının temel amacı konakçının parazit yükünü kabul edilebilir bir düzeye kadar azaltmaktır. Kullanılacak ilacın seçiminde göz önünde bulundurulacak faktörler duruma göre değişir: parazitin gelişme dönemi, ilacın spektrumu ve etkinliği, tera-

pötik indeksi, verilme kolaylığı ve fiatı ile kalıntı bırakıp bırakmama durumları dikkat edilmesi gereken en önemli kriterlerdir.

Bu makale kapsamında incelenecek geniş etki spektrumlu ilaçların ekseriyeti hayvanlardaki parazit yükünü % 90'nın üzerinde azaltabilmekte, birçoğu ergin ve çeşitli gelişme dönemlerindeki ve gelişmesi duraklamış larvalara karşı aynı derecede etkinlik gösterebilmekte, geniş bir tedavi indeksine sahip olan bu ilaçların toksisiteleri, bazı durumlar dışında, hemen hemen önemsiz kalmaktadır.

SİĞİR:

Sığırlarda karşılaşılan önemli helmint hastalıkları paraziter gastroenteritis, paraziter bronşitis, fassioliiazis ve monieziazis'tir. Bunları başta genç sığırlarda olmak üzere ülkemiz sığırlarında çok yaygın ve bazen ağır bir infestasyon halinde seyretmektedir. Ayrıca, bir hayvanda birden fazla parazit türü bulunabilmekte ve böylece infestasyonlar genellikle karışık olarak seyretmektedir.

Parazitik gastro-enteritis (PGE): Sığırlarda PGE'ye sebep olan başlıca nematodlar şunlardır: *Trichostrongylus colubriformis*, *T. Axei*, *Cooperia onchophora*, *Ostertagia circumcincta*, *O. marshalli*, *O. ostertagia*, *Haemonchus placei*, *Nematodirus battus*, *N. spathiger*, *Neascaris vitulorum*, *Bunostomum phlebotomum*, *Strongyloides papillosus*, *Oesophagostomum radiatum*, *Chabertia ovina*, *Trichuris ovis*, *T. discolor*, *T. globulosa*, *Capillaria bovis* ve *C. bredviceps* (14).

Başlıcaları yukarıda sayılan parazitlerin sebep olduğu PGE'in etkili bir biçimde sağtılabilmesi için kullanılacak ilaç sindirim kanalında bulunan bu önemli nematodların hem ergin hem de çeşitli gelişme dönemlerindeki larvalara karşı en azından %90 düzeyinde etkinlik göstermelidir, aksi halde sağıtımın belli aralıklarla tekrarlanması gerekir. Ayrıca, sağıtım sonbahar ve kışın uygulanırsa larvaların önemli bir kısmı gelişme dönemleri bakımından duraklama safhasında bulduklarından (ki özellikle *Ostertagia* larvaları) kullanılacak ilaç bu larvalara karşı da etkinlik göstermelidir; söz konusu etkinliği olmayan ya da zayıf olan ilaçların kullanılması halinde sağıtım yinelenmelidir (1,22).

Yukarıda sıralanan yani hem ergin ve hemde çeşitli gelişme dönemlerindeki larvalara karşı arzulanan düzeyde etkinlik gösterebilen ilaçların sayısı azdır ve başlıca dört grup altında toplanabilirler: 1. İmidazotiyazoller, 2. Benzimidazoller ve Probenzimidazoller,

3. Tetrahidroprimidirler ve 4. Avermektinler. Söz konusu gruplarda bulunan bazı ilaçların etkinlikleri ile diğer bazı temel bilgiler Tablo 1' de özetlenmiştir.

1. *İmidazotiyazoller*: Bu grupta tetramizol ve butamizol bulunur. d- ve l-izomerlerinin bir karışımı olan tetramizol 1966 yılında sağıtıma girmiştir. Daha sonra sadece l-tetramizolun (levamizol) anthelmintik etkinliği olduğu anlaşılmış ve bugün genellikle levamizol ihtiva eden spesiyaliteleri şeklinde ticarete bulunmaktadır (4,29).

Levamizol parazitlere sinir-kas kavşağında stimulasyonu takiben felce yol açarak etkir. Ayrıca, parazitlerde bazı temel enzimleri de inhibe eder (16,25).

Ağızdan, deri ve parenteral injeksiyonla verilebilen levamizol sindirim kanalındaki ve bronşlardaki ergin ve gelişmekte olan parazitlere karşı son derece etkilidir. Sadece dördüncü gelişme dönemindeki *Ostertagia* larvalarına olan etkinliği değişkenlik (%25-97) arzeder (3,4, 5,22).

Levamizol (veya tetramizol) tedavi indeksi geniş bir ilaç olarak bilinir (2,24). Ancak, at, köpek ve kedi için söz konusu indeks dardır (22). Amerika'daki Besin ve İlaç Örgütünün bir raporunda (18) anılan ilaç klinik olarak istenmiyen yan ya da toksik etkileri bakımından incelenen ilaçlar arasında bu tür etkilere en fazla yol açan ilaçlar arasında yer almıştır. Nitekim birçok ülkede bu ilaçla yapılan sağıtım esnasında anafilaktik olaylar ve ölümlerle karşılaşmıştır (2,18,20, 24,32,42). Bu reaksiyonun temel sebebi bilinmemekle beraber, ilacın otonom sinir sistemi gangliyonlarını nikotine benzer şekilde uyarmasından ileri geldiği sanılmaktadır (4,18,20).

Levamizol alındıktan sonra vücuttan hızla atılır ve doku kalıntıları önemli değildir. İlacın verilmesinden 12-24 saat sonra %0.9 kadarı başta atılma ve yıkılma organları olmak üzere dokularda bulunur. Yedi gün sonra kas, karaciğer, yağ, kan ve idrarda ilaç kalıntısı bulunmaz. Bundan dolayı, levamizol uygulanan hayvanlarda kesim öncesi yasal beketme süresi 7 gün olarak belirlenmiştir. Ayrıca, ilaç verilen hayvanların sütü de 1-2 gün süreyle kullanılmamalıdır (1,4).

2. *Benzimidazoller ve Probenzimidazoller*: Bu grubun prototipi thiabendazoldur. Thiabendazol molekülün tiyazol halkası yerine metil karbamat ve benzen halkaya 5-pozisyonda başka bir grubun sokulması

ile türetilen benzimidazol karbamatlar (albendazol, kambendazol, fenbendazol, mebendazol, oksfendazol, oksibendazol, parbendazol, flubendazol, siklobendazol ve triklabendazol) gerek etkinlik, gerekse etki spektrumları ve etki sürelerinin uzunlukları bakımından ondan üstündürler. Bunlardan özellikle albendazol, oksfendazol ve fenbendazol ağızdan alındıktan sonra katı şekilde çökeltiler halinde sindirim kanalında uzun süre kalırlar. Ayrıca, ilacın emilen kısmı da vücuttan yavaş bir biçimde atılır. Belirtilen farmakokinetik özellikleri dolayısı ile söz konusu bileşikler hem sindirim kanalında hem de plazmada uzun süre etkili yoğunluklarda kalırlar. Bu durum ise, anılan ilaçların gerek olgun gerekse gelişmekte olan veya gelişmesi duraklamış larvalar üzerinde oldukça etkin olmalarına yol açmaktadır (1,4,41).

Probenzimidazol olan febantel ve thiofonat ağızdan alındıktan sonra vücutta fenbendazol ve oksfendazole çevrilirler. Bu sebeple belirtilen iki ilaca benzer farmakolojik etkinlik gösterirler (1,5,9).

Ağızdan alındıktan sonra albendazol dışında diğer benzimidazol-ler sindirim kanalından sınırlı eşkilde emilir ve emilen miktarları verilen dozun %1'i kadardır. Önemli ölçüde emilen albendazolun ilk 24 saatte %28'i, 9 günde %47'si idrarla çıkarılır (4,41).

Tüm benzimidazol-ler ve probenzimidazol-ler tablet ya da toz halinde ağızdan kullanılırlar. Bazıları (fenbendazol ve thiofonat) yeme katılarak da uygulanırlar; bu son işlem tedaviden çok koruyucu olmaya yöneliktir (4).

Benzimidazol-ler parazitlere küçük moleküler ağırlıklı besinlerin alınmasını inhibe ederek etkir. Sonuçta parazitler açlıktan ölürler. Söz konusu etkiyi struktürel protein tubullerine bağlanıp, bunların absorptiv hücrelerin transport sistemi olan mikrotubullere polimerizasyonunu önleyerek gösterdikleri sanılmaktadır (22).

Benz- ve probenzimidazol-lerin memelilerdeki toksisitesi çok düşüktür. Tedavi indeksleri bileşik çeşidine göre 1 / 10-1 / 1000 arasında değişir, yani akut toksisiteleri yok gibidir (5,35,41). Ancak, anılan ilaçlardan bazılarının (albendazol, parbendazol, kambendazol ve oksfendazol) teratojen etkileri mevcuttur. Parbendazol ve kambendazol gebe koyunlara gebeliğin 2 nci ve 4 üncü haftaları arasında verildiklerinde teratojenik bir etki yaparlar. Embiryotoksitesite riskinin en yüksek olduğu devre embriyonik kol ve bacakların gelişmeye başladığı dönemdir ki bu da gebeliğin yaklaşık 20 nci günü civarındadır. Gebeliğinin

İlaçlar

1

2

3

Haemi

Ostert

Tricho

Tric.

Coop

Nema

Capil

Buno

Oeso

Trich

Dicty

Dicty

Pros

Mue

21 ve 24 ncü günlerinde sağıtılan koyunlardan doğan malformasyonlu kuzuların oranı %27 ve 41'dir. Gebeliğin 10 ve 14 üncü günlerinde ilaç kullanılması ile malformasyon görülmemekle beraber döl verimi %67'ye kadar azalabilmektedir. Bundan dolayı, bu ilaçları çiftleşme anında ve gebeliğin ilk bir ayı esnasında kullanmaktan kaçınılmalıdır (4,22,41).

Benzimidazol karbamatlar vücuttan genellikle yavaş atıldıklarından hayvanların yenilebilir dokularında ve sütlerinde ilaç kalıntılarında rastlanır. Bu sebeple, ilaç uygulanan hayvanlar bileşik çeşidine göre 7-21 gün geçmeden kasaplık olarak kesilmemeli ve 3-6 gün geçmeden sütleri tüketim için kullanılmalıdır (1,4,5).

3. *Tetrahidroprimidinler*: Bu grupta pirantel ve bunun metil analogu morantel bulunur. Her iki ilaç da tartrat tuzu şeklinde kullanılır. Parazitlere levamizola benzer şekilde sinir-kas kavşağında asetil kolin agonisti olarak etkir ve paralize yol açarlar. Söz konusu ilaçlar ergin parazitlere ve lümen ile mukoza yüzeyinde yerleşmiş larvalara karşı güçlü bir etkinlik gösterir; mukozaya gömülü olan larvalara etkinliği zayıftır (4,22).

Katı halde son derece dayanıklı olan pirantel tuzları, sulu çözelti halinde ışığa maruz kaldıklarında, fotoizomerazasyona uğrayarak etki güçleri azalır. Bu sebeple sulu çözelti halinde hazırlandıktan sonra hemen kullanılmalıdır. Ağızdan alındıktan sonra sindirim kanalından az emilirler ve %25 kadarı idrar ve kalanı gaita ile çıkarılır. Bol halinde alındıktan sonra morantel sindirim kanalında 90 günden fazla kalarak, en azından 60 gün süren koruyucu bir etki gösterir. Bunun ise ağır şekilde infeste meralarda tutulan hayvanlarda en azından bir mevsim boyunca koruyucu etkinlik göstermesi bakımından önemi tartışılmaz. Tetrahidroprimidinler vücutta kalıntı bırakmazlar. Tartrate tuzlarının toksisitesi düşüktür ve tedavi dozunun 7 katı verildiklerinde bile toksisiteleri görülmez (4,5,22).

4. *Avermektinler*: *Streptomyces avermitilis* isimli bir aktinomisetin fermentasyon ürünü olan avermektinler 1979 yılında bulunmuş antiparaziter etkili antibiyotiklerdir. Fermentasyon ortamında A_{1a}, A_{2a}, B_{1a} ve B_{2a} ile işaretlenen 4 ana komponenti bulunan avermektinlerden B_{1b} fraksiyonu ivermektin spesiyalite ismi ile piyasaya çıkarılmış olup, veteriner tedavide kullanılmaktadır. İvermektin %80 B_{1a} ve %20 B_{1b} fraksiyonlarının karışımı olup, deri altı çok küçük miktarlarda (0.05-0.2 mg/kg) kullanıldığında, sığırlarda tüm önemli

nematodların erginleri ile çeşitli gelişme dönemlerindeki larvalarına, dış parazitlerden uyuz, bit, hipodermalara karşı güçlü bir etkinlik göstermektedir. Drenç ya da pasta halinde ağızdan verildiğinde dış parazitlere olan etkisi zayıftır (1,5). Avermektinler ovisit değildir, şeritler ve kelebeklere etkisizdirler. İlacın geniş bir etki spektrumunun olması ve tüm gelişme dönemlerindeki larvalara etkimesi ve yukarıda sayılan parazitlere etkinliğinin bulunmaması etki mekanizması ile açıklanır. Avermektin nematod ve artropodlarda bulunan ve sinir sisteminde major bir inhibitör transmitter madde olan gamma amino butirik asitin (GABA) açığa çıkmasını artırır ve dolaylı ile onlarda depresyon yapar. Bu transmitter madde şerit ve kelebeklerde olmadığından onlar üzerinde herhangi bir etkisi yoktur (22).

Avermektinin tek bir uygulamasının 30 gün süren koruyucu etkinliği vardır. Bu sebeple, üzerinde ayrıntılı çalışmalar yapılmış olmakla beraber, küçük dozlarda ve tek bir uygulama ile kelebek ve şeritler dışında hemen tüm iç ve dış parazitlere etkinlik gösteren avermektinler koruyucu ve sağıtıcı hekimlik yönlerinden oldukça ilginç ve ümit veren antiparazitler bir ilaç grubudur. İvermektinin en önemli sakıncası yukarıda değinildiği gibi vücut dokularında uzunca bir süre kalmasıdır. Zira uygulandıktan sonra 30 gün süreyle bitlere ve 21 gün süreyle helmintlere karşı etkinlik gösterecek miktarlarda dokularda bulunur ve bu süreler içinde süt ve idrarda kalıntılara rastlanır. Bu sebeple, et hayvanlarında kesim öncesi kanuni bekletme süresi 21 gün olarak belirlenmiştir. Ayrıca, süt hayvanlarında kullanılması da tavsiye edilmez (1,5,22).

Parazitik bronşitis: Sığırlarda parazitik bronşitin etkeni *Dictyocaulus viviparus*'tur. Anılan parazite karşı PGE'in sağıtımında kullanılan birçok ilaç güçlü bir etkinlik gösterir (Tablo 1). Bu amaçla en fazla kullanılan ve etkisine güvenilen ilaçlar levamizol, ivermektin, febantel ile albendazol, fenbendazol ve oksfendazoldur. Belirtilen bu ilaçlar parazitlerin ergin ve ergin olmayanlarına; levamizol ve fenbendazol gelişmesi duraklamış larvalara karşı güçlü bir etkinlik gösterirler. Levamizol ve ivermektin parenteral uygulandığında daha etkilidirler (1,3,41).

Kelebek hastalığı: Sığırlarda kelebek hastalığının etkenleri *Fasciola hepatica*, *F. gigantica*, *Dicrocoelium dentriticum* ve *Paramphistomum cervi*'dir. Fassioliyazis başta koyunlar olmak üzere ruminantların önemli hastalıklarındandır. Hastalık sığırlarda sub-akut ve kronik, koyunlarda akut, sub-akut ve kronik seyirlidir.

Sığır ya da koyun tarafından otlarken alındıktan sonra metaserker sindirim kanalında kistini yırtarak, ince barsak duvarını delip, periton boşluğuna geçer ve enfeksiyonun yaklaşık 4 ncü gününde karaciğer kapsülünü deler. Bunu izleyen bir kaç hafta boyunca genç kelekler karaciğer dokusu boyunca tüneller yapar ve bir yandan da hızla büyürler. Enfeksiyonun 6-8 nci haftaları içinde oluşan yoğun kanama ve şiddetli doku hasarı akut fassioliyazise yol açar; bu esnada genellikle ölüm görülür. İnfekte ancak yaşayan hayvanlarda enfeksiyonun 8 nci haftası esnasında kelekler büyük safra kanallarına geçmeye başlarlar ve orada yaklaşık 10-12 nci haftalarda seksüel olgunluğa erişirler (4).

Sığırlarda hastalığın akut şeklinin görülmemesi aslında bir şanstır. Zira, sığırlarda kelek hastalığının sağıtımı için kullanılan mevcut fassioliyazise ilaçların ekseriyeti hastalığın bu şekline yol açan parenşimal gelişme döneminde bulunan genç keleklerle karşı etkinlikten yoksundur ve genç keleklerle etkinliği olan ilaç sayısı bir veya iktidir ve bunların da başlıcaları triklabendazol, diamfenetid ve bir ölçüde de rafoksanid (1,4,19). Bugün için gerek ergin gerekse ergin olmayan keleklerle karşı kullanılan ilaçlar: benzimidazol, salisilanilid ve substitüte fenoller ile halojenli hidrokarbonlar grubundan olanlardır (Tablo 2).

1. *Benzimidazol karbamatlar*: Triklabendazol ve albendazol başta olmak üzere fenbendazol, oksfendazol ve mebendazol gibi ilaçlar karaciğer keleklerine %100'e varan oranda etkinlik gösterebilmektedir. Albendazol nematodların sağıtımında kullanılan miktarının 1.3-1.5 katı miktarlarda (10-15 mg/kg) kullanıldığında karaciğer kelek yükünü %92-95 azaltabilmektedir. Aynı madde 15-20 mg/kg miktarda verildiğinde *Dicrocoelium dentriticum*'a %98 etkinlik göstermektedir (1,5). Triklabendazol tüm gelişme dönemlerindeki keleklerle karşı etkinliği bilinen en güçlü ilaçlardan birisidir ve klasik bir benzimidazol olmasına rağmen diğer parazit helmintlere karşı etkinliği yoktur (22).

2. *Salisilanilid türevleri*: Bu grupta bulunan başlıca bileşikler diamfenetid, rafoksanid, kliksanid ve oksiklozaniddir. Diamfenetid dışında grup olarak parazitlerde oksidatif fosforilasyon kenetini kırrarlar ve böylece ATP şekillenmesini önlerler (22,25).

Diamfenetid *F. hepatica* ve *F. gigantica*'nın karaciğer parenşimine yerleşmiş ve akut fassioliyazise yol açan ergin olmayan şekillerine

Tablo 2. Sığır, koyun ve keçilerde kelebeklere etkiyen ilaçlar ve bazı temel bilgiler.

İlaçların Etkinlik Düzeyi	Albennazol	Rafoksanid	Diamfenetid	Oksiklozanid	Niklofolan	Nitroksinil	Hekzaklorofen	Bitihionol	Hetolin	Triklabendazol	Rezorantel
F. hepatica		1	3		1					3	
1-6 haftalık		1	3		1					3	
1-10 haftalık	1	2	3	2	2					3	
Ergin	2-3	3	1-0	2-3	3	2-3	2-3	2		3	
F. gigantıca		1	3		1						
1-6 haftalık		1	3		1						
6-10 haftalık		2	3	2	2	1					
Ergin		3	1-0	2-3	3	2-3	2-3	2			
D. dentriticum	2-3								2-3		
Paramphistomum cervi								2-3			2
Uygulama yolu											
Ağızdan (a)	a	a-p	a	a	a-p	a-p	a	a	a	a	a
Parenteral (p)											
Tedavi dozu, mg / kg,											
Sığır	10-15	7.5	100	10	4-6	10	10-15	200	20-25		65
Koyun	10-15	7.5	100	10-20	4-6	10	10-15	200	20-25	10	65
Tedavi indeksi											
Sığır	5	8	4		2-3	4	3-4	2	5-6	20	3
Ağızdan uygulama, 1 / ..											
Koyun	5	7	4	4	2-3	4	3-4	2	5-6	20	
Et hayvanlarının kanuni											
Sığır	14	28	7			31					
Et hayvanlarının kanuni											
Koyun	10	28	7	15		31					
bekletme süresi, gün											

Kaynaklar (1,4,5,10,13,15,21,26,33,35,44).

karşı %100 etkilidir. Vücuda girip, karaciğerde deasile edildikten sonra etkinlik gösteren diamfenetid 10 haftalık F. hepatica'yı %78, 12 haftalık yeni olgunlaşmış kelekleri %72 oranında uzaklaştırır. Diamfenetid rafoksanidle kombine halde fassioliazizten korunmada da işe yarar (1,4).

Diamfenetid etkisine güvenilen, toksisitesi düşük bir ilaçtır. Tedavi dozunun 4 katı miktarda verildiğinede bile toksisitesi görülmez. Teratojen değildir ve uygulanmasını sınırlandıran herhangi bir kontraindikasyonu yoktur. İlaç verilen hayvanların dokularında kalıntılarına rastlandığından, 7 gün geçmeden bu hayvanlar kasaplık olarak değerlendirilmemelidir (4).

Rafoksanid ergin kelebeklere tam, ergin olmayanlara gelişme dönemlerine göre % 50-98 etkinlik gösterir. Geniş bir tedavi indeksi olan ilacın toksisitesi çok düşüktür. En önemli sakıncası kullanılan hayvanların dokularında uzun bir süre kalıntısına rastlanmasıdır. Plazma proteinlerine sıkıca bağlanan ilaç verildikten sonra 2 ay süreyle plazmada tesbit edilebilir yoğunluklarda bulunur. Anılan farmakokinetik özelliği sebebi ile rafoksanid verilen hayvanlar ilaç uygulanmasından sonra 28 gün geçmedikçe kasaplık olarak kesilmemeli ve ilaç, süt hayvanlarında da kullanılmamalıdır (1,5).

Normal tedavi dozlarında ergin kelebeklere karşı oldukça etkili olan oksiklozanid, dozu artırıldıkça genç kelebeklere karşı da etkinlik gösterir. Normal tedavi dozlarında hafif bir sürgün görülebilir ve bundan dolayı süt veriminde azalma olabilir. İlaç verildikten sonra iki hafta süreyle plazmada tesbit edilebilir yoğunluklarda bulunur. Buna rağmen, süt hayvanlarında oksiklozanid için ilaç kesim süresi uygulanmamaktadır ve süt hayvanlarında da kullanılabilmesi önerilmektedir. Et hayvanlarında ise kesim öncesi kanuni bekletme süresi 14 gündür. (4,5,22). Oksiklozanid karışık enfeksiyonların sargıtımında tetramizol veya levamizolla kombine halde hazırlanmış spesiyaliteleri şeklinde de kullanılmaktadır.

3. *Substitute fenoller*: Bifenol veya nitrofenol bileşikler olarak da isimlendirilen bu grupta bulunan başlıca bileşikler heksaklorofen, bitionol, bromsalanlar, niklofolan ve nitroksinil'dir.

Niklofolan (meniklofolan) ergin kelebeklere karşı etkinlik gösterir. Dozu artırıldıkça ergin olmayanlara da etkinlik kazanmakla beraber tedavi indeksi küçüldüğünden toksisite riski artar. Ağızdan ya da parenteral enjeksiyonla verilen ilaç parazitlerde oksidatif fosforilas-

yon kenetini kırar. İnjektabl şeklinin tedavi indeksi 2.5-3'dür. İlaç sağıtımı izleyen 5-8 gün süreyle sütle 0.1 ppm yoğunluğa kadar çıkarılır. Bundan dolayı sütte bulunmasına izin verilen düzeyi 0.01 ppm olarak belirlenmiştir (4).

Ağızdan ya da parenteral injeksiyonla verilen nitroksinil ergin kelebeklere etkinlik gösterir. Tedavi indeksi dar bir ilaç olan nitroksinil tedavi dozunun (10 mg/kg) iki katı miktarda verildiğinde konakçı için bazan öldürücü olabilmektedir. Nitroksinil parazitlerde oksidatif fosforilasyonla birleşen elektron transportunu kırar. Nitroksini vücuttan yavaş yavaş atılır ve 30 gün süreyle idrar ve gaitayla çıkarılır. Bu sebeple ilaç verilen hayvanlar bu süre esnasında kasaplık olarak değerlendirilmemeli ve süte geçtiğinden süt hayvanlarında kullanılmalıdır (4,12,25).

Dibromsolan ve tribromsolan isimli iki bromsolan bileşiğın karışımı olan ve ticarete hilomid olarak bilinen ilaç ergin ve 6-12 haftalık kelebeklere %100 etkilidir (5). Ülkemizde, tetramizoldan sonra gerek tek gerekse kombine halde en fazla spesiyalitesi bulunan heksaklorofen ergin kelebeklere karşı oldukça etkili bir ilaçtır. Ancak, zaman zaman ilaca karşı görülen sürü duyarlılığının yol açtığı toplu zehirlenme olayları kullanımını sınırlandırmaktadır (4).

4. *Halojenli hidrokarbonlar*: Korbon tetraklörür, heksakloroetan, tetraklorodilforetan ve heksakloroparaksilen gibi ilaçların bulunduğu bu grup, daha etkili ilaçların sağıtıma sokulması ile, bir ölçüde son ikisi dışında, eski önemlerini yitirmişlerdir.

5. *Diğer bileşikler*: Yukarıda sayılan gruplar dışında kalan ve akut-kronik fassioliiazisin sağıtımında değer taşıyan diğer ilaçların başlıcaları klosantel, brotiamid, bromfenos, disofenol, hetolin vs'dir. Hetolin *D. dentriticum*'un özel bir ilacıdır; ergin ve ergin olmayan kelebeklere karşı son derece etkilidir (7).

Şerit Hastalığı: Sığırlarda şerit infestasyonuna özellikle gençlerde rastlanır ve etkeni *Moniezia expansa*, *M. benedeni*'dir. Monieziaziyin sağıtımında kullanılan başlıca ilaçlar bazı benzimidazol karbamatlar (albendazol, oksfendazol, mebendazol, kambendazol ve fenbendazol), niklozamid, bunamidin hidroksinaftoat, bithionol ve praziquantel'dir (Tablo 1). Benzimidazol karbamatların etkinliği oldukça iyidir ve konakçıdaki parazit yükünü %100'e varan oranda azaltırlar. Hastalık özellikle kuzu ve toklularda daha yaygın ve önemli olduğundan söz konusu ilaçlar hakkında ilgili kısımda ayrıntılı bilgi verilecektir.

KOYUN-KEÇİ

Koyun ve keçilerde endo parazitizm sığırlara göre daha yaygın ve ağır bir infestasyon halinde seyrederek ve bunlarda çok çeşitli cinsten parazite rastlanır.

Parazitik gastro-enteritis (PGE): Koyun ve keçilerde PGE'ye sebep olan başlıca parazitler şunlardır: *Trichostrongylus colubriformis*, *T. vitrinus*, *T. capricola*, *T. axei*, *T. probolurus*, *T. skrjabini*, *Cooperia curticei*, *C. punctata*, *C. pectinata*, *C. oncophora*, *Ostertagia circumcincta*, *O. trifurcata*, *O. occidentalis*, *O. marshalli*, *O. ostertagia*, *Haemonchus contortus*, *Nematodirus battus*, *N. spathiger*, *N. abnormalis*, *Bunostomum trigonocephalum*, *Strongyloides papullosus*, *Oesophagostomum columbianum*, *O. venulosum*, *Chabertia ovina*, *Trichuris ovis*, *T. discolor*, *T. skrjabini*, *T. globulosa*, *Capillaria bovis* ve *C. breviceps* (14).

Koyun ve keçilerde PGE'in sağıtımında kullanılan ilaçlar hemen tümüyle sığırlardakine benzer. Sadece çeşitli gelişme dönemlerindeki larvalara karşı olan etkinlikleri bakımından bu ilaçlar arasında fark vardır. Diğer bir ifade ile küçük hayvanlarda sindirim kanalında mukozaya gömülü ve gelişmesi duraklamış halde bulunan larvalara (arrested larva) karşı ilaç etkisinin kolay olması dolayısı ile koyun-keçilerde ilaçların etkinliği daha fazladır (1,4).

Parazitik bronşitis: Koyun ve keçilerde parazitik bronşite yol açan başlıca parazit *Dictyocaulus filaria*'dır. Ayrıca, *Muellerius capillaris*, *Protostrongylus rufescens* ve *Cystocaulus ocreatus* gibi küçük kıl kurtlarına da rastlanır (1,14). Anılan parazitlerin ergin ve gelişmekte olan larvalarına karşı benzimidazoller, imidazotiyazoller ve avermiktinler çok etkilidir (Tablo 1).

Kelebek hastalığı: *Dicrocoelium dentriticum*, *Fasciola hepatica*, *F. gigantica* ve *Paramphistomum cervi*'nin sebep olduğu kelebek hastalığı koyunlarda akut, sub-akut ve kronik olarak seyrederek. Biyolojik siklusuna kısaca sığırlar kısmında değinilen hastalığın akut şekline karaciğer parenşiminde yerleşmiş 6 haftalığa kadarki kelebekler; sub-akut şekline parenşimde göç halindeki ve safra kanallarında yerleşmiş 10 haftalığa kadarki genç kelebekler sebep olmaktadır. Kronik infestasyona ise safra kanallarında bulunan ergin kelebekler yol açar (1,14).

Koyun ve keçilerde kelebek hastalığının sağıtımında kullanılan ilaçlar ile bazı temel bilgiler Tablo 2'de özetlenmiştir. Mevcut ilaçlardan

sadece diamfenetid ve triklabendazol ile bir ölçüde rafoksanid akut fassioliiazisin sağıtımında değer taşırlar. Diamfenetid 1 gñnlükten 10 haftalığa; triklabendazol 13 haftalığa kadarki kelebeklere %100 etkinlik gösterirler. Bu sebeple sub-akut ve sonuncusu kronik olayların sağıtımında da kullanılırlar (10,26,31,43). Her iki ilaca da hayvanların toleransı iyidir ve kullanımlarını sınırlandıran herhangi bir sınırlandırma yoktur.

Sub-akut fassioliiazisin sağıtımında tercih edilen ilaçların başlıcaları rafoksanid, nitroksinil, bromsalanlar ve triklabendazoldur. Söz konusu ilaçlar kronik olayların sağıtımında da değer taşırlar. Ancak, bu son durumda öncelikle kullanılması tavsiye edilen ilaçlar oksiklozanid, niklofolan, albendazol ve heksaklorofendir (4,10).

Dicrocoelium dentriticum'un yol açtığı hastalığın sağıtımında kullanılan başlıca ilaçlar hetolin ve albendazoldur. Albendazol 20 mg / kg miktarda %98 etkinlik göstermektedir. *D. dentriticum*'un özel bir ilacı olan hetolin tedavi indeksi geniş bir ilaçtır. Ancak, gebe hayvanlarda doğuma 15-20 gün kala kullanılmamalıdır (5,34).

Şerit hastalığı: Koyun ve keçilerde şerit hastalığının etkenleri *Moniezia expansa* ve *Thyosanoma actinoides*'dir. Ülkemizde, *M. expansa*'nın sebep olduğu infestasyona özellikle kuzu ve toklularda yaygın şekilde rastlanır. Söz konusu parazitizm, sağıtıma sokulan etkili ilaçların kullanılması ölçüsünde kontrol altına alınabilmektedir. Hastalığın spesifik ilacı niklozamiddir. Ayrıca, yeni bir ilaç olan praziquantel ile bazı benzimidazol karbamatlar, bunamidin hidrokksinaftoat ve bithionol da kullanılması önerilen diğer ilaçlardır (1,5,22).

Bir salisilanilid bileşığı olan niklozamid monieziyalara karşı güçlü bir etki gösterir. Parazitlerde oksidatif fosforilasyonla birleşen elektron transportunu engelleyen niklozamidin geniş bir terapötik indeksi vardır. Hemen hemen zehirsiz bir madde olarak kabul edilir; tedavi dozunun (50-100 mg / kg) 40 katı miktarda verilen hayvanlarda toksisitesi görülmemiştir. İlacın kullanımını sınırlandıran herhangi bir kontra-indikasyonu yoktur (4). Son yıllarda sağıtıma sokulan ve ülkemizde henüz spesiyalitesi bulunmayan praziquantel 5-15 mg/kg'lık tek dozda ergin ve larva halindeki tüm moniezia, stilesia ve avitellina türlerini elimine etmektedir. Ağızdan veya parenteral verildiğinde aynı derecede etkinlik gösteren ilacın geniş bir tedavi indeksi vardır. Farelerde ağızdan *letal doz* 50 miktarı 2-3 g / kg olarak tesbit edilmiştir. İlacın embiriyotoksik ya da teratojenik etkisi yoktur. Praziquantel

parazitlerde karbon hidrat metabolizmasını bozarak etkir (5,39). Geniş etki spektrumlu ilaçlar olan benzimidazol karbamatlar moniezialara karşı güçlü bir etkinlik gösterir. Albendazol 10-15 mg / kg dozda moniezialara %100 etkilidir. Ayrıca, oksfendazol, kambendazol, mebendazol, fenbendazol ve febantel monieziaların genç ve ergin şekillerine %85-100 düzeyinde etkinlik gösterirler (1,5,36).

Anthelmintiklere Rezistans

Anthelmintik ilaçlara rezistans parazitlerin ekseriyetine (%90'dan fazlasına) öldürücü olan ilaç miktarına karşı parazit topluluğu içinde tolerans gösteren parazit sayısında artış görülmesi olarak tanımlanabilir. Başka bir deyişle, kendileri için öldürücü olan normal ilaç miktarlarına karşı parazitlerin duyarlılığında önemli bir azalma görülmesi olarak da ifade edilebilir. Koyun ve sığırlarda 1938-50 yılları arasında *Haemonchus*'a karşı kullanılan en etkili ilaç fenotiazindir. Ancak, sürekli kullanımı sonucu başta ABD'de olmak üzere, birçok ülkede söz konusu parazitler arasında normal ilaç dozlarından etkilenmeyenlerin oranında artış görülmüştür. Sonuçta, sığır ve koyunlarda, anılan ilacın kullanılması ile *H. contortus* yükünde hiç bir azalma olmayacak noktaya gelinmiştir. Ancak, ilacın dozunu tedavi edici miktarının 5 ya da daha fazla katına artırarak %100 etkinlik elde etmek mümkünse de tedavi indeksinin daralması ve ekonomik olmaması gibi olumsuz yönleri vardır (4).

Avusturalya'da yapılan çalışmalarda (5) *H. contortus*'un thiabendazola karşı rezistans kazandığı gösterilmiştir. Aynı yıllarda (1960'ın ilk yarısı) ABD ve İngiltere'de *Trichostrongylus colubriformis* ve *Oesophagostomum circumcincta* da thiabendazola direnç gösteren suşlar ortaya çıkmıştır (4,41).

Thiabendazola direnç kazanan parazitler, kimyasal yapı ve dolayısı ile anthelmintik etki mekanizmalarının benzerliği sebebi ile çapraz rezistanslık sonucu diğer benzimidazollara karşı da rezistandırlar. Benzimidazollar arasındaki çapraz rezistanslık durumu söz konusu ilaçların ortak bir şekilde parazitlerdeki fumarat redüktaz enzimini inhibe etmeleri ile ilgilidir. Benzimidazollar arasında karşılaşılan çapraz rezistanslık durumu her bileşik yada parazit için aynı derecede değildir ve farklılık arzeder. Örneğin, *H. contortus* ve *T. colubriformis*'in muayyen koyun suşları thiabendazol, parbendazol ve oksfendazola tedavi dozlarında oldukça rezistans gösterirken, fenbendazola olan rezistans-

ları azdır. Bunun muhtemel sebebi, fenbendazolun bir rezervuar olarak hayvanların rumeninde uzun süre kalması ve dolayısı ile kandaki ilaç yoğunluğunun bu ölçüde uzun sürmesidir. Benzimidazolara rezistans olan parazitlere karşı levamizol gibi benzimidazol türevi olmayan bileşikler %100 etkindirler ve bunun tersi de doğrudur (4).

Anthelmintiklerin kullanımı sonucu rezistans kazandığı bilinen parazit türleri ve ilaç çeşitleri şunlardır: koyunlarda; *H. contortus* fenotiazine, *H. contortus*, *O. circumcincta*, *T. colubriformis*, *T. vitrinus* levamizola, *H. contortus*, *O. circumcincta*, *T. colubriformis*, morantele; sığırlarda; *O. ostertagia* levamizola karşı direnç kazanmışlardır (4,5, 6,8,27).

Antelmentiklere karşı rezistant parazitlerin ortaya çıkışı söz konusu ilaçları aşağıdaki ilkeler çerçevesinde kullanmakla bir ölçüde asgariye indirilebilmektedir (4,5).

Kimyasal yapı benzerliği bulunan antelmentikleri (benzimidazol gibi) devamlı kullanmamak ve 1-2yıl arayla kimyasal yapı yönünden farklı ilaçları dönüşümlü olarak kullanmak.

— İyi bir bakım ve hijyenik kontrol sağlanarak anthelmintik ilaç kullanımını sınırlandırmak. Genç hayvanları hafif bir parazit infestasyonuna maruz bırakarak bağışıklık gelişmesine önder olmak.

— Sağıtımda ilacı tam dozda kullanmaya dikkat etmek.

— Sürüye yeni katılan hayvanları hemen tedavi etmek.

— Yapılan tedavinin bir yararı görülmediğinde ilacı değiştirmek ve mümkünse etkene göre ilaç vermek.

— Konakçıdaki tüm parazitleri istenen bir düzeyde uzaklaştırmak için geniş spektrumlu ve mümkünse anthelmintik kombinasyonu kullanmak.

Sonuç olarak, özellikle son yıllarda, veteriner tedavide geniş olarak kullanılmaya başlanan bazı modern geniş etki spektrumlu antelmentiklerin klinik kullanımı, bunları kullanırken dikkat edilecek hususlar ile en etkili sağıtım seçenekleri konularında verilen kısa bilgilerin veteriner hekimlerin klinik uygulamasına yararlı olacağı kanaatini taşımaktayım.

Kaynaklar

1. Armour, J. and Bagon, B. (1982). *Anthelmintics for ruminants*. Br. Vet. J., 138: 371-381.
2. Baker, N.F. and Fisk, R.A. (1977): *Anthelmintic efficacy of oxfendazole in california lambs*. Am. J. Vet. Res., 178: 1315-1316.
3. Berger, H., Garces, T.R., Wang, G.T., Gale, G.O., Steller, W.A. and Simkins, K.L. (1984): *Anthelmintic efficacy, safety and residue evaluation of levamisole gel formulation in cattle*. Am. J. Vet. Res., 45: 162-164.
4. Booth, N.H. and Mc Donald, L.E. (1982). *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 5th ed. The Iowa State University, Press, Ames.
5. Brander, G.C., Pugh, M.D. and Bywater, R.J. (1982). *Veterinary applied pharmacology and therapeutics*. 4th. ed. Baillare Tindall. London.
6. Campbell, N.J. and Hall, C.A. (1979). *The anthelmintic efficacy of albendazole against Fasciola hepatica and benzimidazole rezistant strains of Haemonchus contortus and Trichostrongylus colubriformis in sheep*. Res. Vet. Sci., 26: 90-93.
7. Ceylan, S. (1979). *Veteriner Formakoloji*. A.Ü. Vet. Fak. Yayınları, 355, Ders kitabı 253, Ank. Üniv. Basımevi, Ankara 1979.
8. Colglazier, M.L., Kates, K.C. and Enzie, F.D. (1975). *Cross-rezistance to other anthelmintics in a experimentally produced cambendazole-rezistant strain of Haemonchus contortus in lambs*. J. Parasitol., 61: 778-779.
9. Delatour, D., Garnier F., and Benoit, E. (1983). *Kinetics of four metabolites febantel in cows milk*. Vet. Res. Comm., 6: 37-42.
10. Dorchies, M.F. et Docuste Lahitte, J. (1983). *Etude de l'active du triclabendazole (DCI) sur Fasciola hepatica chez l'agneau*. Reaue Med. Vet., 134: 231-234.
11. Downey, N.E. (1976). *Evaluation of oxfendazole against natural infection of gastrointestinal nematodes and lungworms in calves*. Vet. Rec., 99: 267-270.
12. Ekström, L-G. and Slanina, P. (1982). *Determination and health-risk evaluation of nitroxinyl residues in the edible tissues of cattle*. Acta. Vet. Scand., 23: 313-324.
13. Enzie F.D. Rew R.S. and Colglazier M.L. (1980). *Chemoprophylaxis with diamfenetide against experimental infection of Fasciola hepatica in ruminants*. Am. J. Vet. Res., 41: 179, 182.
14. Güralp N. (1974). *Helminoloji*. Ders kitabı: 208, A.Ü. Vet. Fak. Yayınları: 307, A.Ü. Basımevi, 1974.
15. Güralp, N. and Tınar, R. (1981). *The efficacy of fenbendazolelin the treatment of natural infections of Fasciola hepatica and Fasciola gigantica in sheep*. A.Ü. Vet. Fak. Derg., 28: 89-92.
16. Guerrero, J. (1980). *Parasite host interactions relative to levamisole*. J.A.V. M.A., 176: 1163-1165.

17. **Herlich, H.** (1977). *Anthelmintic efficacy of albendazole in cattle: Comparison of critical and controlled tests.* Am. J. Vet. Res., 38: 1247-1248.
18. **Hsu, W.H.** (1980). *Toxicity and drug interaction of levamisole.* I.A.V.M.A., 176: 1166-1169.
19. **Kaya, S.** (1984). *Evcil ruminantlarda benzimidazol karbamat anthelmintikler.* A.Ü. Vet. Fak. Derg., 13: 155-166.
20. **Kaya, S. ve İmren, H.Y.** (1984). *Adana yöresinde keçilerde tetramizolla sağıtım esnasında karşılaşılan zehirlenme olgusu.* A.Ü. Vet. Fak. Derg., 31: 107-113.
21. **Lammler, G., Salai, B.N. and Zahner, H.** (1969). *Laboratory and field evaluation of parbendazole: a new anthelmintic for sheep.* Br. Vet. J., 125: 205-211.
22. **Marriner, S.** (1986). *Anthelmintic drugs.* Vet. Rec., 118: 181-184.
23. **Milhoud, G., Pinault, L. et Bouchez, N.** (1978). *Reesidues de cambendazole dans la viande et les abats d'animaux traites.* Res. Med. Vet., 154: 43-47.
24. **Philip, J.R. and Shone, D.K.** (1967). *Anthelmintic and toxicity studies with tetramisole: II. toxicity studies in sheep and goats.* J.S. Afr. Vet. Med. Ass., 38: 287-293.
25. **Rew, R.S.** (1978). *Mode of action of common anthelmintics.* J. Vet. Pharmacol. Therap., 1: 183-198.
26. **Rew, R.S., Enzie, F.D. and Colglazier, M.L.** (1980). *Diamfenetidus a controlled-release prophylactic fasciolicide in sheep: daily oral doses, continual infusion and serum drug levels.* Int. Goat and Sheep Res., 1: 96-103.
27. **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.
28. **Rowlands, D. ap T. and Berger, J.** (1977). *Levamisole: anthelmintic activity in calves following dermal application.* J.S. Afr. Vet. Ass., 48: 85-93.
29. **Ross, D.B.** (1970). *The effects of oral parbendazole against Ostertagia ostertagia and Cooperia punctata in experimentally infected calves.* Vet. Rec., 86: 60-61.
30. **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: 329-331.
31. **Smith, J.P. and Bell, R.R.** (1970). *Toxicity of the levo form of tetramisole in angora goats.* Am. J. Vet. Res., 32: 871-873.
32. **Sangster, N.C., Whitlock, H.V., Kelly, J.D. and Gunowan, M.** (1979). *The effects of single and divided dose administration on the efficacy of fenbendazole against adult stages of benzimidazole rezistant sheep Trichostrongylids.* Res. Vet. Sci., 26: 85-89.
33. **Theodorides, V.J. and Freeman, J.F.** (1980). *Efficacy of albendazole against Fasciola hepatica in cattle.* Vet. Rec., 106: 78-79.
34. **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.

35. Theodorides, V.J., Gyurink, R.J., Kingsbury, W.D. and Parish, R.C. (1976). *Anthelmintic activity of albendazole against liver flukes, tapeworms, lung and gastrointestinal roundworms*. *Experientia*, 32: 702.
36. Theodorides, V.J., Nowalinski, T. and Chang, J. (1976). *Efficacy of albendazole against Haemonchus contortus, Nematodirus, Dicytocaulus and Moniezia of sheep*. *Am. J. Vet. Res.*, 37: 1515-1516.
37. Theodorides, V.J., Nowalinski, T., Freeman, J.F. and Murphy, J.R. (1976). *Efficacy of oxbendazole against gastrointestinal nematodes of cattle*. *Am. J. Vet. Res.*, 37: 1207-1209.
38. Theodorides, V.J., Nowalinski, T., Murphy, J. and Freeman, J. (1976). *Efficacy of albendazole against gastrointestinal nematodes of cattle*. *Am. J. Vet. Res.*, 37: 1517-1518.
39. Thomas, H. and Adrews, P. (1977). *Praziquantel: a new cestocid*. *Pestic. Sci.*, 8: 556-560.
40. Todd, A.C., Donald, B., School, P. and Crowlay, J.W. (1976). *Controlled evaluation of fenbendazole as a bovine anthelmintic*. *Am. V. Vet. Res.*, 37: 439-441.
41. Van Den Bossche, H., Rochette, F. and Höris, C. (1982). *Mebendazole and related anthelmintics*. *Advances in Pharm. Chemo.*, 19: 67-128.
42. Wally, J.K. (1966). *Tetramisole (d1-2,3,5,6-tetrahydro-6-phenylimidazo (2,1b) thiazol hydrochloride-Nilverm) in the treatment of gastrointestinal worms and lung-worms in domestic animals*. 1. Sheep and goat. *Vet. Rec.*, 78: 406-414.
43. Williams, J.C., Sheehan, D. and Fuselier, R.H. (1977). *Effects of albendazole on gastrointestinal parasites of cattle*. *Am. J. Vet. Res.*, 38: 2037-2038.
44. Wolf, K., Eckert, J., Schneider, G. and Lutz, H. (1983). *Efficacy of triclabendazole against Fasciola hepatica in sheep and goats*. *Vet. Parasitol.*, 13: 145-150.