

Koyunlarda Mide-Bağırsak Nematodlarına Karşı Oxfendazole + Oxyclozanide'nin Tablet ve Pasta Formülasyonlarının Kısa Süreli Etkinliğinin Araştırılması

Alparslan YILDIRIM¹, Vehbi GÜNEŞ², Anıl İÇA¹, Savaş SARIÖZKAN³, Önder DÜZLÜ¹,
Abdullah İNCİ¹, Hasan ALBASAN²

Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, ¹Parazitoloji Anabilim Dalı, Kayseri, ²İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
³Hayvan Sağlığı Ekonomisi ve İşletmeciliği Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

ÖZET: Bu çalışmada, Oxfendazole ve Oxyclozanide kombinasyonu ihtiva eden pasta ve tablet formundaki iki farklı müstahzarın, koyunlarda subklinik seyirli doğal mide-bağırsak nematod enfeksiyonlarının sağaltımındaki etkinliklerinin belirlenmesi ile uygulama avantaj ve dezavantajlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla, 2006 yılında Kayseri'nin Tuzhisar beldesindeki bir koyunculuk işletmesinde mide-bağırsak nematodları yönünden enfekte olan koyunlardan 75'i gram dışkıdaki yumurta sayısı dikkate alınarak seçilmiştir. Koyunlar her grupta 25 olmak üzere pasta formu ilaç grubu, tablet formu ilaç grubu ve kontrol grubu olmak üzere 3 gruba ayrılmış ve ilaç uygulamasından önce dışkı örnekleri alınmıştır. Pasta ve tablet grubuna oral yolla ilaç verilirken, kontrol grubuna herhangi bir uygulama yapılmamıştır. İlaç uygulaması sonrası 7., 14., 21. ve 28. günlerde her gruptan dışkı örnekleri toplanmış ve mide-bağırsak nematodlarının EPG değerleri belirlenmiştir. Parazitolojik inceleme sonuçlarına göre yörede en yaygın türün *Ostertagia* sp. olduğu, bunu sırasıyla *Nematodirus* sp. ve *Trichostrongylus* sp.'nin izlediği belirlenmiştir. Kontrol grubunda ortalama EPG düzeyi 28. günde %7,8'lik artış gösterirken, ilaç gruplarında %0'a düşmüştür. Pasta formunun daha pahalı olmasına karşılık, doz ayarlamasındaki kolaylık ve etkili dozda alınabilmesi, uygulama süresinin kısalığı, komplikasyon ve ölüm riskinin az olması, uygulamada personel hatalarına açık olmaması ve daha az personelle uygulanabilmesi gibi avantajları nedeniyle saha şartlarında tablet formuna alternatif oluşturabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Koyun, mide-bağırsak nematodları, Oxfendazole, Oxyclozanide

The Investigation of Short Term Efficiency of Oxfendazole + Oxyclozanide Paste and Tablet Formulations against Gastrointestinal Nematodes in Sheep

SUMMARY: The aim of this study was to investigate the effectiveness of tablet and paste formulations of Oxfendazole and Oxyclozanide combinations against subclinical gastrointestinal nematode infections and to compare the advantages and/or disadvantages of their use. Seventy-five infected sheep were selected from an enterprise located in Kayseri in 2006. The sheep were divided into 3 equal groups as paste, tablet and control groups. Fecal samples were collected from each group before drug administration. While the paste and tablet groups were administered drugs orally, no drugs were given to the controls. Fecal samples were collected on the 7th, 14th, 21st, and 28th days after drug application and the EPG values were determined. The parasitological examination revealed that the most prevalent species was *Ostertagia* spp., followed by *Nematodirus* spp. and *Trichostrongylus* spp. While the mean EPG value of the control group increased up to a ratio of 7.8% at day 28, the mean EPG values of drug groups decreased to 0%. Although the unit dose of paste formulation is more expensive, it was found that it could be an alternative to tablet formulation and has some advantages such as being easier to give, effective utilizing, shorter application period, fewer complications and death risk, no application failure and requires fewer personnel.

Key Words: Sheep, gastrointestinal nematodes, Oxfendazole, Oxyclozanide

Makale türü/Article type: **Araştırma / Original Research**

Geliş tarihi/Submission date: 27 Eylül/27 September 2007

Düzeltilme tarihi/Revision date: 17 Şubat/17 February 2008

Kabul tarihi/Accepted date: 06 Mart/06 March 2008

Yazışma /Corresponding Author: Alparslan Yıldırım

Tel: (+90) (352) 338 00 05 Fax: -

E-mail: yildirima@erciyes.edu.tr

15. Ulusal Parazitoloji Kongresinde (18-23 Kasım 2007, Kayseri ve Ürgüp) sunulmuştur.

GİRİŞ

Paraziter enfeksiyonlar arasında helmintlerin yol açtığı hastalıklar, tüm dünyada (20) olduğu gibi, Türkiye'de de (16, 19) hayvancılık sektöründe önemli ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Türkiye ekonomisinde koyun yetiştiriciliği önemli bir yer tutmaktadır. Mide-bağırsak nematod enfeksiyonları (trichostrongylosis) da koyunlarda et, süt, yapağı ve döl verimlerinde kayıplara sebep olan, hatta ölümlere yol açabilen önemli helmint hastalıklarından biridir. Mide-bağırsak nematodları, genellikle ani ölümler oluşturmadan sinsi seyrettikleri için göz ardı edilmektedir (1, 18).

Koyunlarda mide-bağırsak nematodlarının yayılışı üzerine dünyada (8-10) ve Türkiye'de (1, 4, 12, 13, 16, 19, 22) çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Türkiye'de koyunlarda trichostrongylosis'e sebep olan türler ve bunların yaygınlık oranlarının belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmalarda (1, 4, 12, 13, 16, 19, 22), genel olarak *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Teladorsagia*, *Marshallagia*, *Haemonchus*, *Nematodirus*, *Camelostromylus*, *Mecistocirrus*, *Cooperia*, *Strongyloides*, *Bunostomum*, *Oesopagostomum*, *Gonglonema*, *Chabertia*, *Trichuris* cinslerine ait türlere rastlandığı bildirilmiştir.

Gelişmiş ülkelerde paraziter hastalıkların kontrolü, mera ve hayvan barnaklarının yönetimi ile koruyucu sağaltım temellerine dayanmakta iken, Türkiye'de bu tarz metotlar uygulanmamaktadır. Paraziter hastalıklarla mücadele, bilinçsiz ve düzensiz antiparaziter ilaç uygulamaları tarzında yapılmakta olup bu da etkili bir kontrolü engellemekte ve özellikle parazitlerde antiparaziter ilaçlara karşı direnç gelişmesine sebebiyet vermektedir (3). Bunun yanında, özellikle tablet formundaki anthelmintiklerin verilmesi sırasında, sıklıkla ehil olmayan bilinçsiz personelin yol açtığı komplikasyonlara bağlı olarak ölümler görülmekte ve ekonomik kayıpların boyutu artmaktadır.

Benzimidazoller evcil hayvanlardaki paraziter enfeksiyonların sağaltımı ve kontrolü amacıyla kullanılan önemli kimyasal ajan gruplarından birisidir (3, 17). Özellikle Oxfendazole-Oxyclozanide karışımları veteriner pratikte anthelmintik olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (6, 7).

Bu çalışma, Oxfendazole ve Oxyclozanide kombinasyonu ihtiva eden pasta ve tablet formlarındaki iki farklı müstahzarın, koyunlarda subklinik seyirli doğal mide-bağırsak nematod enfeksiyonlarının sağaltımındaki etkinlikleri ile uygulama avantaj ve dezavantajlarının ortaya konulması amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hayvanların Belirlenmesi ve Grupların Oluşturulması: Çalışma, 2006 yılının Ekim-Kasım ayları arasında Kayseri'nin Bünyan ilçesi Tuzhisar beldesinde 400 başlık özel bir koyunculuk işletmesinde yürütülmüştür. Çalışma döneminde; merada otlatılan, çeşitli viral ve bakteriyel aşılı (Enterotoksemi, Brusella, Çiçek) yapılmış ancak antiparaziter ilaçlama yapılmamış klinik olarak sağlıklı görünen Akkaraman ırkı koyunlardan rasgele örnekleme metodu ile seçilen üç yaş üzeri 142 (%35,5) koyuna kulak numarası takılmıştır. Numaralandırılan koyunların rektumlarından yaklaşık bir ceviz büyüklüğünde (10 gr) dışkı, tekniğine uygun olarak alınmış ve protokol kayıtları yapılmıştır. Araştırmaya dahil edilen koyunlar aynı zamanda ektoparazit yönünden de kontrol edilmişlerdir. Paraziter inceleme sonrası mide-bağırsak nematod enfeksiyonu saptanan ve gram dışkıdaki yumurta sayıları (EPG) belirlenen 75 koyun, EPG değerleri dikkate alınarak her grupta 25'er hayvan olacak şekilde pasta formu, tablet formu ve kontrol grubu olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır.

Koç katımından hemen önce kontrol grubuna herhangi bir ilaç veya başka bir uygulama yapılmazken, pasta grubuna ve tablet

grubuna oral yolla 5 mg/kg Oxfendazole ve 13,5 mg/kg Oxyclozanide etken madde olacak şekilde dozlama yapılarak ilaç uygulanmıştır. İlaç uygulamaları, uzman nezaretinde yetiştiriciler tarafından yapılmıştır. İlaç uygulamaları esnasında, pasta ve tablet formu ilaçların tatbik süreleri, uygulamadaki kolaylık ve zorlukları, birbirlerine göre avantaj ve dezavantajları izlenerek kayıt altına alınmıştır.

Parazitolojik inceleme: Gruplar belirlenmeden önce 142 koyundan tekniğine uygun olarak alınan dışkı örnekleri Çinko sülfat flotasyon tekniği ile mide-bağırsak nematodlarının yumurtaları yönünden incelenmiştir (15). Gruplar belirlendikten sonra her grup için ilaç uygulaması öncesi (0. gün) ve ilaç uygulaması sonrası 7., 14., 21. ve 28. günlerde koyunlardan dışkı örnekleri toplanmıştır. Mide-bağırsak nematodlarının EPG değerleri, çinko sülfat McMaster yumurta sayım tekniği ile belirlenmiştir (15). Pozitif bulunan dışkı örneklerinden dışkı kültürü yapılmış ve saptanan 3. dönem larvalarının teşhisleri ilgili teşhis anahtarlarına (11, 18) göre yapılmıştır.

Tedavi sonrası ilaç grupları arasındaki etkinlik düzeylerinin karşılaştırılmasında Independent-Samples T testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Araştırmaya dahil koyunlarda ektoparazit enfestasyonu saptanmamıştır. Sağaltım öncesi ve 7., 14., 21. ve 28. günlerde gruplardaki koyunlarda saptanan EPG değerleri Tablo 1-3'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Kontrol grubundaki koyunlarda EPG sayıları

Günler	EPG			
	Min	Max	Ort+St.Sap.	% Değişim
Kontrol Grubu				
0. gün	50	350	100±88,8	100
7. gün	50	250	103,7±57,1	103,7
14. gün	50	200	77,8±37,6	77,8
21. gün	50	300	116,7±63,5	116,7
28. gün	50	250	107,8±48,4	107,8

% Değişim: Gram dışkıdaki yumurta sayısının sağaltım öncesi bazal değere göre (0. gün Ortalama Değerler %100 kabul edilmiştir) günler itibarıyla değişim oranı

Tablo 2. Pasta ilaç grubundaki koyunlarda EPG sayıları

Günler	EPG			
	Min	Max	Ort+St.Sap.	% Değişim
Pasta ilaç Grubu				
0. gün	50	200	75,9±44,7	100
7. gün	0	100	5,6±21,2	7,4
14. gün	0	50	1,9±9,6	2,5
21. gün	0	50	1,9±9,6	2,5
28. gün	0	0	0	0

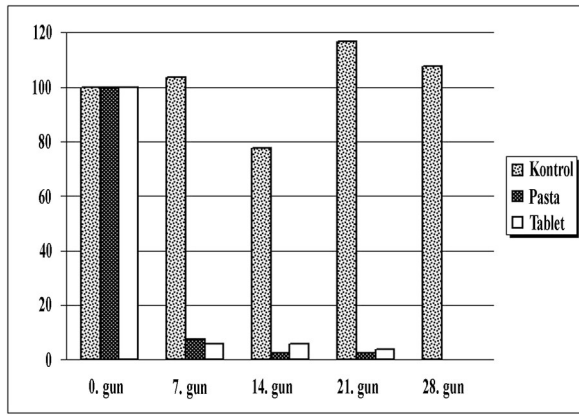
% Değişim: Gram dışkıdaki yumurta sayısının sağaltım öncesi bazal değere göre (0. gün Ortalama Değerler %100 kabul edilmiştir) günler itibarıyla değişim oranı

Tablo 3. Tablet ilaç grubundaki koyunlarda EPG sayıları

Günler	EPG			
	Min	Max	Ort+St.Sap.	% Değişim
Tablet ilaç Grubu (Grup 2)				
0. gün	50	300	96,3±58,7	100
7. gün	0	100	5,6±21,2	5,8
14. gün	0	50	5,6±16	5,8
21. gün	0	50	3,7±13,3	3,8
28. gün	0	0	0	0

% Değişim: Gram dışındaki yumurta sayısının sağaltım öncesi bazal değere göre (0. gün Ortalama Değerler %100 kabul edilmiştir) günler itibariyle değişim oranı

Tedavi öncesi ve sonrası günlerde yumurta düzeylerinin gruplara göre oransal değişimi Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1. İlaçlama öncesi (0. gün) ve sonrası (7., 14., 21., 28. günler) EPG sayılarının gruplara göre oransal dağılımı.

Sağaltım öncesi dışkı kültürü ile saptanan ve teşhisleri yapılan mide-bağırsak nematod larvalarının dağılımı Tablo 4'de gösterilmiştir. Tablo 4'de görüldüğü gibi en yaygın tür *Ostertagia* sp. belirlenmiş bunu *Nematodirus* sp., *Haemonchus* sp., *Trichostrongylus* sp., *Oesophagostomum/Chabertia* sp. ve *Cooperia* sp. türleri izlemiştir.

Tablo 4. Mide-bağırsak nematod türlerinin araştırma gruplarındaki koyunlara göre dağılımı

Nematod türü	Enfekte Koyun Sayısı			Toplam
	Kontrol grubu	Tablet ilaç grubu	Pasta ilaç grubu	
<i>Ostertagia</i> sp.	20	19	22	61
<i>Nematodirus</i> sp.	14	16	13	43
<i>Haemonchus</i> sp.	5	7	4	16
<i>Trichostrongylus</i> sp.	10	12	11	33
<i>Oesophagostomum/Chabertia</i> sp.	2	1	1	4
<i>Cooperia</i> sp.	1	-	-	1

Araştırmada Oxyclozanide ve Oxfendazole etken maddeli pasta formülasyonundaki preparatın tedavi sonrası 7., 14., 21. ve 28. günlerde tedavi başarı oranları sırasıyla %92,6, %97,5, %97,5 ve %100 olarak saptanmıştır. Tablet formülasyonunun ise aynı günlerde sırasıyla %94,2, %94,2, %96,2 ve %100 olduğu belirlenmiştir. İstatistiksel analizde ilaç formları arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$). İlaçlamaya bağlı olarak her iki grupta da herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır.

Her iki ilaç formülasyonunun sahada kullanım şekli karşılaştırılmalı olarak Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. Kullanım şekli açısından Pasta ve Tablet formülasyonu ilaçların özellikleri

Kriterler	Pasta Formülasyonu	Tablet Formülasyonu
Doz ayarlaması	Her zaman kolay ve tam	Her zaman kolay ve tam olmayabilir
İlaçlamada ihtiyaç duyulan gerekli diğer ekipman ve maddeler	Uygulama tabancası	Su şişesi ve su
Normal şartlarda uygulama süresi	2-3 sn/koyun	8-10 sn/koyun
İlacın geri atılma riski	Yok	Var
Etkili dozda ilacın alınabilirliği	Tam	%68*
Uygulamada ihtiyaç duyulan personel sayısı	1	≥2
Personel hataları	Önemsiz	Önemli**
Uygulamaya bağlı stres	Minimum	Yüksek
Komplikasyona bağlı ölüm riski	Yok	Var***
Yan Etki	Yok	Yok

* Grup 2'de 25 uygulamanın 8'i (%32) ilacı geri çıkarmıştır. ** Personel, tablet yutturulması esnasında dilin tutulmaması için uyarılmıştır. *** Personel, ilacın veya ilaç uygulamasında kullanılan suyun akciğerlere kaçması (Aspirasyon pneumonisi) riskine karşı uyarılmıştır.

Her iki ilaç uygulamasının işletmeye olan toplam maliyeti karşılaştırmalı olarak Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Pasta ve Tablet Formu İlaç Uygulamasının Toplam Maliyeti (*)

Maliyet Unsurları (Ykr/koyun)	Pasta Formu	Tablet Formu
1. Antiparaziter ilaç maliyeti	75,0	40,0
2. İşçilik maliyeti**	2,4	7,2
3. Diğer		
3.1. İlave işçilik maliyeti	-	7,2
3.2. İlave antiparaziter ilaç maliyeti		8,0
Toplam maliyet	77,4	62,4

* Yapılan hesaplamalar Tablo 5'deki verilere göre yapılmıştır. **İşçilik ücreti, 2007 yılı asgari ücretinin işverene aylık maliyeti (683 YTL) üzerinden hesaplanmıştır.

TARTIŞMA

Koyunlarda çeşitli verim kayıpları ve ölümlerle seyreden enfeksiyözler arasında yer alan trichostrongylosis Dünya'da (15, 18) ve Türkiye'de (13, 19) oldukça yaygınlık göstermektedir. Yağış miktarının yüksek olduğu ve uygun çevre ısısına (~20°C) sahip dünyanın çeşitli bölgelerinde nematod larvalarının iyi geliştiği ve bunu takip eden zamanlarda mide-bağırsak nematodlarının fazla görüldüğü belirtilmiştir (9).

Türkiye'de koyunlarda trichostrongylosis'den sorumlu türler ve bunların yaygınlık oranları ile neden olduğu ekonomik kayıpları belirlemek için çeşitli araştırmalar yapılmıştır (1, 4, 12, 13, 16, 19, 22). Bu araştırmalarda başta *Ostertagia* sp. olmak üzere; *Trichostrongylus* sp., *Teladorsagia* sp., *Marshallagia* sp., *Haemonchus* sp., *Nematodirus* sp., *Camelostomylus* sp., *Mecistocirrus* sp., *Cooperia* sp., *Strongyloides papillosus*, *Bunostomum* sp. ve *Oesophagostomum* sp.'nin yaygın olduğu kaydedilmiştir. Bu çalışmada da *Ostertagia* sp. en yaygın tür bulunmuş bunu *Nematodirus* sp., *Haemonchus* sp., *Trichostrongylus* sp., *Oesophagostomum/Chabertia* sp. ve *Cooperia* sp. türlerinin izlediği belirlenmiştir.

Hayvancılık işletmelerinde gastrointestinal ve akciğer nematodlarının kontrolü amacıyla yaygın ve kombine olarak kullanılan antihelmintikler arasında Oxfendazole ve Oxyclozanide yer almaktadır (3, 7, 17). Oxfendazole, fenbendazol'un aktif bir metabolitidir (5). Oxyclozanide ise kimyasal bakımdan hexachlorophene benzeney ve suda çözünmeyen bir tozdur (6). Yukarıdaki etken maddeyi taşıyan; tablet, bol, bulamaç ve son yıllarda kullanım alanına giren pasta formu ilaçlar parazitler mücadelesinde üreticilerin hizmetine sunulmuştur.

Oxfendazole'un bolus ve süspansiyon tarzında kullanıldığı bir çalışmada (14) her iki formülasyonun da *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta*, *Trichostrongylus axei*, *T. colubriformis* ve *Chabertia ovina*'ya %100 etkili bulunduğu kaydedilmiştir. Thiabendazole'e karşı dirençli *H. contortus* ile enfekte koyunlarda yapılan bir çalışmada (21), Oxfendazole'un etkinliğini %35,2 saptanmıştır. Benzimidazol dirençli *H. contortus* ve *Ostertagia* sp. ile enfekte koyunlarda yapılan diğer bir çalışmada (2), Oxfendazole tedavisinin 0. günde ortalama 1233 olan EPG sayısını 11. günün sonunda 277'ye indirdiği fakat bu etken maddenin levamisole ile kombine kullanılması halinde ise EPG sayısının aynı günün sonunda sıfıra indiğini belirtmişlerdir.

Bu çalışmada kullanılan pasta ve tablet formundaki ilaçların, bazı araştırmacıların bulgularına paralel olarak (2, 14, 21) uygulamadan sonraki 7. günden itibaren yumurta sayılarını önemli oranda düşürdüğü belirlenmiştir. EPG sayıları ve ilaçların yüzde başarı oranları genel olarak değerlendirildiğinde, bu oranların her iki form ilaç için birbirine yakın olduğu dikkati çekmiş ve iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Bununla birlikte elde edilen sonuçlar, araştırma bölgesinde henüz benzimidazolere karşı herhangi bir direncin şekillenmediğini göstermektedir.

Koyunlarda antiparaziter mücadele sırasında bazı zorluklar ve ölümlerle sonuçlanan komplikasyonlarla karşılaşılmaktadır. Özellikle sürü sağaltımında tablet formundaki anthelmintiklerin verilmesinde, bilgisiz ve ehil olmayan personelin tekniğine uygun davranmaması, hap verirken hayvanın dilini tutması, tableti dilin arkasına bırakması ve o esnada hayvanın ağzına su dökmesi, ilacın ve suyun sindirim kanalı yerine akciğere gitmesine ve buna bağlı olarak aspirasyon pnömonisinin oluşmasına yol açmaktadır. Bu şekilde yapılan ilaç uygulamalarının sonucunda, hem ilaçtan beklenen yarar sağlanamamakta ve hem de yetiştirici kendi eliyle hayvanının ölümüne sebebiyet vererek ekonomik kayıpların büyümesine yol açmaktadır. Saha şartlarında bu tip istenmeyen pek çok olgu, hem yetiştiricilerin kendi anlatımlarında ve hem de saha veteriner hekimlerinin gözlemlerinde yer almaktadır. Bu tür olası komplikasyonlara izin vermeyen, bir kişinin bile tek başına rahatlıkla tatbik edebilmesine imkân sağlayan ve aynı zamanda ilacın tam dozunda alınmasını garanti ederek etkili bir tedavi imkânı sunan pasta formunda anthelmintiklerin geliştirilmesi, güvenli antiparaziter mücadeleyi sağlayarak koyun yetiştiriciliğinde hedeflenen verime ulaşılmasına destek oluşturacaktır. Nitekim bu çalışmada pasta formu ilaç, özel tabancası ile doz ayarlaması yapılarak tek bir kişi tarafından bir koyuna 2-3 saniyede oral yolla hiçbir komplikasyon yaşanmaksızın rahatlıkla uygulanabilirken, tablet formundaki ilacın en az iki kişi ile 8-10 saniyede uygulanabilmiştir. Pasta formu ilacın dil veya dil yanı mukozasına uygulamasını takiben ağızda kalıp kolayca yutulduğu, tablet verilenlerin bazılarının ilk uygulamada tableti dışarı attığı ve ancak ısrarlı tekrar uygulamalarda suyla zorlukla yutturulduğu, bu esnada akciğerlere sıvı ve ilaç kaçırılması gibi risklerin ortaya çıktığı gözlemlenmiştir.

Her iki antiparaziter ilacın koyun başına maliyetleri incelendiğinde, tablet formu lehine 1/1,9 oranında (40/75) maliyet avantajının olduğu görülse de, toplam maliyet rakamları dikkate alındığında bu farkın 1/1,2 (62,4/77,4)'ye kadar gerilediği görülmektedir. Buna ilaveten, saha şartlarında tablet formu ilaç kullanımında dilin tutulması gibi yanlış bir alışkanlığa bağlı olarak aspirasyon pnömonisi'nin şekillenebileceği ve hayvanları ölüme kadar götürebileceği gerçeği de göz önünde bulundurulursa, tablet formu ilaç uygulamasının üreticilere maliyetinin daha yüksek boyutlara ulaşma ihtimali de bulunmaktadır.

Sonuç olarak bu çalışmada, veteriner hekimlik sahasında uzun süredir kullanılan aynı etken maddeli tablet formu ilaçlar ile karşılaştırıldığında, pasta formunda sunulan ilaçların sunduğu avantajlarla önemli bir alternatif olduğu görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Altaş M, Sevgili M, Gökçen A, Bayburs HC, 2006. Şanlıurfa Yöresindeki Koyunlarda Sindirim Sistemi Nematodlarının Yaygınlığı. *Türkiye Parazit Derg*, 30: 317-321.
2. Andrews SJ, 2000. The efficacy of levamisole, and a mixture of oxfendazole and levamisole, against the arrested stages of benzimidazole-resistant *Haemonchus contortus* and *Ostertagia circumcincta* in sheep. *Vet Parasitol*, 88: 139-146.

3. **Coles GC, Jackson F, Pomroy WE, Prichard RK, von Samson-Himmelstjerna G, Silvestre A, Taylor MA, Vercruyse J**, 2006. The detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Vet Parasitol*, 136: 167-185.
4. **Değer S, Akgül Y**, 1991. Van İli Bardakçı Köyünde Koyunlarda Bulunan Endoparazitlerin Epidemiyolojisi. *YYÜ Vet Fak Derg*, 2: 11-22.
5. **Delatour P, Tiberghien MP, Garnier F, Benoit E**, 1985. Comparative pharmacokinetics of febantel and its metabolites in sheep and cattle. *Am J Vet Res*, 46: 1399-402.
6. **EMEA**, 2002. Committee for Veterinary Medical Products: Oxyclozanide. EMEA/MRL/340/98.
7. **Dinc E, Kanbur M**, 2002. Spectrophotometric multicomponent resolution formulation containing oxfendazole oxyclozanide by multivariate calibration-techniques. *J Pharm Biomed Anal*, 28: 779-788.
8. **Fakae BB**, 1990. The Epidemiology of Helminthosis in Small Ruminants Under the Tradional Husbandry System in Eastern Nigeria. *Vet Res Comm*, 14: 381-391.
9. **Fakae BB, Chiejina SN**, 1993. The Prevalence of Concurrent Trypanosome and Gastrointestinal Nematode Infection in West African Dwarf Sheep and Goats in Nsukka Area of Eastern Nigeria. *Vet Parasitol*, 49: 313-318.
10. **Fritsche T, Kaufmann J, Pfister K**, 1993. Parasite Spektrum and Seasonal Epidemiology of Gastrointestinal Nematodes of Small Ruminants in the Gambia. *Vet Parasitol*, 49: 271-283.
11. **Georgi JR, Georgi ME, Theodorides VJ**, 1990. Parasitology for Veterinarians. 5th Ed. WB Saunders Comp. Philadelphia.
12. **Güçlü F, Dik B, Kamburgil K, Sevinç F, Aytakin H, Aydenizöz M**, 1996. Konya Yöresi Koyunlarında Mide-Bağırsak Nematodlarının Yayılışı ve Mevsimsel Dağılımları. *Veterinarium*, 7: 50-55.
13. **Güralp N, Oğuz T, Burgu A, Doğanay A, Burger HJ, Tınar R**, 1986. Ankara Yöresinde (Çubuk, Polatlı) Koyunlardaki Mide- Bağırsak Nematod Larvalarının Mevsimsel Aktivitesi. *Doğa Türk Vet Hay Derg*, 10: 259-274.
14. **Himonas CA, Theodorides J**, 1986. The comparative efficacy of oxfendazole administered as bolus and suspension to naturally infected sheep in Greece. *J Helminthol*, 60: 245-249.
15. **Kassai T**, 1999. Veterinary Helminthology. Butterworth-Heinemann, Linarce House, Jordon Hill, Oxford.
16. **Koroğlu E, Şimşek S, Dilgin N, Gültekin İ, Altaş M**, 2001. Elazığ Yöresi Koyunlarında Mide-Bağırsak Nematodlarının Yaygınlığı. *FÜ Sağlık Bil Derg*, 15: 145-154.
17. **Mottier L, Alvarez L, Ceballos L, Lanusse C**, 2006. Drug transport mechanisms in helminth parasites: passive diffusion of benzimidazole anthelmintics. *Exp Parasitol*, 113: 49-57.
18. **Soulsby EJJ**, 1986. Helminths, Arthropods and Protozoa of Domesticated Animals. Sevent Ed., Bailliere Tindall, London.
19. **Umur Ş**, 1997. Kars Yöresi Koyunlarında Mide-Bağırsak Nematodları ve Mevsimsel Dağılımları. *Tr J Vet Anim Sci*, 21: 57-65.
20. **Waller PJ**, 2003. Global perspectives on nematode parasite control in ruminant livestock: the need to adopt alternatives to chemotherapy, with the special emphasis on biological control. *Animal Health Rev*, 4: 35-43.
21. **Waruiru RM, Weda EH, Otieno RO, Ngotho JW, Bogh HO**, 1996. Comparative efficacies of closantel, ivermectin, oxfendazole, thiophanate and levamisole against thiabendazole resistant *Haemonchus contortus* in sheep. *Trop Anim Health Prod*, 28: 216-220.
22. **Zeybek H**, 1980. Samsun Yöresi Koyun ve Kuzularında Paraziter Fauna Saptama Çalışmaları. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 17: 215-236.