

## NEMATODLARDA ANTELMENTİK DİRENÇ

Veli Y. ÇIRAK\*

### ÖZET

*Antelmentik direnci, bir parazit popülasyonu içinde aynı doz ilaca duyarlılığı azalmış bireylerin farkedilebilir oranlarda artmasıdır. Antelmentik direnci başta küçük ruminant nematodlarında olmak üzere at, sığır ve domuz nematodlarında da görülmektedir. Antelmentiklere dirençli popülasyonların oluşumunda; tedavi sıklığı, tedavi zamanı, preparat seçimi ve değiştirilmesi, uygulanan dozaj, hayvanların otlatılma tipi gibi faktörler önemli rol oynamaktadır. Antelmentik direncini tespit etmek için parazitolojik testler, biyolojik testler, biyokimyasal testler ve moleküler biyolojik testler uygulanmaktadır. Antelmentik direnci kontrolünde şu noktalara dikkat edilmelidir: Antelmentikler önerilen dozda kullanılmalıdır. Gereksiz tedavi yapılmamalıdır. Hedef paraziti yokedecek spesifik ilaçlar kullanılmalıdır. Aynı yıl içinde sadece bir antelmentik grubu kullanılmalıdır. Antelmentik grubu ancak yılda bir değiştirilmelidir.*

*Anahtar Kelimeler: Direnç, nematod, antelmentik.*

### SUMMARY

#### Anthelmintic Resistance in Nematodes

*Anthelmintic resistance is a remarkable increase in the rate of parasites with decreased sensitivity against the same dosage of the compound within a population. Anthelmintic resistant nematodes are widespread in sheep and goats, while resistance was also reported from horse, cattle and pig nematodes. The development of anthelmintic resistant populations will be influenced by many factors such as frequency and the time*

\* Dr.; U.Ü. Vet. Fak., Parazitoloji ABD, Bursa - Türkiye

*of anthelmintic treatment, type and change of the compound, reduced dosing and pasture management. There are four types of tests available for the detection of anthelmintic resistance: parasitological tests, biological tests, biochemical tests and molecular biological tests. The major recommendations for the control of anthelmintic resistance are: administration of the correct dose, avoiding unnecessary treatments, specific treatment against target parasites, using only one anthelmintic family in a year, changing the anthelmintic family every year.*

*Keywords: Resistance, nematodes, anthelmintic.*

Önerilen dozda uygulanan ve mevcut nematod popülasyonunun büyük bir kısmını elimine eden bir antelmentige karşı zamanla o parazit popülasyonunda bir duyarsızlığın şekillenmesi ve bu duyarsızlığın kalıtsal olması genel anlamda antelmentik direnci olarak tanımlanmaktadır<sup>1</sup>. Etki mekanizması aynı olan antelmentiklere karşı şekillenen dirence **yan direnç** (Örn: *Haemonchus contortus*'un benzimidazol grubundaki değişik antelmentiklere direnci<sup>2</sup>), etki mekanizmaları farklı olan antelmentiklere karşı oluşan dirence **çapraz direnç** (Örn: *Ostertagia circumcincta*'nın benzimidazol, morantel ve Levamisol'e olan direnci<sup>3</sup>) denir. Bir antelmentigin uygulanmasıyla, etki mekanizması farklı bir veya daha fazla antelmentik grubuna karşı aynı zamanda şekillenen dirence **multiple direnç** denmektedir ki, çoğu zaman bu kavram çapraz dirençle eş anlamlı olarak kullanılmaktadır<sup>4,5</sup>.

Nematodlarda antelmentiklere karşı şekillenen direncin mekanizmaları arasında ilacın konakçı ve/veya parazitte etkisiz bir forma metabolize olması, ilacın emiliminde bir değişikliğin oluşması, hedef parazitin alternatif metabolizma yollarının bulunması, ilaca spesifik reseptörlerin değişime uğrayıp, bunun neticesinde de ilacın zararlı etkisine karşı parazitte duyarlılığın azalması ve ilacı parçalayan enzimlerin miktarının artarak ilacın öldürücü etkisinin azalması gibi bir dizi reaksiyonlar bulunmaktadır. Tüm bu mekanizmaların parazitlerde genetik bir temele dayandığı kabul edilmektedir<sup>6-8</sup>. Şöyle ki, direnç olgusu parazit popülasyonlarında genetik varyasyon çerçevesinde çok düşük oranlarda da olsa mevcut olup bir veya birden fazla gen aracılığıyla gelecek generasyonlara aktarılır. Bir popülasyonda başlangıçta düşük oranda olan bu gen frekansının artması özellikle uzun süreli tedaviler sonrası ortaya çıkmaktadır. Antelmentiklere dirençli parazitlerin artmasında "Refugium"un da rolü bulunmaktadır. Refugium, parazitte bir ilaca karşı duyarlılığı kodlayan genlerin muhafazası anlamına gelmektedir<sup>6,9</sup>. Sadece parazitin kendisine yönelik uygulanan bir antelmentik tedavi ile, parazitin gelişme siklusunda konakçı dışında bulunan safhaları (Örn: yumurtalar) yapılan tedaviden etkilenmemektedirler. Ancak ovisit etkili ilaçların kullanılmasıyla bu safhalar da etkilenmekte ve seleksiyon baskısına

uğramaktadırlar. Bu şekilde refugium küçülmektedir. Buna ilaveten hayvanlar tedavi sonrası temiz meçalara götürüldüklerinde refugium yine küçülmektedir. Bir taraftan yeni mera, tedaviden etkilenmeyen bireylerin dirençli yeni generasyonları ile kontamine olacak, diğer taraftan terk edilen merada karışık duyarlı-dirençli olan populasyon tamamen ölecektir<sup>9</sup>. Direnç olgusunun, bir parazit populasyonunun özelliği haline geldikten sonra geriye dönüşümü veya yok olma olasılığı bulunmamaktadır. Kendisine karşı direnç oluşan bir antelmentik, belli bir süre ara verilip, daha sonra tekrar kullanıldığında etkili gibi görünse de, birkaç tedaviden sonra tekrar önceki direnç seviyesine ulaşmaktadır<sup>10,11</sup>.

Antelmentiklere dirençli populasyonların oluşumunda; tedavi sıklığı, tedavi zamanı, preparat grubunun seçimi ve değiştirilmesi, uygulanan dozaj, hayvanların meralanma şekli gibi faktörler önemli yer tutmaktadırlar<sup>1,6,7,9</sup>. Uygulanan bir tedavi neticesinde çok az sayıda var olan dirençli parazitlerin seleksiyonla artma olasılığı, parazit populasyonunun büyüklüğü ile doğru orantılıdır. Çok fazla sayıda parazitte enfekte büyük hayvan populasyonlarında paraziter hastalıkları önlemek için sık sık yapılan tedaviler sonunda, böyle bir direnç gelişme riski artmaktadır<sup>7,8</sup>. Bu tür durumlara, dar alanlarda sıkışık şekilde ve uygun olmayan hijyenik şartlarda tutulan hayvanlarda rastlanmaktadır<sup>1,11</sup>. Sık antiparaziter ilaç uygulamalarıyla seleksiyona uğrayan parazitlerin çoğalma oranı ne kadar yüksek ve generasyonlar arası süre ne kadar kısa olursa, başlangıçta çok düşük sayıda olan dirençli parazitlerin toplam populasyondaki artışları o denli hızlı olur<sup>6,9</sup>.

## NEMATOD ENFEKSİYONLARINDA KULLANILAN ANTELMENTİKLER

Nematod enfeksiyonlarında yaygın olarak kullanılan geniş spektrumlu 3 antelmentik grubu bulunmaktadır:

- **Probenzimidazoller ve Benzimidazoller:** Netobimin, Febantel, Thiabendazol, Albendazol, Oxfendazol, Mebendazol, Fenbendazol gibi
- **İmidazotiyazoller ve Tetrahidropirimidinler:** Tetramisol, Levamisol, Morantel ve Pyrantel
- **Makrosiklik Laktonlar:** Avermektinler (İvermectin, Abamectin, Doramectin, Eprinomectin) ve Milbemycinler (Moxidectin, Milbemycin oxim).

Benzimidazoller, parazit tubulinine bağlanıp mikrotubulin polimerasyonunu olumsuz etkilerler. Böylece parazitin besin alımı engellenmiş olur. Ayrıca parazitlerde glukoz emilimini de engellerler. Dirençli bir *H. contortus* suşu ile yapılan çalışmalarda benzimidazollerin tubuline bağlanma

affinitesinde bir azalmanın olduğu ve bu şekilde bir direnç mekanizmasının şekillendiği gözlenmiştir<sup>12-14</sup>. Benzimidazollere karşı şekillenen dirençte 2 tane genin önemli rol oynadığı bildirilmiştir<sup>8</sup>. İmidazotiyazoller ve tetrahidropirimidinler; parazitlere sinir-kas kavşağında asetilkolin benzeri etki edip depolarizasyona yol açarlar ve bu şekilde parazitlerde spastik paralize neden olurlar. Bu grubun bir üyesi olan Levamisol'e karşı şekillenen dirençte asetilkolin reseptörlerinin eksikliği ve asetilkolin, nikotin, levamisol gibi kolinerjik agonistlere parazitlerde bir cevabın oluşmadığı kaydedilmiştir<sup>15</sup>. Levamisol direncinde birden fazla genin sorumlu olduğu bildirilmektedir<sup>8</sup>. Makrosiklik laktonlar ise, parazit nöromuskuler membranında glutamata bağlı klor kanallarını açıp klor ionu geçirgenliğini artırarak hiperpolarizasyona yol açarlar. Sonuçta parazitlerde felç meydana gelir. Bu reseptörün ivermectine dirençli nematodlarda değişmediği gözlenmiştir<sup>8,16</sup>. İvermectin direncinin mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Ancak genetik çalışmalar bu direncin muhtemelen tek gen tarafından meydana getirildiğini göstermektedir<sup>8,17</sup>.

Belirtilen bu antelmentik gruplarından başka salisilanilid türevleri (Örn: Closantel, Rafoxanid) ve organofosfatlar (Dichlorvos, Trichlorfon) gibi dar spektrumlu antelmentik gruplarına karşı koyun ve keçilerdeki *Trichostrongylidae spp.*'lerde direnç şekillendiği tespit edilmiştir<sup>18,19</sup>.

## ANTELMENTİK DİRENCİNİN KISA TARİHÇESİ

Antelmentik direnci ilk olarak 1957 yılında *H. contortus*'ta Phenotiazine<sup>20</sup> karşı, daha sonra 1964'de bulunuşundan 3 yıl gibi kısa bir süre sonra ilk geniş spektrumlu antelmentik olan Thiabendazole karşı yine *H. contortus*'ta bildirilmiştir<sup>21</sup>. Başlangıçta sadece birkaç nematod türünde, coğrafi olarak sınırlı bölgelerde görülmesi sebebiyle fazla önemsenmeyen direnç konusu zamanla ciddiyetini arttıran bir sorun olarak gündeme gelmeye başlamıştır. Öyle ki 1970'lerden sonra bir diğer geniş spektrumlu antelmentik grubu olan imidazotiyazoller ve tetrahidropirimidinlere karşı<sup>22</sup> ve 1980'leri takiben de diğer geniş spektrumlu antelmentik grubu makrosiklik laktonlara karşı direnç vakaları bildirilmeye başlanmıştır<sup>23,24</sup>. Günümüzde de yan ve çapraz dirençli nematodların sayısı tüm dünyada hızla artmaktadır<sup>7,8,25,26</sup>.

## ANTELMENTİKLERE DİRENÇLİ NEMATODLARIN EVCİL HAYVAN GRUPLARINDAKİ DURUMU

Antelmentik direnci bugün dünyada başlıca koyun, keçi ve at nematodlarında (mide-bağırsak kıl kurtları) çok yaygın görülmekle birlikte sığır nematodlarında da artma eğilimindedir<sup>27</sup>. Ayrıca domuz nematodlarında da direnç vakalarına rastlanılmıştır<sup>28</sup>.

Dünyanın değişik yörelerinde yapılan çalışmalarda özellikle koyun ve keçi mide bağırsak kıl kurtlarının önemli bir kısmının bilinen geniş spektrumlu 3 antelmentik grubuna karşı direnç geliştirdikleri ortaya konmuştur<sup>7,8,29</sup>. Avustralya 150 milyonu aşkın koyun popülasyonu ile bu problemde en çok etkilenen ülke olarak dikkati çekmektedir<sup>30,31</sup>. Diğer taraftan keçi nematodlarının antelmentiklere direnci özellikle Yeni Zelanda'da ekonomik bir boyut kazanmış durumdadır<sup>32,33</sup>. Atların küçük *Strongylidae spp.*'lerinin benzimidazolere karşı direnci de oldukça sık gözlenmektedir. Buna sebep olarak atlarda epidemiyolojik verilere dayanmadan yapılan sık ve kontrolsüz tedaviler gösterilmektedir<sup>34</sup>. Sığır nematodlarında ise koyun ve keçilere nazaran antelmentik direnci nispeten daha düşük orandadır. Bunun başlıca sebeplerinden biri sığırlarda uygulanan antelmentik tedavinin koyun ve keçilerdeki kadar sık olmamasındandır<sup>27</sup>.

## DİRENÇ TESPİT METODLARI

Antelmentik direncini tespit etmeye yönelik testler üç grupta incelenmektedir<sup>35-37</sup>:

### **Parazitolojik yöntemler**

**Kontrollü test:** Direnç tespitine yönelik direkt ve en geçerli testtir. Bunun için biri kontrol, biri tedavi 2 grup oluşturulur. Tedaviyi takiben her iki gruptaki hayvanların otopsi yapılar. Tedavi ve kontrol grubundaki hayvanlardan toplanan parazitlerin sayıları oranlanır ve ilacın etkisi, dolayısıyla muhtemel bir dirençlilik saptanmış olur. Çok masraflı ve zaman alıcı olması bu testin dezavantajlarıdır<sup>36</sup>.

**Yumurta sayısı azalma testi:** Tek tek hayvanların rektumundan alınan dışkıda McMaster yöntemi ile yumurta sayımı yapılır. Test edilecek antelmentik önerilen dozu ile tedavi edilen hayvanlardan 10-14 gün sonra tekrar dışkı alınarak tedavi sonrası yumurta sayımları yapılır. Tedavi öncesi ve sonrası yumurta sayıları oranlanarak ilacın etkisi hesaplanır. Normal şartlarda tedavi dozunda uygulanan bir antelmentik yumurta sayısını  $\geq 95$  oranında azaltması gerekmektedir. Yumurta sayısı azalma testi uygulaması kolay ve maliyeti düşük olmasından dolayı direnç testleri arasında ilk sırayı almaktadır. Ancak bu testin de bazı dezavantajları bulunmaktadır. Şöyle ki levamisol ve ivermectin için yanlış pozitif verebilir<sup>38,39</sup>. Sensitivitesi düşüktür<sup>40</sup>. Ayrıca yumurta üretimi yüksek veya düşük karışık parazit popülasyonlarında değerlendirme zorluğu vardır.

### **Biyolojik testler**

**Yumurtadan larva çıkış testi:** Benzimidazol grubu ilaçlara karşı şekillenen direnci tespit etmekle sınırlı olan bu test özellikle larvanın

yumurtadan çabuk çıktığı nematod türleri için uygundur<sup>35</sup>. Bu testte suda kolay çözünmesinden dolayı thiabendazol kullanılır. Rektumdan alınan dışkıdan vakit geçirmeden elde edilen nematod yumurtaları thiabendazolün değişik konsantrasyonlarında inkübasyona bırakılır ve yumurtadan larva çıkışının engellenme derecelerine göre bir değerlendirme yapılır.

**Larva paraliz testi:** Martin ve Le Jambre (1979)<sup>41</sup> tarafından geliştirilen bu test ile levamisol, pyrantel ve morantel direnci araştırılır. Bu testin prensibi belirtilen ilaçların Strongylid larvaları felç etme yeteneğine dayanmaktadır.

**Larva gelişim testi:** Etki mekanizmalarından bağımsız olarak her ilaca karşı şekillenen direnci tespit etmeye uygun tek test larva gelişim testidir<sup>36</sup>. Sonuç alma yumurtadan larva çıkış testinden daha uzun sürmesine rağmen birçok ilaca uygulanabilirliği ve embriyo şekillenmemiş yumurtaya ihtiyaç göstermemesi avantajlarıdır. Bu yönüyle saha araştırmaları için de çok uygundur.

### **Biyokimyasal testler**

**Tubulin bağlanma testi:** Benzimidazol bileşiklerinin parazitin tubulin proteinine bağlanma ilkesine dayanır. Dirençli parazitlerde bu bileşiklerin tubuline bağlanma oranı düşüktür. Rutin teşhisler için uygun değildir, ancak, araştırma amaçlı uygulanır<sup>36</sup>.

**Kolorimetrik test:** Benzimidazollere dirençli ve duyarlı *Trichostrongylidae spp.* larvalarındaki farklı esteraz ve asetilkolinesteraz aktiviteleri temeline dayanır. Dirençli larvalar nispeten daha yüksek bir enzimatik aktiviteye sahiptirler. Uygulamada çok fazla sayıda parazite ihtiyaç duyulması dezavantajdır<sup>36</sup>.

### **Moleküler biyolojik testler**

Bu alanda yapılan son yıllardaki çalışmalarla bir parazit popülasyonunda çok düşük oranlardaki dirençliliği tespit edebilen hassas testler geliştirilmiştir<sup>42-44</sup>. Bu doğrultuda benzimidazole dirençli koyun *H. contortus*'larını teşhis eden çok hassas bir PCR (polymerase chain reaction) testi bulunmaktadır<sup>42</sup>. PCR testi ile bir popülasyonda % 1 oranındaki dirençli bireyler tespit edilebilmektedir. Buna ilaveten tek tek parazitlerdeki veya larvalardaki dirençliliği de saptayacak kadar hassastır. PCR testi bu özelliğiyle, hassasiyet derecesi minimum % 25 olan diğer testlere oranla çok daha fazla önem arz etmektedir.

## **DİRENÇ ŞEKİLLENMESİNE KARŞI ÖNLEMLER**

Antelmantik direnci oluşumunun önlenmesinde dikkat edilmesi gereken hususlar şunlardır<sup>6,45,46</sup>:

- Antelmantikler hiçbir zaman düşük dozajda uygulanmamalıdır. Kesinlikle önerilen dozda kullanılmalıdır. Sürü tedavisi yapılacaksa dozaj hayvanların ortalama ağırlığı üzerinden değil, sürüdeki en ağır hayvanın kilosuna göre ayarlanmalıdır.
- Gereksiz tedaviden kaçınılmalıdır.
- Hedef paraziti yok edecek spesifik ilaçlar kullanmaya özen gösterilmelidir (gerektiğine inanılan durumlarda geniş spektrumlu antelmantikler tercih edilmelidir).
- Aynı yıl içinde birden fazla antelmantik grubu kullanılmasından kaçınılmalıdır.
- Aynı antelmantik grubu takip eden yıl uygulanmamalıdır.
- Veteriner hekimler ve hayvan yetiştiricileri bu konularda bilgilendirilmelidir.

Bunlara ilaveten genel olarak şu önlemler de alınabilir:

- Sürüye sonradan katılan hayvanlar tedavi edilip, tedavi başarısına göre sürüye dahil edilmelidir.
- Koyun ve keçiler aynı merada beraber otlatılmamalıdır. Koyun ve keçiler mümkünse atlarla dönüşümlü olarak bir merada otlatılabilirler.

#### KAYNAKLAR

1. PRICHARD, R.K., HALL, C.A., KELLY, J.D., MARTIN, I.C.A. and DONALD, A.D.: The problem of anthelmintic resistance in nematodes. Aust. Vet. J., 56, 239-250 (1980).
2. WEBB, R.F., McCULLY, C.H. and ADAMS, B.S.: The efficiency of oxfendazole against four field populations of benzimidazole resistant *Haemonchus contortus*. Aust. Vet. J., 55, 249-250 (1979).
3. LE JAMBRE, L.F., SOUTHCOOT, W.H. and DASH, K.M.: Development of simultaneous resistance in *Ostertagia circumcincta* to thiabendazole, morantel tartrate and levamisole. Int. J. Parasitol., 8, 443-447 (1978).
4. SANGSTER, N.C., WHITLOCK, H.V., ROSS, I.G., GUNAWAN, M. and HALL, C.A.: *Trichostrongylus colubriformis* and *Ostertagia circumcincta* resistant to levamisole, morantel tartrate and thiabendazole: Occurrence of field strains. Res. Vet. Sci., 27, 106-110 (1979).
5. GREEN, P.E., FORSYTH, B.A., ROWAN, K.J. and PAYNE, G.: The isolation of a field strain of *Haemonchus contortus* in Queensland showing multiple anthelmintic resistance. Aust. Vet., J. 57, 79-84 (1981).
6. BAUER, C.: Anthelminthikaresistenzen bei Nematoden von Rind, Schaf und Ziege. J. Vet. Med. B, 35, 286-300 (1988).

7. PRICHARD, R.K.: Anthelmintic resistance in nematodes: extent, recent understanding and future directions for control and research. *Int. J. Parasitol.*, 20 (4), 515-523 (1990).
8. BORGSTEEDE, F.H.M., ROOS, M.H., SMITH, G. and PRICHARD, R.K.: Anthelmintic resistance. *Vet. Parasitol.*, 64, 129-132 (1996).
9. BÜRGER, H.-J.: Grundlagen der Parasitenbekaempfung, Veterinärmedizinische Parasitologie. 4. Auflage, Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg, 75-85 (1992).
10. HERD, R.P., PARKER, C.F. and McCLURE, K.E.: Epidemiologic approach to the control of sheep nematodes. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 184, 680-687 (1984).
11. MARTIN, P.J.: Development and control of resistance to anthelmintics. *Int. J. Parasitol.*, 17, 493-501 (1987).
12. LUBEGA, G.W. and PRICHARD, R.K.: Specific interaction of benzimidazole anthelmintics with tubulin: High-affinity binding and benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus*. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 38, 221-232 (1990).
13. LUBEGA, G.W. and PRICHARD, R.K.: Specific interaction of benzimidazole anthelmintics with tubulin from developing stages of thiabendazole- susceptible and -resistant *Haemonchus contortus*. *Biochem. Pharmacol.*, 41, 93-101 (1991).
14. LUBEGA, G.W. and PRICHARD, R.K.: Interaction of benzimidazole anthelmintics with *Haemonchus contortus* tubulin: binding affinity and anthelmintic efficacy. *Exp. Parasitol.*, 73, 203-213 (1991).
15. LEWIS, J.A., WU, C.H., LEWINE, J.H. and BERG, H.: Levamisole-resistant mutants of the nematode *Caenorhabditis elegans* appear to lack pharmacological acetylcholine receptors. *Neuroscience*, 5, 967-989 (1980).
16. SANGSTER, N.: Pharmacology of anthelmintic resistance. *Parasitology* 113 Suppl., S201-S216 (1996).
17. SHOOP, W.L.: Ivermectin resistance. *Parasitol. Today*, 9, 154-159 (1993).
18. VAN WYK, J.A. and GERBER, H.M.: A field strain of *Haemonchus contortus* showing slight resistance to rafoxanide. *Onderstepoort J. Vet. Res.*, 47, 137-142 (1980).
19. HALL, C.A., RITCHIE, L. and McDONELL, P.A.: Investigations for anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes from goats. *Res. Vet. Sci.*, 31, 116-119 (1981).



20. DRUDGE, J.H., LELAND, S.E. and WYANT, Z.N.: Strain variation in the response of sheep nematodes to the action of phenothiazine. I. Studies of mixed infections in experimental animals. *Am. J. Vet. Res.*, 18, 133-141 (1957).
21. DRUDGE, J.H., SZANTO, J., WYANT, Z.N. and ELAM, G.: Field studies on parasite control in sheep: comparison of thiabendazole, ruelene and phenothiazine. *Am. J. Vet. Res.*, 25, 1512-1518 (1964).
22. LE JAMBRE, L.F., SOUTHCOFF, W.H. and DASH, K.M.: Resistance of selected lines of *Haemonchus contortus* to thiabendazole, morantel tartrate and levamisole. *Int. J. Parasitol.*, 6, 217-222 (1976).
23. CARMICHAEL, I., VISSER, R., SCHNEIDER, D. and SOLL, M.: *Haemonchus contortus* resistance to ivermectin. *J. S. Afr. Vet. Ass.*, 58, 93 (1987).
24. VAN WYK, J.A. and MALAN, F.S.: Resistance of field strains of *Haemonchus contortus* to ivermectin, closantel, radoxanide and benzimidazoles in South Africa. *Vet. Rec.*, 123, 226-228 (1988).
25. PRICHARD, R.: Anthelmintic resistance. *Vet. Parasitol.*, 54, 259-268 (1994).
26. SANGSTER, N.: Anthelmintic resistance: past, present and future. *Int. J. Parasitol.*, 29 (1), 115-124 (1999).
27. GEERTS, S.: Anthelmintic resistance in nematodes of cattle. Anthelmintic resistance in nematodes of farm animals. A seminar organised for the European Commission, 25-30, Brussels, 8-9 November 1993.
28. ROEPSTORFF, A., BJORN, H. and NANSEN, P.: Resistance of *Oesophagostomum* spp. in pigs to pyrantel citrate. *Vet. Parasitol.*, 24, 229-239 (1987).
29. BORGSTEEDE, F.H.M.: Anthelmintic resistance in nematodes of sheep and goats. Anthelmintic resistance in nematodes of farm animals. A seminar organised for the European Commission, 1-16, Brussels, 8-9 November 1993.
30. WALLER, P.J.: Anthelmintic resistance in Australia. *Parasitol. Today* 2, Suppl., S16-S18 (1986).
31. ROLFE, P.F.: Anthelmintic resistance in Australia. *Abstr. 14<sup>th</sup> WAAVP Conf.*, Cambridge, UK, 372 (1993).
32. KETTLE, P.R., VLASSOFF, A., REID, T.C. and HORTON, C.T.: A survey of nematode control measures used by milking goat farmers and of anthelmintic resistance on their farms. *N. Z. Vet. J.*, 139-143 (1983).
33. SCHERRER, A.M., POMROY, W.E. and CHARLESTON, W.A.G.: Anthelmintic usage on goat farms in New Zealand. Results of a postal survey. *N. Z. Vet. J.* 38, 133-135 (1990).

34. BAUER, C.: Anthelmintic resistance in nematodes of horses. Anthelmintic resistance in nematodes of farm animals. A seminar organised for the European Commission, 17-26, Brussels, 8-9 November 1993.
35. COLES, G.C., BAUER, C., BORGSTEEDE, F.H.M., GEERTS, S., KLEI, T.R., TAYLOR, M.A. and WALLER, P.J.: WAAVP methods for the detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Vet. Parasitol.*, 44, 35-44 (1992).
36. KERBOEUF, D.: Detection of anthelmintic resistant nematodes. Anthelmintic resistance in nematodes of farm animals. A seminar organised for the European Commission, 123-132, Brussels, 8-9 November 1993.
37. VARADY, M. and CORBA, J.: Comparison of six in vitro tests in determining benzimidazole and levamisole resistance in *Haemonchus contortus* and *Ostertagia circumcincta* of sheep. *Vet. Parasitol.*, 80, 239-249 (1999).
38. CAWTHORNE, R.J.G. and CHEONG, F.H.: Prevalance of anthelmintic resistant nematodes in south-east England. *Vet. Rec.*, 114, 562-564 (1984).
39. JACKSON, F.: Anthelmintic resistance - the state of play. *Br. Vet. J.*, 149, 123-138 (1993).
40. MARTIN, P.J., ANDERSON, N., BROWN, T.H. and MILLER, D.W.: Changes in resistance of *Ostertagia* spp. to thiabendazole following natural selection or treatment with levamisole. *Int. J. Parasitol.*, 18, 333-340 (1988).
41. MARTIN, P.J. and LE JAMBRE, L.F.: Larval paralysis as an in vitro assay of levamisole and morantel tartrate resistance in *Ostertagia*. *Vet. Sci. Communic.*, 3, 159-164 (1979).
42. ROOS, M.H. and KWA, M.S.G.: Genetics of anthelmintic resistance in parasitic nematodes: comparison of a theoretical model with laboratory and field studies. Anthelmintic resistance in nematodes of farm animals. A seminar organised for the European Commission, 141-152 Brussels, 8-9 November 1993.
43. ROOS, M.H., KWA, M.S.G. and GRANT, W.N.: New genetic and practical implications of selection for anthelmintic resistance in parasitic nematodes. *Parasitol. Today* 11, 148-150 (1995).
44. KWA, M.S.G., VEENSTRA, J.G. and ROOS, M.H.: Benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus* is correlated with a conserved mutation at amino acid 200 in  $\beta$ -tubulin isotype 1. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 63, 299-303 (1994).

45. COLES, G.C., BORGSTEEDE, F.H.M. and GEERTS, S.: Recommendations for the control of anthelmintic resistant nematodes of farm animals in the EU. *Vet. Rec.* 26, 205-206 (1994).
46. HAZELBY, C.A., PROBERT, A.J. and ROWLANDS, D. APT.: Anthelmintic resistance in nematodes causing parasitic gastroenteritis of sheep in the UK. *J. vet. Pharmacol. Therap.*, 17, 245-252 (1994).

---

**Yazının Geliş Tarihi: 20.05.1999**