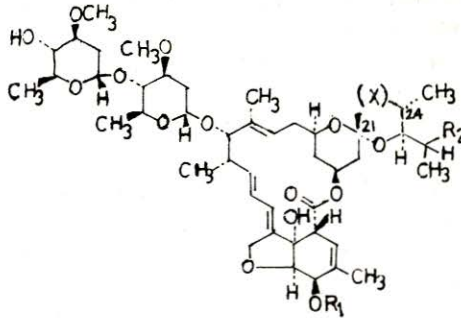


AVERMEKTİNLERLE İLGİLİ SON GELİŞMELER

Selâhattin CEYLAN*
Orhan YILMAZ**

Avermektinler (ivermektinler) olarak adlandırılan bileşikler, aktinomiset fermentasyonu ile üretilen ve antelmintik olarak bilinen kimyasal bir gruptur. Bunlar, ilk kez 1978 yılında Japonya'da topraktan izole edilen *Streptomyces avermitilis*'in miselyumlarından elde edilmiştir. Sekiz bileşikten oluşan avermektinler, makrosiklik lakton türevleri olarak tanımlanmıştır. Antibakteriyel veya antifungal aktivitelerinin çok az olması nedeniyle, makrolid veya polyen antibiyotiklerden farklılık gösterirler. Fermentasyon sonucu elde edilen sekiz bileşikten dört büyük bileşik, "a" simgesi ile (Avermektin A_{1a}, A_{2a}, B_{1a} ve B_{2a}); iz miktarlarda elde edilen dört küçük bileşik ise "b" simgesi ile (Avermektin A_{1b}, A_{2b}, B_{1b}, B_{2b}) gösterilerek sınıflandırılmıştır¹⁻². Sekiz bileşimin tümü antelmintik aktiviteye sahiptir. B_{1a} komponenti büyük miktarlarda elde edilmiştir. Bu nedenle, bu komponentin kimyasal türevidir olan 22,23-dihidroavermektin B_{1a} ile onun yakın homoloğu olan 22,23-dihidroavermektin B_{1b}, antelmintik olarak çok yaygın bir biçimde kullanılmıştır¹. İçeriği % 80 veya daha fazla 22,23-dihidroavermektin B_{1a} ve % 20 veya daha az 22,23-dihidroavermektin B_{1b} olan karışıma, jenerik isim olarak ivermektin adı verilmiştir². İvermektinin kimyasal yapısı şekilde gösterilmiştir³.



R₁ = CH₃ : Komponent A
R₁ = H : " B
R₂ = C₂H₅ : " a
R₂ = CH₃ : " b

X - CH = CH - : Komponent 1
X - CH₂ - C₂₃ - H : " 2

* Prof. Dr.; U.Ü. Veteriner Fakültesi, Bursa

** Araş. Gör.; U.Ü. Veteriner Fakültesi, Bursa.

İvermektinlerin antelmentik etkisi nöyromüsküler iletimi bloke edip, parazitlerin hareketlerini durdurarak olmaktadır. İvermektinin içerdiği B_{1a} komponenti, büyük olasılıkla sinir sistemi sinaptozomlarında GABA'nın saliverilmesini artırır¹. İstakozlar üzerinde yapılan bir çalışmada⁴, ivermektinin B_{1a} komponentinin, istakozun nöyromüsküler kavşağındaki iletimi, kas membranlarında bulunan klorür kanallarını GABA aracılığıyla açarak bloke ettiği bildirilmiştir. Araştırmalar, ilacın bağlanma noktalarının GABA-erjik sinirlerin presinaptik uçlarında olduğunu göstermektedir⁵. Memelilerde ve böcek, istakoz, *Ascaris suum* ile diğer helmintler gibi omurgasızlarda saptanan GABA'nın normal işlevi, sinirsel iletimin durdurulmasıdır. GABA'nın artışı, postsinaptik hücrelerin normal dinlenme potansiyelini artırır (Hiperpolarizasyon). Bu durum, kasların kasılması için gerekli sinirsel iletimi güçleştirir. Böylece kas hücreleri kontraksiyon yapamaz. İvermektinin etkisi altındaki parazitler felç olurlar ve bu şekilde elimine edilirler. Belirlenen antelmentik dozlarda verildiğinde, ivermektinin GABA salınımı üzerindeki etkisi, memelilerde toksik değildir. Memeli kaslarındaki nöyromüsküler iletim, bundan etkilenmemektedir^{1,2}.

İvermektinin farmakokinetiği, koyunlara 0.2 mg/kg. dozlarda doğrudan rumen ve abomazum içine verilerek araştırılmıştır. Abomazum içine uygulamada hızlı absorpsiyon sonucu, 4.4 saatte 60.6 ng/ml. lik en yüksek plazma konsantrasyonuna erişir ve biyoyararlanım % 100'dür. Rumen içine uygulamada 23.5 saatte 17.6 ng/ml. lik bir plazma konsantrasyonuna erişir ve biyoyararlanım oranı % 25.1'dir. İn vitro çalışmalar, ivermektinin rumende çok çabuk metabolize edildiğini göstermiştir. İvermektin, intravenöz verildiğinde çok yavaş elimine edilir; yarı ömrü 178 saatir⁶.

İvermektinle yapılan bazı klinik çalışmalar, nematodlara karşı geniş bir etki alanı olduğunu göstermiştir. Sığır ve koyunların bazı ektoparazitleri ile gastrointestinal ve akciğer nematodları, köpeklerin barsak nematodları ve mikrofilaryaları, kanatlı ve tektirnaklıların bazı gastrointestinal nematodları ivermektin ile elimine edilmiştir¹.

Sığırlara oral olarak 0.1 mg/kg. veya deri altı yolla 0.1-0.2 mg/kg. dozda ivermektin verildiğinde, *Ostertagia ostertagi*'nin bütün larvalarına ve ergin *Trichostrongylus axei*'ye karşı % 99'dan daha fazla etkir. *Cooperia oncophora*'nın hareket-siz dönem larvalarına ve erginlerine karşı oral olarak 0.1 mg/kg. veya deri altı yolla 0.2 mg/kg. dozlarında verilen ivermektin % 98.6'dan daha fazla etkilidir. Deri altı yolla 0.2 mg/kg. dozda uygulanan ivermektinin *Nematodirus helvetianus*'un erginlerine karşı etkisi % 82.3'tür⁷. İki haftalık buzağılarda yapılan bir çalışmada⁸ *Haemonchus contortus*, *Ostertagia ostertagi*, *Cooperia punctata*, *C. oncophora*, *Trichostrongylus axei*, *T. colubriformis*, *Oesophagostomum radiatum* ve *Dietyocaulus viviparus*'un 4. dönem larvalarına karşı deri altı yolla 0.05; 0.1 ve 0.2 mg/kg. dozlarında verilen ivermektinin başarı oranı sırasıyla % 88.2; % 98 ve % 99.8 olarak bulunmuştur. İvermektinin 0.2 mg/kg. dozda deri altı enjeksiyon veya oral direnc şeklinde uygulandığı başka bir çalışmada⁹, sığırların *trichuris* türlerine karşı % 77.5 ile % 100 arasında bir etkisi olduğu bildirilmiştir. *Thelazia rhodesii*'nin neden olduğu keratokonjunktivitisi 42 adet sığıra, deri altı yolla 0.2 mg/kg. lik tek doz ivermektin uygulanmasından sonra veya 48 saat sonra ikinci uygulamadan sonraki 9 gün içinde bütün hayvanlarda hızlı bir iyileşme görülmüştür¹⁰.

Sığırların ektoparazitlerine karşı, ivermektinin etkinliğini incelemek için yapılan bir çalışmada¹¹, deneysel olarak *Psoroptes communis* var. *bovis* ile enfeste edilmiş 13 düveye 0.2 mg/kg. lik tek doz deri altı enjeksiyonla ivermektin uygulamasından sonra, pruritis hızla ortadan kalkmış ve sağtımdan sonraki 14 gün içinde, hayvanlarda canlı uyuz etkenine rastlanmamıştır. Bununla beraber sağtımdan sonraki 1., 3. ve 5. günlerde canlı uyuz etkenleri enfektiftir ve başka hayvana geçtiğinde yaşayabilirler. 7. günden sonra bu özellikleri kaybolur. Sağtımdan sonraki 5 gün, canlı uyuz etkenleri enfektif olduğundan, psoroptik uyuzun kontrolü için ivermektinle sağtılan sığırların, sağtımdan en az 5 gün sonraya kadar diğer sığırlardan uzak tutulması gerektiği araştırmacılar tarafından tavsiye edilmektedir¹². Almanya'da yapılan bir başka araştırmada¹³, sığırlara 0.2 ve 0.4 mg/kg. dozlarda deri altı yolla uygulanan ivermektinin *Sarcoptes bovis* ve *Psoroptes ovis*'e karşı sağtımdan sonraki 14 ve 56. günler arasında etkili olduğu gösterilmiştir. Yine aynı araştırmacılar tarafından yapılan 0.1; 0.2 ve 0.4 mg/kg. dozlardaki deri altı ivermektin enjeksiyonundan sonra, canlı *Linognathus vituli* ve *Haematopinus eurysternus*'a rastlanmamıştır. Etki, doza bağlı olarak uygulamadan sonraki 14 ile 35. günler arasında sürmüştür.

Araştırmacılar tarafından, 0.2 mg/kg. dozdaki ivermektinin bütün intraspinal hipoderma larvalarını öldürdüğü bildirilmiştir¹⁴. Fransa'da yapılan başka bir araştırmada¹⁵ ivermektinin % 1'lik solüsyonundan 0.1 veya 0.6 ml. lik deri altı dozlarının, sığırlardaki *Hypoderma bovis* enfestasyonlarından korunma için çok yüksek bir etkiye sahip olduğu sonucu çıkmıştır.

Et sığırlarının canlı ağırlık kazancına ivermektinin etkisini incelemek için *Ciordia* ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada¹⁶, ivermektinle sağtılan buzağuların kontrol grubuna oranla 15.9 kg. daha fazla ağırlık kazandığı; buna karşın sağtıma alınan ineklerle kontrol grubunda yer alan inekler arasında, canlı ağırlık kazancı bakımından önemli bir değişiklik saptanamadığı bildirilmiştir.

Koyunlardaki parazitlere karşı ivermektinin etkisini araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada¹⁷, 0.2 ile 0.4 mg/kg. dozda oral veya deri altı yolla verilen ilacın *Dictyocaulus filaria*, *Prostrongylus rufescens*, *Trichostrongylidae* (*Haemonchus*, *Teladorsagia*, *Trichostrongylus*, *Nematodirus* ve *Cooperia*), *Chabertia ovina*, *Oesophagostomum venulosum*, *Bunostomum trigonocephalum*, *Strongyloides papillosus* ve *Trichuris ovis*'in ergin şekline karşı % 100 etkili olduğu, *Cystocaulus ocreatus*, *Mullerius capillaris* ve *Neostromylus linearis*'e karşı etkisiz olduğu bulunmuştur.

Atlara kas içi yolla 0.2; 0.3 ve 0.5 mg/kg. dozlarda ivermektin verildiğinde, *Gastrophilus intestinalis* larvaları, *Trichostrongylus axei*, *Oxyuris equi* larvaları, *Strongylus vulgaris*, *S. edentatus*, 15 küçük *Strongyloide* ve bunların larvalarına karşı % 97'den fazla etkili olduğu saptanmıştır. Bu çalışmaya benzer bir araştırmayı Lyon ve arkadaşları yapmışlardır. *Parascaris equorum*, *Strongylus equinus*, *S. vulgaris*, *S. edentatus*, *Gastrophilus nasalis*, *G. intestinalis*, ergin ve genç *Oxyuris equi*, küçük *strongylidler*, 4. dönem *habronema türleri*, 5. dönem *H. musca* ve *Draschia megastoma*'ya karşı ivermektinin mide tüpü ile 0.05; 0.1 ve 0.2 mg/kg. dozlarının % 91 ile % 100 arasında etkili olduğunu; ancak *Anoplocephala magna* ve *A. perfoliata*'ya karşı ilacın herhangi bir aktivitesinin bulunmadığını bildirmişlerdir². Başka bir araştırmada¹⁸ ise, 0.2 mg/kg. dozda kas içi verilen ivermektinin yukarıda adı geçen parazitlere karşı oldukça etkili olduğu, göz nematodlarından *Thelazia lacry-*

malis'i ortadan kaldırmadığı, ayrıca *Anoplocephala perfoliata* ile *A. magna*'ya karşı etkisiz olduğu bildirilmiştir.

Atlarda ergin *Setaria equina* ve *Onchocerca cervicalis* mikrofilerleri üzerine ivermektinin etkisini inceleyen Klei ve arkadaşları, 0.2; 0.3 ve 0.5 mg/kg. dozlarda kas içi yolla verilen ilacın bu parazitlere olan etkisini sırasıyla % 80, % 85 ve % 88 olarak bulmuşlardır². *Gastrophilus intestinalis* ile doğal enfekte olmuş 36 İzlanda midillisi, 0.2 mg/kg. dozdaki oral yolla verilen ivermektinin pasta formülasyonu ile sağıtılmış; sonuçlar, tek oral dozun *G. intestinalis*'in 2. ve 3. larval dönemlerine karşı % 100 etkili olduğunu göstermiştir¹⁹. Taylardaki *Strongyloides westeri* enfeksiyonuna karşı oral pasta olarak 0.2 mg/kg. dozda uygulanan ivermektinin, sağıtımdan sonraki 7. ve 14. günlerde parazitlerin yumurta sayısı üzerindeki azaltıcı etkisi % 100'dür ve sağıtımdan sonraki 3. haftada da % 99'dan daha fazla etki göstermeye devam eder²⁰. *Sarcoptes scabiei*'nin keçilerde yaşayan suşu ile deneysel olarak enfekte edilmiş eşeklerin, iki defada verilen tek doz ivermektinin deri altı enjeksiyonundan sonraki 30-35 gün içinde tamamen iyileştiği açıklanmıştır²¹.

Deri altı yolla 0.3 mg/kg. dozda verilen ivermektin, 55 adet sarkoptik uyuzlu, 40 adet *Haematopinus suis*'li ve 27 adet *Oesophagostomum*'lu domuzda başarılı bir şekilde kullanılmıştır²². Domuzlardaki *Metastrongylus* spp., *Ascaris suum* ve *Trichuris suis*'e karşı ivermektinin etkisini incelemek için yapılan bir çalışmada²³ 20 adet domuzda *metastrongylus* larvaları mide sondasıyla verilmiştir. Bunların 7'sinin *Trichuris suis* ile 10'unun ise *Ascaris suum* ile doğal olarak enfekte olduğu fekal yoklamalarla saptanmıştır. *Metastrongylus* enfeksiyonundan 10 gün sonra domuzların yarısı 0.3 mg/kg. dozda ivermektinle sağıtılmıştır. Sekiz gün sonra yapılan post-mortem muayeneler, *metastrongylus*'un ergin ve genç formlarının her ikisine, *A. suum* ile *T. suis*'in erginlerine karşı ivermektinin % 100 etkili olduğunu göstermiştir. Taylor ve Pearson² ivermektini domuz kaslarındaki trişin larvalarına karşı kas içi yolla 0.3 mg/kg. dozda uyguladıklarını, fakat ivermektinin ankiste larvalara etki olmadığını belirtmişlerdir.

Kümes hayvanlarının nematodlarından *Capillaria obsignata* ve immatür *Ascaridia galli*'ye karşı verilen 0.05 mg/kg. dozdaki ivermektinin *C. obsignata*'ya 0.1 mg/kg. dozdaki ivermektinin *A. galli*'ye karşı etkili olduğu gözlemlenmiştir. *Heterakis gallinarum* için 0.1 mg/kg. doz etkili olmamıştır²⁴.

Karnivorların endo ve ektoparazitlerine karşı ivermektinin etkisini incelemek için yapılan bir çalışmada²⁵; çeşitli endo-ve ektoparazitlerle enfekte olmuş 13 köpek, 14 kedi, 35 rakun ve 161 gümüşü tilkiye deri altı yolla ivermektin uygulanmıştır. İvermektinin; *Toxocara* türleri, *Ancylostoma* türleri ve *Trichuris* türlerine karşı % 98-100 oranında etkili olduğu ve *Sarcoptes canis*, *Demodex* türleri ile *Ctenocephalides* türlerine karşı ise % 97-100 arasında etkili olduğu bulunmuştur. Bazı hayvanlar ilk enjeksiyondan 9 gün sonra ikinci bir enjeksiyona ihtiyaç gösterirken, *Demodex* spp. ile enfekte köpek ve kedilerin ise, tam bir sağıtım için 7 gün arayla 3 enjeksiyona gereksinim duydukları bildirilmiştir. Başka bir çalışmada²⁶ köpeklerdeki *Otodectes cynotis*'e karşı başarı oranı sağıtımdan sonraki 7. günde % 71.4 iken, 14. günde % 100'dür. İvermektinle sağıtımdan sonraki 3 hafta içinde kendi kendine oluşan bir re-enfeksiyon ortaya çıkmaz.

Her ne kadar *Dirofilaria immitis* ile enfekte köpeklere oral yolla 0.1 mg/kg. dozda ivermektin verildiğinde, parazit larvalarının hızlı bir şekilde ve tümüyle kan-

da 6 haftadan uzun bir süre kaybolduğu gözlemlenmişse de, ergin parazitler yüksek doz kullanılsa bile etkilenmemişlerdir. Ancak ivermektin parazitlerin prekardiak (3. dönem) larvalarının gelişimini önlemektedir. Ergin dirofilyarlar diklorofenarsin hidroklorür veya stibofen gibi başka bir ilaçla elimine edildiğinde, ivermektin sürekli olarak ve tümüyle mikrofilaremiyi sağtıtmaktadır. 30-40 gün aralıklarla tekrarlanan sağıtım, köpeklerdeki bu paraziter hastalığı etkili olarak önleyebilmektedir².

Onchocerca volvulus enfeksiyonuna karşı insanlarda ivermektinin etkisini incelemek için yapılan bir çalışmada²⁷; 0.05 mg/kg. lık tek oral doz ivermektin, 8 hastanın 6 tanesini tamamen sağtıtmıştır. İlaç hastaların hepsinde iyi tolere edilmiştir. Bu dozda verilen 8 hastanın 4 tanesinde sağıtım günü geçici bir pruritis gözlemlenmiştir. 0.03 mg/kg. dozda ivermektin uygulanan hastalardan birinde dermansızlık ve baş dönmesi ortaya çıkmış; sağıtım kesildikten sonraki 48 saat içinde bu belirtiler tümüyle ortadan kalkmıştır. 0.005 ve 0.01 mg/kg. dozda tek oral uygulama *Necator americanus* enfeksiyonuna karşı etkisiz bulunmuştur. İvermektinle sağıtımdan sonra hematolojik ve biyokimyasal anormalliklerin olmadığı bildirilmiştir.

İvermektin 0.2 mg/kg. dozlarda verildiğinde, İskoç çoban köpeklerinde (*Collie*) toksik etkiler yapmaktadır. Tür duyarlılığına bağlı olan bu toksisitede, şiddetli depresyon ve ardından koma oluşmuştur²⁸. Antidot olarak pikrotoksinin kullanımı ile ilgili bir çalışmada²⁹, 0.4 ml. deri altı yolla "İvomec" verilen İskoç çoban köpeği, 3. günde hipertermi, inleme, sendeleme, ataksi, hiperkinezi ve kas zayıflığı semptomları göstermiştir. Semptomatik sağıtıma rağmen köpek 90. saatte komaya girmiştir. Her ne kadar patella ve palpebra refleksleri abartmalı, pupilla refleksi sabitse de, savunma refleksleri giderek zayıflamıştır. Beş gün sonra yutma refleksi ortadan kalkmıştır. Dokuzuncu günde pikrotoksin damar içi yolla izotonik dekstroz solüsyonu içine % 0.1 oranında katılarak 1 mg/dakika hızla verilmiştir. Perfüzyon, ilk canlanma belirtilerinin görüldüğü 8. dakikada durdurulmuştur. 15. dakikada köpek ayağa kalkmaya çalışmış, 30. dakikada oluşan konvülziyonlar, tiyopental ile kontrol altına alınmıştır. Pikrotoksin uygulamasından sonraki 14. saatte köpek yardımcı ile yürümüş ve çok su içmiştir. Yedinci gün sonunda iyileşme hemen hemen tamdır. Araştırmacılar, gözlemlenen sonuçlardan pikrotoksinin ivermektinle oluşan zehirlenmede uygun bir antidot olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Parenteral verilen ivermektinin toksisitesinin düşüklüğünü araştırmak için yapılan bir çalışmada³⁰, ivermektinin standart dozundan (0.2 mg/kg) Doğu Afrika keçilerine deri altı yolla verilmiştir. İkinci doz 28., üçüncüsü 42. ve dördüncü doz da 56. günlerde tekrar edilmiştir. 71. günde bütün keçiler öldürülerek yapılan incelemede, karaciğer ve böbrekler histolojik olarak normal bulunmuştur. Yalnız taşıt madde olarak kullanılan propilen glikol nedeniyle enjeksiyon yerinde geçici bir iritasyon meydana gelmiştir.

İvermektinin mutajenik etkilerini incelemek için farelerde yapılan bir çalışmada³¹, 0.2 mg/kg. dozda kullanılan ivermektinin spermatogenezisin bütün dönemlerindeki sperm hücrelerinde bir değişiklik yapmadığı gözlemlenmiştir. Fakat terapötik dozun 3 katı verildiğinde (0.6 mg/kg) geç ve erken spermatid dönemindeki sperma hücrelerinde dominant letal mutasyonlara neden olduğu öne sürülmüştür.

İvermektinle yapılan çalışmaların çoğunda, normal dozlarda verildiğinde istenilmeyen etkilerin ortaya çıkmadığı anlaşılmaktadır. Antiparaziter aktivitesinin

yüksek ve etki spektrumunun geniş olması nedeniyle ivermectin, giderek veteriner hekimliğinde yaygın kullanımı olan ilaçlar arasında yerini almaktadır.

KAYNAKLAR

1. ROBERSON, L.E.: Antinematodal drugs. in BOOTH, H.N. and McDONALD, E.L.: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. fifth-edition, The IOWA State University Press-Ames, 842-844 (1982).
2. ALABAY, M.: Veteriner Hekimlikte avermectinler ve bunların etki alanı. *Vet. Hek. Dern. Derg.*, 52 (2), 37-41 (1982).
3. ALBERS-SCHONBER, G., ARISON, B.H., CHABALA, J.C., DOUGLAS, A. W., ESKOLA, P., FISHER, M.H., HIRSHFIELD, J.M., HOOGSTEEN, K., LUSI, A., MROZIK, H., SMITH, J.L., SPRINGER, J.P., TOLMAN, R.L.: Avermectins, a new family of potent anthelmintic agents: Structure determination, *Prog. Abstr. 18th Intersei. Conf. Antimicrob. Agents Chemother.*, Atlanta (1978).
4. PONG, S.S., WANG, C.C.: Effect of avermectin B_{1a} on the release of γ -aminobutyrate from brain nerve endings in vitro. *Fed. Proc.* 38: 2425 (1979).
5. PONG, S.S., WANG, C.C.: Specific binding of avermectin B_{1a} to brain synaptosomes, 11th Int. 1. Congr. Biochem., Toronto, (1979).
6. PRICHARD, R.K., STEEL, J.W., LACEY, E., HENNESSY, D.R.: Pharmacokinetics of ivermectin in sheep following intravenous; intra-abomasal or intraruminal administration. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 8: 88-91 (1985).
7. ARMOUR, J., BAIRDEN, K., PRESTON, J.M.: Anthelmintic efficiency of ivermectin against naturally acquired bovine gastrointestinal nematodes. *Vet. Rec.* 107: 226-227 (1980).
8. BENZ, G.W., ERNST, J.V.: Anthelmintic efficacy of ivermectin against immature gastrointestinal pulmonary nematodes of calves. *Am. J. Vet. Res.* 42: 2097-2098 (1981).
9. SWAN, G.E., SCHRODER, J., LOUW, J.P.: Efficacy of ivermectin against gastrointestinal nematodes in cattle in South Africa. *J.S. Afr. Vet. Assoc.* 56: 21-23, (1985).
10. CORBA, J.: Efficacy of ivermectin in thelaziasis of cattle. *Veterinarstvi* 35: 123 (1985).
11. POUPLARD, L., DETRY, M.: A striking advance in the control of cattle mange: the use of a new systemic antiparasitic agent: ivermectin. *Ann. Med. Vet.* 125: 643-650 (1981).
12. GUILLOT, F.S., MELENEY, W.P.: The infectivity of surviving *Psoroptes ovis* (Hering) on cattle treated with ivermectin. *Vet. Parasitol.* 10: 73-78 (1982).
13. BARTH, D., SUTHERLAND, I.H.: Investigations of the efficacy of ivermectin against ectoparasites in cattle. *Zentralbl. Bakteriol. Parasit. Infekt. Hyg., Abstr.* 1, (1980).
14. DORCHIES, Ph., FRANC, M., DUCOS DE LAHITTE, J.: Antiparasite treatment in the bovine with ivermectin. *Rev. Med. Vet.* 133: 709-713 (1982).
15. ARGENTE, HILLION, E.: Use of small doses of ivermectin for prevention of bovine hypodermatosis. *Point Vet.* 16: 614-618 (1985).

16. CIORDIA, H., McCAMPBELL, H.C., CALVERT, G.V., PLUE, R.E.: Effect of ivermectin on performance of beef cattle on Georgia pastures. "Momentum" technical information from MSD-AGVET, 85-TSV-107, 7-10.
17. KUTZER, E., PROSL, H.: Control of sheep helminths with ivermectin. Vet. Bulletin, Vol. 56, No. 3, abstr. 1683 (1986).
18. DRUDGE, J.H., LYONS, E.T., TOLLIVER, S.C.: Controlled tests of activity of ivermectin against natural infections of migratory large strongyles and other internal parasites of equids. "Momentum" technical information from MSD-AGVET, 85-TSV-107, 1-6.
19. FRAHM, J.: Efficacy of ivermectin against *Gastrophilus* larvae in Icelandic ponies. Tierarztl. Umsch. 41: 277-281 (1986).
20. SCHLICHTING, C.K., STOYE, M.: The effect of ivermectin on *Strongyloides westeri* in foals. Prakt. Tierarzt. 65: 128-130 (1985).
21. ABU-SAMRA, M.T., ALI, B.H., MUSA, B.E., IBRAHIM, K.E.E.: Experimental infection of the domestic donkey (*Equus asinus asinus*) with a goat strain *Sarcoptes scabiei* and treatment with ivermectin. Vet. Bulletin, Vol. 56, No. 1 abstr. 288 (1986).
22. GANDA, E., BODRIA, A., CONTINI, G., AMORETTI, G.: First report of the use of ivermectin in pigs in an intensive herd in Italy. Selezione Vet. 25, S11: 1479-1485 (1984).
23. ZUKOVIC, M., DZAKULA, N., RAPIC, D.: Efficacy of ivermectin (MK 933) against *Metastongylus* spp., *Ascaris suum* and *Trichuris suis* in swine. Vet. Bull., Vol. 53, No. 1, abstr. 412, (1983).
24. EGERTON, J.R., OSTLIND, D.A., BLAIR, L.S., EARY, C.H., SUHAYDA, D., CIFELLI, S., RIEK, R.F., CAMPBELL, W.C.: Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: efficacy of the B_{1a} component, Antimicrob. Agents. Chemother. 15: 372-378 (1979).
25. RAMIZ, A.: Efficacy of ivermectin against endo- and ectoparasites in carnivorous animals. Proc. 3rd Int. Sci. Congr. Fur. Anim. Prod., 56 (1984).
26. MOLINA, C.G.: The activity of ivermectin against *Otodectes cynotis* in naturally infested dogs. Vet. Mex. 17: 39-40 (1986).
27. AZIZ, M.A., DIALLO, S., DIOP, I.M., LARIVIERE, M., PORTA, M.: Efficacy and tolerance of ivermectin in human onchocerciasis. Lancet 2: 171-173, (1984).
28. TRANQUILLI, W.S., PAUL, A.J., SEWARD, R.L., TODD, J.S. Jr: Response to physostigmine administration in Collie dogs exhibiting ivermectin toxicosis. Proc. 31st Annu. Meet. Am. Assoc. Vet. Parasitol. No. 49 (1986).
29. SVINE, F., PLUME, C., ANSAY, M.: Picrotoxin, the antidote to ivermectin in dogs. Vet. Rec. 116: 195-196 (1985).
30. NJANJA, J.C., BELL, J.F., WESCOTT, R.B.: Apparent lack of toxicity in adult East African goats on parenterally administered ivermectin. Vet. Bull., Vol. 56, No. 2, abstr. 1185 (1986).
31. GADZHIEV, I.M.: Study of the mutagenic action of ivermectin by the method of assessing the dominant lethal mutations in the sex cell of male mice. Byull. Vses. Inst. Gelmintol. K.I. Skryab. No. 39: 59 (1984). (Helminthol, Abstr. Series A 55: 1832, 1986).