

MİDE-BAĞIRSAK NEMATODLARIYLA (TRİCHOSTRONGYLİDAE) DOĞAL ENFEKTE KOYUNLARDA
RİCOBENDAZOL'ÜN (RİCOBEN, ALKE) TEDAVİ ETKİNLİĞİ
THE TREATMENT EFFICACY OF RİCOBENDAZOLE IN NATURALLY INFECTED SHEEP WITH
GASTROINTESTINAL NEMATODES

Zuhal ÖNDER¹, Önder DÜZLÜ¹, Mehmet BİLGİN¹, Arif ÇİLOĞLU¹, Gamze YETİŞMİŞ¹ Mübeccel OKUR¹,
Gözde ŞAHİNGÖZ DEMİRPOLAT¹, Ömer Faruk ŞAHİN¹, Alparslan YILDIRIM¹, Abdullah İNCİ¹

¹Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji AD, Kayseri

ÖZ

Bu çalışma, Nevşehir yöresinde yetiştiriciliği yapılan doğal enfekte koyunlarda ricobendazol (Ricoben, Alke)'ün mide-bağırsak nematodlarına karşı tedavi etkinliğini değerlendirmek amacıyla yürütülmüştür. Bu amaçla, Şubat-Mart 2018 tarihleri arasında Nevşehir yöresinde bir koyunculuk işletmesinde mide-bağırsak nematodları yönünden enfekte olan koyunlardan 50'si gram dışkıdaki yumurta sayısı (EPG) dikkate alınarak seçilmiştir. Koyunlar ilaç grubunda 40, kontrol grubunda ise 10 olmak üzere 2 gruba ayrılmış ve ilaç uygulamasından önce dışkı örnekleri alınmıştır. İlaç grubuna üreticinin önerileri doğrultusunda 3,75mg/kg CA dozda ricobendazol (Ricoben, Alke) enjektale olarak uygulanırken, kontrol grubuna herhangi bir uygulama yapılmamıştır. İlaç uygulaması sonrası 0., 7. ve 14. günlerde her gruptan dışkı örnekleri toplanmış ve mide-bağırsak nematodlarının EPG değerleri belirlenmiştir. Gruplar arasında 0. gün için EPG değerleri arasında farklılık bulunmazken ($p>0,05$), gruplar arasında ricobendazol (Ricoben, Alke) uygulamasının 7. günde %99,2 etkinlik gösterdiği ve bu etkinliğin 14. günde %100'e ulaştığı tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, bu çalışma ile doğal enfekte koyunlarda mide-barsak nematodlarına karşı ricobendazol'ün tedavi etkinliğinin oldukça yüksek olduğu tespit edilmiştir.

ABSTRACT

This study was carried out to determine the treatment efficacy of ricobendazole (Ricoben, Alke) against gastrointestinal nematodes infection in naturally infective sheep in Nevşehir region. For this aim, fifty sheep which were selected according to nematode egg per gram feces (EPG) infective with gastrointestinal nematodes determined an enterprise located Nevşehir region between February and March 2018. The sheep were divided into two groups as 40 in the drug group and 10 in the control group and fecal samples were collected from each group before drug application. While drug group was injected with 3.75 mg/kg dose of ricobendazole (Ricoben, Alke) according to the manufacturer's recommendations, no drug was given to the control group. Fecal samples were collected on the 0th, 7th and 14th days after drug application and the EPG values were calculated. While there was no difference between the groups in EPG values at day 0 ($p> 0.05$), ricobendazole (Ricoben, Alke) application was found to be 99.2% on day 7 and this efficacy was 100% on 14th day.

As a result, it was determined that the treatment efficacy of ricobendazole against gastrointestinal nematode infection was very high in naturally infected sheep.

Anahtar kelimeler: Etkinlik, Gastrointestinal Nematodlar, Koyun, Ricobendazol

Keywords: Efficacy, Gastrointestinal Nematodes, Ricobendazole, Sheep

GİRİŞ

Mide-bağırsak (*Trichostrongylid*) nematodları özellikle tropik ve subtropik bölgeler başta olmak üzere tüm Dünyada ruminantlarda yaygın olarak görülmekte olup oluşturdukları enfeksiyon ile özellikle sığır ve koyun yetiştiriciliğinde önemli verim kayıplarına neden olmaktadır (1,2,3). Koyunlarda en yaygın görülen *Trichostrongylid* nematodlar *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Cooperia*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*, *Chabertia* ve *Nematodirus* soylarında yer almaktadır (4). *Trichostrongylid* nematodların oluşturduğu enfeksiyonlar çoğu zaman gizli seyretmekte olup özellikle genç hayvanlarda gelişim geriliğine, yaşlı hayvanlarda ise et, süt, yapağı ve döl verimlerinde önemli ekonomik kayıplara ve hatta ölümlere neden olmaktadır (3,5,6). Ayrıca bu hastalıkların tedavisi amacıyla kullanılan ilaç giderleri de ekonomik kayıpları yükseltmektedir (7,8).

Ülkemiz gerek iklimsel gerekse ekolojik faktörler yönünden *Trichostrongylid* nematodların serbest yaşam safhalarının gelişmesi için çok uygun ortamlar içermektedir. Bunun yanında hayvan yetiştiriciliğinin gerekli düzeyde ve bilinçte olmaması, takip, kontrol ve mücadele stratejilerinin de yetersiz olması mide-bağırsak nematod enfeksiyonlarının yayılışını artırmakta ve dolayısıyla oluşturdukları verim kayıplarının da yükselmesine neden olmaktadır (9,10). Nitekim ülkemizde yapılan araştırmalar *Trichostrongylid* nematodların çeşitli bölgelerde sığır ve koyunlarda %62-93 arasında yüksek bir yaygınlığa sahip olduğunu göstermektedir (11-14). Mide-bağırsak nematod enfeksiyonlarının kontrolü esas olarak antihelmintik uygulamalarına bağlıdır. Benzimidazoller, macrocyclic laktonlar (avermectin/milbemycin) ve imidazothiazoller/tetrahydroxypyrimidinler tedavi ve kontrolde üç ana antihelmintik sınıfını oluşturmakta olup benzimidazoller düşük maliyetleri, özellikle sütçü hayvanlarda kısa yarılanma ömürleri ve geniş güven aralıkları ile çok yaygın olarak tercih edilmekte ve kullanılmaktadır (15,16). Başta benzimidazol ve türevleri olmak üzere antihelmintiklerin çok sık, gelişigüzel ve yetersiz dozlarda kullanılmaları önce koyunlarda daha sonra da diğer ruminantlarda bu ilaçlara karşı tüm dünyada sorun olarak ortaya çıkan dirençliliğe yol açmıştır (17). Koyun, sığır ve keçilerde benzimidazol dirençliliği İngiltere (18,19), Hollanda (20), İspanya (21), Almanya (22), İsviçre (23), İtalya (24), Fransa (25), Norveç (26), Danimarka (27) ve Polonya (28,29) gibi Avrupa ülkelerinde sık olarak rapor edilmiş olup ayrıca ülkemizde de sığır (30) ve koyunlarda (14) benzimidazol dirençli *Haemonchus contortus* nesilleri moleküler düzeyde ortaya konulmuştur. Mide-bağırsak nematodlarındaki bu antihelmintik dirençliliğine karşı aynı veya farklı gruplar içerisinde alternatif yeni ilaç araştırmaları hız kazanmış olup ayrıca farklı gruplardan çeşitli antihelmintiklerin kombinasyonları da ticari olarak kullanıma sunulmuştur. Benzimidazoller içerisinde yeni bir ajan olan ricobendazole, benzimidazol karbamat derivesi olup akciğer kıl kurtlarında ve mide-barsak nematodlarında geniş spektrumlu etkiye sahiptir. Diğer benzimidazollere benzer olarak ricobendazolda mide-bağırsak nematodlarında β -tubulinin polimerizasyonunu inhibe ederek enerji metabolizmasını bozmakta ve bu parazitlerin ölümüne yol açmaktadır

(31). Diğer benzimidazol türevlerinin aksine ricobendazole karşı mide-bağırsak nematodlarında dirençlilik çok düşük düzeyde ve yalnızca sınırlı bölgelerde rapor edilmiştir (32,33).

Bu araştırmada, Nevşehir yöresinde yetiştiriciliği yapılan ve mide-bağırsak nematodları ile doğal enfekte koyunlarda ricobendazol (Ricoben, Alke)'ün tedavi etkinliği değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma sahası ve dışkı örneklerinin toplanması

Çalışma Şubat-Mart 2018 tarihleri arasında Nevşehir yöresinde 200 başlı bir çiftlikteki koyun sürüsü üzerinde yürütülmüştür. Akkaraman ırkı 3 yaş üzeri koyunların her biri numaralandırılmıştır. Numaralandırılan koyunların rektumlarından yaklaşık bir ceviz büyüklüğünde (10 gr) dışkı serbest veteriner hekim eşliğinde tekniğine uygun olarak alınmıştır. Örnekler steril dışkı kaplarına konularak protokol numarası verilmiş ve ERÜ Veteriner Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarında mide-bağırsak nematod yumurtalarının varlığı yönünden çinko sülfat flotasyon yöntemi ile incelenmiştir.

Grupların oluşturulması ve ilaç uygulaması

Parazitler inceleme sonrası mide-bağırsak nematod enfeksiyonu saptanan 50 hayvandan çalışma grubu oluşturulmuştur. Çalışma grubu olarak belirlenen 50 koyundan 10'u tekrar işaretlenerek kontrol grubu olarak ayrılmış geri kalan 40 koyuna üreticinin önerileri doğrultusunda 3,75mg/kg CA dozda ricobendazol (Ricoben, Alke) enjekte olarak uygulanmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Koyunlara ricobendazol'ün enjekte olarak uygulanışı

Parazitolojik inceleme

Gruplar belirlenmeden önce 200 koyundan tekniğine uygun olarak alınan dışkı örnekleri çinko sülfat flotasyon tekniği ile mide-bağırsak nematodlarının yumurtaları yönünden incelenmiştir. Gruplar belirlendikten sonra her grup için ilaç uygulaması öncesi kontrol ve ilaç uygulanan gruplardan yeniden dışkı örnekleri alınmış ve steril dışkı kaplarına konularak 0. gün olarak kayıt altına alınmıştır. Kontrol ve ilaç uygulanan gruplardan uygulama sonrası 7. ve 14. günlerde tekrar dışkı

örnekleri alınmış ve bu süre zarfında koyunlar kapalı alanda tutularak kuru ot ve ticari yemle beslenmiş ve aynı zamanda bu koyunlara çalışma süresince herhangi bir antiparaziter uygulanmaması yönünde hayvan sahibi uyarılmıştır. Mide-bağırsak nematodlarının EPG değerleri, çinko sülfat McMaster yumurta sayım tekniği ile ilgili referansa (34) göre değerlendirilmiş ve minimum saptama düzeyi 20 EPG olarak belirlenmiştir.

İlaç etkinliğinin değerlendirilmesinde Kochapakdee ve ark. (35) ve Mejia ve ark. (36) tarafından bildirilen dışkı yumurta azalım testi (FECRT) kullanılmış ve aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır (37).

$$\text{FECRT (\%)} = 100 \times \frac{1 - [T(0., 7., 14.\text{gün})/C(0., 7., 14.\text{gün})]}{1}$$

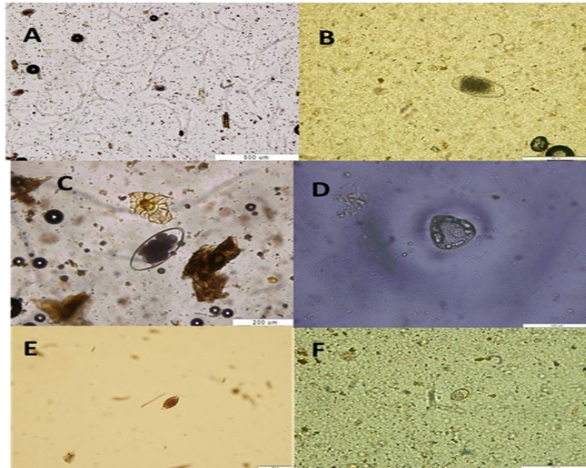
(C): kontrol grubu EPG'si, (T): ilaç uygulama grubu EPG'sini ifade etmektedir.

İstatistik analiz

İstatistik analizler SPSS versiyon 24.0 yazılımında gerçekleştirilmiştir. Kontrol ve ilaç uygulanan gruplarda uygulama öncesi ve sonrası günlerde EPG değerlerinin kıyaslanmasında non-parametrik testlerden Mann-Whitney U kullanılmıştır. Verilerin istatistiksel analizinde $p < 0,05$ anlamlılık düzeyi dikkate alınmıştır.

BULGULAR

İncelenen 200 koyunun 120'si (%60,0) Trichostrongylid nematodlarla enfekte bulunmuş (Şekil II) olup yumurta yoğunluğuna (EPG düzeyleri) göre 50 enfekte koyun seçilerek araştırma grupları teşekkül ettirilmiştir.



Şekil II. Doğal enfekte koyun dışkısında bulunan mide-barsak nematod yumurtaları, cestod yumurtası ve protozoon oocisti. A: Trichostrongylid tip B: *Marshallagia* sp. C: *Nematodirus* sp. D: *Moniezia* sp. E: *Trichuris ovis* F: *Eimeria* sp. oocysti

Araştırmada kontrol ve ilaç (RBZ) gruplarında ilaç uygulaması öncesi (0. gün) ve uygulama sonrası 7. ve 14. günde belirlenen EPG değerleri ve istatistiksel analizleri Tablo I'de verilmiştir. Tablo I'de ayrıca FECRT ilaç etkinlik değerleri de gösterilmiştir. Kontrol ve ilaç uygulanan gruplardaki koyunlarda tespit edilen EPG değerlerinin uygulama öncesi ve sonrası günlere göre dağılımı Şekil III'de verilmiştir. Kontrol ve ilaç uygulanan gruplarda 0. gün için EPG değerleri arasında farklılık görülmemiş ($p > 0,05$), uygulama sonrası 7. ve 14. günlerde ise her iki grup arasındaki farklılık önemli ($p < 0,05$) bulunmuştur. Ayrıca ricobendazol (Ricoben, Alke) uygulamasının 7. günde %99,2 etkinlik gösterdiği ve bu etkinliğin 14. günde %100'e ulaştığı tespit edilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

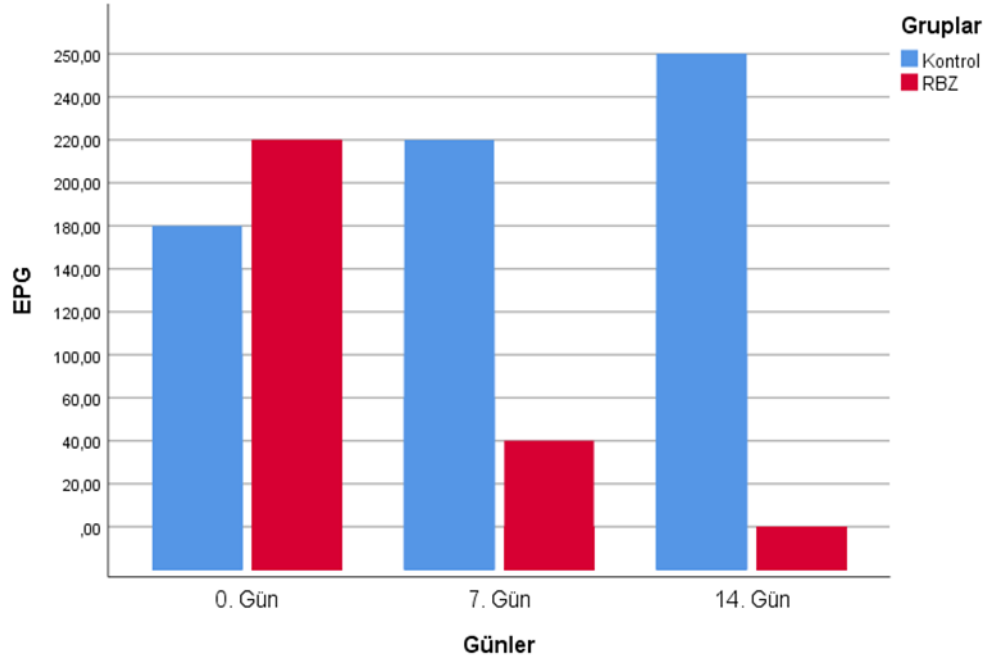
Mide-barsak nematodları küçük ruminant yetiştiriciliğinde önemli verim kayıplarına neden olmaktadır. Sindirim-emilim bozukluğuna bağlı olarak ishallerin görülmesi, iştahsızlık ve yemden yeteri kadar yararlanmama ve buna bağlı olarak görülen ağırlık kayıpları ve anemi, mide-barsak nematodlarının küçük ruminantlar üzerindeki etkileridir. Tüm bu klinik etkiler yetiştirici ve ülkemiz için önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır (7, 8). Bu nedenle uygun bir ilaçla etkili bir tedavinin yapılması büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamızda ön basamakta incelenen 200 koyunun 120'si (%60,0) Trichostrongylid nematodlarla enfekte bulunmuştur. Çalışmada belirlenen %60 prevalans değerinin Türkiye (11-13) ve diğer bazı ülkelerde (38-40) koyunlarda bildirilen prevalans oranlarıyla paralellik gösterdiği dikkati çekmiş olup elde edilen veriler ayrıca araştırma bölgesinin mide-bağırsak helmintlerinin yayılışı için uygun ekolojik özelliklere sahip olduğunu ve ilgili nematod enfeksiyonlarının bölgede koyunlar için risk faktörü oluşturduğunu göstermiştir.

Gastrointestinal ve akciğer nematodlarının kontrolü amacıyla özellikle küçük ruminantlarda en sık kullanılan kimyasal etken maddelerinden birisi de benzimidazol grubu antihelmintiklerdir. Benzimidazol, mikrotubul dinamiklerini inhibe ederek parazitik helmintlerde dirençliliğin sebebi olarak bilinen β -tubulin geninde nokta mutasyonlarına neden olurlar (41). Ricobendazol, ilk olarak 1995 yılında Latin Amerika'da sığırlarda subkutan olarak uygulanmıştır (31). Ricobendazol'un sığır mide-bağırsak nematodlarına karşı etkinliği üzerine Arjantinde yapılan bir çalışmada, kış sezonunda yapılan ilaçlamada uygulama sonrası 15. günde %96 olarak, levamisol ile combine kullanımı ile %100 olduğu ve yaz sezonunda ise bu uy-

Tablo I. Çalışmada gruplara göre belirlenen EPG değerleri ve ricobendazol uygulaması sonucu belirlenen etkinlik değerleri

Gruplar	0. gün		7. gün		FECRT (%)	14. gün		FECRT (%)
	EPG Ort. \pm std.		EPG Ort. \pm std.			EPG Ort. \pm std.		
	Hata (Min-Max)	Medyan	Hata (Min-Max)	Medyan		Hata (Min-Max)	Medyan	
Kontrol	82,0 \pm 17,2 (20-180)	80,0	122,0 \pm 20,5 (60-220)	110,0	-	162,0 \pm 20,7 (100-250)	130,0	-
RBZ	92,5 \pm 9,0 (20-220)	100,0	1,0 \pm 1,0 (0-40)	0,0	99,2	0,0 \pm 0,0 (0-0)	0,0	100,0
P değeri	0,676		0,000			0,000		



Şekil III. Kontrol ve RBZ gruplarında uygulama öncesi ve sonrası belirlenen EPG değerlerinin dağılım grafiği

gulamalardan %95 ve %96 etkinlik sağlandığı bildirilmiştir (33). Munoz ve ark. (42), gastrointestinal nematodlarla doğal enfekte koyunlarda Ricobendazol etkinliğini %50-95 arasında bulmuşlardır.

Şahin ve ark. (43), Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi çiftliğinde yaşları 2-5 arasında ve 30-50 kg ağırlığında olan ve gastrointestinal nematodlarla doğal enfekte toplam 30 koyun üzerinde ricobendazol ve ivermektinin etkinliği üzerine yaptıkları çalışmada, tedavinin 14. gün sonunda koyunların dışkılarında parazit yumurtalarına rastlamadıklarını ve böylece ricobendazolün tedavi etkinliğinin %100 olduğunu kaydetmişlerdir.

Abramova ve ark., (44)'nin Rusya'nın Samara bölgesinde koyunlarda helmintler üzerine ricobendazol'ün etkinliğini belirlemek için yaptıkları çalışmada ricobendazolün 4 mg/kg dozunun *Nematodirus*, gastrointestinal bölgenin diğer strongillerine ve *Dictyocaulus filaria*'ya %100 etki gösterdiğini, buna karşın *Moniezia* spp.'ye %99,9, *Mullerius capillaris*'e %85,8, *Protostrongylus* spp.'ye %84,7, *Avitellina centripunctata*'ya %96,1%, *Thysanitiesia giardii*'ye %99,2 ve *Trichocephalus ovis*'e %73,9 etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Mevcut çalışmamızda da Ricobendazol (Ricoben, Alke) uygulamasının 7. günde %99,2 etkinlik gösterdiği ve bu etkinliğin 14. günde %100'e ulaştığı tespit edilmiştir. Bu bulguların yukarıdaki araştırmacıların elde ettiği sonuçlarla uyumlu olduğu görülmüştür. Çalışmada incelenen koyunlarda belirlenen EPG değerleri klinik enfeksiyon düzeyinden düşük saptanmış olup hayvanlarda enfeksiyonun subklinik seyrettiğini göstermiştir. Ancak koyunlarda takip eden periyod içerisinde doğum sonrası yükselme durumuna bağlı olarak EPG düzeylerinin artabileceği ve mera kontaminasyonu için risk oluşturacağı düşünülmüştür. Ayrıca subklinik enfekte koyunların bağışıklık sistemi henüz tam gelişmemiş sürüdeki kuzu ve genç hayvanlar için de risk arz ettikleri tespit edil-

miştir.

Sonuç olarak, çalışmamızda koyunlarda mide-bağırsak nematod enfeksiyonlarının tedavisi, subklinik enfeksiyonların kontrolü ve mücadele noktasında ricobendazol'ün (Ricoben, Alke) etkin ve güvenilir bir ilaç olduğu görülmüştür. Bununla birlikte paraziter jenerasyonlarda ilaç baskısı ve dolayısıyla oluşacak dirençlilikten kaçınmak için uygulanacak ilacın etkin dozda ve gerekli olduğu durumlarda uygulanması gerekmektedir. Tüm bu hususlarla Türkiye'de ekonomik önemi çok yüksek olan mide-bağırsak nematod enfeksiyonları, epidemiyolojileri, mevcut risk faktörleri ve koruma ile mücadele noktasında kapsamlı çalışmalara ve multidisipliner yaklaşım ile stratejilerin oluşturulmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Soulsby E.J.L. Helminths, Artropods and Protozoa of Domesticated Animals. Seventh Edition London: Bailliere Tindal, 1982: 212-231.
2. Öge S, Ayaz E, Gıcık Y. Netobimim ve Moxidectin'in doğal enfekte koyunlarda mide bağırsak nematodlarına etkisi. Kafkas Üniv Vet Fak Derg 1996; 2: 199-203.
3. Molento MB. Parasite control in the age of drug resistance and changing agricultural practices. Vet Parasitol 2009;163:229-234.
4. Hutchinson W.G. Nematode parasites of small ruminants, camelids and cattle diagnosis with emphasis on anthelmintic efficacy and resistance testing formerly at Elizabeth McArthur agricultural Institute, New SouthWales, department of primary Industries 2009; p:3.
5. Burgu A, Güçlü F. Evcil ruminantlarda Anoplocephalose. Etlik Vet Mikrobiyol Derg 1990;

- 6:131-146.
6. Charlier J, Höglund J, Dorny P, et al. Gastrointestinal nematode infections in adult dairy cattle: impact on production, diagnosis and control. *Vet Parasitol* 2009; 164:70-79.
 7. Badran I, Abuamsha R, Aref R, et al. Prevalence and diversity of gastrointestinal parasites in small ruminants under two different rearing systems in Jenin district of Palestine. *J Nat Sci* 2012; 26:1-18.
 8. Mohammed K, Abba Y, Ramli N.S.B. The use of FAMACHA in estimation of gastrointestinal nematodes and total worm burden in Damara and Barbados Blackbelly cross sheep. *Trop Anim Health Prod* 2016;48:1013-1020.
 9. Doğanay A, Öge S. Türkiye’de koyun ve keçilerde görülen helmintler. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg* 1997; 3:97-114.
 10. Yıldırım A, İca A, Düzlü Ö ve ark. Gebelik döneminde mide-bağırsak nematodları ile doğal enfekte koyunlarda parazit yükünün takibi. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg* 2007; 4: 73-77.
 11. Yıldız K, Aydenizöz M. Kırıkkale yöresi koyunlarında helmintlerin yayılışı. *Ankara Üniv Vet Fak Derg* 2001;48:179-182.
 12. Değer S, Biçek K. Van ve yöresinde koyunlarda endoparaziter fauna tespiti ve paraziter invazyonların kontrolü üzerine öneriler. *YYÜ Vet Fak Derg* 2005; 16:51-54.
 13. Kırçalı Sevimli F, Kozan E, Köse M, et al. Afyonkarahisar il merkezinde yetiştirilen sığırların mide bağırsak nematodları ve mevsimsel dağılımları. *Türkiye Parazitolojisi Derg* 2007; 31:51-56.
 14. Önder Z, Yıldırım A, İnci A, et al. Molecular prevalence, phylogenetic characterization and benzimidazole resistance of *Haemonchus contortus* from sheep. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg* 2016; 22:93-99.
 15. Maingi N, Björn H, Thamsborg SM, et al. A questionnaire survey of nematode parasite control practices on goat farms in Denmark. *Vet Parasitol* 1996; 66:25-37.
 16. Hoste H, Sotiraki S, de Jesús Torres-Acosta JF. Control of endoparasitic nematode infections in goats. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 2011; 27:163-173.
 17. Kaplan RM. Drug resistance in nematodes of veterinary importance: a status report. *Trends Parasitol* 2004; 20: 477-481.
 18. Jackson F, Jackson E, Coop RL. Evidence of multiple anthelmintic resistance in a strain of *Teladorsagia circumcincta* (*Ostertagia circumcincta*) isolated from goats in Scotland. *Res Vet Sci* 1992; 53:371-374.
 19. Hong C, Hunt KR, Coles GC. Occurrence of anthelmintic resistant nematodes on sheep farms in England and goat farms in England and Wales. *Vet Rec* 1996;139: 83-86.
 20. Borgsteede FH, Pekelder JJ, Dercksen DP. Anthelmintic resistant nematodes in goats in The Netherlands. *Vet Parasitol* 1996;65:83-87.
 21. Requejo-Fernández JA, Martínez A, Meana A, et al. Anthelmintic resistance in nematode parasites from goats in Spain. *Vet Parasitol* 1997; 73: 83-88.
 22. Bauer C. Multispecific resistance of trichostrongyles to benzimidazoles in a goat herd in Germany. *Dtsch Tierarztl* 2001;108:49-50.
 23. Schnyder M, Torgerson PR, Schönmann M, et al. Multiple anthelmintic resistance in *Haemonchus contortus* isolated from South African Boer goats in Switzerland. *Vet Parasitol* 2005; 128:285-290.
 24. Cringoli G, Veneziano V, Rinaldi L, et al. Resistance of trichostrongyles to benzimidazoles in Italy: a first report in a goat farm with multiple and repeated introductions. *Parasitol Res* 2007;101:577-581.
 25. Paraud C, Kulo A, Pors I, et al. Resistance of goat nematodes to multiple anthelmintics on a farm in France. *Vet Rec* 2009;164:563-564.
 26. Domke AV, Chartier C, Gjerde B, et al. Prevalence of anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes of sheep and goats in Norway. *Parasitol Res* 2012; 111: 185-193.
 27. Peña-Espinoza M, Thamsborg SM, Demeler J, et al. Field efficacy of four anthelmintics and confirmation of drug-resistant nematodes by controlled efficacy test and pyrosequencing on a sheep and goat farm in Denmark. *Vet Parasitol* 2014; 206:208-215.
 28. Kowal J, Wyrobisz A, Nosal P, et al. Benzimidazole resistance in the ovine *Haemonchus contortus* from southern Poland coproscopical and molecular findings. *Ann Parasitol* 2016; 62:119-123.
 29. Mickiewicz M, Czopowicz M, Górski P, et al. The first reported case of resistance of gastrointestinal nematodes to benzimidazole anthelmintic in goats in Poland. *Ann Parasitol* 2017; 63:317-322.
 30. Düzlü Ö, Yıldırım A, İnci A, ve ark. Sığırlarda *Ostertagia ostertagi* ve *Haemonchus* türlerinin moleküler prevalansı karakterizasyonu ve benzimidazol dirençliliğinin moleküler olarak araştırılması. *TSA-2015-5777 ERÜ Bilimsel Araştırma Projesi* 2017.
 31. Formemintini EA, Mestorina EL, Errecalde M, et al. Pharmacokinetics of ricobendazole in calves. *J Vet Pharmacol Therap* 2001; 24: 199-202.
 32. Fiel C, Cristel S, Anziani O, et al. A survey on anthelmintic resistance in grazing cattle of Argentina. In *Proceedings of the 25th. International Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology* 2015; 424, Liverpool, UK.
 33. Canton C, Ceballos L, Domínguez MP, et al. Pharmacoparasitological evaluation of the ricobendazole plus levamisole nematocidal combination in cattle. *J Vet Pharmacol Ther* 2018; 41:83-91.
 34. Hinney B, Wirtherle NC, Kyule M. Prevalence of helminths in horses in the state of Brandenburg, Germany. *Parasitol Res* 2011; 108:1083-1091.
 35. Kochapakdee S, Pandey VS, Pralomkarm W, et al. Anthelmintic resistance in goat in southern Thailand. *Vet Rec* 1995; 137:124-125.
 36. Mejia ME, Fernandez Iguartua B, Schmidt EE, et al. Multispecies and multiple anthelmintic resistance on cattle nematodes in a farm in Argentina: the beginning of high resistance? *Vet Res* 2003; 34:461

- 467.
37. Coles GC, Bauer C, Borgsteede FHM, et al. World Association for the advancement of veterinary parasitology (W.A.A.V.P.) methods for the detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Vet Parasitol* 1992;44:35-44.
 38. Fakae BB. The epidemiology of helminthosis in small ruminants under the traditional husbandry system in eastern Nigeria. *Vet Res Commun* 1990; 14:381-391.
 39. Tembely S, Lahlou-Kassi A, Rege JE, et al. The epidemiology of nematode infections of sheep in a cool tropical environment. *Vet Parasitol* 1997;70:129-141.
 40. Waller PJ, Rudby-Martin L, Ljungstrom BL. The epidemiology of abomasal nematodes of sheep in Sweden, with particular reference to over-winter survival strategies. *Vet Parasitol* 2004; 122:207-220.
 41. Ghisi M, Kaminsky R, Maser P. Phenotyping and genotyping of *Haemonchus contortus* isolates reveals a new putative candidate mutation for benzimidazole resistance in nematode. *Vet Parasitol* 2007; 144:313-320.
 42. Munoz JA, Cubillan FA, Ramirez R, et al. Anthelmintic efficacy of doramectin 1%, ivermectin 1% and ricobendazol 15% against gastrointestinal nematodes in hair ovines. *Rev Cientifica (Maracaibo)* 2008;18(1): 12-16.
 43. Sahin A, Gul A, Karaca M, et al. The efficacy of ricobendazole and ivermectin on naturally infected sheep with *Trichostrongylidae* sp. in the region of Van. *J Anim Vet Adv* 2009; 8(12): 2756-2759
 44. Abramova EV, Abramov VE, Arkhipov IA, et al. Anthelmintic efficacy of Ricobendazole injectable against helminthosis in sheep. *Russ Khim Zh* 2014; 2:77-82.