

Koyunların Trematod Enfeksiyonlarına Mebendazol ve Hekzachloro p.xylenin Etkisi

Doç. Dr. Recep TINAR*

ÖZET

Bu çalışmada, doğal enfekte koyunlarda trematodlara mebendazol ve hexachloro p. xylenin etkisi araştırılmıştır. Araştırma 25 koyunda yapılmış, bunlar 5'er hayvanlık 5 gruba ayrılmıştır. Üç grup mebendazolun 30, 40 ve 50 mg./kg., bir grup hexachloro p. xylenin 300 mg./kg. dozlarıyla sağıtılmış beşinci grup ise kontrol tutulmuştur. İlaçların etkisi, sağıtımdan 11-13 gün sonra yapılan otopsielerde, sağıtılan gruplar ile kontrol grubundan toplanan parazit sayılarının karşılaştırılmasıyla saptanmıştır.

Mebendazol 30, 40 ve 50 mg./kg. dozlarda Dicrocoelium dendriticum'a sırasıyla % 33.5, 78.2 ve 90.6, Fasciola hepatica'ya % 65.3, 72.9 ve 79.4, hekzachloro p. xylen ise 300 mg./kg. dozda D. dendriticum'a % 53.6, F. hepatica'ya % 97.0 etkili bulunmuştur. Her iki antelmantik de kullanıldıkları dozlarda Paramphistomum spp. ye kayda değer bir etki göstermemiştir.

RÉSUMÉ

Étude de l'action du Mébendazole et du Hexachloro p. xylène sur les Trématodes chez les ovins

Dans ce travail on a étudié l'action du mébendazole et du hexachloro p. xylène sur les trématodes du mouton enfesté naturellement. L'expérience a été effectuée sur 25 moutons qui sont été divisés en cinq groupes de nombre égal. Trois groupes ont été traités aux doses de 30, 40, 50 mg/kg du mébendazole et un autre groupe à la dose de 300 mg/kg. du hexachloro p. xylène. Un groupe est gardé comme témoin. L'efficacité des produits a été estimée par numération des douves trouvés dans L'autopsie effectuée au 11^e à 13^e jours après le traitement.

Les doses de 30, 40 et 50 mg/kg du mébendazole ont été efficace respectivement de 33.5, 78.2 et 90.6 % sur Dicrocoelium dendriticum, et 65.3, 72.9, 79.4 % sur Fasciola hepatica. La dose de 300 mg/kg du hexachloro p. xylène a été efficace 53.6 % sur D. dendriticum et 97.0 % sur F. hepatica. Ni mébendazole ni hexachloro p. xylène n'a été efficace sur Paramphistomum spp..

* R. TINAR: Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Genel Parazitoloji ve Helmintoloji Birimi

GİRİŞ

Dicrocoelium dendriticum, *Fasciola hepatica* ve *Paramphistomum spp.* enfeksiyonları hemen hemen yurdumuzun bütün bölgelerinde görülmektedir ¹¹. Son yıllarda özellikle *D. dendriticum*'a etkili olan Hetolin'in piyasadan kalkması bu trematodun önemini artırmış ve dicrocoeliasisten ileri gelen ekonomik kayıplar büyük rakamlara ulaşmıştır. Ruminantların karaciğerlerinde genellikle birlikte bulunan *F. hepatica* ve *D. dendriticum*'a etkili olabilecek bir antelmentigin bulunmasının hayvancılığa katkısı büyük olacaktır. Son yıllarda benzimidazol kökeninden türetilen mebendazol geniş spektrumlu bir antelmentik olması nedeniyle bize bu konuda ümit vermektedir. Biz bu araştırmamızda nematodlarla birlikte cestod ve trematodlara da etkili olduğu bildirilen ^{3,4,15,18} mebendazol ve heczachloro p. xylen'in *D. dendriticum*, *F. hepatica* ve *Paramphistomum spp.* ye etkisini saptamayı amaçladık.

Hetolin, tüm dünya ülkelerinde olduğu gibi yurdumuzda da *D. dendriticum*'un sağıtımında geniş çapta başarı ile kullanılmıştır ^{10,17,18}. Son yıllarda üretimi durdurulan Hetolin'den oluşan boşluğu doldurmak amacıyla dicrocoeliasis'in sağıtımında yeni sentezlenen antelmentikler denenmeye başlanmıştır. Bu antelmentikler daha çok benzimidazol türevleri olup, bunlardan thiabendazol ancak çok yüksek dozlarda etkili olmuştur. Yurdumuzda ilk kez Vural ve arkadaşları ^{22,23} tarafından *D. dendriticum*'la enfekte koyunlarda 50, 100, 200 ve 300 mg./kg. dozlarda kullanılan thiabendazol sırasıyla % 70, % 90, % 98.7 ve % 99.5 etkili bulunmuş, daha sonra aynı ilacı 250 mg./kg. dozda deneyen Tiğin ²¹ etkinin % 93.75—100 arasında olduğunu bildirmiştir.

Benzimidazol grubunun bir başka türevi olan albendazol distomatoz etkenlerinden *F. hepatica* ve *D. dendriticum*'a etkili bulunmuştur. Nicolas ve Dubost ¹⁶, koyunlarda 5 mg./kg. dozda kullandığı ilacın *F. hepatica*'ya çok iyi etkidiğini bildirmiştir. Theodorides ve Freeman ²⁰, 400 metaserkerle enfekte ettikleri sığırlara 10—15 mg./kg. dozda verdikleri albendazolun % 92.84—95.0, 7.5 mg./kg. dozda bir defa verilmesinin % 43.75, iki hafta ara ile 2 defa verilmesinin % 72.29 ve üç hafta ara ile 2 defa verilmesinin % 90.0 etkili olduğunu yazmaktadırlar. Foreyt ve Armstrong ⁹, yine sığırlarda pasta, bol ve suspansiyon halindeki ilacı 10 mg./kg. dozda kullanmışlar, bu dozun olgun *F. hepatica*'lara % 87.1—98.6, gelişmemişlere ise % 74.5—91.0 etkidiğini saptamışlardır.

Albendazolun *D. dendriticum*'a etkisini inceleyen araştırmacılar Cordero ve arkadaşları ⁶, doğal enfekte koyunlarda 7.5, 2x7.5, 10 ve 2x10 mg./kg. dozlarda kullandıkları ilacın sırasıyla % 85.97, % 85.54, % 92.22 ve % 94.05; Tharaldsen ve Wethe ¹⁹, bir hafta ara ile 2 kez 10—12 mg./kg. dozda verilmesinin % 90, Himonas ve Liakos ¹⁴ ise rumen içi yolla uygulanan 15 mg./kg. dozda % 99.5, ağız yoluyla uygulanan 20 mg./kg. dozda % 98.2 etkili olduğunu bildirmektedirler.

Bazı araştırmacılar distomatoz etkenlerinin sağıtımında fenbendazolu denemişlerdir. Bunlardan Bajagin ², ilacın 5 mg./kg. dozunun *F. gigantica*'ya % 80—94.7, Güralp ve Tmar ¹³ ise aynı dozun % 23.1 etkili olduğunu saptamışlardır. Aynı araştırmacılar ¹³, 7.5 mg./kg. lık dozun *F. hepatica*'ya % 27.5, *F. gigantica*'ya % 92.3,

Düvel ve arkadaşları ⁷, 5x30 mg./kg. lık dozun *F. hepatica*'ya % 85, 150 mg./kg. lık tek dozun *D. dendriticum*'a % 90, 5x25 mg./kg. dozun % 98, etkili olduğunu bildirmektedirler. Corba ve arkadaşları ⁵ ise ilacın 5x20 ve 100 mg./kg. lık tek dozlarının *D. dendriticum*'a % 99.3 ve % 100, 15 mg./kg. lık tek dozunun *Paramphistomum spp.* nin olgunlarına % 70.4, immaturlarına % 75.7; 6x7.5 mg./kg. dozunun bu parazitin immaturlarına % 87.2 etkili olduğunu kaydetmektedirler. Aynı ilacı 7.5 mg./kg. dozda rumen içi ve ağız yoluyla deneyen Antonov ¹, sağıtımdan 6 ve 8 gün sonra yaptığı otopsielerde çok az sayıda *Fasciola* gördüğünü, ancak 10 gün sonraki otopsielerde canlı *Fasciola*'ya rastlamadığını bildirmektedir.

Dicrocoeliasisin sağıtımında Cambendazolü 25 mg./kg. dozda deneyen Foix⁸ sağıtımdan 14–15 gün sonra uygulanan otopsielerde parazit sayısında % 96.7 düzeyinde azalma olduğunu saptamıştır.

Yine bir benzimidazol türevi olan mebendazolu koyunların *F. hepatica* enfeksiyonlarında 12.5, 25, 50 ve 100 mg./kg. dozlarda deneyen Kelly ve arkadaşları ¹⁵ ilacın sırasıyla % 59, 81, 92 ve 94 etkili olduğunu bildirmektedirler. Mebendazolun değişik dozlarının değişik yaştaki *F. hepatica*'lara etkisini inceleyen Chevis ve Kelly ³, 6.25 mg./kg. dozun 3 haftalıkla % 35.2, 6 haftalıkla % 43.6, 9 haftalıkla % 35.2; 12.5 mg./kg. dozun yaşlılık sıralamasına göre % 52.1, 40, 55.4; 25 mg./kg. dozun % 41.4, 36.3, 62.6; 50 mg./kg. dozun % 46.5, 36.7 ve 73.3 etkidiğini saptamışlardır. Mebendazolun *F. hepatica*'ya etki hızını inceleyen Chevis ⁴, ilacın verilmesinden 6 saat sonra parazitlerin % 9.4'ünün, 30 saat sonra % 29'unun öldüğünü bildirmektedir.

Mebendazolun *D. dendriticum*'a etkisini diğer dört antelmentikle birlikte inceleyen ve etkiyi dışkıda yumurta sayımına göre belirleyen Reinhardt ¹⁸, 20 mg./kg. dozda verilen mebendazolun % 70.3; 300 mg./kg. dozdaki hexachlorxyolun % 90.8, 200–300 mg./kg. dozdaki thiabendazolun % 52.9, 7.5–10.8 mg./kg. dozdaki rafoxanid'in % 50.8 ve 15–20 mg./kg. dozdaki Hetolin'in % 92.9 etkili olduğunu bildirmektedir.

Güralp ve arkadaşları ¹², koyunlardaki dicrocoeliasisin sağıtımında cestodlara etkili olduğu bilinen praziquanteli denemişler, ilacın 30 mg./kg. dozunun % 52.31, 40 mg./kg. dozunun % 76.25 ve 50 mg./kg. dozunun % 92.2 etkili olduğunu saptamışlardır.

MATERYAL ve METOD

Araştırma Marmara bölgesinde Fasciolose ve Dicrocoeliose'un yoğun olduğu Apolyont gölünün kuzeyinde yeralan Yenikaraağaç köyünden alınan doğal enfekte koyunlarda yapılmıştır. Köydeki bir sürüden 3 ve daha yukarı yaşlı merinos ırkı 50 dişi koyuna kulak numarası takılmış, bunların rektumlarından dışkı alınarak modifiye Benedek ve ZnSO₄ flotasyon yöntemleriyle muayene edilmiştir. Muayene sonucunda *Fasciola spp.*, *Dicrocoelium dendriticum* ve *Paramphistomum spp.* ile enfekte oldukları saptanan 25 koyun seçilmiş, bunlar tartıldıktan sonra beşer hayvanlık 5 gruba ayrılmıştır. Birinci, ikinci ve üçüncü gruptaki koyunlara sırasıyla 30, 40 ve 50 mg./kg. dozlarda mebendazol, dördüncü gruptakilere 300 mg./kg. hekzachloro p. xylene ağız yoluyla verilmiş, beşinci grup ise sağıtılmaksızın kontrol tutul-

muştur. Toz halinde bulunan iki ilaçtan mebendazolün % 4'lük, heksachloro-p. xylenin % 15'lik sudaki homojen suspansiyonları hazırlanmıştır. İlaçlar hazırlandıktan en az 15 dakika sonra hiçbir beslenme rejimi uygulanmadan 50 ml. lik enjektör yardımıyla ağırlıklarına göre tam doz hesaplanarak koyunlara içirilmiştir. Sağıtımdan sonra da hayvanlara herhangi bir perhiz uygulanmamış, kontrol ve sağıtılan gruplar aynı mera koşullarında beslenmişlerdir. İlaçların yan etki meydana getirip getirmediğini saptamak amacıyla hayvanlar ilaçların verilmesinden itibaren 24 saat süreyle izlenmişlerdir.

Sağıtımdan 11 gün sonra mebendazolün 30 mg./kg. dozda içirildiği birinci grup, 12 gün sonra 40 ve 50 mg./kg. dozlarda içirildiği ikinci ve üçüncü grup, 13 gün sonra da heksachloro p. xylenin uygulandığı dördüncü grup ile kontrol grubunun otopsipleri yapılmıştır. Otopside koyunların karaciğerleri ile, rumen ve reticulumları laboratuvara alınarak bu organlarda bulunan trematodların tümü toplanıp sayılmıştır.

Karaciğerlerin muayenesinde önce safra kanalları özenle açılmış, basınç yapılarak parazitlerin çıkması sağlanmıştır. Daha sonra bu organ ince dilimler halinde ılık fizyolojik su içine doğranmış 30 dakika beklenip karaciğer parçaları sıkılarak içinde yine ılık fizyolojik su bulunan başka bir kaba alınmıştır. Bu işlem 3 defa tekrarlanmış, içinde parazitlerin bulunduğu su azar azar petri kutularına alınıp stereo mikroskop altında incelenerek *F. hepatica* ve *D. dendriticum*'lar toplanıp sayılmıştır.

Rumen ve reticulumun bakısında; içeriği bir kaba boşaltıldıktan sonra, önce rumen ve reticulum makroskopik olarak incelenmiş villiler arasındaki Paramphistomum'lar toplanmıştır. Daha sonra içerik azar azar petri kutularına alınıp sulandırılarak muayene edilmiştir.

İlaçların etki düzeyleri sağıtılan gruplar ile kontrol grubundan toplanan parazit sayılarının karşılaştırılmasıyla saptanmıştır.

BULGULAR

Araştırmadan elde edilen bulgular ve saptanan sonuçlar Tablo 1 de toplu olarak gösterilmiştir. Bu tablonun incelenmesinde de görüleceği gibi mebendazol kullandığı dozlarda hem *Dicrocoelium dendriticum*'a hem de *F. hepatica*'ya etkili olmuş, etki oranında dozun artışına paralel bir yükselme izlenmiştir.

İlacın *D. dendriticum*'a etkisini belirlemek amacıyla yapılan otopsi çalışmalarında kontrol grubundaki koyunlardan 3621 parazit toplanmasına karşın bu sayı mebendazolun 30 mg./kg. dozda kullanıldığı birinci grupta 2407, 40 mg./kg. kullanıldığı ikinci grupta 788, 50 mg./kg. dozda kullanıldığı üçüncü grupta ise 339 olmuştur. Bu bulgulara göre yapılan değerlendirmede ilacın *D. dendriticum*'a etkisi doz sıralamasına göre % 33.5, % 78.2 ve % 90.6 olarak saptanmıştır.

Mebendazolun *F. hepatica*'ya etkisini belirlemek amacıyla yapılan otopsi çalışmalarında kontrol grubundaki hayvanlardan 262 parazit toplandığı halde, birinci gruptakilerden 91, ikinci gruptakilerden 71 ve üçüncü gruptakilerden 54 *F. hepatica* toplanmıştır. Buna göre ilacın bu trematoda etkisi 30 mg./kg. dozda % 65.3, 40 mg./kg. dozda % 72.9 ve 50 mg./kg. dozda % 79.4 olmuştur.

Tablo: 1
Mebendazol ve Hekzachloro p. xylene'in Koyunlardaki Fasciola hepatica ve Dicrocoelium dendriticum'a Etkisi

Grup No.	Koyun Sayısı	Kulak No.	Verilen Antelmantik ve Dozu	Sağıtımdan Kaç Gün Sonra Otopsi Edildiği	F. Hepatica		D. dendriticum	
					Otopside Toplanan	Etki %	Otopside Toplanan	Etki %
I	5	4403	MEBENDAZOL 30 mg./kg.	11	21	65,3	73	33,5
		4404		11	27		89	
		4406		11	11		2	
		4407		11	13		34	
		4408		11	19		2209	
TOPLAM					91		2407	
II	5	4409	MEBENDAZOL 40 mg./kg.	12	12	72,9	748	78,2
		4410		12	30		5	
		4412		12	15		28	
		4421		12	10		6	
		4422		12	4		1	
TOPLAM					71		788	
III	5	4427	MEBENDAZOL 50 mg./kg.	12	3	79,4	326	90,6
		4429		12	8		2	
		4432		12	20		3	
		4433		12	22		5	
		4436		12	1		3	
TOPLAM					54		339	
IV	5	4416	HEKZACHLORO P. XYLEN 300 mg./kg.	13	0	97,0	226	53,6
		4426		13	0		166	
		4428		13	5		998	
		4435		13	3		56	
		4438		13	0		233	
TOPLAM					8		1679	
V	5	4439	KONTROL	13	29	-	2225	-
		4441		13	101		630	
		4442		13	48		260	
		4443		13	27		196	
		4447		13	57		310	
TOPLAM					262		3621	

Hekzachloro p. xylenin 300 mg./kg. dozda kullanıldığı dördüncü gruptaki koyunların otopsislerinde 1679 *D. dendriticum* ve 8 *F. hepatica* toplanmış olup etki *D. dendriticum*'a % 53.6, *F. hepatica*'ya % 97.0 olarak saptanmıştır.

Her iki ilaç da kullanıldıkları dozlarda *Paramphistomum spp.* ye etkili bulunmamış ilaçların verilmesini takip eden 24 saatlik gözlemlerde koyunlarda herhangi bir yan etki dikkati çekmemiştir.

TARTIŞMA

Evcil ruminantlarımızda yaygın olarak bulunan distomatoz etkenlerinden *Fasciola hepatica* ve *Dicrocoelium dendriticum*¹¹ hayvancılık ekonomimizde küçümsenmeyecek kayıplar meydana getirmektedir. Bunlardan *F. hepatica*'ya etkili ilaçlar bulunmakta ise de *D. dendriticum*'a etkili olan ve diğer ülkelerde olduğu gibi yurdumuzda da başarı ile kullanılan Hetolin^{10.17.18} in piyasadan kalkması bu alanda bir boşluk yaratmıştır. Bu boşluk thiabendazol ile doldurulmaya çalışılmış ise de bazı araştırmacıların^{21.22.23} pahalı olan bu ilacın 200—300 mg./kg. dozlarda *D. dendriticum*'a % 93.75'den daha yüksek düzeyde etkideğini bildirmelerine karşın Reinhardt¹⁸ aynı dozların % 52.9 etkili olduğunu bildirmektedir.

Piyasada *D. dendriticum*'a etkili bir antelmentigin bulunmaması son yıllarda özellikle yurdumuzda dicrocoeliasis'ten ileri gelen kayıpların artmasına neden olmuştur. Bunu dikkate alan yerli ve yabancı araştırmacılar piyasaya yeni çıkarılan, nematod ve cestodlara yüksek etkili ilaçları başta *D. dendriticum* olmak üzere *F. hepatica* ve *F. gigantica*'ya da denemişlerdir. Benzimidazole türevleri bunlar arasında en önemlileridir.

Son yıllarda yapılan araştırmalarda *D. dendriticum*'un sağıtımında mebendazolden başka, benzimidazol türevlerinden albendazol^{6.14.19}, fenbendazol^{5.7} ve cambendazol⁸ ile benzimidazol türevi olmayıp cestodlara etkinliğiyle bilinen praziquantel¹² denenmiş, bunlardan % 100'e varan başarılı sonuçlar alınmıştır.

Mebendazolün *D. dendriticum*'a etkisini inceleyen tek çalışma mevcut olup, Reinhardt¹⁸ ilacın etkinlik düzeyini hexachloroxyolol, thiabendazole, rafoxanid ve Hetolin'le karşılaştırarak araştırmıştır. Yazar¹⁸, yaptığı bu çalışma sonunda 15—20 mg./kg. dozda kullandığı Hetolin'in % 92.9 oranıyla en etkili ilaç olduğunu, bunu % 90.8 ile 300 mg./kg. dozda verilen hexachloroxyololün, bunu da % 70.3 ile 20 mg./kg. dozda uygulanan mebendazolün izlediğini, 200—300 mg./kg. dozlarda thiabendazolün parazitlerin ancak % 52.9'unu, 7.5—10.8 mg./kg. dozlarda kullanılan rafoxanidin ise % 50.8'ini elimine ettiğini bildirmektedir.

Biz, yaptığımız bu araştırmada % 4'lük suspansiyonunu ağız yoluyla kullandığımız mebendazolün *D. dendriticum*'a 30 mg./kg. dozda % 33.5, 40 mg./kg. dozda % 78.2 ve 50 mg./kg. dozda % 90.6, 300 mg./kg. dozdaki hekzachloro p. xylenin ise % 53.6 etkideğini saptadık. Bizim elde ettiğimiz sonuçlar Reinhardt¹⁸ ın bulgularıyla uyuşmamaktadır, zira bu araştırmacı 20 mg./kg. dozda kullandığı mebendazolün *D. dendriticum*'a % 70.3, bizimle aynı dozda uyguladığı hexachloroxyololün ise % 90.8 gibi yüksek oranlarda etkili olduğunu bildirmiştir. Kanımızca bu uyuşmazlık sonucun değişik yöntemlerle değerlendirilmesinden ileri gelmektedir. Biz sonuçları otopsi bulgularına dayanarak saptadığımız halde, Reinhardt¹⁸ dışındaki yumurta

sayısını dikkate alarak belirlemiştir. Bu da mebendazolun düşük dozlarda paraziti öldürmeyi yumurta üretimine etkidiği anlamına gelebilir.

Benzimidazol türevleri fasciolose'un sağıtımında da kullanılmış olup, bunlardan albendazol ^{9.16.20} ve fenbendazol ^{1.2.7.13} kullanıldıkları dozlarda *F. hepatica*'ya % 98.6'ya ulaşan bir etki göstermiştir.

Mebendazolün *F. hepatica*'ya etkisini inceleyen araştırmacılar Kelly ve arkadaşları ¹⁵ ilacın 12.5, 25, 50 ve 100 mg./kg. dozlarda % 59, 81, 92 ve 94 etkili olduğunu saptamış, Chevis ve Kelly ³, mebendazolün 3 haftalık oranla 9 haftalıklara daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Chevis ⁴ ilacın, verilmesinden 6 saat sonra *F. hepatica*'ların % 9.4'ünü, 30 saat sonra ise % 29'unu öldürdüğünü bildirmektedir.

Biz, yaptığımız bu araştırmada mebendazolün 30 mg./kg. dozunun *F. hepatica*'ya % 65.3, 40 mg./kg. dozunun % 72.9 ve 50 mg./kg. dozunun % 79.4 etkidiğini saptamış bulunuyoruz. Bizim elde ettiğimiz etki oranları Kelly ve arkadaşlarının ¹⁵ bildirdiğinden daha düşük düzeylerde olmuştur. Buna karşın 300 mg./kg. dozda denediğimiz hezachloro p. xylen % 97.0 gibi yüksek bir etki göstermiş olup *F. hepatica*'nın sağıtımında kullanılabilirliğini ortaya koymuştur.

KAYNAKLAR

1. ANTONOV, N.E. (1978): Uber die Effektivitaet von Rafoxanid und Panacur bei der Fasciolose wiederkaeuendender. Dostizheniya veterinarnoi naukii peredvogo opytzhivotnovodstvu (Mezhvedomstvennyi Sbornik No 4). Minsk, USSR, "Uardzhai", 56-57.
2. BAJAGIN, W.N. (1977): Exprobung von Rafoxanid und Fenbendazol bei der Fasciolose von Schafen. Byull. vses. Inst. Gel'mint 21: 17-18.
3. CHEVIS, R.A.F. and J.D. KELLY (1978): The anthelmintic activity of some benzimidazole derivatives against *Fasciola hepatica*. N.Z. Vet. J., 26: 218-220.
4. CHEVIS, R.A.F. (1980): The speed of action of anthelmintics: Mebendazole. Vet. Rec., 107: 398-399.
5. CORBA, J., P. LIETAVA, D. DÜWEL and R. REISEN-LEITER (1979): Efficacy of fenbendazole against the most important trematodes and cestodes of ruminants. Br. Vet. J., 135: 318-323.
6. CORDERO-DEL-CAMPILLO, M., F.A. ROJO-VAZQUEZ and P. DIEZ-BANOS (1980): Controlled tests with "Albendazole" in sheep harbouring natural infection with *Dicrocoelium dendriticum*. The third European multi-colloquium of parasitology, September 7-13, Proceedings 156.
7. DUWEL, D., R. KIRSCH and R. REISENLEITER (1975): The efficacy of fenbendazole in the control of trematodes and cestodes. Vet. Rec., 97: 371.
8. FOIX, J. (1977): Traitement de la dicrocoeliose par le cambendazole. Rév. Méd. Vét., 128: 1111-1119.
9. FOREYT, W.J. and D.A. ARMSTRONG (1980): Field tests of three formulations of albendazole against *Fasciola hepatica* in cattle. Agri. practice, 5476: 299-303.
10. GÜRALP, N. ve T. OĞUZ (1967): Koyunların *Dicrocoelium* enfeksiyonlarında Hetolin'le yapılan şemoterapötik deneyler. Vet. Fak. Derg., Ankara Üniv., 13: 419-425.

11. GÜRALP, N. (1974): Helminoloji. Vet. Fak. Yayın., Ankara Üniv. 307.
12. GÜRALP, N., T. OĞUZ ve H. ZEYBEK (1977): *Dicrocoelium dendriticum*'la tabii enfekte koyunlarda Embay 8440^(R) (Praziquantel, Droncit) ile yapılan tedavi deneyleri. Vet. Fak. Derg. Ankara Üniv., 24: 85-89.
13. GÜRALP, N. ve R. TINAR (1981): The efficacy of fenbendazole in the treatment of natural infections of *Fasciola gigantica* and *Fasciola hepatica* in sheep. Vet. Fak. Derg. Ankara Üniv., 28: 89-92.
14. HIMONAS, C.A. and V. LIAKOS (1980): Efficacy of albendazole against *Dicrocoelium dendriticum* in sheep. Vet. Rec., 107: 288-289.
15. KELLY, J.D., R.A.F. CHEVIS and H.V. WHITLOCK (1975): The anthelmintic efficacy of mebendazole against adult *Fasciola hepatica* and a concurrent mixed nematode infection in sheep., N.Z. Vet. J., 23: 81.
16. NICOLAS, J.A. et G. DUBOST (1980): Albendazole resultats d'essais sur le terrain après traitement d'un groupe d'agneaux et d'adultes. The third European multicollgium of Parasitology, September 7-13, Proceedings 157.
17. ONAR, E., A. VURAL, L.K. WHITTEN and G. EVERELT (1968): The action of Hetolin against *Dicrocoelium dendriticum* infection in sheep. Pendik Vet. Kont. Araşt. Enstit. Derg., 1: 160-168.
18. REINHARDT, P. (1978): Untersuchungen zur medikamentellen metaphylaxe bei der Dikrozölöse des Schafes. Mh. Vet. Med., 33, 23: 898-901.
19. THARALDSEN, J. and J.A. WETHE (1980): A field trial with albendazole against *Dicrocoelium lanceolatum* in sheep Nord. Vet. Med., 32: 308-312.
20. THEODORIDES, V.J. and J.F. FREEMAN (1980): Efficacy of albendazole against *Fasciola hepatica* in cattle. Vet. Rec., 106: 78-79.
21. TİĞİN, Y. ve M. ULUTAŞ (1973): Karacabey harası koyunlarında thiabendazole ile *Dicrocoeliasis* ve gastro-intestinal mematodiasis'e karşı yapılan tedavi denemeleri ve alınan sonuçlar. Vet. Fak. Derg. Ankara Üniv., 20: 391-404.
22. VURAL, A. ve L.K. WHITTEN (1967): Koyunların *Dicrocoelium* enfestasyonuna karşı bir antelmentik: Thiabendazole üzerinde yapılan denemeler. Pendik. Vet. Kont. Araşt. Enstit. Derg., 1: 78-87.
23. VURAL, A. ve E. ONAR (1968): Koyunların *Dicrocoelium dendriticum* enfeksiyonlarında sahada thiabendazole ile yapılan şemoterapötik deneyler. Pendik Vet. Kont. Araşt. Enstit. Derg., 1: 146-150.