

" مقاله علمی پژوهشی "

## مقاومت کرمها در برابر دارو های ضد انگلی و راهکارهای

### مقابله با آن در نشخوارکنندگان کوچک

دکتر محمد نوری

استاد بیماریهای داخلی دامهای بزرگ، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز

در دریافت مقاله: ۱ شهریور ۱۴۰۰؛ پذیرش نهایی: ۵ مهر ۱۴۰۰



JOURNAL OF VETERINARY CLINICAL RESEARCH

دوره دوازدهم، شماره دو، پاییز و زمستان ۱۴۰۰

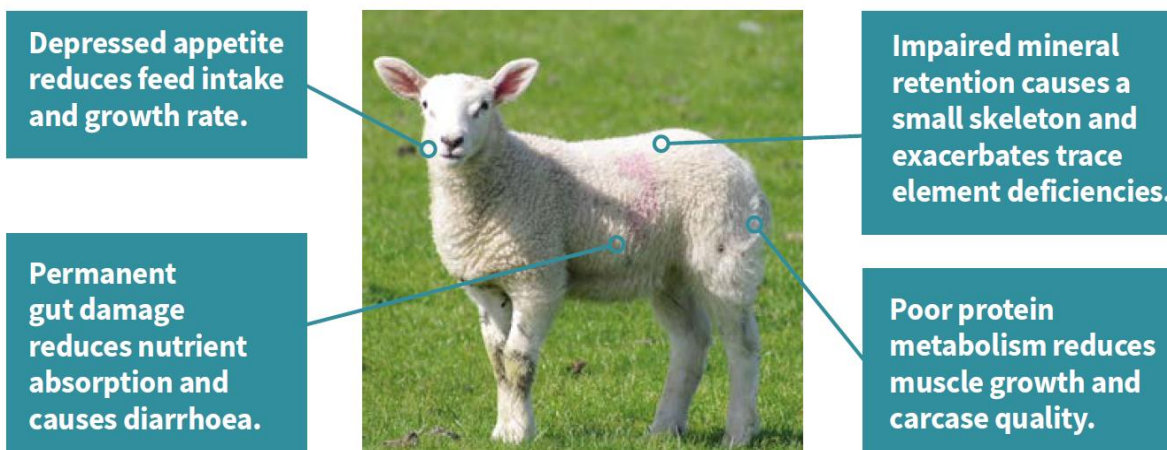
**خلاصه:** کرمهای دستگاه گوارش را اصطلاحاً *helminths* میگویند و خسارتهای زیادی را در سرتاسر دنیا به گوسفندان وارد مینمایند. برخی از این انگلها ضایعات غیر قابل برگشتی را در دستگاه گوارش بهمراه داشته که بر روی رشد و تولید تاثیر چشمگیری دارد. دامهایی که بفرم شدید این انگلها مبتلا میشوند چه آنها نیکه برای گوشت یا شیر و چه آندسته که برای تولید پشم پرورش میابند همگی تولیدشان تحت تاثیر قرار میگیرد. مهمتر از این خسارات نشان داده شده ابتلاء به هلمیتها ابتلاء به سایر بیماریها را افزایش میدهد که روی طول عمر حیوان بسیار موثر است.

امروزه کنترل پارازیت ها در گوسفند و بز بسیار مشکل گردیده چرا که مصرف بی رویه و بیمورد داروهای ضد انگلی سبب ایجاد مقاومت در برابر آنها گردیده و کنترل بیماری را بغرنج نموده است. جهت راهایی از این انگلها داروهای متعددی ساخته شده که پس از مدتی به هریک از آنها مقاومت دارویی ایجاد میشود. جهت رفع این مشکل استفاده از نژاد های مقاوم و همچنین کمتر استفاده نمودن از دارو ها با استفاده از انتخاب درمانی توصیه میشود که در این وینار در ارتباط با آنها بحث میشود.

مهمترین نماتودهاییکه گوسفند و بز را در گیر مینمایند عبارتند از:

	Sheep	Cattle
<b>Stomach</b>	<i>Haemonchus contortus</i> <i>Ostertagia (Teladorsagia) circumcincta</i> <i>Trichostrongylus axei</i>	<i>Ostertagia osteragi</i> <i>Trichostrongylus axei</i>
<b>Small intestine</b>	<i>Trichostrongylus colubriformis</i> <i>Trichostrongylus vitrinus</i> <i>Nematodirus filicollis</i> <i>Nematodirus spathiger</i>	<i>Cooperia oncophora</i> <i>Trichostrongylus vitrinus</i> <i>Trichostrongylus colubriformis</i> <i>Cooperia punctata</i>

نماتود های گوارشی در گوسفند و بز اثرات اقتصادی متفاوتی را در حیوان دارا میباشند:



خشک در گله کمترین حساسیت را دارا میباشند. بزها در هیچ دوره ای از تولید نسبت به انگل مقاومت نداشته دربرخورد با انگل آلوده میشوند.

مقاومت ژنتیکی. برخی از گوسفندان ایمنی بهتری در برابر انگل بدست میاورند و بعد از آن میتوانند بهتر در برابر انگل مقاومت نمایند. در یک گله از گوسفندان عده ای دارای قابلیت ژنتیکی مقاومت میباشند. سعی براین است که آیندسته از گوسفندان که ناقل ژن مقاومت در گله اند از طریق انتخاب قوچ (قوچها در جوار هم پرورش میابند و آیندسته که تخم انگل کمتری دفع میکنند انتخاب میگردند) و یا مارکر های ژنتیکی در DNA مشخص گردند. باین نکته باید توجه داشت که بره های حامل ژن مقاومت قبل از بدست آوردن

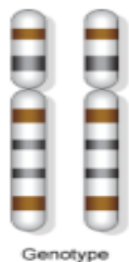
حساسیت به نماتود های گوارشی. در سنین و مراحل مختلف زندگی حساسیت گوسفند و بز به نماتود های گوارشی متفاوت میباشد. حیوانات شیرده چون در تعادل منفی انرژی قرار دارند بسیار حساس به انگلها میباشند. بره ها در هر دوره ای از زندگی بمراتب از بالغین به انگلها حساس تر اند. میشها و بزها کمی قبل و بعد از زایمان نسبت به بیماریهای انگلی بدلیل تغییرات هورمونی حساسیت بیشتری پیدا مینمایند. در این دوره میشها و بزها توان مقاومت در جلوگیری از تخمگذاری انگل را نداشته و تخم انگل زیادی از طریق مدفوع دفع میگردد این حالت که به **periparturient egg rise** معروف است درست مصادف با زمانیکه جمعیتی از حیوانات حساس (بره و بزغاله) در محل وجود دارد. میشهای

میکشد از خود مقاومت نشان میدهند و زنده میمانند. چون مقاومت انگل یک صفت ژنتیکی است ممکن است انگل دارای ژن هموزیگوس و یا هتروزیگوت مقاومت داشته باشد بعبارت دیگر ممکن است دارای ۲ کپی از ژنهای مقاومت (RR هموزیگوت) و یا یک کپی از آنرا داشته باشند (هتروزیگوت Rr). انگل های مقاوم هموزیگوس بیشتر از هتروزیگوتها بداروهای ضد انگلی مقاومت پیدا مینمایند بطوریکه انگلهای هتروزیگوت در صورتیکه بوسیله دوز کامل دارو درمان شوند از بین میروند چرا که ایندسته از انگلها به دوز صحیح دارو حساس میباشند ولی در صورتیکه دوز کمتر از معمول استفاده شود آنها زنده میمانند. در صورتیکه یک انگل مقاوم هموزیگوس ممکن است اصلا تحت تاثیر دارو قرار نگیرد ولی با این وجود دوز بالای دارو در صورتیکه بصورت تکراری مورد استفاده واقع شوند و یا به همراه یک ضد انگل دیگر بکار گرفته شود ممکن است برای مدتی موثر باشد.

ایمنی شبیه به بره های فاقد این ژن در برابر انگل حساس میباشند. بره های حامل ژن مقاومت معمولا بعد از سن ۴ تا ۶ ماهگی از کارایی این ژن سود میبرند. گوسفندان بالغی که حامل این ژنهای مقاومت میباشند تخم انگل کمتری بویژه قبل از زایمان دفع میکنند. این میش ها اگر بمراتع فوق العاده آلوده به لارو انگل بروند پس از آلودگی تخم کمتری در مدفوع آنها دیده میشود چرا که تعداد زیادی از لاروهای وارد شده به دستگاه گوارش آنها بواسطه مقاومتی که دارند دفع میشوند. در خیلی از مناطق دنیا برای آگاهی از مقاوم بودن گوسفند نسبت به نماتودهای گوارشی از شمارش تخم انگل در مدفوع متعاقب یک چرای طبیعی کمک میگیرند.

مقاومت دارویی. مقاومت به داروهای ضد انگل حالتی است که یک کاهش حساسیت ژنتیکی نسبت به دارو در جمعیتی از انگل ها که قبلا به آن دارو حساس بوده اند رخ میدهد. بطور کلی انگل به دوز معمولی که تعداد زیادی از انگل ها را

## AR is the heritable ability of a worm to survive a normal dose of anthelmintic



Genotype

**Homozygous:** an individual carries two identical copies (alleles) of a gene

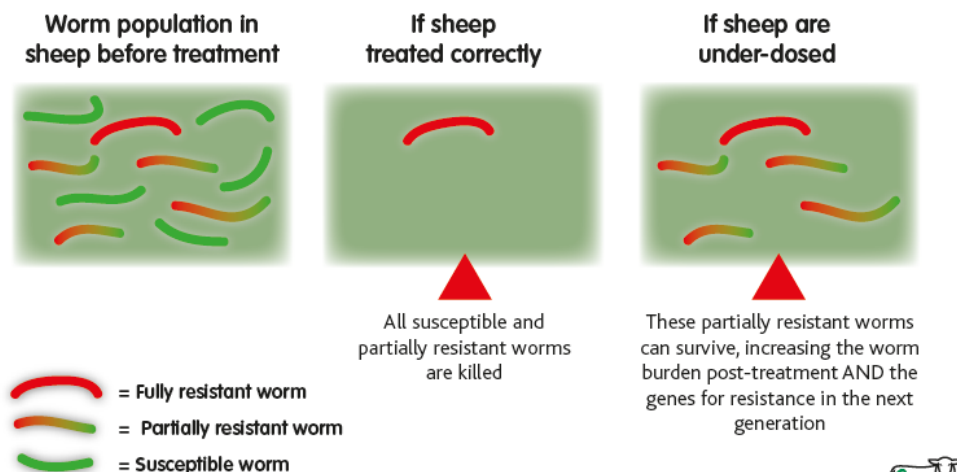
**Heterozygous:** an individual carries two different alleles of the same gene

یک انگل هموزیگوس میتواند دارای ۲ کپی از ژن حساسیت باشد (SS) و یا ۲ کپی از ژن مقاومت (RR) را حمل نماید.

یک انگل هتروزیگوت دارای یک آلل برای هر یک و یکی دیگر برای حساسیت (SR) میباشد.

میشود. انگلهای مقاوم پس از درمان از بین نمیروند ولی اگر دوز بیش از حد داده شود ممکن است موقتا برای مدت کوتاهی با این دوز بالا از بین بروند ولی این قطعی نیست و دو مرتبه مقاومت ایجاد میشود.

در یک گوسفند مبتلا به نماتود ۳ دسته انگل بصورت حساس، نیمه مقاوم و مقاوم به دارو در دستگاه گوارش وجود دارد. با استفاده از دوز معمول داروی ضد انگلی لاروهای نیمه مقاوم از بین میروند ولی دوز کمتر از معمول باعث زنده ماندن آنها



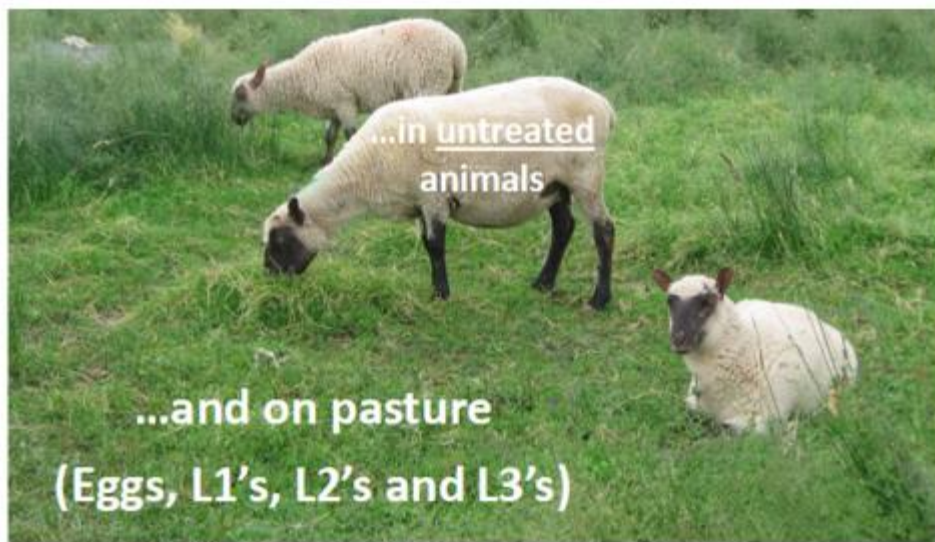
میباشد بنابراین بهنگام درمان مکرر با یک داروی ضد انگلی تعداد بیشتری از این انگلها در معرض دارو قرار میگیرند. در نشخوار کنندگان تریکوسترونزیلها همثال خوبی از انگلهای با **prepatent period** کوتاه میباشند و تریکوسترونزیلوس ولگاریس در اسب دارای **prepatent period** حدود ۶ ماه است و این تفاوت بین نسلی سبب شده است که تا کنون مقاومت دارویی نسبت به این انگل گزارش نشده است. بعد از اینکه یک حیوان توسط یک داروی ضد انگلی درمان گردید انگلهای حساس از بین میروند و انگلهای مقاوم زنده مانده و ژن مقاومت را به نسل بعدی منتقل مینماید. اگر در محیط و دستگاه گوارش تمام انگلهای حساس بوسیله داروی ضد انگل از بین بروند انگل های مقاوم رقیق نشده و ژن مقاومت به درمان در گله باقی میماند. اینحالت بعد از کمبود **refugia** رخ دهد. **Refugia** چیست؟ عبارت است تمام اشکال انگل شامل تخم، لارو مرحله ۱، ۲، ۳ و انگلهای موجود در دستگاه گوارش که در معرض دارو قرار نمیگیرند.

انگلی که دارای ژن مقاومت است از طریق تخم ژن مقاومت را به نسل های بعدی انتقال میدهد. بمرور زمان انگلهاییکه ژنهای مقاوم به درمان را حمل مینمایند افزایش میابند و وقتی این انگلهای مقاوم بدرمان تعدادشان به بالای ۵۰ درصد رسید دیگر این پروسه غیر قابل برگشت است. خیلی از دامدارها از مقاومت بودن انگل هابه درمان اطلاعی ندارند تا اینکه دارو در بیش از ۵۰ درصد بدون اثر شود.

اگر یک انگل به یک دارو مقاومت پیدا کرد به تمام داروهاییکه این دارو در آن گروه قرار دارد مقاومت از خود نشان میدهد. برای مثال اگر در برابر فبندازول مقاوم بود در برابر آلبندازول نیز مقاوم است.

برای ایجاد مقاومت انگلی **prepatent period** مهم میباشد (به زمانیکه حیوان به یک انگل مبتلا میشود تا تخمگذاری آن انگل دوره **Prepatent** گفته میشود). انگل هاییکه **prepatent period** کوتاه دارند تکثیر شان زیاد

## رفیوجیا چیست؟ به تمام انگلهایی گفته میشوند که:

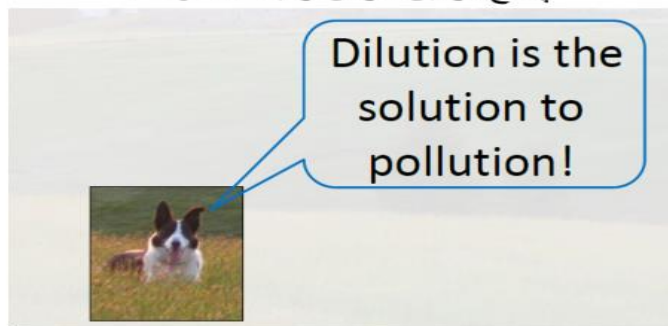


آن مقاومت پیدا نمیکنند (refugia) با تکثیرشان بر جمعیت انگلهای حساس در مرتع مرتب میافزایند با این کار ژن انگلهای حساس در مرتع افزایش یافته انگلهای مقاوم در مرتع در اقلیت قرار میگیرند و عبارتی حضورشان کم رنگ (dilute resistant worms) گشته و ژن مقاومت بوسیله ژنهای حساس رقیق میشود. نتیجه گرفته میشود که حضور refugia در گله با ژنهای حساس کمکی بزرگی به کمتر شدن انگلهای با ژنهای مقاوم میشوند. یک عامل مهم در ایجاد مقاومت نسبت انگلهایی که در معرض دارو قرار میگیرند به آنهاست که در معرض قرار نمیگیرند (refugia). هرچه تعداد refugia بیشتر باشد ژنهای مقاوم توسط ژنهای حساس که تعدادشان زیاد است رقیق میشوند. عبارت دیگر رفیوجیا از این نظر اهمیت دارند که با کرمهای مقاوم جفتگیری نموده و بدین ترتیب ژن مقاومت رقیق میشود.

در هر اکوسیستم انگل جمعیت انگلی به ۲ دسته تقسیم میشود یکدسته که در معرض داروهای ضد انگل قرار میگیرند که در نهایت در عده ای از آنها مقاومت به دارو پیدا میشود، این دسته در دستگاه گوارش حیوان قرار دارند. دسته دوم انگلهایی هستند که با دارو در تماس نمیباشند آنها انگلهایی هستند که در مرتع مستقر اند و شامل تخم و لاروهای مرحله ۱ تا ۳ میباشند. به این انگلهایی که از دارو در امان میمانند Refugia گفته میشود.

وقتی از یک داروی ضد انگل استفاده میشود برای جلوگیری از اینکه تعداد زیادی از انگل ها در معرض دارو قرار گیرند و مقاومت دارویی ایجاد نشود تعدادی از گوسفندان بهتر است درمان نشوند در این حالت انگلهای زیادی حساس باقی میمانند این انگل هایی که در معرض دارو قرار نمیگیرند و به

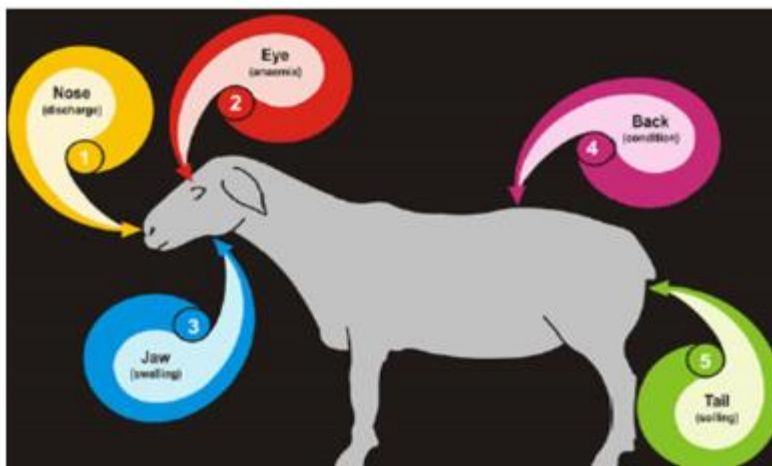
چرا گلّه احتیاج به رفیوجیا دارد؟  
پاسخ: رقیق کردن ژنهای مقاومت



انواع رفیوجیا. در یک گلّه **refugia** بدلائل متفاوتی وجود دارد یکی آندسته که در حیوانات درمان نشده با داروی ضد انگل ایجاد میشود (**host-based refugia**)، تخم انگل و لارهای موجود در مرتع که به آنها **environmental refugia** گفته میشود. مراحلی از سیکل حیاتی که تحت تاثیر داروهای ضدانگل قرار نمیگیرند نظیر برخی از مراحل لاروی را نیز **refugia** گویند. (لازم بذکر است که داروهای ضد انگل روی برخی از مراحل سیکل حیاتی بدون تاثیر اند). انگل هائیکه در مرتع وجود دارند چون در معرض دارو قرار نمیگیرند همیشه در وضعیت **Refugia** قرار دارند. راههای مختلفی جهت ایجاد **reugia** در گلّه وجود دارد. بهترین راه اینست که بهمه گلّه داروی ضد انگل داده نشود. بین ۱۰ تا ۲۰ درصد گلّه بهتر است دارو داده نشوند. نشان داده شده است اینگونه درمان در گلّه سبب ایجاد اشکال انگلهای مقاوم بسیار کمتر میشود. معیار برای انتخاب دامهایی که نباید درمان شوند چیست؟

روش های مختلفی برای درمان انگلهای گوارش گوسفند و بز وجود دارد بطوریکه عده ای کل گلّه را درمان مینمایند که سبب ایجاد مقاومت دارویی میشود. یک روش دیگر درمان اتفاقی (**random allocation for treatment**) است که بطور اتفاقی تعدادی از گوسفندان تحت درمان قرار نمیگیرند. روش دیگر درمان که امروزه مورد توجه است درمان حیوانات خاص و انتخاب شده **Targeted selective treatment (TST)** میباشد. در این روش کلیه حیواناتی که نیاز به درمان دارند را در گلّه انتخاب نموده درمان مینمایند و باقی که به درمان نیاز ندارند تحت درمان قرار نمیگیرند. این امر سبب میشود که لاروهای انگلی کمتری در معرض دارو قرار گرفته و احتمال مقاومت دارو کاهش میابد. چگونه پیدا نمودن گوسفندان مبتلا در گلّه مهمترین چالش پیش رو میباشد. در بیماریهای انگلی دیده شده که ۵ نقطه از بدن عمدتاً درگیر میشوند که از روی آن میتوان مشکوک به بیماری شد و براساس دارا بودن این علائم حیوان کاندید دریافت دارو میشود.

## ۵ نقطه مورد معاینه Five Point Check



۵ نقطه ای که در گله بایستی برای جدا نمودن حیوانات مشکوک به بیماریهای انگلی مورد توجه واقع شود.

و مزمن بواسطه هیپوپروتئینمی ایجاد ادم عمومی با آنمی بسیار شدید تا متوسط را مینماید. در این حالت هماتوکریت زیر ۱۵ درصد میباشد. با استفاده از نمره فاماکا (FAMACHA© scoring) از شدت بیماری و نیاز بدرمان میتوان آگاهی یافت.

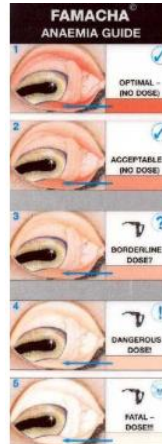
اگر ۱۰ درصد گله در کاتاگوری ۴ و ۵ سیستم فاماکا قرار دارند، بهتر است کل گوسفندانی که در کاتاگوری ۳ نیز قرار دارند درمان شوند و در این گله فقط گوسفندان کاتاگوری ۱ و ۲ درمان نمیشوند. بهتر است پس از درمان، مرتع را تغییر دهید و یادآور میشود قبل از تغییر، همه گله درمان نشود و تعدادی درمان نشده بخاطر تولید refugia در مرتع جدید در گله نگهداری شود.

۱. بینی. ترشحات شفاف و یا چرکی بینی ممکن است نشانه استروس اویس باشد. شواهدی وجود دارد که استروس اویس سبب کاهش رشد و پشم و کاهش ایمنی ریه گشته حیوانرا مستعد به ابتلاء به پاستورلوز مینماید. در این بیماری احتیاج به درمان همه گله نیست فقط مبتلایان به ریزش بینی باید درمان شوند.

۲. چشم. کم خونی باعلامت کم رنگی مخاطات، بی حالی و عدم تمایل به راه رفتن مشخص میشود بغیر از همونکوس کرمهای دیگر نظیر فاسیولا، پارامفیتوم و کرمهای قلابدار نیز سبب کم خونی می شوند که باید از یکدیگر تفریق شوند. فرم شدید همونکوس ایجاد کم خونی مینماید. دربره و گوسفندانی که در مرتع چرا میکنند دیده میشود. در فرم حاد



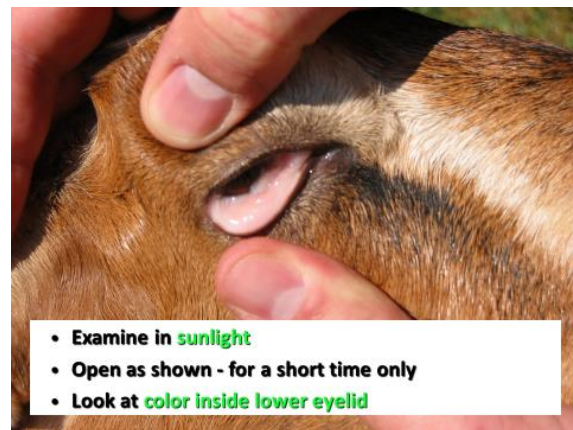
Clinical Category	Color Classification	Hematocrit range (%)
1	Red	≥ 28
2	Red-pink	23 -27
3	Pink	18 -22
4	Pink-white	13 - 17
5	White	≤ 12



### The FAMACHA® System

- Eye color chart with **five color categories**
- Compare chart with color of mucous membranes of sheep or goat
- Classification into one of five color categories:
  - **1 – not anemic**
  - **5 – severely anemic**

کم خونی در همونکوس نمره ۴-۵ فامکا



- Examine in **sunlight**
- Open as shown - for a short time only
- Look at **color inside lower eyelid**





وجود این دسته از بیماران باید جدا شده و درمان مناسب ضد انگلی روی آنها صورت گیرد.

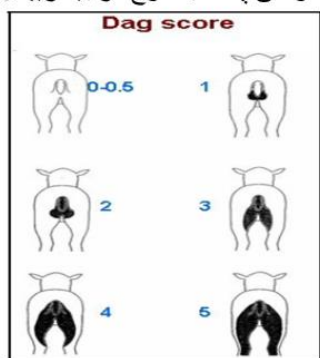
۳. ادم زیر فک. انگلهای خون خوار ایجاد هیپوپروتئینمی نموده که سبب ادم زیر فکی معروف به بطری فکی میشوند. ادم حاصله از هیپوپروتئینمی نرم و سرد میباشد. در گله

## بطری فکی و کم خونی در همونکوس



آلودگی به انگل را مشخص نمود. به این آلودگی پشم به مدفوع اصطلاحاً **Dag** میگویند. از روی **Dag Scores** شدت آلودگی مشخص میشود ولی در اسهال ها بعلت رقت تخم انگل تعداد آن در مدفوع ممکن است کمتر از حد واقعی باشد.

نمره آلودگی پشت ب مدفوع در بیماریهای انگلی



استعمال داروی ضد انگل

بهرتر است که قبل از استعمال داروی ضد انگل یک آزمایش تخم انگل صورت پذیرد. علائم بیماریهای انگلی در گله میتواند

۴. نمره بدنی. وقتی در یک گله شرایط زیستی یکسان وجود دارد ولی تعدادی از گوسفندان نمره بدنی پایینتری از بقیه دارند میشود به انگل های گوارشی مشکوک گردید. رابطه نزدیکی بین **BCS, live weight, FAMACHA and haematocrit** وجود دارد. معمولاً گوسفندان کم خون دارای **BCS** پایینی میباشد.

۵. نگاه به دم از نظر آلودگی به اسهال. برخی از انگلهایی که **BCS** را کاهش میدهند و سبب لاغری میشوند میتوانند منجر به اسهال شوند. قوام مدفوع نماینده تعداد انگل در دستگاه گوارش میباشد. قوام مدفوع در گوسفند از شکل سفت تا نرم و مایع گونه اسهالی در تغیر میباشد. ولی باید توجه داشت برخی از انگلها مثل همونکوس حتی بمیزان بالا ایجاد اسهال نمی نمایند. همچنین جیره غذایی هم روی قوام مدفوع اثر میگذارد بطوریکه چرا نمودن در مراتع و تغذیه با علوفه آبدار ممکن است قوام مدفوع را تا حد اسهال برساند. از روی آلودگی پشم پشت پای حیوان به مدفوع تا اندازه ای میتوان

اطلاع دهنده زمان درمان باشد. لازم بذکر است که هرچه فاصله بین دو درمان زیاد تر باشد احتمال مقاومت دارویی کمتر میشود. در زمانهای زیر معمولا درمان صورت میپذیرد:

میشها ۱ ماه قبل از زایمان. یکی از مواردی که میشها بیشترین دفع تخم انگل را دارند قبل از زایمان است که به آن *Periparturient Egg Rise (PPER)* گفته میشود. اگر دادن دارو قبل از زایمان صورت نمیگیرد باید بلافاصله بعد از زایمان صورت گیرد و میشها و برهها پس از خوراندن دارو به مرتعی دیگر برده شوند. میشهاییکه در سیستم بسته پرورش میابند احتیاج به داروی ضد انگل در این زمان ندارند. برهها. برهها از ۶ هفته ای باید اولین درمان را دریافت نمایند. بهتر است قبل از درمان آزمایش مدفوع صورت گیرد. بطور طبیعی برههاییکه در مرتع چرا میکنند هر ۳ تا ۴ هفته یکبار پس از آزمایش در صورت بالا بودن تخم انگل در مدفوعشان باید درمان شوند. شونداگر از یک دارو مکررا استفاده میشود باید به این نکته توجه داشت که مقاومت دارویی ایجاد میگردد. هر سال دارو باید عوض شود برای مثال اگر یکسال آیورمکتین داده میشود سال دیگر برای مثال لوامیزول داده شود.

درمان داروهای ضد انگلی. درمان ضد انگلی انتخابی *"Targeted Selective Treatments"*. در این روش فقط بگوسفندانی که نیاز بدرمان دارند داروی ضد انگل داده میشود. در اینجا پیدا نمودن گوسفند محتاج بدرمان مسئله عمده میباشد. بطرق زیر میتوان تا اندازه ای مبتلایان را مشخص نمود:

شمارش تخم انگل. اگر اندازه گله خیلی کوچک باشد میتوان آزمایش تخم انگل برای گوسفندان انجام داده و دفع کننده های بزرگ تخم انگل را، *"big shedders"*

مشخص نمود. در هر گله حدود ۸۰ درصد تخم انگل توسط ۳۰ درصد گوسفندان دفع میشود.

استفاده از سیستم FAMACHA. این روش بسیار مناسب برای درمان همونکوس میباشد ولی برای مشخص نمودن سایر انگلهای گوارشی بیفایده است. این روش اگر با شمارش تخم انگل همراه باشد تاثیر بیشتری دارد. در این روش گوسفندانی که دارای نمره فاماکی ۵ و ۳۴ میباشدند تحت درمان قرار میگیرند و در زمانی که ریسک بیماری در گله بالا است هر ۳ تا ۴ هفته هریک از آنها مورد معاینه قرار میگیرند.

وجود اسهال در گله. اگر گوسفندان در مرتع چرا میکنند و دچار اسهال شدند اگر دلیلی نظیر خوردن علوفه تر و کوکسیدوز وجود نداشته باشد میتوان به بیماریهای انگلی دستگاه گوارش مشکوک شد.

کاهش وزن بعنوان نشانه بیماریهای انگلی. وزن کردن مرتب برهها در گوسفند داری (هر ۲ تا ۴ هفته یکبار) باعث میشود که اگر بره ای از سایر برهها وزن کمتری دارد مشخص شود و ارزیابی گردد.

یک راه دیگر اینست که در گله بره های لاغر (نه با وزن طبیعی) تحت درمان قرار گیرند. اگر یک بره باید در روز ۳۵۰ گرم اضافه وزن داشته باشد هنوز بخوبی مشخص نیست که چه مقدار کاهش وزن را کمبود در نظر گرفت که درمان ضد انگلی را برای دام شروع نمود؟.

بعضی از تولید کننده ها بر حسب تجربه میدانند که از تغذیه با فلان غذا یا مرتع باید این مقدار اضافه وزن روزانه عاید شود و کاهش از آن میزان را کمبود گزارش مینمایند.

منابع:

8. Beleckè, A. Anthelmintic resistance in small ruminants in the Nordic-Baltic region. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 2021) 63:18

1. Singh, S., & Swarnkar, C. P. (2008). Role of refugia in management of anthelmintic resistance in nematods of small ruminants - a review. *Indian Journal of Small Ruminants*, 14(2), 141-180

2. Hodgkinson, J. E., Kaplan, R. M., Kenyon, F., Morgan, E. R., Park, A. W., et al. (2019). Refugia and anthelmintic resistance: Concepts and challenges. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 10, 51–57

3. Handbook for the control of internal parasites of sheep and goats – April 2019 University of Guelph.

4. Antiparasitic resistance in cattle and small ruminants in the United States: How to detect it and what to do about it. <https://www.fda.gov/media/85805/download>

5. Kenyon, F., Greer, A. W., Coles, G. C., Cringoli, G., Papadopoulos, E., Cabaret, J., Berrag, B., Varady, M., Wyk, J. A. V., Thomas, E., Vercruyse, J. & Jackson F. (2009). The role of targeted selective treatments in the development of refugia-based approaches to the control of gastrointestinal nematodes of small ruminants. *Veterinary Parasitology*, 164(1), 3-11.

6. Aguerre, D et al. (2018). Resistance to gastrointestinal nematodes in dairy sheep: Genetic variability and relevance of artificial infection of nucleus rams to select for resistant ewes on farms. *Veterinary Parasitology* 256 (2018) 16–23

7. Arsenopoulos, K.V. Haemonchosis: A Challenging Parasitic Infection of Sheep and Goats. *Animals* 2021, 11, 363. <https://doi.org/10.3390/ani11020363>