

**RESISTENSI CACING NEMATODA GASTROINTESTINAL
TERHADAP GOLONGAN MACROCYCLIC LACTONE PADA
TERNAK RUMINANSIA**

*Resistance of Gastrointestinal Nematodes on Macrocylic Lactone in
Ruminants*

Yanuartono¹⁾, Soedarmanto Indarjulianto¹⁾, Alfarisa Nururrozi¹⁾, Slamet Raharjo¹⁾, Hary
Purnamaningsih¹⁾

¹⁾Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Gadjah Mada.
Jl. Fauna No.2, Karangmalang, Depok, Sleman. 55281 Yogyakarta
Tel : +62-274-560862, Fax +62-274-560861
Email: indarjulianto@ugm.ac.id

Submitted 9 Juli 2019, Accepted 23 September 2019

ABSTRAK

Cacing nematoda gastrointestinal merupakan parasit yang memiliki peran penting pada ruminansia di negara tropis maupun subtropis. Nematoda tersebut memicu berbagai masalah kesehatan dan dapat mengakibatkan penurunan produksi karena menghambat pertumbuhan, rendahnya kenaikan bobot badan, kematian pada hewan muda, biaya pengobatan tinggi dan kerugian ekonomi yang besar dalam usaha peternakan. Penggunaan golongan *macrocylic lactones* yang memiliki spektrum luas telah digunakan dalam mengendalikan infeksi cacing nematoda gastrointestinal dalam industri peternakan selama empat dekade yang pada akhirnya menyebabkan resistensi antelmintik. Seiring berkembangnya resistensi terhadap anthelmintik membuat para ahli berusaha mencari metode standar untuk digunakan sebagai deteksi resistensi yang dapat diandalkan. Meskipun demikian, sebagian besar metode yang digunakan memiliki kekurangan seperti biaya tinggi, aplikasi dan interpretasi yang tidak mudah. Saat ini pedoman standar untuk deteksi resistensi anthelmintik telah dikeluarkan oleh *World Association for Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP)*. resistensi antelmintik dapat diatasi atau ditunda dengan berbagai upaya seperti manajemen pencegahan dan pengobatan cacing pada ternak secara terpadu.

Kata kunci: Anthelmintik, nematoda gastrointestinal, *macrocylic lactones*, resistensi

How to cite : Yanuartono., Indarjulianto, S., Nururrozi, A., Raharjo, S., & Purnamaningsih, H .
2019. Resistensi Cacing Nematoda Gastrointestinal Terhadap Golongan Macrocylic
Lactone pada Ternak Ruminansia. *TERNAK TROPIKA Journal of Tropical Animal
Production Vol 20, No 2 (84-99)*

ABSTRACT

The gastrointestinal nematodes are the important parasites of ruminants in all tropics and sub-tropic countries. Gastrointestinal nematodes infections triggering serious health problems and cause low productivity due to stunted growth, poor weight gain, mortality in young animals, high cost of treatment, and huge economic loss in livestock farming. The use of broad-spectrum anthelmintic macrocyclic lactones group has been a mainstay in controlling gastrointestinal worm infections in livestock industry for four decades which ultimately led to anthelmintic resistance. As the development of resistance to anthelmintics makes experts try to find a standard method to be used as a reliable resistance detection. Various methods have been developed to establish anthelmintic resistance in gastrointestinal ruminants. However, most of the methods used have drawbacks such as high costs, difficult applications and interpretations. At present the standard guidelines for anthelmintic resistance detection have been issued by the World Association for Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP). anthelmintic resistance can be overcome or delayed by various efforts such as management of prevention and treatment of worms in livestock in an integrated manner.

Keywords: Anthelmintic, gastrointestinal nematodes, macrocyclic lactones, resistance

PENDAHULUAN

Infeksi cacing nematoda gastrointestinal merupakan masalah penting dalam usaha peternakan karena dapat menghambat pertumbuhan, gangguan reproduksi, penurunan produksi, anoreksia, diare, anemia atau bahkan kematian ternak (Entrocasso *et al.*, 2008; Sutherland and Leathwick, 2011; Roepstorff *et al.*, 2011; Charlier *et al.*, 2018). Cacing nematoda gastrointestinal yang banyak menginfeksi ruminansia adalah *Trichostrongylus spp*, *Strongyloides*, *Haemonchus spp*, *Nematodirus* dan *Cooperia spp* (Houdijk and Athanasiadou, 2003; Preston *et al.*, 2014; Belina *et al.*, 2017; Islam *et al.*, 2017). Penggunaan anthelmintik spektrum luas seperti golongan benzimidazole, imidothiazole dan golongan macrocyclic lactones telah menjadi andalan dalam pengendalian infeksi cacing nematoda gastrointestinal dalam usaha peternakan selama hampir 40 tahun yang pada akhirnya menimbulkan resistensi cacing terhadap anthelmintik (Sargison *et al.*, 2001; Kaplan and Vidyashankar, 2012; Geurden *et al.*, 2015). Anthelmintik dalam satu golongan akan memiliki aksi yang sama sehingga saat resistensi muncul pada satu anthelmintik maka anthelmintik lain pada golongan yang

sama juga akan terpengaruh. Sebagai contoh, jika ada cacing resisten *oxfendazole* maka kemungkinan besar juga resisten terhadap golongan benzimidazole yang lain seperti *fenbendazole*, *ricobendazole* dan *albendazole*. Saat ini masalah resistensi anthelmintik pada cacing nematoda gastrointestinal pada ruminansia telah memunculkan kekhawatiran dalam industri peternakan di seluruh dunia.

Pengobatan dan pengendalian cacing nematoda gastrointestinal di usaha peternakan saat ini hampir seluruhnya tergantung pada penggunaan anthelmintik golongan macrocyclic lactones seperti *ivermectin*, *abamectin*, *eprinomectin*, *doramectin*, *selamectin*, *milbemycin*, *nemadectin* dan *moxidectin* (Ardelli *et al.*, 2009; Danaher *et al.*, 2012; Merola and Eubig, 2012). Kondisi tersebut mengakibatkan timbulnya seleksi dalam populasi cacing yang resisten terhadap anthelmintik golongan macrocyclic lactones (Gasbarre, 2009). Resistensi terhadap anthelmintik golongan macrocyclic lactones terutama *ivermectin* telah banyak dilaporkan pada ternak ruminansia di seluruh dunia selama dekade terakhir (Macedo *et al.*, 2015). Dobson *et al.* (2001) menambahkan bahwa cacing yang resisten terhadap

golongan *macrocylic lactone* seperti *ivermectin* kemungkinan besar juga akan resisten samping terhadap *doramectin* dan *moxidectin*. Kondisi tersebut telah menjadi ancaman yang serius terhadap manajemen kesehatan ternak karena munculnya laporan-laporan kegagalan terapi terhadap infeksi cacing nematoda gastrointestinal pada ternak (Vercruyse and Rew, 2002 ; Sargison *et al.*, 2005; Bartley *et al.*, 2012; Woodgate *et al.*, 2017). Tulisan ini bertujuan untuk mengulas secara singkat kejadian resistensi cacing nematoda gastrointestinal terhadap anthelmintik golongan *macrocylic lactones* pada ruminansia, uji resistensi dan upaya penanggulangan peningkatan kejadiannya.

Kejadian Resistensi Cacing Nematoda Gastrointestinal Terhadap Anthelmintik Golongan Macrocylic Lactones.

Infeksi cacing nematoda gastrointestinal merupakan permasalahan kesehatan ternak ruminansia yang penting jika dipandang dari sisi ekonomi (Zvinorova *et al.*, 2016). Infeksi tersebut dapat mengakibatkan depresi, penurunan nafsu makan, gangguan metabolisme protein, energi, mineral, perubahan keseimbangan cairan tubuh, anemia, penurunan pertambahan bobot hidup, peningkatan mortalitas dan gangguan reproduksi (Colley *et al.*, 2001; West *et al.*, 2009; De Graef *et al.*, 2013; Jean *et al.*, 2016_a). Penggunaan anthelmintik golongan *macrocylic lactones* sebagai pencegahan dan pengobatan infeksi cacing nematoda gastrointestinal dalam kurun waktu yang lama akhirnya menimbulkan resistensi.

Istilah resistensi anthelmintik mengacu pada penurunan kemampuan anthelmintik dalam populasi parasit yang sebelumnya rentan terhadapnya. Resistensi cacing nematoda gastrointestinal terhadap anthelmintik dalam satu golongan disebabkan karena anthelmintik tersebut memiliki mekanisme kerja yang sama atau biasa disebut resistensi samping (*side resistance*). Lebih lanjut, ada juga kemungkinan bahwa terjadi resistensi silang

(*cross resistance*) antar golongan anthelmintik jika memiliki target yang sama. Pengobatan atau pencegahan secara rutin pada akhirnya secara selektif akan mematikan individu cacing yang sensitif dari populasi heterogen secara genetik sehingga akan terjadi peningkatan jumlah cacing pembawa gen resisten dan selanjutnya akan diwariskan pada keturunannya (Kohler, 2001). Setelah beberapa generasi, gen resisten akan terakumulasi sehingga anthelmintik tidak mampu membunuhnya (Cabaret, 2008; Kenyon *et al.*, 2009). Gen yang terkait dengan resistensi terhadap golongan *macrocylic lactones* adalah *P-glycoprotein* (Pgp). Lebih lanjut James and Davey (2009) mengemukakan bahwa resistensi terhadap *ivermectin* pada cacing nematoda gastrointestinal terkait erat dengan peningkatan ekspresi Pgp yang kemungkinan merupakan akibat dari peningkatan transport obat.

Program penggunaan anthelmintik secara luas untuk mengeliminasi dan mengendalikan cacing nematoda gastrointestinal selama beberapa dekade telah berhasil menurunkan kejadiannya di seluruh dunia. Kebijakan tersebut menyebabkan industri farmasi berkembang secara pesat dalam mengembangkan anthelmintik yang aman digunakan serta memiliki aktivitas spektrum luas (McKellar and Jackson, 2004). Namun demikian, kebijakan tersebut akhirnya menyebabkan penggunaan produk produk anthelmintik yang tidak terkendali dan akhirnya memicu terjadinya resistensi cacing nematoda gastrointestinal (Maroto *et al.*, 2011). Frekuensi tinggi penggunaan golongan anthelmintik yang sama dapat menyebabkan peningkatan resistensi cacing nematoda gastrointestinal.

Bukti penelitian juga menunjukkan bahwa resistensi dapat berkembang lebih cepat di wilayah peternakan dengan pencegahan pengobatan cacing yang teratur. Lebih lanjut penggunaan anthelmintik yang berulang dan tidak tepat saat ini telah

menyebabkan pengembangan resistensi pada banyak spesies parasit hewan di seluruh dunia, dan meningkatkan kekhawatiran meluasnya resistensi tersebut ke parasit pada manusia (Geerts and

Gryseels, 2001; Coles *et al.*, 2006). Tabel 1 menunjukkan rangkuman laporan resistensi cacing nematoda gastrointestinal terhadap antelmintik golongan *macrocylic lactones* dari berbagai negara.

Tabel 1. Laporan resistensi cacing nematoda gastrointestinal terhadap antelmintik golongan *macrocylic lactones*.

Hewan	Anthelmintik	Cacing resisten	Negara	Pustaka
Domba	<i>Ivermectin</i>	<i>Haemonchus contortus</i>	Afrika Selatan	van Wyk and Malan, 1988
sapi	<i>Ivermectin</i>	<i>Cooperia sp</i>	New Zealand	Vermunt <i>et al.</i> , 1995
Domba	<i>Ivermectin</i>	<i>Haemonchus contortus</i>	Kenya	Waruiru <i>et al.</i> , 1997
Kambing dan domba	<i>Ivermectin</i>	<i>Haemonchus contortus</i>	Malaysia	Chandrawathani <i>et al.</i> , 1999
Domba	<i>Ivermectin</i>	<i>Ostertagia circumcincta</i>	New Zealand	Leathwick <i>et al.</i> , 2000
Domba	<i>ivermectin, abamectin moxidectin</i>	<i>Haemonchus contortus</i>	Australia	Wooster <i>et al.</i> , 2001
Sapi	<i>Ivermectin</i>	<i>Cooperia oncophora</i>	Inggris	Njue and Prichard, 2004
Kambing	<i>Ivermectin</i>	<i>Haemonchus contortus</i>	Swiss	Schnyder <i>et al.</i> , 2005
Sapi	<i>Ivermectin</i>	<i>Cooperia</i>	Argentina	Suarez and Cristel, 2007
Sapi	<i>ivermectin moxidectin doramectin, eprinomectin</i>	<i>Haemonchus placei</i> dan <i>Cooperia sp.</i>	Amerika Serikat	Gasbarre <i>et al.</i> , 2009
Sapi	<i>Ivermectin</i>	<i>Cooperia oncophora</i>	Belgia	El-Abdellati <i>et al.</i> , 2010
Sapi	<i>Ivermectin</i>	<i>Cooperia oncophora</i>	Skotlandia	McArthur <i>et al.</i> , 2011
Domba	<i>Ivermectin</i>	<i>Trichostrongylus spp</i>	Jerman	Voigt <i>et al.</i> , 2012
Kambing	<i>Ivermectin</i>	<i>H. contortus, Cooperia spp.</i> dan <i>Oesophagostomum spp</i>	Uganda	
Sapi	<i>Ivermectin</i>	<i>Ostertagia ostertagi</i>	Swedia	Areskog <i>et al.</i> , 2013
Sapi	<i>Ivermectin</i>	<i>Cooperia oncophora</i>	Jepang	Noboru <i>et al.</i> , 2014
Domba	<i>Ivermectin</i>	<i>H. contortus</i>	Denmark	Holm <i>et al.</i> , 2014
Domba	<i>Ivermectin</i>	<i>Haemonchus, Oesophagostomun, Trichostrongylus dan Trichuris</i>	Ethiopia	Wakayo and Dewo, 2015
Kambing	<i>Ivermectin</i>	<i>Haemonchus contortus</i>	China	Feng <i>et al.</i> , 2016
Sapi	<i>ivermectin, doramectin, eprinomectin</i>	<i>Cooperia spp., Trichostrongylus sp p., dan Haemonchus spp</i>	Brazil	Ramos <i>et al.</i> , 2016
Sapi	<i>Doramectin</i>	<i>Ostertagia ostertagi</i>	Australia	Bullen <i>et al.</i> , 2016
Sapi	<i>Ivermectin</i>	<i>Haemonchus contortus</i> dan <i>Cooperia spp</i>	Kamerun	Jean <i>et al.</i> , 2016 _b
		<i>Teladorsagia spp.</i> dan <i>Trichostrongylus</i>	Lithuania	Kupčinskis <i>et al.</i> , 2016
Domba	<i>Moxidectin</i>	<i>Trichostrongylus spp.</i> dan <i>Haemonchus contortus</i>	Austria	Schoiswohl <i>et al.</i> , 2017
Sapi	<i>Eprinomectin</i>	<i>H. placei, C. oncophora,</i> dan <i>Cooperia spp</i>	Amerika Serikat	George <i>et al.</i> , 2017
Kambing dan domba	<i>Ivermectin</i>	<i>Haemonchus contortus</i>	India	Prakash <i>et al.</i> , 2018

Tabel 1. Menunjukkan bahwa resistensi anthelmintik golongan *macrocytic lactones* pada cacing nematoda gastrointestinal terjadi di berbagai negara hampir di seluruh dunia, baik di wilayah tropis maupun subtropis. Tabel 1 juga menunjukkan cacing nematoda gastrointestinal pada ruminansia telah banyak yang resisten terhadap anthelmintik golongan *macrocytic lactones*. Resistensi terjadi pada ternak ruminansia besar seperti sapi maupun ruminansia kecil seperti kambing dan domba. Luasnya kejadian resistensi tersebut seharusnya membuat praktisi dokter hewan, peternak maupun pengambil kebijakan untuk lebih berhati-hati dalam mengambil keputusan supaya kejadian resistensi anthelmintik tidak semakin meluas.

Uji Resistensi Anthelmintik

Saat ini pemantauan resistensi antelmintik penting dilakukan untuk pengendalian cacing gastrointestinal di industri peternakan ruminansia. Resistensi antelmintik di lapangan akan teramati saat munculnya kegagalan dalam pencegahan maupun pengobatan cacing nematoda gastrointestinal dengan menggunakan anthelmintik tertentu. Seiring berkembangnya resistensi terhadap anthelmintik membuat para ahli berusaha mencari metode standar untuk digunakan sebagai deteksi dini yang dapat diandalkan. Berbagai metode telah dikembangkan untuk diagnosis resistensi anthelmintik pada cacing nematoda gastrointestinal ruminansia. Meskipun demikian, sebagian besar metode yang digunakan memiliki kekurangan seperti tingginya biaya, sulitnya aplikasi dan interpretasi dan reproduksibilitasnya. Metode tersebut dapat diklasifikasikan menjadi *in vivo* dan *in vitro* dan telah banyak diterapkan di berbagai negara (Taylor *et al.*, 2002; Coles *et al.*, 2006). Metode *in vivo* meliputi *fecal egg count reduction test* (FECRT, Flanagan *et al.*, 2011) dan uji *controlled efficacy test* (CET, Taylor *et al.*, 2002), sedangkan uji *in vitro* meliputi *Egg hatch assays* (EHAs,

Demeler *et al.*, 2012), *larval development tests* (LDTs, Kotze *et al.*, 2004), *larval migration inhibition test* (LMIT, Demeler, 2005), *larval feeding inhibition assay* (LFIA, Sangster and Gill, 1999) *micromotility meter* (MMT, Folz *et al.*, 1987) dan metode molekuler (Chagas *et al.*, 2013). Saat ini pedoman standar untuk deteksi resistensi anthelmintik telah dikeluarkan oleh *World Association for Advancement of Veterinary Parasitology* (WAAVP, Coles *et al.*, 1992). Tabel 2 menunjukkan hasil penelitian uji resistensi cacing nematoda gastrointestinal terhadap golongan anthelmintik *macrocytic lactones*. Uji resistensi *in vivo* maupun *in vitro* menunjukkan telah banyak cacing nematoda gastrointestinal yang resisten. Uji *in vivo* maupun *in vitro* masing-masing memiliki kelebihan dan kelemahan sehingga hasil yang akurat kemungkinan akan tercapai jika menggunakan kombinasi uji seperti disajikan tabel 2. tersebut diatas. Tim penulis mencoba menyajikan ulasan singkat kelebihan dan kelemahan uji resistensi *in vivo* maupun *in vitro* di bawah ini.

Uji *in vivo* seperti FECRT lazim dilakukan karena sederhana dan mudah dikerjakan. Uji tersebut didasarkan pada asumsi bahwa jumlah telur cacing dalam tinja merupakan cerminan dari jumlah cacing dewasa dalam saluran pencernaan. Uji FECRT didasarkan atas persentase penurunan jumlah telur cacing sebelum dan sesudah pengobatan. Coles *et al.* (2006) menyatakan bahwa uji FECRT ini dapat dilakukan untuk semua golongan antelmintik semua jenis nematoda ternak ruminansia, kuda dan babi. Lebih lanjut uji tersebut memberikan perkiraan dengan membandingkan jumlah telur cacing per gram tinja sebelum dan sesudah pengobatan dimana interval waktu yang diperlukan tergantung pada golongan antelmintik yang digunakan. Meskipun demikian, FECRT memiliki kelemahan terhadap pengobatan dengan ivermectin karena penghambatan pengeluaran telur terjadi pada hari ke 10-14

sehingga memberikan hasil uji palsu. Kelemahan tersebut dapat diatasi dengan pengamatan uji FECRT dilakukan pada hari ke 14-17 setelah pengobatan dengan

ivermectin (Coles *et al.*, 2006). De Graef *et al.* (2013) menyatakan bahwa FECRT adalah merupakan *gold standard* untuk deteksi resistensi antelmintik.

Tabel 2. Metode pengujian resistensi cacing nematoda terhadap anthelmintik pada ternak ruminansia

Obat	Cacing	Uji	Pustaka
Ivermectin, moxidectin dan doramectin	<i>trichostrongylid</i>	FECRT	Fiel <i>et al.</i> , 2001
Ivermectin	<i>Haemonchus contortus</i>	FECRT	Anziani <i>et al.</i> , 2004
Ivermectin	<i>Ostertagia</i> dan <i>Cooperia</i>	FECRT	Hughes <i>et al.</i> , 2005
Moxidectin	<i>Teladorsagia circumcincta</i>	FECRT, EHA dan LFIA	Díez-Baños <i>et al.</i> , 2008
Ivermectin	<i>C. oncophora</i> dan <i>O. ostertagi</i>	LDT, LMIT dan MMT	Demeler <i>et al.</i> , 2010 _a
Ivermectin dan moxidectin	<i>Cooperia spp.</i> dan <i>H. placei</i>	FECRT	Lyndal-Murphy <i>et al.</i> , 2010
Abamectin	<i>Haemonchus contortus</i>	FECRT	Kaminsky <i>et al.</i> , 2011
Ivermectin	<i>Cooperia</i> , <i>Haemonchus</i> , <i>Oesophagostomum</i> dan <i>Trichostrongylus</i> .	FECRT	Costa <i>et al.</i> , 2011
Ivermectin dan moxidectin	<i>Haemonchus contortus</i> , <i>Trichostrongylus colubriformis</i> dan <i>Ostertagia circumcincta</i> .	LDA dan LMIT	Demeler <i>et al.</i> , 2013.
Ivermectin	<i>Haemonchus contortus</i>	LMIT dan MMT	Dolinská <i>et al.</i> , 2016
ivermectin, doramectin, eprinomectin, moxidectin	<i>Cooperia spp.</i> by <i>Trichostrongylus spp.</i> dan <i>Haemonchus</i>	FECRT	Ramos <i>et al.</i> , 2016
Ivermectin dan moxidectin	<i>Caenorhabditis elegans</i>	LDT	Ménez <i>et al.</i> , 2016
Ivermectin	Nematoda gastrointestinal	FECRT	Rahman <i>et al.</i> , 2018
Ivermectin	<i>Ostertagia ostertagi</i> dan <i>Cooperia oncophora</i>	FECRT	Kelleher <i>et al.</i> , 2018

Uji *in vivo* CET sangat sensitif namun sulit dilakukan dan biayanya sangat mahal karena melibatkan hewan percobaan dalam jumlah yang banyak sehingga uji ini tidak tepat digunakan untuk menentukan kejadian resistensi di lapangan. Saat ini CET sudah jarang digunakan untuk uji resistensi anthelmintik (Taylor *et al.*, 2002). Uji *in vivo* memiliki kelebihan karena dapat

digunakan untuk semua golongan anthelmintik meskipun, uji *in vivo* lebih mahal jika dibandingkan dengan *in vitro*. Kelemahan lain dari uji *in vivo* adalah rendahnya sensitivitas dan spesifisitas seperti pada uji FECRT.

Uji *in vitro* EHA digunakan untuk mendeteksi anthelmintik golongan benzimidazole dan probenzimidazole tetapi

tidak dapat digunakan untuk uji resistensi anthelmintik berspektrum luas seperti levamisole atau ivermectin karena levamisole atau ivermectin tidak bersifat ovisidal (SamsonHimmelstjerna *et al.*, 2009). Uji *in vitro* LDT digunakan untuk uji resistensi terhadap golongan benzimidazole dan levamisole (Vernerova *et al.*, 2009) sedangkan LMIT digunakan untuk uji resistensi terhadap golongan benzimidazole dan pyrantel (Petersen *et al.*, 2000). Meskipun demikian, Demeler *et al.* (2010_b) menyatakan bahwa LMIT juga dapat digunakan untuk uji resistensi cacing nematoda gastrointestinal terhadap ivermectin. Alvarez-Sanchez *et al.* (2005) menambahkan bahwa deteksi resistensi terhadap ivermectin dapat menggunakan metode pembiakan larva stadium pertama atau (L1). Demeler *et al.* (2010_b) menggunakan metode micromotility meter (MMT) untuk menguji resistensi *C. oncophora* dewasa terhadap ivermectin. Uji tersebut menggunakan cacing dewasa cacing *C. oncophora* karena MMT tidak sensitif untuk deteksi resistensi larva. Kelemahan lain dari MMT adalah hanya dapat dilakukan di laboratorium sehingga tidak dapat digunakan di lapangan.

Sampai saat ini deteksi resistensi anthelmintik menggunakan metode molekuler berdasarkan genetik dengan menggunakan PCR telah berkembang dengan pesat dan metode ini diakui jauh lebih sensitif dibandingkan dengan metode konvensional (Humbert *et al.*, 2001; Conraths and Schares, 2006 ; Gasser *et al.*, 2008). Namun demikian, metode molekuler sampai saat ini hanya digunakan untuk resistensi terhadap golongan benzimidazole pada sejumlah kecil spesies cacing *strongyl* pada ruminansia kecil dan kuda (Samson-Himmelstjerna *et al.*, 2003). Pengembangan uji resistensi terhadap anthelmintik golongan *macrocyclic lactones* berbasis molekuler terus dilakukan dan diduga gen yang berperan adalah gen target *macrocyclic lactones* yaitu *glutamate-gated chloride ion*

channel receptors atau GluClRs (Gilleard, 2006).

Seiring perkembangan dan penyebaran resistensi cacing nematoda gastrointestinal terhadap anthelmintik golongan *macrocyclic lactone* pada ternak maka uji *in vivo* dan *in vitro* maupun molekuler perlu dikembangkan lebih lanjut guna meningkatkan kemampuan deteksinya.

Menghambat Laju Resistensi

Penggunaan anthelmintik untuk pencegahan dan pengobatan yang tidak terkendali merupakan konsekuensi berkembangnya resistensi anthelmintik yang tak dapat dihindari, meskipun demikian, perkembangan resistensi dapat dihambat dengan berbagai metode. Pemahaman dan pengetahuan status resistensi terhadap berbagai golongan anthelmintik yang digunakan dan identifikasi spesies cacing yang menginfeksi dapat digunakan sebagai dasar pengambilan keputusan yang efektif dalam metode mengatasi pengembangan resistensi (Sargison, 2000). Kejadian resistensi anthelmintik dapat diatasi atau dihambat dengan berbagai upaya praktek manajemen pencegahan dan pengobatan cacing pada ternak secara terintegrasi (Shalaby, 2013; Epe and kaminsky, 2013; Abongwa *et al.*, 2017).

Berbagai upaya yang dilakukan adalah (a) penelitian untuk identifikasi target obat baru dengan profil farmakologis yang berbeda dari anthelmintik yang digunakan saat ini (Taylor *et al.*, 2013), (b) mendorong penemuan anthelmintik baru berdasarkan perbedaan cara kerja dengan anthelmintik konvensional (Kaminsky *et al.*, 2008; Little *et al.*, 2011), (c) penggunaan kombinasi anthelmintik dari golongan yang berbeda (Leathwick 2012; Edmonds *et al.*, 2018) dan penggunaan anthelmintik yang berbeda golongan secara bergantian dalam satu wilayah peternakan (Coles, 2005). Penanggulangan resistensi anthelmintik pada akhirnya harus berbasis pada pemahaman yang mendalam dari bidang ilmu yang terkait erat dengan genetik dan

biokimia sehingga pengembangan uji resistensi pada tahap dini dapat tercapai dan pengelolaan untuk mengontrol serta menghambat laju resistensi akan semakin efisien. Metode penghambatan dan pengendalian resistensi yang lain adalah penggunaan anthelmintik herbal yang berasal dari zat aktif tanaman atau bagian dari tanaman (Gupta *et al.*, 2017; Giovanelli *et al.*, 2018).

Tanaman yang dapat digunakan sebagai anhelmintik antara lain adalah *Vernonia amygdalina* dan *Annona senegalensis* (Alawa *et al.*, 2003), *Onobrychis viciifolia Scop* (Barrau *et al.*, 2005), *Nicotiana tabacum L* (Iqbal *et al.*, 2006), *Trachyspermum ammi L.* (Lateef *et al.*, 2006), *Indigofera tinctoria* (Meenakshisundaram *et al.*, 2016), *Curcuma xanthorrhiza* (Nizma *et al.*, 2016). Meskipun secara tradisional banyak tanaman yang dapat digunakan sebagai anthelmintik, namun masih banyak diperlukan penelitian dan pembuktian secara ilmiah guna memvalidasi efektivitasnya serta kemampuan untuk mengendalikan nematoda pada ruminansia tanpa menimbulkan resistensi.

KESIMPULAN

Penggunaan anthelmintik spektrum luas golongan *macrocyclic lactones* menimbulkan resistensi cacing nematoda gastrointestinal pada ruminansia. Saat ini pemantauan resistensi anthelmintik merupakan kebutuhan penting untuk pengendalian cacing nematoda gastrointestinal di industri peternakan ruminansia. Berbagai metode *in vivo* dan *in vitro* dan molekuler telah dikembangkan untuk diagnosis resistensi anthelmintik golongan *macrocyclic lactone* pada cacing nematoda gastrointestinal ruminansia. Upaya guna menghambat perkembangan resistensi anthelmintik telah banyak dilakukan dengan berbagai cara namun demikian sampai saat ini masih diperlukan penelitian yang lebih mendalam untuk memaksimalkan hasilnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Abongwa, M., Martin, R. J., & Robertson, A. P. (2017). A brief review on the mode of action of antinematodal drugs. *Acta Veterinaria*, 67(2), 137–152. <https://doi.org/10.1515/acve-2017-0013>
- Alawa, C. B., Adamu, A., Gefu, J., Ajanusi, O., Abdu, P., Chiezey, N., Bowman, D. (2003). In vitro screening of two Nigerian medicinal plants (*Vernonia amygdalina* and *Annona senegalensis*) for anthelmintic activity. *Veterinary Parasitology*, 113(1), 73–81. [https://doi.org/10.1016/s0304-4017\(03\)00040-2](https://doi.org/10.1016/s0304-4017(03)00040-2)
- Álvarez-Sánchez, M. A., Pérez García, J., Bartley, D., Jackson, F., & Rojo-Vázquez, F. A. (2005). The larval feeding inhibition assay for the diagnosis of nematode anthelmintic resistance. *Experimental Parasitology*, 110(1), 56–61. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2005.02.002>
- Anziani, O., Suarez, V., Guglielmo, A., Warnke, O., Grande, H., & Coles, G. (2004). Resistance to benzimidazole and macrocyclic lactone anthelmintics in cattle nematodes in Argentina. *Veterinary Parasitology*, 122(4), 303–306. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2004.05.018>
- Ardelli, B., Stitt, L., Tompkins, J., & Prichard, R. (2009). A comparison of the effects of ivermectin and moxidectin on the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Veterinary Parasitology*, 165(1–2), 96–108. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2009.06.043>
- Areskog, M., Ljungström, B., & Höglund, J. (2013). Limited efficacy of pour-on anthelmintic treatment of cattle under Swedish field conditions. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 3, 129–134. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2013.06.002>
- Barrau, E., Fabre, N., Fouraste, I., & Hoste, H. (2005). Effect of bioactive compounds from Sainfoin (*Onobrychis viciifolia Scop.*) on the in

- vitro larval migration of *Haemonchus contortus*: role of tannins and flavonol glycosides. *Parasitology*, 131(4), 531–538. <https://doi.org/10.1017/S0031182005008024>
- Bartley, D., McArthur, C., Devin, L., Sutra, J., Morrison, A., Lespine, A., & Matthews, J. (2012). Characterisation of macrocyclic lactone resistance in two field-derived isolates of *Cooperia oncophora*. *Veterinary Parasitology*, 190(3–4), 454–460. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.07.022>
- Belina, D., Giri, A., Mengistu, S., & Eshetu, A. (2017). Gastrointestinal Nematodes in Ruminants: The Parasite Burden, Associated Risk Factors and Anthelmintic Utilization Practices in Selected Districts of East and Western Hararghe, Ethiopia. *Journal of Veterinary Science & Technology*, 08(02), 1–7. <https://doi.org/10.4172/2157-7579.1000433>
- Bullen, S., Beggs, D., Mansell, P., Runciman, D., Malmo, J., Playford, M., & Pyman, M. (2016). Anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes of dairy cattle in the Macalister Irrigation District of Victoria. *Australian Veterinary Journal*, 94(1–2), 35–41. <https://doi.org/10.1111/avj.12407>
- Cabaret, J. (2008). Pro and cons of targeted selective treatment against digestive-tract strongyles of ruminants. *Parasite*, 15(3), 506–509. <https://doi.org/10.1051/parasite/2008153506>
- Chagas, A. C., Katiki, L., Silva, I., Giglioti, R., Esteves, S., Oliveira, M. C. S., & Barioni, W. (2013). *Haemonchus contortus*: A multiple-resistant Brazilian isolate and the costs for its characterization and maintenance for research use. *Parasitology International*, 62(1), 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.parint.2012.07.001>
- Charlier, J., Thamsborg, S. M., Bartley, D. J., Skuce, P. J., Kenyon, F., Geurden, T., Claerebout, E. (2018). Mind the gaps in research on the control of gastrointestinal nematodes of farmed ruminants and pigs. *Transboundary and Emerging Diseases*, 65, 217–234. <https://doi.org/10.1111/tbed.12707>
- Coles, G. (2005). Anthelmintic resistance – looking to the future: a UK perspective. *Research in Veterinary Science*, 78(2), 99–108. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2004.09.001>
- Coles, G., Jackson, F., Pomroy, W., Prichard, R., von Samson-Himmelstjerna, G., Silvestre, A., Vercruysse, J. (2006). The detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Veterinary Parasitology*, 136(3–4), 167–185. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2005.11.019>
- Conraths, F., & Schares, G. (2006). Validation of molecular-diagnostic techniques in the parasitological laboratory. *Veterinary Parasitology*, 136(2), 91–98. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2005.12.004>
- Costa, M. do S. V. L. F. da, Araújo, R. N., Costa, A. J. L. F. da, Simões, R. F., & Lima, W. D. S. (2011). Anthelmintic resistance in a dairy cattle farm in the State of Minas Gerais. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinaria = Brazilian Journal of Veterinary Parasitology: Orgao Oficial Do Colegio Brasileiro de Parasitologia Veterinaria*, 20(2), 115–120.
- Danaher, M., Radeck, W., Kolar, L., Keegan, J., & Cerkvénik-Flajs, V. (2012). Recent developments in the analysis of avermectin and milbemycin residues in food safety and the environment. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 13(6), 936–951.
- De Graef, J., Claerebout, E., & Geldhof, P. (2013). Anthelmintic resistance of gastrointestinal cattle nematodes. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 82(3), 113–123.

- Demeler, J. (2005). *The Physiological Site of Action and the Site of Resistance to the Macrocyclic Lactone Anthelmintics in Sheep Parasitic Trichostrongyloid Nematodes*. Hannover: University of Veterinary Medicine.
- Demeler, J., Gill, J. H., von Samson-Himmelstjerna, G., & Sangster, N. C. (2013). The in vitro assay profile of macrocyclic lactone resistance in three species of sheep trichostrongyloids. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 3, 109–118. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2013.04.002>
- Demeler, J., Kleinschmidt, N., Küttler, U., Koopmann, R., & Von Samson-Himmelstjerna, G. (2012). Evaluation of the egg hatch assay and the larval migration inhibition assay to detect anthelmintic resistance in cattle parasitic nematodes on farms. *Parasitology International*, 61(4), 614–618. <https://doi.org/10.1016/j.parint.2012.06.003>
- Demeler, J., Küttler, U., El-Abdellati, A., Stafford, K., Rydzik, A., Varady, M., Von Samson-Himmelstjerna, G. (2010). Standardization of the larval migration inhibition test for the detection of resistance to ivermectin in gastro intestinal nematodes of ruminants. *Veterinary Parasitology*, 174(1–2), 58–64. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.08.020>
- Demeler, J., Küttler, U., & von Samson-Himmelstjerna, G. (2010). Adaptation and evaluation of three different in vitro tests for the detection of resistance to anthelmintics in gastro intestinal nematodes of cattle. *Veterinary Parasitology*, 170(1–2), 61–70. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.01.032>
- Díez-Baños, P., Pedreira, J., Sánchez-Andrade, R., Francisco, I., Suárez, J. L., Díaz, P., Morrondo, P. (2008). Field Evaluation for Anthelmintic-Resistant Ovine Gastrointestinal Nematodes by In Vitro and In Vivo Assays. *Journal of Parasitology*, 94(4), 925–928. <https://doi.org/10.1645/GE-1366.1>
- Dobson, R., Besier, R., Barnes, E., Love, S. C., Vizard, A., Bell, K., & Jambre, L. (2001). Principles for the use of macrocyclic lactones to minimise selection for resistance. *Australian Veterinary Journal*, 79(11), 756–761. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2001.tb10892.x>
- Dolinská, M., Königová, A., Babják, M., & Várady, M. (2016). Comparison of two in vitro methods for the detection of ivermectin resistance in *Haemonchus contortus* in sheep. *Helminthologia*, 53(2), 120–125. <https://doi.org/https://doi.org/10.1515/helmin-2015-0002>
- Edmonds, M., Vatta, A., Marchiondo, A., Vanimisetti, H., & Edmonds, J. (2018). Concurrent treatment with a macrocyclic lactone and benzimidazole provides season long performance advantages in grazing cattle harboring macrocyclic lactone resistant nematodes. *Veterinary Parasitology*, 252, 157–162. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.02.009>
- El-Abdellati, A., Geldhof, P., Claerebout, E., Vercruyse, J., & Charlier, J. (2010). Monitoring macrocyclic lactone resistance in *Cooperia oncophora* on a Belgian cattle farm during four consecutive years. *Veterinary Parasitology*, 171(1–2), 167–171. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.03.003>
- Entrocasso, C., Alvarez, L., Manazza, J., Lifschitz, A., Borda, B., Virkel, G., Lanusse, C. (2008). Clinical efficacy assessment of the albendazole–ivermectin combination in lambs parasitized with resistant nematodes. *Veterinary Parasitology*, 155(3–4), 249–256. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2008.04.015>

- Epe, C., & Kaminsky, R. (2013). New advancement in anthelmintic drugs in veterinary medicine. *Trends in Parasitology*, 29(3), 129–134. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2013.01.001>
- Feng, X., Zhai, T., & Fu, M. Z. (2016). Diagnose, infection investigation and drug resistance detection of *Haemonchus contortus* in a dairy goat farm. *Acta Ecol. Acta Ecol. Anim. Domast*, 37, 61–64.
- Fiel, C., Saumell, C., Steffan, P., & Rodriguez, E. (2001). Resistance of *Cooperia* to ivermectin treatments in grazing cattle of the Humid Pampa, Argentina. *Veterinary Parasitology*, 97(3), 211–217. [https://doi.org/10.1016/s0304-4017\(01\)00407-1](https://doi.org/10.1016/s0304-4017(01)00407-1)
- Flanagan, A., Edgar, H. W. J., Gordon, A., Hanna, R. E. B., Brennan, G. P., & Fairweather, I. (2011). Comparison of two assays, a faecal egg count reduction test (FECRT) and a coproantigen reduction test (CRT), for the diagnosis of resistance to triclabendazole in *Fasciola hepatica* in sheep. *Veterinary Parasitology*, 176(2–3), 170–176. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.10.057>
- Gasbarre, L. C., Smith, L. L., Lichtenfels, J. R., & Pilitt, P. A. (2009). The identification of cattle nematode parasites resistant to multiple classes of anthelmintics in a commercial cattle population in the US. *Veterinary Parasitology*, 166(3–4), 281–285. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2009.08.018>
- Gasser, R. B., Bott, N. J., Chilton, N. B., Hunt, P., & Beveridge, I. (2008). Toward practical, DNA-based diagnostic methods for parasitic nematodes of livestock — Bionomic and biotechnological implications. *Biotechnology Advances*, 26(4), 325–334. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2008.03.003>
- Geerts, S., & Gryseels, B. (2001). Anthelmintic resistance in human helminths: a review. *Tropical Medicine & International Health : TM & IH*, 6(11), 915–921.
- George, M., Howell, S. B., Storey, B. E., Stuedemann, J. A., & Kaplan, R. M. (2017). *Comparison of efficacies of topical eprinomectin, extended-release injectable eprinomectin, and a combination of extended-release injectable eprinomectin and fenbendazole in a population of gastrointestinal nematodes of cattle with known resistance to top.* Conference: American Association of Veterinary Parasitologists. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.13147.46884>
- Geurden, T., Chartier, C., Fanke, J., di Regalbono, A. F., Traversa, D., von Samson-Himmelstjerna, G., Denwood, M. J. (2015). Anthelmintic resistance to ivermectin and moxidectin in gastrointestinal nematodes of cattle in Europe. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 5(3), 163–171. <https://doi.org/10.1016/J.IJPDDR.2015.08.001>
- Gilleard, J. S. (2006). Understanding anthelmintic resistance: The need for genomics and genetics. *International Journal for Parasitology*, 36(12), 1227–1239. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2006.06.010>
- Giovanelli, F., Mattellini, M., Fichi, G., Flamini, G., & Perrucci, S. (2018). In vitro anthelmintic activity of four plant-derived compounds against sheep gastrointestinal nematodes. *Veterinary Sciences*, 5(3), 1–8. <https://doi.org/10.3390/VETSCI5030078>
- Gupta M.K, Rao M.L.V, Dixit Pooja, S. P., Baghel R.P.S, & Dixit A.K. (2017). Anthelmintic activity of a herbal formulation against gastrointestinal nematodes of goats. *Journal of Veterinary Parasitology*, 31(2), 58–63.
- Holm, S. A., Sørensen, C. R. L., Thamsborg, S. M., & Enemark, H. L. (2014). Gastrointestinal nematodes and anthelmintic resistance in Danish goat

- herds. *Parasite*, 21, 37. <https://doi.org/10.1051/parasite/2014038>
- Houdijk, J., & Athanasiadou, S. (2003). *Direct and indirect effects of host nutrition on ruminant gastrointestinal nematodes*. In *Matching herbivore nutrition to ecosystems biodiversity: VI international symposium on the nutrition of herbivores. Mérida, Yucatán* (L 't Manne). Mexico: Universidad Auto'noma de Yucata'n.
- Hughes, P., McKenna, P., & Dowling, A. (2005). A survey of the prevalence of emerging macrocyclic lactone resistance and of benzimidazole resistance in sheep nematodes in the lower North Island of New Zealand. *New Zealand Veterinary Journal*, 53(1), 87–90. <https://doi.org/10.1080/00480169.2005.36475>
- Humbert, J., Cabaret, J., Elard, L., Leignel, V., & Silvestre, A. (2001). Molecular approaches to studying benzimidazole resistance in trichostrongylid nematode parasites of small ruminants. *Veterinary Parasitology*, 101(3–4), 405–414. [https://doi.org/10.1016/S0304-4017\(01\)00565-9](https://doi.org/10.1016/S0304-4017(01)00565-9)
- Iqbal, Z., Lateef, M., Jabbar, A., Ghayur, M. N., & Gilani, A. H. (2006). In vitro and In vivo anthelmintic activity of *Nicotiana tabacum* L. leaves against gastrointestinal nematodes of sheep. *Phytotherapy Research*, 20(1), 46–48. <https://doi.org/10.1002/ptr.1800>
- Islam, M., Hossain, M., Dey, A., Alim, M., Akter, S., & Alam, M. (2017). Epidemiology of gastrointestinal parasites of small ruminants in Mymensingh, Bangladesh. *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research*, 4(4), 356–362. <https://doi.org/10.5455/javar.2017.d234>
- James, C. E., & Davey, M. W. (2009). Increased expression of ABC transport proteins is associated with ivermectin resistance in the model nematode *Caenorhabditis elegans*. *International Journal for Parasitology*, 39(2), 213–220. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2008.06.009>
- Jean, E., Onyali, I., Mingoas, J., Bayemi, P., Mfopit, M., Hergenroether, K., Nwosu, C. (2016). Efficacy testing of anthelmintics against field strains of trichostrongyles in cattle farms of the periurban zone of ngaoundere in Cameroon. *Alexandria Journal of Veterinary Sciences*, 50(1), 78–86. <https://doi.org/10.5455/ajvs.222108>
- Jean, E., Pierre, M., Ikechuku, O., Mouliom, M., Almeck, A., Tanyi, M., Nwosu, C. (2016). Management of cattle parasitism and use of anthelmintics in mixed farming systems in the vina division, Cameroon. *International Journal of Livestock Research*, 6(9), 59–72. <https://doi.org/10.5455/ijlr.20160709012844>
- Kaminsky, R., Bapst, B., Stein, P. A., Strehlau, G. A., Allan, B. A., Hosking, B. C., Sager, H. (2011). Differences in efficacy of monepantel, derquantel and abamectin against multi-resistant nematodes of sheep. *Parasitology Research*, 109(1), 19–23. <https://doi.org/10.1007/s00436-010-2216-0>
- Kaminsky, R., Ducray, P., Jung, M., Clover, R., Rufener, L., Bouvier, J., Mäser, P. (2008). A new class of anthelmintics effective against drug-resistant nematodes. *Nature*, 452(7184), 176–180. <https://doi.org/10.1038/nature06722>
- Kaplan, R. M., & Vidyashankar, A. N. (2012). An inconvenient truth: Global worming and anthelmintic resistance. *Veterinary Parasitology*, 186(1–2), 70–78. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.11.048>
- Kelleher, A., Keane, O., & Good, B. (2018). Anthelmintic resistance on dairy calf-to-beef farms in Ireland. *Tresearch / Summer*, 13(2), 14–15.
- Kenyon, F., Greer, A. W., Coles, G. C., Cringoli, G., Papadopoulos, E., Cabaret, 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. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2009.04.015>
- Köhler, P. (2001). The biochemical basis of anthelmintic action and resistance. *International Journal for Parasitology*, *31*(4), 336–345. [https://doi.org/10.1016/S0020-7519\(01\)00131-X](https://doi.org/10.1016/S0020-7519(01)00131-X)
- Kotze, A. C., Clifford, S., O’Grady, J., Behnke, J. M., & McCarthy, J. S. (2004). An in vitro larval motility assay to determine anthelmintic sensitivity for human hookworm and *Strongyloides* species. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, *71*(5), 608–616.
- Kudo, N., Yoshioka, T., Watanabe, Y., Terazono, Y., Takenouchi, S., Donomoto, T., Oyamada, T. (2014). Reduced efficacy of ivermectin treatments in gastrointestinal nematode infections of grazing cattle in Japan. *Journal of Veterinary Medical Science*, *76*(11), 1487–1491. <https://doi.org/10.1292/jvms.14-0243>
- Kupčinskis, T., Stadalienė, I., Šalomska, A., Trusevičius, P., Varady, M., & Petkevičius, S. (2016). Worm-control practices and prevalence of anthelmintic resistance using in vivo FECRTs on smallholder sheep farms in Lithuania. *Helminthologia*, *53*(1), 24–30. <https://doi.org/10.1515/helmin-2015-0064>
- Lateef, M., Iqbal, Z., Akhtar, M. S., Jabbar, A., Khan, M. N., & Gilani, A. H. (2006). Preliminary screening of *Trachyspermum ammi* (L.) seed for anthelmintic activity in sheep. *Tropical Animal Health and Production*, *38*(6), 491–496.
- Leathwick, D. M. (2012). Modelling the benefits of a new class of anthelmintic in combination. *Veterinary Parasitology*, *186*(1–2), 93–100. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.11.050>
- Leathwick, D. M., Moen, I. C., Miller, C. M., & Sutherland, I. A. (2000). Ivermectin-resistant *Ostertagia circumcincta* from sheep in the lower North Island and their susceptibility to other macrocyclic lactone anthelmintics. *New Zealand Veterinary Journal*, *48*(5), 151–154. <https://doi.org/10.1080/00480169.2000.036183>
- Little, P. R., Hodge, A., Maeder, S. J., Wirtherle, N. C., Nicholas, D. R., Cox, G. G., & Conder, G. A. (2011). Efficacy of a combined oral formulation of derquantel–abamectin against the adult and larval stages of nematodes in sheep, including anthelmintic-resistant strains. *Veterinary Parasitology*, *181*(2–4), 180–193. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.05.008>
- Lyndal-Murphy, M., Rogers, D., Ehrlich, W. K., James, P. J., & Pepper, P. M. (2010). Reduced efficacy of macrocyclic lactone treatments in controlling gastrointestinal nematode infections of weaner dairy calves in subtropical eastern Australia. *Veterinary Parasitology*, *168*(1–2), 146–150. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2009.10.016>
- Macedo, F., Marsico, E. T., Conte-Júnior, C. A., Furtado, L. de A., Brasil, T. F., & Pereira Netto, A. D. (2015). Short communication: Macrocyclic lactone residues in butter from Brazilian markets. *Journal of Dairy Science*, *98*(6), 3695–3700. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-9130>
- Maroto, R., Jiménez, A. E., Romero, J. J., Alvarez, V., De Oliveira, J. B., & Hernández, J. (2011). First report of anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes of sheep from costa rica. *Veterinary Medicine International*, *2011*, 145312:1-4. <https://doi.org/10.4061/2011/145312>
- McArthur, C. L., Bartley, D. J., Shaw, D. J., & Matthews, J. B. (2011). Assessment

- of ivermectin efficacy against gastrointestinal nematodes in cattle on four Scottish farms. *Veterinary Record*, 169(25), 658–658. <https://doi.org/10.1136/vr.100084>
- McKellar, Q. A., & Jackson, F. (2004). Veterinary anthelmintics: old and new. *Trends in Parasitology*, 20(10), 456–461. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2004.08.002>
- Meenakshisundaram, A., Harikrishnan, T. J., & Anna, T. (2016). Anthelmintic activity of *Indigofera tinctoria* against gastrointestinal nematodes of sheep. *Veterinary World*, 9(1), 101–106. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2016.101-106>
- Ménez, C., Alberich, M., Kansoh, D., Blanchard, A., & Lespine, A. (2016). Acquired tolerance to ivermectin and moxidectin after drug selection pressure in the nematode *caenorhabditis elegans*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(8), 4809–4819. <https://doi.org/10.1128/AAC.00713-16>
- Merola, V. M., & Eubig, P. A. (2012). Toxicology of avermectins and milbemycins (macrocylic lactones) and the role of P-Glycoprotein in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 42(2), 313–333. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2011.12.005>
- Nizma, A. (2016). pengaruh tingkat pemberian temulawak (*curcuma xanthorrhiza*) sebagai obat cacing herbal terhadap jumlah telur cacing *Haemonchus contortus* dan penambahan berat badan domba. *Dinamika Rekayasa*, 1(1), 1–6.
- Njue, A. I., & Prichard, R. K. (2004). Efficacy of ivermectin in calves against a resistant *Cooperia oncophora* field isolate. *Parasitology Research*, 93(5), 419–422. <https://doi.org/10.1007/s00436-004-1149-x>
- Petersen, M. B., Craven, J., Bjørn, H., & Nansen, P. (2000). Use of a migration assay for the separation of adult pyrantel-susceptible and -resistant oesophagostomum dentatum. *Veterinary Parasitology*, 91(1–2), 141–145. [https://doi.org/10.1016/s0304-4017\(00\)00264-8](https://doi.org/10.1016/s0304-4017(00)00264-8)
- Prakash, O., Gomathinayagam, S., Harikrishnan, T. J., Raman, M., Pandiyan, V., & Sahoo, S. (2018). *Haemonchus contortus* load and anthelmintics resistance in Sheep and Goats in Chennai, Tamil Nadu, India. *International Journal of Chemical Studies*, 6(5), 2712–2716.
- Preston, S. J. M., Sandeman, M., Gonzalez, J., & Piedrafita, D. (2014). Current status for gastrointestinal nematode diagnosis in small ruminants: where are we and where are we going. *Journal of Immunology Research*, 2014, 210350. <https://doi.org/10.1155/2014/210350>
- Rahman, T. M., Dey, A. R., Islam, S., Hossain, M. S., Talukder, M. H., & Alam, M. Z. (2018). Anthelmintic resistance to cattle gastrointestinal nematodes in selected dairy farms of Mymensingh and Sirajganj districts of Bangladesh. *Research in Agriculture Livestock and Fisheries*, 5(1), 87–92. <https://doi.org/10.3329/ralf.v5i1.36556>
- Ramos, F., Portella, L. P., Rodrigues, F. de S., Reginato, C. Z., Pötter, L., Cezar, A. S., Vogel, F. S. F. (2016). Anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes of beef cattle in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 6(1), 93–101. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2016.02.002>
- Rialch, A., Vatsya, S., & Kumar, R. R. (2013). Detection of benzimidazole resistance in gastrointestinal nematodes of sheep and goats of sub-Himalyan region of northern India using different tests. *Veterinary Parasitology*, 198(3–4), 312–318. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2013.09.018>

- Roepstorff, A., Mejer, H., Nejsum, P., & Thamsborg, S. M. (2011). Helminth parasites in pigs: New challenges in pig production and current research highlights. *Veterinary Parasitology*, *180*(1–2), 72–81. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.05.029>
- Samson-Himmelstjerna, G. Von, Buschbaum, S., Wirtherle, N., Pape, M., & Schnieder, T. (2003). TaqMan minor groove binder real-time PCR analysis of β -tubulin codon 200 polymorphism in small strongyles (Cyathostomin) indicates that the TAC allele is only moderately selected in benzimidazole-resistant populations. *Parasitology*, *127*(5), 489–496. <https://doi.org/10.1017/S0031182003003974>
- Sargison, N. D., Jackson, F., Bartley, D. J., & Moir, A. C. P. (2005). Failure of moxidectin to control benzimidazole-, levamisole- and ivermectin-resistant *Teladorsagia circumcincta* in a sheep flock. *Veterinary Record*, *156*(4), 105–109. <https://doi.org/10.1136/vr.156.4.105>
- Sargison, N., Scott, P., & Jackson, F. (2001). Multiple anthelmintic resistance in sheep. *The Veterinary Record*, *149*(25), 778–779.
- Schnyder, M., Torgerson, P. R., Schönmann, M., Kohler, L., & Hertzberg, H. (2005). Multiple anthelmintic resistance in *Haemonchus contortus* isolated from South African Boer goats in Switzerland. *Veterinary Parasitology*, *128*(3–4), 285–290. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2004.12.010>
- Schoiswohl, J., Hinney, B., Tichy, A., Bauer, K., Joachim, A., & Frötscher, R. K. (2017). Suspected resistance against moxidectin in sheep strongylid nematodes in Austria. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, *5*(3), 109–117. <https://doi.org/10.17265/2328-2150/2017.03.001>
- Shalaby, H. A. (2013). Anthelmintics resistance; how to overcome it. *Iranian Journal of Parasitology*, *8*(1), 18–32.
- Suarez, V. H., & Cristel, S. L. (2007). Anthelmintic resistance in cattle nematode in the western Pampeana Region of Argentina. *Veterinary Parasitology*, *144*(1–2), 111–117. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2006.09.016>
- Sutherland, I. A., & Leathwick, D. M. (2011). Anthelmintic resistance in nematode parasites of cattle: a global issue. *Trends in Parasitology*, *27*(4), 176–181. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2010.11.008>
- Taylor, C. M., Wang, Q., Rosa, B. A., Huang, S. C.-C., Powell, K., Schedl, T., Mitreva, M. (2013). Discovery of anthelmintic drug targets and drugs using chokepoints in nematode metabolic pathways. *PLoS Pathogens*, *9*(8), e1003505. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003505>
- Taylor, M. A., Hunt, K. R., & Goodyear, K. L. (2002). Anthelmintic resistance detection methods. *Veterinary Parasitology*, *103*(3), 183–194. [https://doi.org/10.1016/S0304-4017\(01\)00604-5](https://doi.org/10.1016/S0304-4017(01)00604-5)
- Urga Wakayo, B., & Dewo, T. F. (2015). Anthelmintic resistance of gastrointestinal parasites in small ruminants: a review of the case of Ethiopia. *Journal of Veterinary Science & Technology*, *S10*(1), 1–4. <https://doi.org/10.4172/2157-7579.1000S10-001>
- Vercruysse, J., & Rew, R. (2002). *Use of macrocyclic lactones to control cattle parasites in Europe*. (J. Vercruysse & R. Rew, Eds.) (Macrocycli). Oxon, UK; New York, USA: CABI Publishing.
- Voigt, K., Scheuerle, M., & Hamel, D. (2012). Triple anthelmintic resistance in *Trichostrongylus* spp. in a German sheep flock. *Small Ruminant Research*, *106*(1), 30–32. <https://doi.org/10.1016/J.SMALLRUMRES.2012.04.017>

- von Samson-Himmelstjerna, G., Coles, G. C., Jackson, F., Bauer, C., Borgsteede, F., Cirak, V. Y., Wirtherle, N. (2009). Standardization of the egg hatch test for the detection of benzimidazole resistance in parasitic nematodes. *Parasitology Research*, 105(3), 825–834. <https://doi.org/10.1007/s00436-009-1466-1>
- West, D. M., Pomroy, W. E., Kenyon, P. R., Morris, S. T., Smith, S. L., & Burnham, D. L. (2009). Estimating the cost of subclinical parasitism in grazing ewes. *Small Ruminant Research*, 86(1–3), 84–86. <https://doi.org/10.1016/J.SMALLRUMRE S.2009.09.024>
- Woodgate, R., Cornell, A., & Sangster, N. (2017). *Occurrence, measurement and clinical perspectives of drug resistance in important parasitic helminths of livestock*. (D. Mayers, J. Sobel, M. Ouellette, K. Kaye, & D. Marchaim, Eds.) (Antimicrob). Springer, Switzerland.
- Wooster, M., Woodgate, R., & Chick, B. (2001). Reduced efficacy of ivermectin, abamectin and moxidectin against field isolates of *Haemonchus contortus*. *Australian Veterinary Journal*, 79(12), 840–842. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2001.tb10932.x>
- Zvinorova, P. I., Halimani, T. E., Muchadeyi, F. C., Matika, O., Riggio, V., & Dzama, K. (2016). Breeding for resistance to gastrointestinal nematodes – the potential in low-input/output small ruminant production systems. *Veterinary Parasitology*, 225, 19–28. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.05.015>