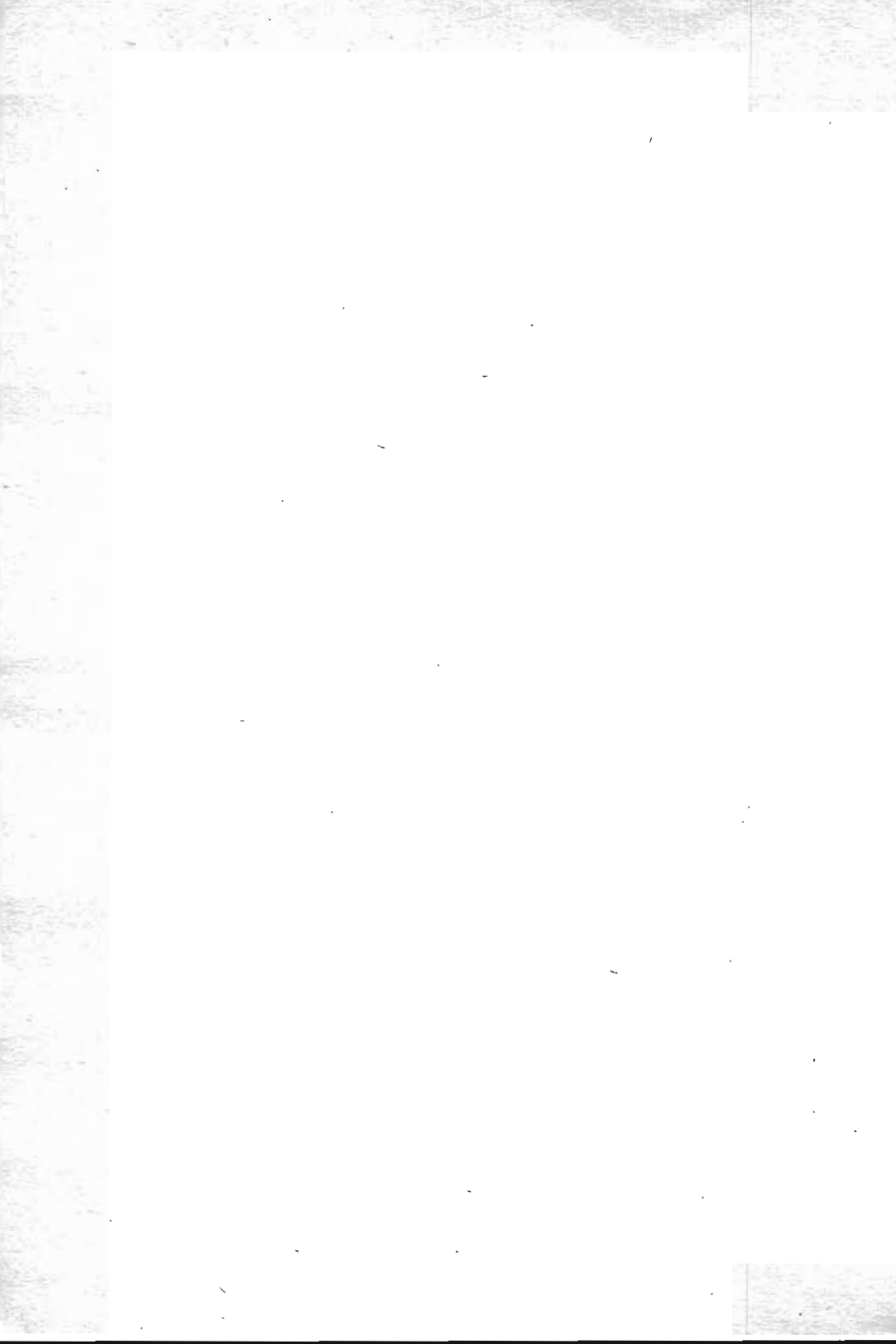


II. ARAŞTIRMALAR



**KOYUNLARIN İLAÇLI KIRKIMLARI VE BU AMAÇLA
MERİNO SLAR ÜZERİNDE YAPILMIŞ OLAN BİR
CYCLOPHOSPHAMIDE UYGULAMASI**

İhsan AYSAN¹

ÖZET

Bir yaşındaki erkek Merinoslar üzerinde, ilaçlı kirkımdaki etkisini kontrol etmek amacı ile Cyclophosphamide uygulaması yapılmıştır. İlacın etki zamanı ile yapağı verimi ve yapağının yolunup alınabilmesi için gerekli olan zaman, kontrol gurubu ile karşılaştırmalı olarak, incelenmiş ve bulunmuş olan sonuçların bu konudaki literatür ile uyarlılık halinde oldukları görülmüştür.

GİRİŞ

İlaçlı kirkımın esasını koyunlara ağız veya başka bir yolla verilecek olan herhangi şimik bir maddenin meydana getireceği kıl dökücü etki nedeni ile yapağının hayvanlardan kolayca yolunup alı-

nabilmesi teşkil etmektedir. Henüz üzerinde geniş bir alanda çalışılmakta olan ilaçlı kirkım daha şimdiden sağlayacağı bir çok avantajlarından ötürü koyun kirkım metodları arasında sayılmaya başlanmış bulunmaktadır.

(1) Müth. Vet. Hek. Dr. Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Zootečni Bölümü Öğretim Görevlisi .

Bu amaçla kullanılmış olan ilk madde Thallium acetate dir. 1938 yılında İljin tarafından yapılmış olan bu denemede kullanılmış olan Thallium acetate in aynı zamanda hayvanlar için çok toksik bir etkiye de sahip olduğu görüldüğünden üzerinde daha fazla çalışılmamıştır. (Rougeot ve Théabault, 1970).

Fraser (1960), Romney koyunları üzerinde Colchicine in kıl dökücü etkisini incelemiştir. Fakat bu maddeden kıl folliküllerinde maksimum bir Metafaz durması elde etmek için verilecek olan miktarın tüm organizma için toksik bir nitelik taşıdığı görüldüğünden buda terk olunmuştur.

Hegarty (1964), Avusturalyada yapmış olduğu bir denemede bir baklagil olan *Leuceana glauca* nın saf olarak koyunlara yedirildiğinde, bu bitkinin yapısında bulunan ve bir Aminopropionic acide olan Mimosine in sebep olacağı kıl dökücü etkiden yararlanmayı düşünmüştür. Ancak yaptığı denemelerde hayvanların rumenlerinde bulunan Mikroflora nın bu maddeyi parçalayarak etkisiz hale sokmakta olduğu anlaşılmıştır.

Antikanserojen ve sitostatik bir madde olan Cyclophosphamidin bulunmasından sonra bu maddenin yan bir etkisi olan kıl dökücü özelliğinden yararlanılarak bu alanda yapılmış olan araştırmalar olumlu bir şekil almaya başlamıştır (Homan ve Mes. Ark., 1968; Dolnick ve Mes. Ark., 1969; Rougeot ve Théabault, 1970; Lindahl

ve Mes. Ark., 1970; Dolnick ve Mes. Ark., 1970; Paul ve Mes. Ark., 1970; Hourihan ve Mes. Ark., 1970; Herrington ve Mes. Ark., 1970).

Sayılmış olan yukardaki araştırmalarda üzerinde çeşitli yönlerden incelemelerde bulunmakta olan Cyclophosphamide, 1958 yılında Almanyanın Asta-Werke laboratuvarlarında Arnaould ve Bourseaux tarafından senteze edilmiştir. N, N-bis (beta-chlorethy) N'O propylen-phosphoric acid ester diamide yapısında olup açık formülü.

Ham halinde iken beyaz bir toz durumunda olan Cyclophosphamide in erime derecesi düşük olduğundan 32°C nin altında saklanması gerekmektedir. Su ile % 2 ila 4 oranlarında hazırlanmakta olan eriyikleride dayanıksız olup üç saat zarfında bozulmakta olduğundan yapılan eriyiğin bu süre içerisinde kullanılması elzemdir (Druckrey, 1959; İE, 1973).

Kanser tedavisinde kullanılmak üzere senteze edilmiş olan bu madde sitostatik ve sitotoksik bir etkiye sahip bulunmaktadır.

İnvitro olarak etkisizdir. Buna karşılık İnvivo olarak muhtemelen kan, karaciğer ve tümör dokularında aktif hale çevrilmekte ve daha ziyade organizmanın çoğalma kapasitesinde olan hücreleri üzerine etkiyerek bunların üremelerini durdurmaktadır. Bu etkinin de hücrelerin çoğalabilmeleri için gerekli olan enzimatik aktivitenin bloke edilmesi yolunda olduğu zannolunmaktadır. Fazla miktar-

miş oldukları araştırmalarda ağız yolu ile 5 ve 9 mg./kg. arası dozları kullanmışlardır. 90 mg./kg. lık dozun koyunlarda toksik ve öldürücü etki yaptığı görülmüştür. 60 mg./kg. almış olan hayvanlar bir iki hafta süre ile iştahtan kesilmişler isede tekrar normale dönmüşlerdir. Kilo başına 10 ile 30 mg. arasında kalan dozları alan hayvanlarda ise hiç bir toksik etki görülmemiş olduğu gibi bu hayvanların kıllarında belirli bir süre sonra kırılıp düşmekte oldukları müşahede edilmiştir. Bu nedenle koyunların ilaçlı kırkımları üzerinde sürdürülmekte olan denemelerde daha ziyade 24 ile 30 mg lık dozların tercih olunduklarını görmekteyiz (Paul ve Mes. Ark., 1970; Lindahl ve Mes. Ark., 1970).

Cyclophosphamide in kıl föllikülleri üzerindeki sitostatik etkisi ilacın verilmesini takip eden 48 inci saatte başlamakta ve ancak 24 saat devam etmektedir. Bu süreden sonra kıl föllikülleri tekrar normal mitoz faaliyetlerine dönerler. Mitozun durması sonucu kıl gövdelerinde meydana gelmekte

olan incelmış bölgeler 6 ve 7 inci günlerce deri yüzeyine erişirler. Eğer bu günler zarfında hayvanların yapağıları alınacak olursa kıllar tam deri yüzeyine rastlayan yerlerden kırılacaklarından hayvanların tamamen kılsız ve çıplak kalmaları kesindir. Bu gibi hayvanların da güneş, ısı, sinekler v.s gibi etkenlerden ileri derecede etkilenip hastalanacakları tabiidir.

Bu neden ile kırılma bölgelelerinin alt tarafından uzamakta olan yapağının yeteri bir uzunluğa erişmesinden sonra yani hayvanların ilacın verilmesini takip eden üçüncü haftanın sonunda yolunmaları tavsiye edilmektedir (Dolnick ve Mes. Ark., 1969).

Açıklanmış olan araştırmaların ışığı altında yapılmış olan araştırmamızda, Cyclophosphamide in Erzurum şartlarında ve Merinoslar üzerindeki etkisinin incelenmesine çalışılmıştır. Bunun yanı sıra kırılma ve yolma için gerekli olan ortalama zaman süreleri ile her iki metoddan elde edilen yapağı miktarlarının karşılaştırılmaları yapılmıştır.

MATERYAL VE METOD

1973 yılının kırkım mevsiminde uygulanmış olan denemede Atatürk Üniversitesi İşletmesine ait hayvanlardan 1972 doğumlu erkek merinoslar kullanılmışlardır. Denemede kullanılmış olan Cyclophosphamide ise İE İlaç fabrikası tarafından sağlanmıştır.

Sürüden seçilen 56 baş erkek merinos şansa bağılı olarak 28 erli iki guruba ayrılmıştır. Guruplardan birisine ilaç tatbik edilmiş, diğeri ise Cyclophosphamide in meydana getireceği muhtemel klinik belirtileri incelemek ve elde edilecek yapağı miktarını karşılaştır-

mak amacı ile kontrol gurubu olarak alıkonulmuştur. Yaşları itibarıyla seçilmiş olan bu hayvanlar deneme esnasında ilk kırkım mevsiminde buldukları gibi ırk, cinsiyet ve yaş bakımlarından da eşit tutulmuşlardır. Ayrıca deneme esnasında hayvanlar merada tutulmakta olduklarından bakım, barındırma ve besi şartları da eşitlenmiştir.

Canlı ağırlık esasına göre verilecek olan ilaç miktarını tespit etmek amacı ile hayvanların üç ayrı zamanda tartıları alınmış ve bu tartıların ortalamaları her bir hayvanın canlı ağırlığı olarak kabul edilmişlerdir.

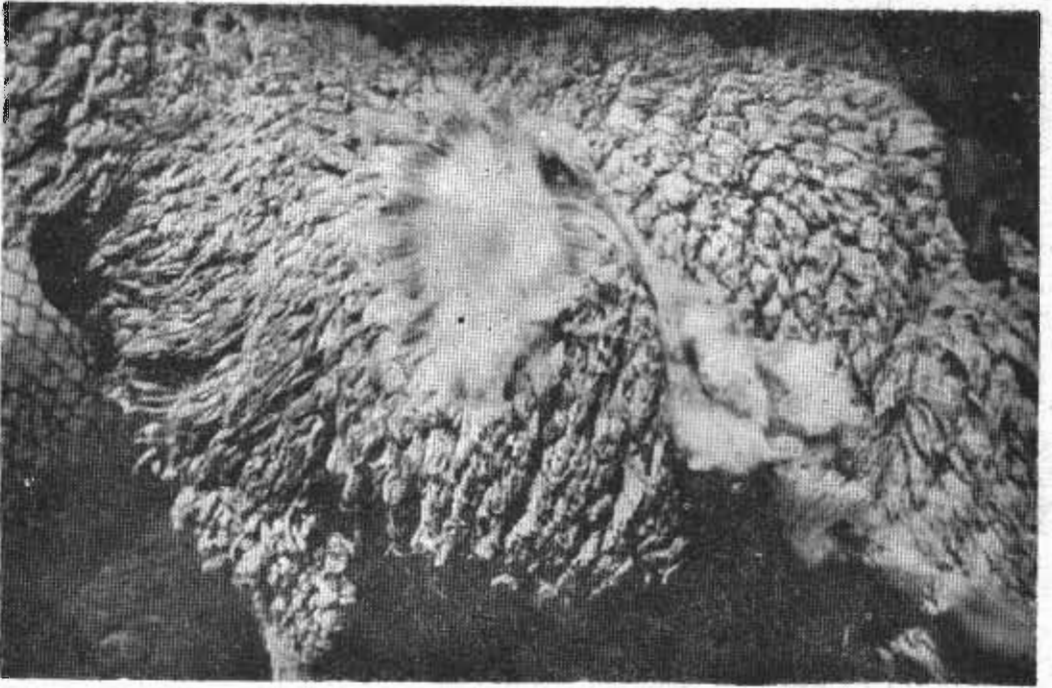
ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

İlacın verilmesini takip eden altı gün süresince yeme, içme ve çeşitli davranışları yönünden hayvanlar kontrol altında bulundurulmuşlarsa da hiç bir anormal duruma rastlanılmamıştır. Bu arada yapağının deri ile olan ilişkisi de her gün kontrol edilmiş ve literatürde belirtilmiş olduğu gibi altıncı günde çekildiğinde deriden kolayca ayrılmakta olduğu görülmüştür. Kaburgalar üzerinde ve belirli bir alanda uygulanmış olan bu yolma denemelerinde derinin tamamen çıplak ve kılsız kalmakta olduğu müşahade edilmiştir (Resim. 1 - 2) Bu nedenle hayvanlar yolunmayıp onbeş gün daha kendi hallerine terk olunmuşlardır. Bu onbeş gün-

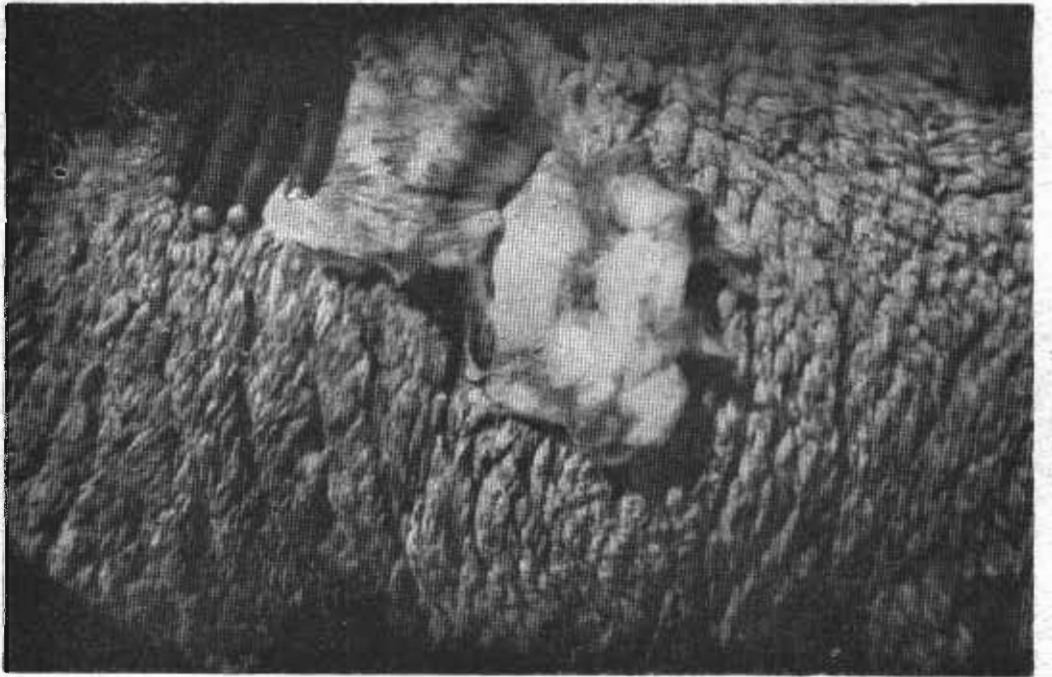
Cyclophosphamide, % 4 oranında damıtık suda eritildikten sonra kilo başına 25 mg. miktarında ve ağız yolu ile kullanılmıştır. Herbir hayvana verilecek Cyclophosphamide miktarını kolayca doze edebilmek amacı ile ilk önce 25 mg. lık etken maddeyi tutmakta olan eriyik miktarı hesaplanmış (0,625 cc) ve bunun hayvanların ağırlıkları ile çarpılması sureti ile de verilecek cc miktarlar bulunmuştur. Eriyiğin bu miktarlar üzerinden ölçülerek alınması ve hayvanların ağızlarına verilmesinde ise bir enjektörden yararlanılmıştır. İlaç tatbik edilmeden önce hayvanların aç bırakılmalarına lüzum görülmemiştir.

İlacın sürenin sonlarına doğru boks-lara giriş çıkışta meydana gelmekte olan sürtünmelerden ötürü yapağının bazı hayvanlarda kendiliğinden ve belirli bir şekilde ayrılmakta olduğu müşahade edilmiştir (Resim. 3-4-5).

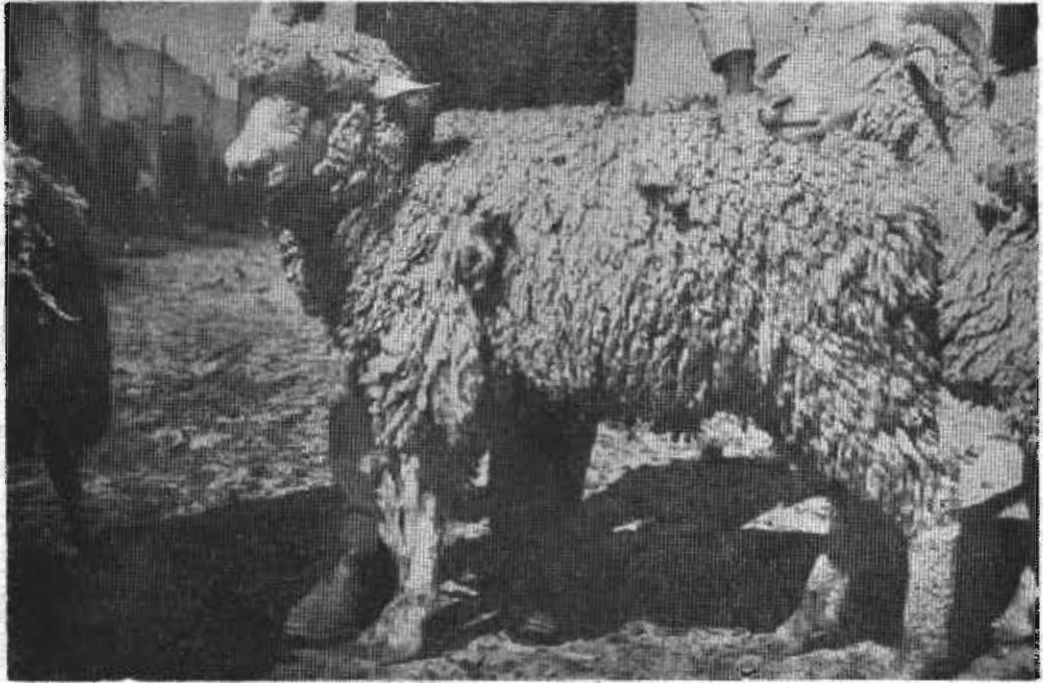
İlaç verilmesinden tam 21 gün sonra bu gurubun yapağıları yolunmak sureti ile alınmış, kontrol gurubu ise makina ile kırılmıştır. Yolma hiç bir özellik göz önünde tutulmadan herhangi bir kim- senin yapabileceği şekilde ve gayet kolaylıkla olmuş, hatta bazı hayvanlarda yapağı gömleğinin çıkarılabilmesi için elin tersi ile yapılacak bir sıyırma hareketi dahi bu işe yetmiştir.



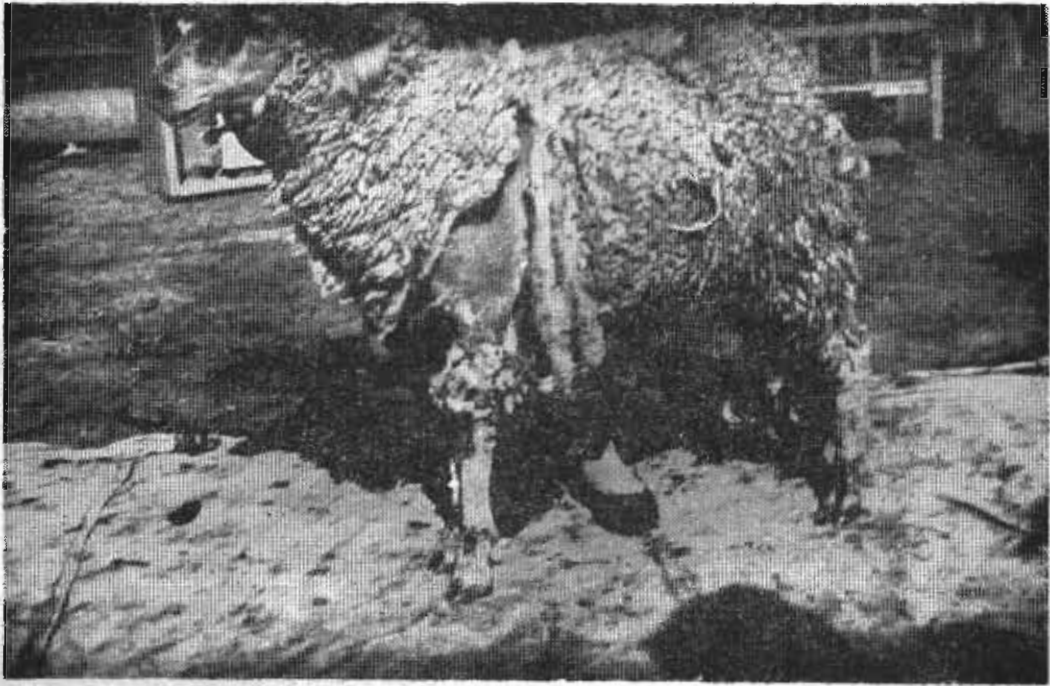
Resim. 1 Altıncı günde yapılan yolma denemesi, ve alttan çıkan çıplak deri.



Resim. 2 Bir başka hayvanda altıncı gün yapılan yolma denemesi.



Resim. 3 Bir hayvanda yerinden oynayan yapağının yüzeyde meydana getirdiği kabarıklıklar



Resim. 4 Yapağının ileri derecede yerinden oynamış hali.



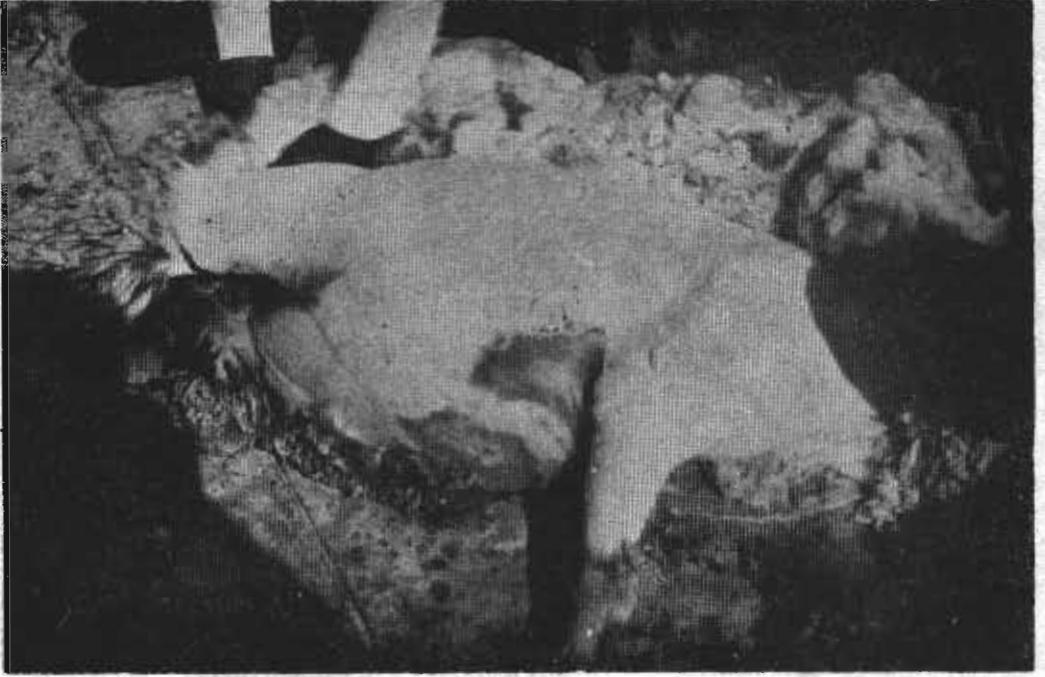
Resim. 5 İlaç verilmesini takip eden üçüncü hafta içerisinde yapağaları yerinden oynamış hayvanlar.

İlaçlı kırkım sonucu elde edilmekte olan yapağı gömleklerinin kırıklıkla elde edilmiş olanlardan çok daha muntazam oldukları görülmüştür (Resim. 6 - 7).

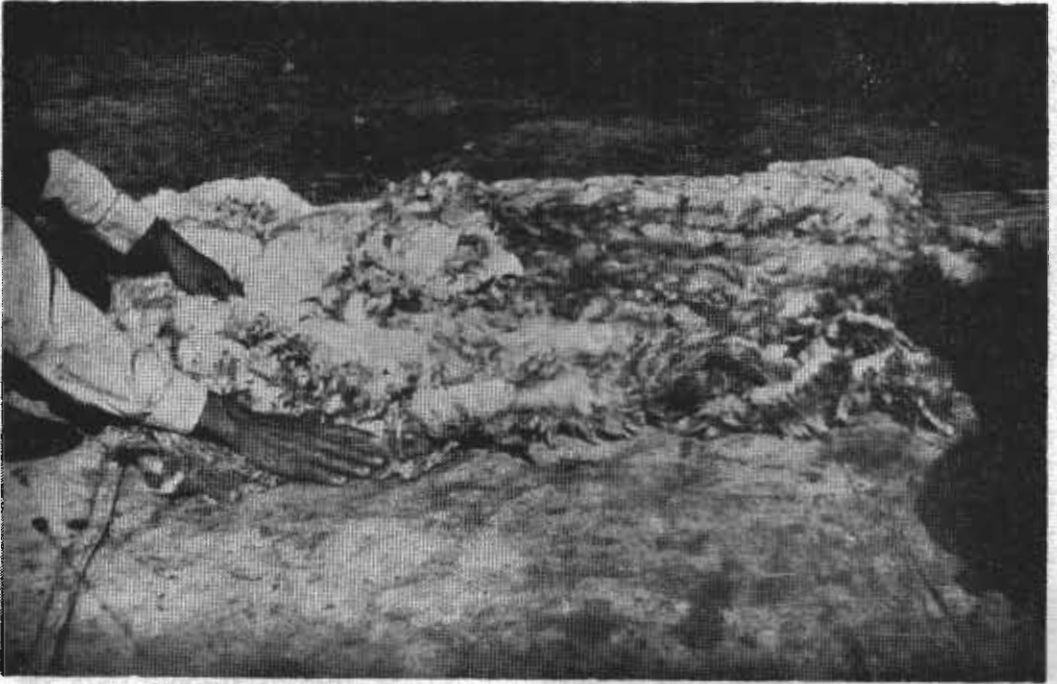
Yirmibirinci günü uygulanmakta olan yolma işleminde 28 hayvanlık guruptan altısının yapağalarını yolmak mümkün olmamıştır.

Yapağının tamamen yolunup alınabilmesi için bazı hayvanlarda iki dakikalık zaman yettiği halde

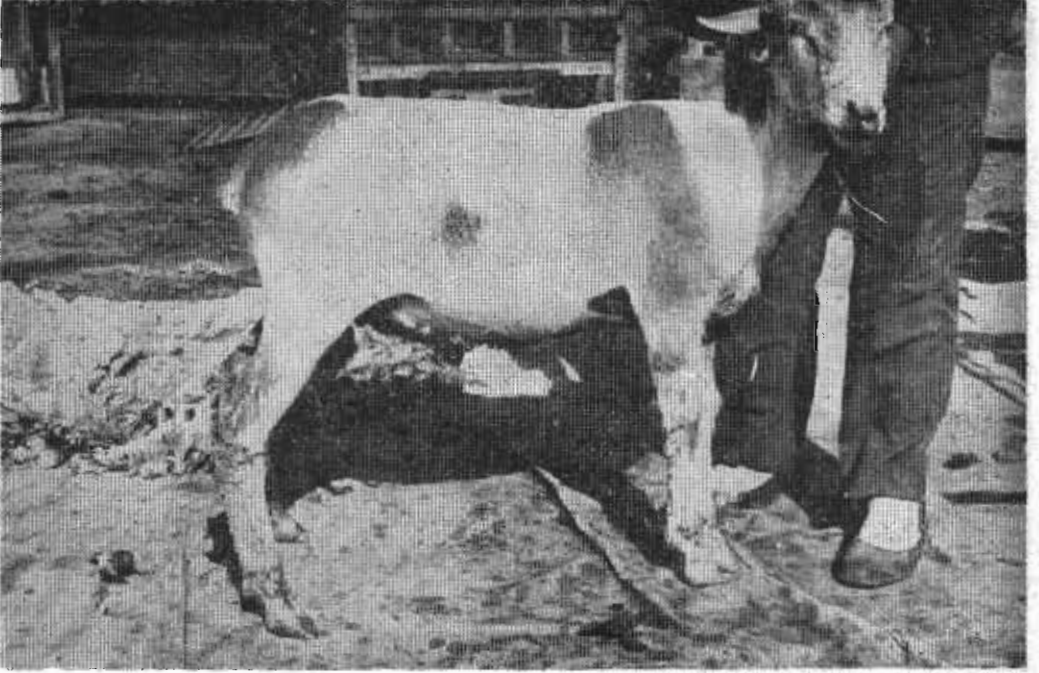
bazılarında bu süre on, oniki dakikaya kadar uzamıştır. Makina ile kırılmakta olan kontrol gurubunda ise en erken bir hayvan 10-15 dakikada kırılabilmiştir. Yolunan hayvanların derilerinin ortalama 45 mm uzunlukta uniform bir kıl tabakası ile kaplı kaldıkları görülmüştür. Buna karşılık vücutta kırkım izlerinin kaldığı ve buna bağlı olarakta bariz bir makas altı yün ziyanının meydana gelmekte olduğu müşahede edilmiştir (Resim. 8 - 9).



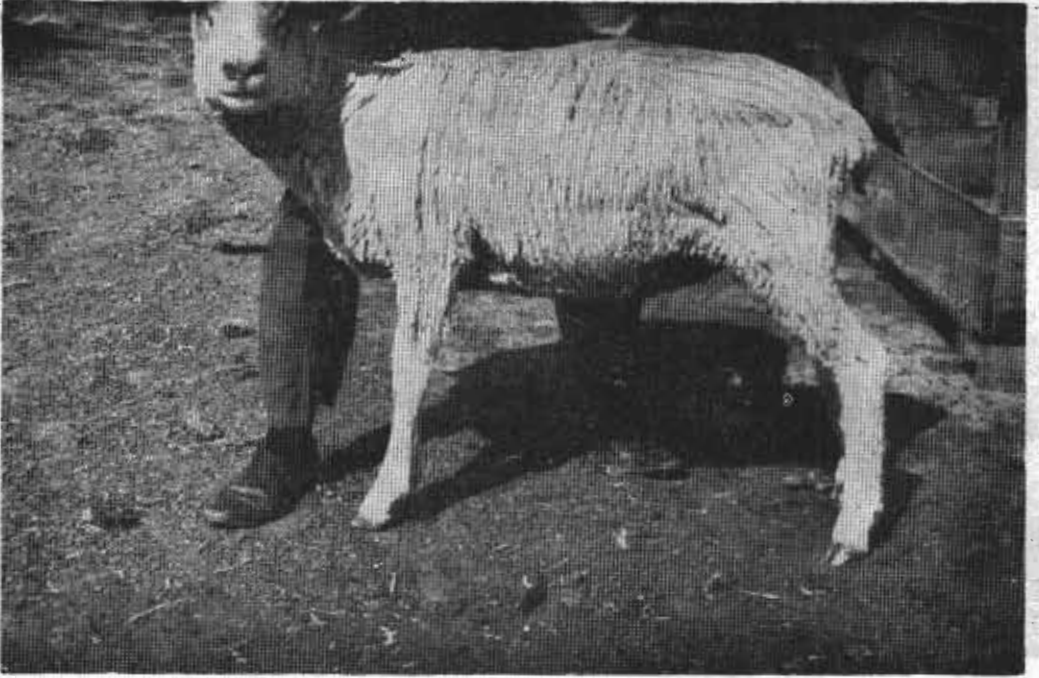
Resim. 6 İlaçlı kırkımda hayvanın yapağısının yolunarak alınması.



Resim. 7 Yolunarak alınmış olan bir yapağı gömleği.



Resim. 8 İlaçlı kırkım tatbik edilen bir hayvanın yapağısının alınmasından sonraki durunu .



Resim. 9 Makina ile kırılmış olan bir hayvanın kırkım sonrası durumu.

Her iki gurup hayvanlarının vermiş oldukları yapağı ağırlıkları ile hayvanların kırkım sonrası ağırlıkları alınıp bunların karşılaştırılmaları yapılmıştır. İlaçlı kırkım yapılan hayvanların kırkım sonrası ağırlıkları ortalama 43,025 kg., verdikleri yapağı ise gine ortalama 2,725 kg. olarak tespit edilmiştir. Makine ile kırkılanların kırkım sonrası ağırlıkları ortalama 49,948 kg., yapağıları ise ortalama 2,600 kg. gelmiştir. Sonuç olarak ilaçlı kırkım yapılmış olan hayvanlardan makine ile kırkılmış olanlara kıyasla hayvan başına 0,125 kg., canlı ağırlığın beher kilosu başına ise 11,2 gr. daha fazla yapağı vermiş oldukları görülmüştür.

Koyunların ilaçlı kırkımlarında hayvan başına verilecek olan Cyclophosphamide miktarını tayin ederken hernekadar canlı ağırlığın esas alınması öne sürülünkte isede hayvanların cinsiyet ve yaşlarının da birer faktör olarak göz önüne alınmaları gerekmektedir. Nitekim Paul ve Mes. Ark., (1970) ile Terrill, (1969) yaptıkları araştırmalarda yapağının erkeklerde dişilerden daha geç yerinden oynamakta olduğunu ve aynı doza karşı hassasiyetin hayvandan hayvana değişmekte olduğunu bildirmektedirler. Yapılmış olan bir başka denemeden ise etken ve toksik olmayan sınırlar dahilinde doz arttırıldığında tüylerini döken hayvanların sayılarında bir artmanın meydana gelmekte olduğu anlaşılmaktadır (Rougeot ve Thébault, 1970).

Denememizde cinsiyet, ırk, yaş, ortam ve besi faktörleri eşit

tutulduklarına göre yolma için gereken sürelerin her hayvanda eşit olmayışı ve altı hayvandan yapağı almanın mümkün olmayışı burada başlıca şahıs faktörünün rol oynamakta olduğunu bize göstermektedir.

Bu alanda çalışmakta olan bir çok araştırmacının uygulamış olduğu gibi denememizde kullanılan doz 25 mg./kg. olarak sabit tutulmuştur (Lindahl ve Mes. Ark., 1970; Dolnick ve Mes. Ark., 1970).

Halbuki belirli bir doz tayini için yapılmış olan denemelerde verilecek olan 30 mg./kg. lık bir dozun hiç bir klinikbelirtiye sebep olmadan kullanılabileceği anlaşılmaktadır. (Dolnick ve Mes. Ark., 1969). O halde ilacın geniş bir şekilde tatbik olunduğu durumlarda sürüde yapağısını atmayan hayvanların adedini azaltmak amacı ile dozun biraz daha yükseltilerek kilo başına 30 mg. hesabile verilmesinin daha doğru olacağı düşünülebilir.

Yapağının yerinden ilk oynama zamanı ile uygun yolma zamanı ve ilaçlı kırkımlar hakkında bildirilmekte olan diğer özellikler denememizde de aynen müşahade edilmişlerdir.

İlaçlı kırkımda makas altı ziyarı bahis konusu olmadığına göre bu yolla elde edilmiş olan yapağının kırkım yolu ile elde edilmekte olandan bir miktar daha fazla olacağı tabiidir. Bu gibi bir fazla denememizde de görülmüş olmakla beraber Hourihan ve Meş. Ark., (1970) da aynı sonucu elde etmişlerdir.

Koyunların gereği gibi kırkılabilmeleri için yetişkin elemanların gittikçe azalması, kırkım ücretleri ile gerekli alet ve malzeme fiyatlarının devamlı olarak hemen bütün dünyada artması kırkım alanında geliştirilecek olan ucuz ve basit herhangi bir metodun yetiştiriciler tarafından hemen kabul edilip geniş kullanılma alanı bulacağı tabiidir. Bu bakımdan ilaçlı kırkımaya büyük gelecek vadeden bir metod olarak bakılabilir.

Bir çok yeni buluşta olduğu gibi bununda fayda ve zararları üzerinde tartışılarda bulunulmuş (Terrill, 1969) ve mahzurlu görülmüş olan yanları hakkında da etraflı araştırmalarda bulunulmuş ve bulunmaktadır (Paul ve Mes. Ark., 1970; Lindahl ve Mes. Ark., 1970; Dolnick ve Mes. Ark., 1970; Hourihan ve Mes. Ark., 1970; Herrington ve Mes. Ark., 1970). Ancak yapılmış olan bu araştırmalardan uygun dozlar halinde kullanıldığı hallerde ilacın hayvanlarda önemli bir yan etkiye sahip olmadığıda görülmektedir. Ayrıca sağlamakta olduğu faydalarıda sıralıyacak olursak:

En başta metod hiç bir özel araç ve kırkım elemanına ihtiyaç göstermemekte ve hayvanların yapağlarını kısa zamanda alma imkanı mevcuttur. Bundan başka makas altı ziyarı olmamakta, alınan yapağı uniform bir uzunlukta olmakta, makas kaçırılmalarından ileriye gelen yapağı kalitesini düşü-

rücü kesikler ortadan kalkmış olduğu gibi hayvanın derisinde meydana gelebilecek yararlanmaların ve bunun sonucu bazı infeksiyonlarında önüne geçilmiş olmaktadır.

Cyclophosphamide şimdiki halde insan hekimliğinde kanser tedavisinde kullanılmakta olan kıymetli ve pahalı bir ilactır. Bu nedenle yapmış olduğumuz denemede piyasa fiyatı üzerinden yapmış olduğumuz kaba bir tahminde hayvan başına 10-12 liralık bir masrafa sebep olduğu anlaşılmıştır. İlaçlı kırkımın avantajları ve bunun bir sonucu olan meydana çıkacak olan sınırsız kullanılma alanı göz önüne alınacak olduğunda, ilacın kolay doze edilebilir pratik kullanışlı bir şekilde çok daha ucuza maledilerek piyasaya sürülmesi mümkün görülmektedir.

İlaçlı kırkım yolu ile alınmış olan yapağların kalite ve mukavemetlerini tayin etmek ve ilaçlı kırkımaya tabi tutulmuş olan erkeklerin aşım mevsimi esnasında gösterecekleri sperm değişikliğini ölçmek üzere Atatürk Üniversitesi Zootekni bölümünce iki ayrı araştırma daha planlanmış bulunmaktadır. Üzerinde durulması lüzumunu duyduğumuz bir önemli nokta da ilaçlı kırkımaya tabi tutulan hayvanların etlerinde ne zamana kadar ve ne miktarlarda bu ilacın kalmakta olduğu ve bunun insan sağlığı yönünden araştırılmasıdır ki bunununda diğer ilgili kuruluşlar tarafından problem edinilerek ileride araştırılacağı kanısındayız.

NOT : Kullanılmış olan Cyclophosphamide i sağhyarak bu araştırmanın hazırlanmasında büyük katkıda bulunmuş olan İE ilaç firmasına burada teşekkürü bir borç bilirim.

*CHEMICAL SHEARING OF SHEEP
AND
A CYCLOPHOSPHAMIDE APPLICATION
ON MERINO RAMS*

1. In this investigation the Cyclophosphamide was used to sheare the Merino Rams under Erzurum conditions.

2. 56 Merino Rams, one year old, were used in this study. They were randomly divided into two groups. One of the groups was used for the drug administration, and the other one was kept as a control group and sheared mechanically at the same time with the former.

3. Both of the groups were kept under similar conditions and they were never shorn before.

4. A 4 % solution of Cyclophosphamide was given to animals orally, on the basis of 25 mg./kg. body weight. The experimetal animals were not treated spesifically before the administration of the drug.

5. Up to sixth day, after the administration of the drug, animals showed no clinical signs.

6. At the controls done by pulling of fleece locally, at the sixth day of the dosing of animals, the skin was found completely bare underneath. For this reason to remove the fleece it was waited till to 21 st. days, as the literature stated After that time all the fleece were removed from the animals.

Animals body came out with short, uniform newgrowth hair.

7. The fleece could not be removed from the six of the 28 animals. In the animals the time spent for removing was different among animals. Inspite of this fact the average time spent for chemical shearing was shorter than the mechanical shearing.

It was concluded that 30 mg. drug for per kilogram body is necessary to eliminate this variance which might come from the individual.

8. At the comparison of the fleece obtained from both groups, the average weight of fleece was greater in the drug administred group than the mechanically shorn group. Because there was not any shearing loss. in the former.

9. Generally it can be stated that the method of chemical shearing could ve replaced widely the mechanical shearing in the very future. Bu it would be necessary that :

- a. The drug must be prepared so in a form that the animal raiser can dose it easely,
- b. The cost of the drug applied per animal must be cheaper than the cost of mechanical shearing,

c. And much research must be done on the side effects of the drug to be sure that

it is not harmful to animals and also to human health at all.

LİTERATÜR LİSTESİ

1. Dolnick. E. H., İ. L. Lindahl, C. E. Terrill, P. J. Reynolds (1969), «Cyclophosphamide as a chemical defleecing agent for sheep» *Nature*, (221) 467-468.
2. Dolnick. E. H., Lindahl, C. E. Terrill (1970), «Treatment of pregnant Ewes with Cyclophosphamide» *J. of Anim. Sci.* 30 (2) : 318
3. Druckrey. H. (1959), «Pharmacological tests in cancer Chemotherapy». *Acta UICC*, 15 (1) : 85.
4. Fraser. A. S., B. F. Short (1960), «The biology of the fleece» *Anim. Res. Lab. Technical Paper.* (3) : 58 Australia.
5. Gerhartz. H. (1964), «Clinical results with Cyclophosphamide and Trisethylene iminoquinone, Chemotherapy of cancer» 62-74.
6. Hegarty. M. P., P. G. Schinckel, R. D. Court (1964), *Austral. J. Agric. Res.* (15) : 153
7. Herrington. J. C., E. K. Inskip, İ. L. Lindahl (1970), «Effects of Cyclophosphamide in Rams», *J. of Anim. Sci.* 31 (1) : 223
8. Homan. E. R., R. P. Zenzian, W. M. Busey (1968), «Cyclophosphamide (ctx) induced hairless in experimental animals» *Pharmacologist* (10) : 172
9. Hourihan. M. E., C. E. Terril, R. L. Wilson (1970), «Effects of chemical shearing on wool fleeces» *J. of Anim. Sci.* 31 (2) : 356
10. İE (1973), İbrahim Ethem Ulagay ilaç firması ile yapılan şahsi muhaberat.
11. Lindahl. İ. L., E. H. Dolnick, C. E. Terrill (1970), «Chemical defleecing under field conditions» *J. of Anim. Scie.* 30 (2) : 323.
12. Rougeot. J., R. G. Thébault (1970), «Utilisation de la Cyclophosphamide comme substance dépilatoire pour la récolte des poils du lapin Angora» *Ann. Zootech.* 19 (2) : 229-234
13. Paul. J. R., E. H. Dolnick, G. M. Sidwell, C. E. Terrill (1970), «(Defleecing effects of three dosages of CPA» *J. of Anim. Sci.* 31 (1) : 229.
14. Terrill. C. E. (1969), «Chemical shearing, its advantages and drawbacks». *National Wool Grower.* 59 (9) : 16-17.