
VETERİNER FİZYOLOJİSİNDE İLERİ ARAŞTIRMALAR

Editör: Doç.Dr. Hakan TAVŞANLI

VETERİNER FİZYOLOJİSİNDE İLERİ ARAŞTIRMALAR

Editör

Doç. Dr. Hakan TAVŞANLI

yaz
yayınları

2024

Veteriner Fizyolojisinde İleri Araştırmalar

Editör: Doç. Dr. Hakan TAVŞANLI

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-5547-40-8

Aralık 2024 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

info@yazyayinlari.com

İÇİNDEKİLER

Tek Tırnaklılarda Gebelik Süreci Ve Gebeliğin Maternal Kabulü	1
<i>Doç. Dr. İhsan KISADERE,</i>	
<i>Doktorant Vet. Hek. Yusuf Bilal ÇETİNKAYA</i>	
Kolo-Rektal Kanser Ve Eşek Sütü.....	14
<i>Doç. Dr. İhsan KISADERE,</i>	
<i>Doç. Dr. Hakan TAVŞANLI</i>	

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

TEK TIRNAKLILARDA GEBELİK SÜRECİ VE GEBELİĞİN MATERNAL KABULÜ

Doç. Dr. İhsan KISADERE¹

Doktorant Vet. Hek. Yusuf Bilal ÇETİNKAYA²

1. GİRİŞ

Tek tırnaklılarda östrus siklusu, gebelik süreci ve gebeliğin anne tarafından kabulü gibi bazı reproduktif süreçler, diğer evcil türlere göre ciddi bir takım farklılık göstermektedir. Yine bazı özelliklerin tek tırnaklılar ailesindeki bireylerden eşek, at, katır gibi bireylerde de farklılık gösterdiği bilinmektedir (Díaz-Duran, Zarco, & Boeta, 2017).

Gebelik süreci, hayatta kalma ve üreme başarısı için kritik öneme sahiptir. Embriyonun anne tarafından tanınması ve korunması, bu sürecin temelini oluşturur. Anne organizmanın, embriyonun varlığını fark ederek hormonal ve fizyolojik

¹ Doçent Doktor, Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, ihsan.kisadere@balikesir.edu.tr, ORCID: 0000-0003-0732-0464

² Doktora Öğrencisi, Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, ybilalc@gmail.com, ORCID: 0009-0009-8787-9591

düzenlemeleri başlatması, yalnızca eşeklerde değil, tüm memelilerde reprodüktif başarının belirleyici aşamalarından biridir. Ancak tek tırnaklılar, özellikle de eşekler, bu süreçleri diğer türlerden farklı bir şekilde gerçekleştirir (Canisso, Panzani, Miró, & Ellerbrock, 2019).

Bu çalışmanın amacı, eşeklerde gebeliğin anne tarafından tanınma ve kabul mekanizmalarını derinlemesine inceleyerek bu süreçteki özgün fizyolojik ve hormonal dinamikleri ortaya koymaktır. Ayrıca, östrüs döngüsü ve gebelik süreci gibi temel reprodüktif süreçlerin eşeklere özgü özelliklerini ele almak, tek tırnaklıların üreme biyolojisi ile ilgili mevcut bilgi birikimine katkı sağlamayı hedeflemektedir.

Elde edilen bilgiler, sadece eşekler için değil, aynı zamanda diğer tek tırnaklılar ve genel reprodüktif biyoloji alanındaki kavramlar için de geniş bir bağlam sunmayı hedeflemektedir. Bu süreçlerin daha iyi anlaşılması, tek tırnaklıların reprodüktif performansının optimize edilmesine ve türlerin korunmasına yönelik yaklaşımlara önemli katkılar sağlayacaktır.

2. ÖSTRÜS SİKLUSU

Eşeklerde östrüs döngüsü süresi (23-27 gün), kısıraklara göre (yaklaşık 21 gün) daha uzun olduğu bilinmektedir. Bunun yanında katırlarda ise bu süre atlar ve eşeklerin arasında değerler göstermektedir. (22 gün). Eşeklerde diöstrüs 15 ila 19 gün, östrüs ise 4 ila 10 gün arasında değişir ve ovulasyon, östrusun bitiminden bir gün önce gerçekleşir. Katırlarda östrüs 5 ila 7 gün sürer. Bu süreler eşek ırkına ve çevre koşullarına bağlı olarak değişiklik gösterebilir. İlkbahar ve yaz aylarında östrüs, sonbahar ve kış aylarına göre daha kısa olma eğilimindedir (Díaz-Duran vd., 2017; Henry, Figueiredo, Palhares, & Coryn, 1987).

Progesteron konsantrasyonu, ovulasyondan sonraki güne kadar düşük seviyede kalır, ardından ovulasyondan 4 ila 6 gün sonra yavaşça artar, 14 ila 16. günlerde plato yapar ve ardından 2 gün içinde tekrardan bazal seviyelere (<1 ng/mL) düşmeye başlar. Eşeklerde 17β-östradiol, erken östrusta 10 pg/mL'den ovulasyon sırasında 40 ila 60 pg/mL'ye kadar yükselir. Follikül stimulan hormon (FSH) seviyeleri östrus döngüsü boyunca düşük kalır ve ovulasyondan 3 ve 9 gün sonra zirve yapar. Luteinleştirici hormon (LH) seviyeleri ovulasyon öncesinde artar, ovulasyondan 2 gün sonra zirve yapar ve döngünün geri kalanında bazal seviyelere düşer (Meira, Ferreira, Papa, Tornero, & Bicudo, 1995; Vandeplassche, Wesson, & Ginther, 1981).

Folliküler deviasyon, ovulasyondan 8 ila 9 gün önce yaklaşık 19 ila 20 mm follikül çapında meydana gelir. Çoğu eşekte baskın follikül, sapmadan ovulasyona kadar günde 2 ila 3 mm büyür; ancak büyük cüsseli Katalan eşeklerinde bu büyüme 4 mm/güne kadar ulaşabilir. Dişi eşekler östrus döngüsü boyunca tek bir folliküler dalga gösterirken, katırlarda hiçbir folliküler dalga tespit edilmemiştir. Ovulasyon çapı 30 ila 48 mm arasında değişir ve vücut yapısı ile follikül çapı arasında pozitif bir ilişki bulunur. Katırlarda ovulasyondan bir gün önce follikül çapı ortalama 38.2 ± 2.2 mm'dir (Canisso vd., 2019; Gastal, Santos, Henry, & Piedade, 1993; Vandeplassche vd., 1981).

Östrus döneminde, dişi eşekler; başka bir dişi ya da erkek tarafından çiftleşmeye izin verme, ağız şapırdatma, klitoral yanıp sönme, idrar yapma ve kuyruk kaldırma gibi belirtiler gösterir. Östrustaki dişi eşeklerin ürogenital salgılarını kokladıktan sonra Flehmen yanıtı görülebilir. Dişi eşekler, çiftleşmeye hazır olanları tespit etmeye yardımcı olduğu düşünülen, ineklere benzer şekilde cinsel olarak aktif gruplar oluştururlar. Katırlar, ağız şapırdatma gibi benzer östrus belirtileri gösterir, ancak bu daha belirsizdir. Ovulasyona yakın, östrus belirtileri yoğunlaşır ve follikül büyümeyi durdurarak düzensiz ve daha yumuşak hale gelir.

Çoklu ovulasyon görülme sıklığı ırklar arasında büyük ölçüde değişkenlik gösterir (%0–50) (Canisso vd., 2019; Gastal vd., 1993; Meira vd., 1995; Vandeplassche vd., 1981).

3. EŞEKLERDE GEBELİK SÜRECİ

Eşeklerde gebelik süresi 333 ila 395 gün arasında değişmekte olup, ortalama 371 gün olarak bilinmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda gebelik süresinin; erkek yavru taşıyan kısıraklarda (376 gün) diőı yavru taşıyanlara (371 gün) göre daha uzun olduğu gözlemlenmiştir. Ancak, doğum yılı, ovulasyon ve doğum ayı, yavru ağırlığı ve anne yaşı gibi faktörler eşeklerde gebelik süresini anlamlı derecede etkilememiştir. İspanyol ırklarında ise ovulasyon ve doğum tarihinin gebelik süresini etkilediği; sezonun başındaki ovulasyonların daha uzun gebelik süreleri ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir. Üreme sezonu ilerledikçe gebelik süresi kısaltılmaktadır (Augusto Carluccio vd., 2015; Galisteo & Perez-Marin, 2010; Miragaya, Neild, & Alonso, 2018).

Diőı eşeklerde plasenta, kısıraklarda olduğu gibi, diffüz epitelyokoryal yapıya sahiptir. Yapılan ölçümlerde plasenta yenidoğan ağırlığının yaklaşık %12'si kadar bir ağırlıktadır. Ancak, diőı eşeklerde mikrokotiledonlar kısıraklardakinden daha karmaşık yapıda olsa da kilo başına fetomaternal temas alanı aşışından daha az verimlidir. Uterus ve plasentanın birleşik kalınlığı olarak adlandırılan ölçüm, özellikle gebeliğin 9. ayından itibaren önemli ölçüde artış göstermektedir. Kısıraklar ve eşekler arasında olab bu farklılıklar, eőeklerdeki daha uzun gebelik süresinin bir göstergesi olabilmektedir (A. Carluccio vd., 2008; Veronesi, Villani, Wilsher, Contri, & Carluccio, 2010).

Doğumun normal aşamalarının süresi, kısıraklar ve diőı eşekler arasında benzerlik gösterdiği bilinmektedir. Doğumun birinci aşaması kısıraklarda 63 dakika iken eşeklerde 65 dakika, ikinci aşama atlarda 20 dakika iken eşeklerde 17 dakika, üçüncü

aşama ise kısıraklarda 60 dakika iken eşeklerde 58 dakika sürmektedir. Ancak, normal, olgun ve sağlıklı bir eşek tayının ayağa kalkması, ilk emzirme ve mekonyum atılımı süreleri, kısırak taylarına göre daha uzun sürdüğü bildirilmiştir (A. Carluccio vd., 2016; Miragaya vd., 2018).

Kısıraklarda da tay kızgınlığı olarak bilinen olgu eşeklerde genellikle doğumdan 5 ila 13 gün sonra gerçekteşir ve ırklarda çevresel koşullardan etkilenmez. Eşeklerde tay kızgınlığı sırasındaki östrüs süresi, foliküler gelişim ve preovulatör folikül çapı, doğumdan sonraki üçüncü östrüste görülen değerlere benzemektedir. Ancak, doğum sonrası ilk östrüs sırasında 14. gün gebelik oranı %57,1 iken üçüncü östrüs dönemindeki %82,3'lük orana göre anlamlı derecede daha düşüktür. Bununla birlikte, ovulasyonun doğumdan sonra 12 günü geçen bir aralıkta gerçekteşmesi durumunda gebelik oranı %85,7'ye yükseldiği bilinmektedir (A. Carluccio vd., 2017; Galisteo & Perez-Marin, 2010).

4. GEBELİğİN ANNE TARAFINDAN KABULÜ

Gebeliğin anne tarafından kabulü, gelişmekte olan embriyonun, birincil corpus luteumun (CL) ömrünü uzatmak için anne organizmasına varlığını sinyal gönderdiği fizyolojik bir süreçtir. Bu süreç, embriyonun hayatta kalması ve gelişimi için kritik öneme sahip olan progesteronun sürekli olarak maternal salınımı sağlar (Allen, 2005; Gaivão & Stout, 2007).

Bu süreç atlarda diğer büyük evcil hayvan türlerine göre belirgin şekilde farklılık gösterir. Bunun yanında tek tırnaklı familyasının diğer bir üyesi olan eşeklerde gebeliğin maternal tanınmasının, atlara benzer şekilde gerçekteştiği görülmektedir. Özellikle, at embriyosu, maternal kabul dönemi boyunca belirgin bir şekilde uzama (elongasyon) göstermeden, küresel ve hücresiz bir glikoprotein kapsülle çevrili halde kalır. Domuz ve

ruminantlarda gerçekleşen bu uzama, embriyonun mümkün olduğunca fazla endometriyum ile temas etmesini sağlamak için hayati derecede önemli bir adaptasyondur. Öte yandan atlarda konseptusun uterin lümen boyunca sürekli olarak hareket etmesiyle uzama gerçekleşmektedir. Benzer olarak eşeklerde de konseptus; uterin lümen içerisinde 16. güne kadar hareketli kalmakta, bu noktada yaklaşık 16-29 mm çapındaki konseptus, bir uterin boynuzun tabanına sabitlenmektedir. Bu hareket, konseptus tarafından yönlendirilen prostanoid üretiminin, myometrial kasılmaları teşvik etmesiyle sağlanır (Canisso vd., 2019; Gastal vd., 1993; Stout & Allen, 2001).

Tek tırnaklılarda, konseptus g sadece gebelik tanınması ve korunması için değil, aynı zamanda gelişimin desteklenmesi için de önemlidir. Bu g, embriyonun, koryoallantoik plasenta oluşumundan önceki dönemde tek besin kaynağı olan uterin salgıları daha etkili şekilde almasına olanak tanır. Koryoallantoik plasenta oluşumu, atlarda gebeliğin 45. gününe kadar belirgin şekilde başlamaz (Spencer, Burghardt, Johnson, & Bazer, 2004).

Kısıraklarda gebeliğin tanınmasında erken bir yol daha bulunur. Bu yol sadece gelişmekte olan embriyoların uterusu geçiş başlatabilmesidir. Gelişmekte olan embriyo dışında kalan döllenmemiş oositler, yavaşça dejenerasyona uğradıkları oviduktun ampulla-isthmus kavşağında tutulur. Oviduktun, döllenmemiş oositlerle gelişen embriyoları ayırt edebilme yeteneği, yalnızca embriyoların prostaglandin E2 (PGE2) salgılama kapasitesine sahip olmasından kaynaklanır.

Embriyo, gelişimin morula evresine ulaştığı ovulasyondan sonraki 5. günde bu hormonu belirgin miktarlarda salgılamaya başlar. PGE2, ovidukt duvarındaki dairesel düz kas liflerini gevşeterek ampulla-isthmus sfinkterini açar ve embriyonun bu bölgeden geçip uterusu girmesine olanak tanır

(Betteridge, Eaglesome, Mitchell, Flood, & Beriault, 1982; van Niekerk & Gerneke, 1966; Weber, Freeman, Vanderwall, & Woods, 1991).

At embriyosu, oviduktteki yaklaşık 6 günlük gelişim süresinin büyük bir kısmını ampulla-isthmus kavşağına yakın geçirmektedir. Ancak isthmus boyunca geçişi birkaç saatle sınırlıdır (van Niekerk & Gerneke, 1966).

Konseptus bulunmadığında, kısraak ovulasyondan 12-14 gün sonra endometriyum tarafından pulsatil olarak salınan ve luteolitik bir hormon olarak görev yapan prostaglandin F2 α (PGF2 α) nedeniyle yeniden strusa girer. Geviş getiren türlerde endometriyal PGF2 α , uterus veni ve ovaryum arterinin yakın ilişkisinden kaynaklanan karşı akım değişim sistemi aracılığıyla doğrudan transfer edilirken, kısraaklarda böyle bir anatomik bağlantı bulunmaz. Bunun yerine, PGF2 α sistemik dolaşımla ovaryumlara taşınır. Konseptusun intrauterin g, endometriyumun büyük bir kısmıyla sık sık tekrar eden etkileşimlerde bulunarak PGF2 α sekresyonunu yeterince baskılamak için gereklidir (Gaivo & Stout, 2007).

Gebelik dönemindeki bir kısraakta, konseptusun varlığı, oksitosin reseptörlerinin normal döngüsel artışını ve afinitesini baskılar ve böylece PGF2 α 'nın sentez ve salgılanmasını engeller. Ayrıca, gebe kısraak endometriyumunun güçlü bir prostaglandin sentez inhibitörü (EPSI) rettiği ve bunun araşıdonik asidin PGF2 α 'ya dönüşümünü engellediği ne srlmştır. Bu iki mekanizma birlikte luteolizi önlemek için çalışabilirken, at konseptusunun anneye varlığını nasıl bildirdiği ve bu süreçleri nasıl başlattığına dair biyokimyasal sinyaller henüz tam olarak tanımlanmamıştır (Sharp, Thatcher, Salute, & Fuchs, 1997; Starbuck, Stout, Lamming, Allen, & Flint, 1998).

Geviş getirenlerde olduğu gibi, tek tırnaklı konseptusunun luteolitik karşıtı özelliklere sahip interferon benzeri moleküller

üretmediği bilinmektedir. At konseptusunun, domuzda olduğu gibi, ovulasyondan itibaren 6. günden başlayarak önemli miktarda östrojen salgıladığı gözlemlenmektedir. Ancak bu östrojenlerin kısıraklarda luteolitik karşıtı etkiler gösterdiğine dair kesin kanıtlar bulunmamaktadır (Baker, Adams, & McDowell, 1991; Paulo & Tischner, 1985).

Klasik gebelik tanınmasının (primer corpus luteumun ömrünün uzatılması) tamamlanması, konseptus göçünün 16-17. günlerde sona ermesiyle zamansal olarak ilişkilidir. Sabitlenme, konseptus çapındaki sürekli artış olmasının yanında uterus tonusundaki artış sonucunda gerçekleşmektedir. Tonustaki bu artış konseptusun uterin boynuzlardan birinin tabanında sıkışıp kalmasına neden olur (Gaivão & Stout, 2007; Gastal vd., 1993; Stout & Allen, 2001).

Konseptus sabitlenme döneminden sonra ve yaklaşık gebeliğin 35. gününde endometriyal kapların oluşumuna kadar olan süreçte, uterusun oksitosin uyarana yanıt olarak PGF2 α salgılaya yeteneğini geç de olsa kazandığı bilinmektedir (Gaivão & Stout, 2007; Stout & Allen, 2001).

5. SONUÇ

Östrüs döngüsü, gebelik süreci ve gebeliğin anne tarafından tanınması gibi temel süreçler, diğer memelilere kıyasla tek tırnaklılarda ciddi birtakım farklılıklar içermektedir. Özellikle gebeliğin maternal tanınması, çok farklı bir hormonal ve fizyolojik işleyişi barındırmaktadır. Bu süreç, embriyonun uterusta etkin bir şekilde varlığını sürdürmesi ve annede gereken destek mekanizmalarının zamanında devreye girmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Yapılan çalışmalar, eşeklerde konseptusun uterus lümenindeki hareketliliğinin gebeliğin sürdürülebilirliği için

önemli bir mekanizma olduğunu göstermektedir. Bu hareketlilik, maternal hormonların düzenlenmesi ve embriyonun sağlıklı gelişimi için gerekli olan uterus ortamının hazırlanmasını sağlamaktadır. Bu özellikler, eşeklerin reprodüktif fizyolojisinin, özellikle diğer türler arasındaki adaptasyonlar açısından daha kapsamlı bir şekilde incelenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, eşeklerin reprodüktif fizyolojisinin anlaşılmasına yönelik bu çalışma veterinerlik alanında değerli katkılar sağlamaktadır. Elde edilen bilgiler; üreme performansının artırılması ve biyolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına yönelik gelecekteki araştırmalar için sağlam bir temel oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

- Allen, W. R. (2005). Maternal recognition and maintenance of pregnancy in the mare. *Animal Reproduction*, 2(4), 209–223.
- Baker, C. B., Adams, M. H., & McDowell, K. J. (1991). Lack of expression of alpha or omega interferons by the horse conceptus. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, 44, 439–443.
- Betteridge, K. J., Eaglesome, M. D., Mitchell, D., Flood, P. F., & Beriault, R. (1982). Development of horse embryos up to twenty two days after ovulation: observations on fresh specimens. *Journal of Anatomy*, 135(Pt 1), 191–209.
- Canisso, I. F., Panzani, D., Miró, J., & Ellerbrock, R. E. (2019). Key Aspects of Donkey and Mule Reproduction. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 35(3), 607–642. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2019.08.014>
- Carluccio, A., Gloria, A., Robbe, D., Veronesi, M. C., De Amicis, I., Cairoli, F., & Contri, A. (2017). Reproductive characteristics of foal heat in female donkeys. *Animal*, 11(3), 461–465. <https://doi.org/10.1017/S175173111600183X>
- Carluccio, A., Noto, F., Parrillo, S., Contri, A., De Amicis, I., Gloria, A., ... Veronesi, M. C. (2016). Transrectal ultrasonographic evaluation of combined utero-placental thickness during the last half of pregnancy in Martina Franca donkeys. *Theriogenology*, 86(9), 2296–2301. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2016.07.025>
- Carluccio, A., Panzani, S., Tosi, U., Riccaboni, P., Contri, A., & Veronesi, M. C. (2008). Morphological features of the placenta at term in the Martina Franca donkey. *Theriogenology*, 69(8), 918–924. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.01.004>

- Carluccio, Augusto, Gloria, A., Veronesi, M. C., De Amicis, I., Noto, F., & Contri, A. (2015). Factors affecting pregnancy length and phases of parturition in Martina Franca jennies. *Theriogenology*, 84(4), 650–655. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2015.04.027>
- Díaz-Duran, M., Zarco, L., & Boeta, A. M. (2017). Ovarian dynamics and estrous cycle length in the donkey (*Equus asinus*). *Theriogenology*, 103, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2017.07.003>
- Gaivão, M. M. F., & Stout, T. A. E. (2007). Maternal Recognition of Pregnancy in the Mare: a mini review. *Revista Lusófona Ciência e Medicina Veterinária*, (1), 5–9. Retrieved from <https://www.researchgate.net/publication/279661218>
- Galisteo, J., & Perez-Marin, C. C. (2010). Factors affecting gestation length and estrus cycle characteristics in Spanish donkey breeds reared in southern Spain. *Theriogenology*, 74(3), 443–450. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2010.02.027>
- Gastal, E. L., Santos, G. F., Henry, M., & Piedade, H. M. (1993). Embryonic and early foetal development in donkeys. *Equine Veterinary Journal*, 25(S15), 10–13. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1993.tb04815.x>
- Henry, M., Figueiredo, A. E., Palhares, M. S., & Coryn, M. (1987). Clinical and endocrine aspects of the oestrous cycle in donkeys (*Equus asinus*). *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, 35, 297–303.
- Meira, C., Ferreira, J. C. P., Papa, F. O., Tornero, M. T. T., & Bicudo, S. D. (1995). Study of the Estrous Cycle in Donkeys (*Equus asinus*) Using Ultrasonography and Plasma Progesterone Concentrations1. *Biology of Reproduction*, 52(monograph_series1), 403–410. https://doi.org/10.1093/biolreprod/52.monograph_series1.403

Miragaya, M. H., Neild, D. M., & Alonso, A. E. (2018). A Review of Reproductive Biology and Biotechnologies in Donkeys. *Journal of Equine Veterinary Science*, 65, 55–61. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2017.12.005>

Paulo, E., & Tischner, M. (1985). Activity of delta(5)3beta-hydroxysteroid dehydrogenase and steroid hormones content in early preimplantation horse embryos. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 23(1–2), 81–84.

Sharp, D. C., Thatcher, M.-J., Salute, M. E., & Fuchs, A.-R. (1997). Relationship between endometrial oxytocin receptors and oxytocin-induced prostaglandin F₂ release during the oestrous cycle and early pregnancy in pony mares. *Reproduction*, 109(1), 137–144. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.1090137>

Spencer, T. E., Burghardt, R. C., Johnson, G. A., & Bazer, F. W. (2004). Conceptus signals for establishment and maintenance of pregnancy. *Animal Reproduction Science*, 82–83, 537–550. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2004.04.014>

Starbuck, G. R., Stout, T. A. E., Lamming, G. E., Allen, W. R., & Flint, A. P. F. (1998). Endometrial oxytocin receptor and uterine prostaglandin secretion in mares during the oestrous cycle and early pregnancy. *Reproduction*, 113(2), 173–179. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.1130173>

Stout, T. A., & Allen, W. R. (2001). Role of prostaglandins in intrauterine migration of the equine conceptus. *Reproduction (Cambridge, England)*, 121(5), 771–775.

van Niekerk, C. H., & Gerneke, W. H. (1966). Persistence and parthenogenic cleavage of tubal ova in the mare. *The Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 33(1), 195–232.

Vandeplassche, G. M., Wesson, J. A., & Ginther, O. J. (1981). Behavioral, follicular and gonadotropin changes during the

estrous cycle in donkeys. *Theriogenology*, 16(2), 239–249. [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(81\)90106-0](https://doi.org/10.1016/0093-691X(81)90106-0)

Veronesi, M. C., Villani, M., Wilsher, S., Contri, A., & Carluccio, A. (2010). A comparative stereological study of the term placenta in the donkey, pony and Thoroughbred. *Theriogenology*, 74(4), 627–631. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2010.03.006>

Weber, J. A., Freeman, D. A., Vanderwall, D. K., & Woods, G. L. (1991). Prostaglandin E2 Secretion by Oviductal Transport-Stage Equine Embryos1. *Biology of Reproduction*, 45(4), 540–543. <https://doi.org/10.1095/biolreprod45.4.540>

KOLO-REKTAL KANSER VE EŞEK SÜTÜ

Doç. Dr. İhsan KISADERE³

Doç. Dr. Hakan TAVŐANLI⁴

1. GİRİŞ

Daha önce konu ile ilgili yapılan değerlendirmelerde, kolorektal kanser (CRC)'in, dünya genelinde üçüncü en yaygın kanser türü olduğu ve kanserle ilişkili ölümün dördüncü en yaygın nedeni olduğu ortaya konmuştur. Kolo-rektal kanser vakalarının çoğu Batı ülkelerinde tespit edilmekte olup, görölme sıklığı her geçen yıl artmaktadır. Kolo-rektal kansere yakalanma olasılığı yaklaşık %4-5 olarak tespit edilmiştir. Hastalığın gelişme riski yaş, kronik hastalık öyküsü ve yaşam tarzı gibi

³ Doçent Doktor, Balıkesir Üniversitesi Veteriner Faköltesi Fizyoloji Anabilim Dalı, ihsan.kisadere@balikesir.edu.tr, ORCID: 0000-0003-0732-0464

⁴ Doçent Doktor, Balıkesir Üniversitesi / Veteriner Faköltesi / Besin Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü Veteriner Halk Sağlığı Anabilim Dalı, tavsanli@balikesir.edu.tr, ORCID: 0000-0002-5124-3702

kişisel özellikler veya alışkanlıklarla ilişkilendirilmiştir. Bu bağlamda, bağırsak mikrobiyotasının önemli bir rolü olduğu ve disbiyoz durumlarının kronik bir inflamasyon mekanizması yoluyla kolon karsinogenezine etki edebildiği ortaya konmuştur. Bu çok fazla süreçten sorumlu bakteriler arasında *Fusobacterium* spp, *Bacteroides fragilis* ve enteropatojenik *Escherichia coli* sayılabilir. Kolo-rektal kanser genel olarak, onkogenleri, tümör baskılayıcı genleri ve DNA onarım mekanizmalarıyla ilgili genleri hedef alan mutasyonlar nedeniyle meydana gelmektedir. Mutasyonun kökenine bağlı olarak, kolo-rektal karsinomlar sporadik (%70), kalıtsal (%5) ve ailesel (%25) olarak sınıflandırılmaktadırlar. Bu duruma yol açan patojenik mekanizmalar, kromozomal instabilite (CIN), mikrosatelit instabilitesi (MSI) ve CpG ada metilasyon fenotipi (CIMP) olmak üzere üç tipe ayrılmaktadır. Kolo-rektal kanser olgularında birinci basamak tedavi seğimi, tümörle ilişkili özelliklere dayalı multimodal bir yaklaşımı izlemekte ve genellikle cerrahi rezeksiyonu takiben vasküler endotelyal büyüme faktörüne (VEGF) ve epidermal büyüme reseptörüne (EGFR) karşı monoklonal antikorlar veya proteinlerle kombine kemoterapiyi içerir. Geleneksel kemoterapinin yanı sıra, tedavi etkinliğini artırmak ve yan etkileri azaltmak için alternatif tedaviler (agarose tümör makroboncukları, anti-inflamatuvar ilaçlar, probiyotikler ve altın bazlı ilaçlar gibi) řu anda incelenmektedir (Mármol, Sánchez-de-Diego, Pradilla, Cerrada & Rodriguez, 2017; Chong, 2014; Zhong, Zhang, & Covasa, 2014).

Süt, dengeli su, protein, karbonhidrat, yağ, vitamin ve mineral içeriği nedeniyle birçok canlı için (zellikle yeni doğanlar) başlıca besin kaynağıdır (Li, Ma, Liu & Wang, 2022). Çok çeşitli hayvanlardan (inek, koyun, keçi, deve ve eşek) elde edilir ve dünyanın birçok yerinde insanlar tarafından yoğun bir şekilde tüketilir (Bertino & Papademas, 2022). Bunlardan biri de toplam/peynir altı suyu proteini ve laktoz içeriği bakımından

insan sütüne (HM) en yakın süt olarak bilinen eşek sütüdür. Antik Yunan'dan Mısır'a kadar birçok medeniyette sağlık ve güzellik iksiri olarak kullanılmıştır (Bertino vd., 2022). Düşük yağ ve kolesterol seviyeleri, buna karşın yüksek çoklu doymamış yağ asidi (PUFA) ve lizozim içeriği, diğer memeli süt tiplerine kıyasla Eşek sütü'nün en önemli özelliklerinden bazılarıdır (Martini, Altomonte, Licitra & Salari, 2018). Yukarıda belirtilen özelliklerin inek sütü alerjisi olan çocuklar, obezite veya diyabet hastaları gibi bazı özel koşullarda tüketilmesi nedeniyle Eşek sütü'ne avantaj sağladığı ortaya konmuştur (Trinchese vd., 2018). Eşek sütü bu özellikleri ve besin içeriği açısından fonksiyonel bir gıda olarak nitelendirilmektedir (Vincenzetti vd., 2021). Eşek sütünün diğer faydaları arasında en sık bildirilen, in vitro hayvan modellerinde ve yaşlı insanlar üzerinde yapılan birçok klinik çalışmada gözlemlenen bağışıklık tepkilerini artırma yeteneğidir (Vita vd., 2007; Monti vd., 2012). Sıçanlar üzerinde yapılan diğer çalışmalar, eşek sütünün antioksidan ve detoksifiye edici enzim aktivitelerini artırdığını gösterirken, eşek sütünden elde edilen lizozim'in hücre hatlarında tümör çoğalmasını doğrudan baskıladığı da gözlemlenmiştir (Mao vd., 2009). Ek olarak, hayvan modellerinde hipo-lipidemik etkiler, vücut protein içeriğinin vücut yağına göre artışı, enerji metabolizmasında iyileşme ve kilo kontrolü gibi etkileri de gözlemlenmiştir (Amati vd., 2010; Lionetti vd., 2012).

2. KOLO-REKTAL KANSER VE HEMATOLOJİK PARAMETRELER

Kolo-rektal kanser tanısında klinik ve laboratuvar parametrelerinin tanısal belirleyicilik değerlerini tespit etmeye çalışan araştırmacılar, 100 kolorektal ve 100 mide kanseri hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, kontrol grubu (50 fonksiyonel dispepsi veya irritabl barsak sendrom tanılı hasta) ile diğer kanser

grupları arasında hematolojik değerler bakımından istatistiksel bir fark bulamamışlardır ($p > 0,05$). Yapılan bu çalışmada, kolo-rektal kansere sahip hastalarda bazı kan değerleri; hemoglobin (HGB): 11.1 ± 2.3 gr/dl, hematokrit (HCT) değer: $\%33.5 \pm 6.1$, ortalama alyuvar hacmi (MCV): 77.6 ± 9.0 fL, ortalama alyuvar hemoglobini (MCH): 25.8 ± 4.0 pg, ortalama alyuvar hemoglobin konsantrasyonu (MCHC): 30.8 ± 3.2 g/dl ve sedimantasyon (mm/saat) değerleri: 45.5 ± 23.8 olarak tespit edilmiştir (Kiyici vd., 2006). Yine, Qiu ve ark (2010)'nın tedavi öncesi hematolojik profil ile kolon kanserine bağlı olarak meydana gelen ölüm oranlarının ilişkisini araştırdıkları bir çalışmada, kolon kanseri hastalarındaki lökositosis, anemi ve trombositosis oranlarının iyi huylu tümör hastalıklarına oranla çok yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca yapılan araştırmada, ilerlemiş tümör olgularında lökositosis, anemi, trombositosis ve düşük histolojik kalite ile düşük hayatta kalma şansı arasında önemli bir ilişki bulunmuştur (Qiu, Yuan, & Luo, 2010). Demir (Fe) eksikliği anemisi ile kolo-rektal kanser teşhisindeki gecikme ve hastalığın tedavisi üzerindeki ilişkiler değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmada, demir eksikliği anemisinin yaşlılarda hastalık öncesi tespitinin ve değerlendirilmesinin hastalığın prognozu açısından önemli olduğu sonucuna varılmıştır (Acher, Al-Mishlab, Rahman, & Bates, 2003). Ceze ve ark (2011)'nın yapmış olduğu bir başka çalışmada, 260 kolo-rektal kanser teşhisli hasta deney gruplarında yer almış ve bunların 10'u yüksek derecede olmak üzere 49'unda lenfopeni tespit edilmiştir. Kemoterapi sonrasında yapılan değerlendirmelerde daha önce lenfopeni belirlenen hastaların iyileşme oranı ve hayatta kalma şansı diğerlerine oranla daha az olarak belirlenmiştir (Ceze vd., 2011). Coca ve ark (1997)'nin yapmış olduğu diğer bir çalışmada, doğal katil hücrelerin (NK) kolo-rektal kanser hastalığının prognozundaki önemi araştırılmış ve kolektomi yapılmış hastalarda TNM (hastalığın derecesi) durumu, NK infiltrasyon oranı ve lenfosit infiltrasyonundaki artış değerlendirildiğinde, TNM-3

seviyesindeki hastalarda intra-tümöral NK hücre infiltrasyonundaki artış ile hayatta kalma gücündeki artış paralel seyretmiştir. Nötrofiller yangı oluşumunda ve yanıtında çok önemli bir yere sahiptir. Nötrofil/lenfosit oranı birçok hastalığın teşhisinde ve prognozunda önem arz etmektedir. Ayrıca, nötrofil/lenfosit oranı gastrointestinal ve ovaryum kanseri gibi durumlarda da basit-ucuz ve belirleyici bir indikatör olarak yer almıştır. Benzer şekilde trombosit/lenfosit oranı da pankreas kanserinin prognostik olarak değerlendirilmesinde potansiyel olarak önemli bulunmuştur (Coca vd., 1997). Kwon ve ark (2012)'ı tarafından kolo-rektal kanser teşhisli hastalarda nötrofil/lenfosit ve trombosit/lenfosit oranlarının hastalığın prognozundaki önemini karşılaştırmak ve biyomarker olarak kullanılabilirliğini belirlemek için yapılan bir çalışmada, ortalama nötrofil: $4.99 \times 10^6/\text{Ml}$ (3.10–6.89), lenfosit: $1.88 \times 10^6/\text{mL}$ (0.73–3.03) ve trombosit sayıları: $394 \times 10^6/\text{mL}$ (189–544) olarak tespit edilmiştir. Çalışmanın sonucunda bu iki belirtecin de prognostik amaçlı olarak kullanılabileceği ve ayrıca trombosit/lenfosit oranının hayatta kalma oranını belirlemede tek başına biyomarker olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (Kwon vd., 2012). Fortes ve ark (2009)'ı tarafından *Agaricus sylvaticus*'un kolo-rektal kanser teşhisli hastaların diyetine ilavesinin, hastanın hematolojik, immunolojik ve glisemik durumunda nasıl bir değişim meydana getirdiğini tespit etmek için yapılan bir çalışmada, 6 aylık uygulamaya bağlı olarak HGB, HCT, eritrosit (RBC), MCH, MCHC MCV ve nötrofil düzeylerinde önemli derecede artış tespit edilmiştir. Trombosit (PLT) sayısında ise önemli derecede bir azalma gözlemlenmiş fakat normal referans aralığında tespit edilmiştir (Fortes, Novaes, Recova, & Melo, 2009). Karagöz ve ark (2010)'nın 221 kolo-rektal kanser teşhisli hasta ile 110 sağlıklı insanda PLT insidensini karşılaştırmak için ortaya koydukları bir çalışmada, PLT sayıları ortalama olarak kanser hastaları için: $325.000/\text{mm}^3 \pm 265.000/\text{mm}^3$, sağlıklı insanlar için ise $267.000/\text{mm}^3 \pm$

67.000/mm³ olarak tespit edilmiştir. Bununla beraber, ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit dağılım genişliği (PDW) oranları yakın olarak belirlenirken, prokalsitonin (Pct) değerleri kolon kanseri hastalarda yüksek olarak tespit edilmiştir. Yine, Jiang ve ark (2016)'ı tarafından, 820 ileri evre lokal kolo-rektal kanserli hastada pre-operatif kombine HGB, albümin (ALB), lenfosit, PLT düzeyleri ve HALP modeli [(HALP; hemoglobin (g/L) × albumin (g/L) × lenfosit (/L) / trombosit (/L)] ile hayatta kalma oranı ilişkilendirilmiş ve bu iki verinin klinik prognostik faktör olarak kanser olgularında kullanılabileceği tespit edilmiştir (Karagöz vd., 2010). Kozak ve ark (2015)'nın kolo-rektal kanser teşhisli hastalarda cerrahi operasyon öncesi hematolojik değerlerin operasyon sonrası hayatta kalma ve iyileşme insidensine olan etkisini ortaya koymak için yaptıkları bir çalışmada; lenfopeni, trombositosis, düşmüş lenfosit/monosit ve yükselmiş nötrofil/lenfosit oranları ile düşük hayatta kalma oranı arasında korrelasyonlar tespit etmişlerdir (Kozak vd., 2017).

3. KOLO-REKTAL KANSER VE SİTOKİNLER

Ueda ve ark (1994)'nın kolo-rektal kanser teşhisli 24 hastada, bazı serum sitokin [(interleukin-1-beta (IL-1beta), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), tümör nekroz faktör alfa (TNF-α) ve granulosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF)] seviyeleri ile hematojenik metastaz arasındaki ilişkiyi araştırdıkları bir çalışmada, serum IL-6 ile IL-8 seviyeleri karaciğer ve akciğer metastazlı hastalarda önemli derecede yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar kolon kanseri teşhisli hastalarda metastazik prognoz belirlenmesinde serum sitokin seviyelerinin önemini bir daha ortaya koymuştur (Ueda, Shimada, & Urakawa, 1994). Cao ve ark (1998)'ı tarafından yapılan bir çalışmada, kolo-rektal kanser tedavisinde kullanılan 5-fluorouracil ve lökovorinin yanısıra, IL-15 ve IL-2 çeşitli doz

(25,100 ve 400 fig/kg) ve sürelerde ratlara uygulanmış, sonuç olarak IL-15 uygulaması kolo-rektal kanser oluşturulmuş ratlarda bu iki etken maddenin terapötik insidensini artırırken, IL-2 herhangi bir değişime sebep olmamıştır (Cao, Troutt, & Rustum, 1998). Umesalma ve ark (2010)'nın 1,2 dimetilhidrazin ile kolo-rektal kanser oluşturdukları ratlarda polifenol ellajik asidin (PEA) yangı mediyatörleri olan nükleer faktör kappa (NF-Kb), indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS), siklooksijenaz-2 (COX-2), TNF- α ve IL-6 düzeyleri üzerine etkilerini araştırmak için yaptıkları bir çalışmada, yapılan immunohistokimyasal, immunoblot ve immunoflorasan analizler PEA'nın yangı giderici özelliğini ortaya koymuştur. Bu özelliğini, NF-kB nin inhibisyonuna bağlı olarak iNOS, COX-2, TNF- α ve IL-6 düzeylerinde azalma meydana getirerek gerçekleştirdiği düşünülmektedir (Umesalma & Sudhandiran, 2010). Yapılan birçok araştırmada, IL-1, IL-6, TNF- α ve transforming growth factor beta (TGF- β) gibi bazı sitokinlerin kanser olgularında biyo-indikatör olarak kullanılabileceği tespit edilmiştir. Bunlardan en yaygın olarak araştırılan sitokinlerden biri olan IL-6 birçok inflamatuvar ve malignant hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Araştırma sonuçlarında IL-6 sitokin seviyelerinin malignite oluşmadan indikatör olarak kullanılabileceği belirlenmiştir (Chung & Chang, 2003). Fakat yapılan diğer çalışmalarda, sadece IL-6 seviyesinin hastalığın teşhis ve prognozunda yeterli olmayacağı da vurgulanmıştır. Kolo-rektal kanser, IL-6 sitokin seviyeleri, karaciğer metastazı ve hastalığın ilerlemiş formu arasında önemli ilişkiler bulunmasına rağmen, IL-6 seviyesinin tek başına belirleyici olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır (Chung & Chang, 2003). Rich ve ark (2005)'ı tarafından, metastazik kolo-rektal kanser hastalarında yükselmiş serum sitokin seviyeleri ile davranış ve serum kortizol seviyeleri normal ve 24 saatlik dinlenme periyodlarına sahip olan hastalarla karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde TGF- α , TNF- α ve IL-6 seviyelerinin tedavi öncesinde çok yüksek olduğu tespit

edilmiştir. Ayrıca IL-6 seviyelerinin yüksekliği tedavi sonrası sonuçlar bakımından da hayatta kalma oranı bakımından önemli bulunmuştur (Rich vd., 2005). Kolo-rektal kanserli, kanser olma riski fazla olan ve sağlıklı insanların dolaşımdaki sitokin profilinin ortaya konulması ve karşılaştırılması için yapılan diğer bir çalışmada, fibroblast büyüme faktörü- II (FGF2), GM-CSF, IL-1 beta, IL-6, makrofaj yangı proteini-I alfa (MIP-1 α), Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF-BB), TNF- α , vasküler endotelial büyüme faktörü A (VEGF-A) seviyelerinin kolo-rektal kanserli hastalarda kontrol grubuna oranla yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, FGF2, IL-1 β ve MIP-1 α seviyeleri de yüksek kanser riski taşıyan insanlarda kontrol grubuna oranla daha yüksek tespit edilmiştir (Krzystek-Korpacka, Diakowska, Kapturkiewicz, Bebenek & Gamian, 2013). Konu ile ilgili yapılan diğer önemli bir çalışmada, kolo-rektal kanser teşhisli hastalarda sitokin seviyeleri, patolojik tablo ve nötrofil/lenfosit oranları değerlendirilmiştir. Bu amaçla IL-4, -6, -8, -10, -12, TNF- α , GM-CSF, interferon-gamma (IFN- γ) ve VEGF seviyeleri serum, normal mukoza ve tumor dokusunda ölçülmüştür. Çalışmanın sonunda IL-8, GM-CSF ve VEGF seviyeleri tümör dokusunda daha yüksek tespit edilirken, IL-6 seviyeleri serum örneklerinde daha yüksek olarak belirlenmiştir (Kim vd., 2014).

Kolo-rektal kanserin erken tanısı için serum sitokin seviyelerinden faydalanılabileceği hipotezi ile 69 sağlıklı, 93 kolo-rektal adenomlu ve 149 kolo-rektal kanserli hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, serum IFN- γ , IL-10, IL-6, IL-8, TNF- α , MMP-2, MMP-7 ve MMP-9 seviyeleri belirlenmiş ve serum IL-8, TNF- α ve MMP-7 seviyelerinin bu hastalıkların ayırıcı tanısında indikatör olarak kullanılabileceği rapor edilmiştir (Pengjun vd., 2013). Milasiene ve ark (2007)'nin kolo-rektal kanser teşhisli hastalarda serum TGF- β ve TNF- α sitokin seviyelerinin kan transfüzyonuna bağlı olarak nasıl değiştiğini

saptamak için yaptıkları bir çalışmada, operasyon öncesi TGF- β ; 10.1 ± 1.3 ng/ml, TNF- α ; 20.9 ± 1.7 pg/ml olan değerlerin, RBC transfüzyonuna bağlı olarak; TGF- β 15.9 ± 1.7 ng/ml; TNF- α 27.0 ± 2.1 pg/ml 'ye kadar arttığı belirlenmiştir (Milasiene, Stratilatovas, Characiejus, Kazbariene & Norkiene, 2007). Klampfer (2011) tarafından yapılan bir çalışmada, yangı, sitokinler ve kolon kanseri oluşumu ilişkilendirilmiş, TNF- α , IL-6 ve IL-1 β ya da transkripsiyon faktörlerinin (NF- κ B ve STATs'i de içeren) kanser hücrelerinin tespit ve hedef haline gelmesindeki önemi vurgulanmıştır. TNF- α antagonisti kullanımının solid kanserlerin 1. ve 2. evrelerinde hastalarda tolerans oluşturduğu, ayrıca IL-1 β antagonisti ilaç kullanımının da aşırı IL-1 β üretimini kapsayan yangısal hastalıklarda iyileşme meydana getirdiğini gözlemlenmiştir (Klampfer, 2011).

4. KOLO-REKTAL KANSER VE ANTİOKSİDAN SİSTEM

Skrzydewska ve ark (2001)'ı tarafından kolo-rektal kanserli hastalarda hastalığın progresyonuna bağlı olarak antioksidan sistemin nasıl etkilendiğinin araştırıldığı bir çalışmada, 55 kolo-rektal kanserli hastada doku superoksid dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon redüktaz (GSSG-R) seviyeleri ile glutatyon (GSH), vitamin C ve E düzeyleri hastalığın prognozu ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca lipid peroksidasyon (Lp) ürünleri olan malondialdehit (MDA) ve 4-hidroksinonenal (4-HNE) seviyeleri de kanser dokusunda belirlenmiştir. Çalışmanın sonunda, doku örneklerinde MDA, GSH-Px ve GSSG-R seviyeleri önemli derecede artarken, CAT enzim aktivitesinin önemli derecede azaldığı tespit edilmiştir. Yine hastalığın prognozuna bağlı olarak GSH, vitamin C ve E düzeylerinde azalma gözlemlenirken, MDA

ve 4-HNE seviyeleri yükselmiştir (Skrzydłewska, Stankiewicz, Sulkowska, Sulkowski & Kasacka, 2001).

Yine, Skrzydłewska ve ark (2005)'ı, kolo-rektal kanser teşhisli hastalarda Lp ve antioksidan kapasiteyi belirlemek için yaptıkları çalışmada; lipid peroksidasyon ürünlerinin ve antioksidan enzim aktivitelerinin kanserin ilerleyişine bağlı olarak arttığı belirlenmiştir. MDA, 4-HNE, SOD, GSH-Px ve GSSG-R enzim seviyelerinin kontrol grubuna oranla kanserli hastalarda önemli derecede arttığı tespit edilmiştir (Skrzydłewska vd., 2005). Ozdemirler ve ark (1998)'nın normal ve kolo-rektal kanser teşhisli hastalardaki Lp ve GSH seviyeleri ile GSH-Px, GSH S-transferaz (GSH-ST), SOD, c-glutamil sistein sintetaz ve c-glutamil transpeptidaz aktivitelerini karşılaştırdıkları bir çalışmada, Lp ve GSH seviyeleri ile GSH-Px, SOD, c-glutamil sistein sintetaz düzeylerinin yükseldiğini tespit ederken, GSH-ST ve c-glutamil transpeptidaz aktivitelerinin kontrol ve kanser teşhisli dokuda değişmediğini belirlemişlerdir (Ozdemirler vd., 1998). Chang ve ark (2008)'nın kolo-rektal kanser ve oksidatif stres arasındaki ilişkinin ortaya konması amacıyla yaptıkları bir diğer çalışmada, serum protein karbonil ve artmış oksidasyon protein ürünlerinin kanser teşhisli hastalarda kontrol grubuna oranla önemli derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir ($P < 0.01$). Ayrıca, serum 8-Okso-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) düzeyinin de kontrol grubuna oranla yüksek olduğu belirlenmiştir. Bununla beraber, serum MDA ve konjuge dienler kanser grubunda daha düşük seviyede bulunmuştur. Antioksidan enzim aktiviteleri (SOD, GSH-Px ve CAT) de kanser grubunda önemli derecede azalmıştır. Serum vitamin C ve E seviyeleri de kanser grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında önemli derecede azalmıştır (Chang, Wang, Zhao & Pan, 2008). Upadhyay ve ark (2004)'nın kolo-rektal kanser teşhisli hastalarda tedavi (kemoterapi ve radyoterapi, 4 hafta) öncesi ve sonrası oksidan ve antioksidan seviyelerini karşılaştırdıkları bir çalışmada, RBC, GSH ve MDA

seviyelerinin tedaviye bağlı olarak önemli derecede azaldığını, bu rağmen GSH-ST düzeyinin ise kolo-rektal kanserli hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında değişmediğini belirlemişlerdir. Bu parametreler açısından tedavi sonrasında gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır ($p > 0,05$) (Upadhyaya vd., 2004).

5. EŞEK SÜTÜNÜN HEMATOLOJİK PARAMETRELER, ANTİOKSİDAN SİSTEM VE SİTOKİNLER ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Kısadere ve ark (2022)'nın yaptığı bir çalışmada, eşek sütü örneklerine uygulanan farklı muhafaza yöntemlerinin ratlardaki bazı hematolojik [lökositler (WBC), HGB, HCT, PLT, RBC, ortalama korpüsküler hemoglobin (MCH), ortalama alyuvar hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), ortalama alyuvar hacmi (MCV) ve diferansiyel WBC (lenfosit, monosit, nötrofil) sayıları] ve biyokimyasal [(serum kreatin (CREAT), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalın fosfat (ALP), trigliseritler (TG), toplam serum proteini (TP), albümin (ALB), globulin (GLOB), üre (UREA), kan üre azotu (BUN), kolesterol (CHOL), glikoz (Sıçanlarda GLU), kalsiyum (Ca), fosfor (P), sodyum (Na), klor (Cl), potasyum (K) ve ozmolarite (OSM)] parametreleri nasıl etkilediğini araştırmışlardır. Çalışma sonunda, eşek sütü örneklerine uygulanan farklı muhafaza yöntemlerinin sıçanlarda bazı hematolojik ve biyokimyasal özellikler üzerinde potansiyel etkileri olduğu görülmüştür (Kısadere, Tavşanlı & Aydın, 2022). Trinchese ve ark (2018)'ı tarafından insan, inek ve eşek sütünün yangı [(IL-1a, IL-10, TNF- α , monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), adiponektin ve leptin)], glikoz, lipid metabolizması, mitokondrial özellikler ve iskelet kaslarının dinamiği üzerine olan etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, ratlara 4 hafta boyunca insan (22 mL/gün), inek (21 mL/gün) ve eşek sütü (48 mL/gün) uygulamaları yapılmıştır. Çalışmanın sonunda, inek

sütü uygulamasının diğer gruplara oranla vücut ağırlığı kazanımında daha etkili olduğu, insan ve eşek sütünün kontrol ve inek sütüyle karşılaştırıldığında yangıyı azalttığı (serum ve doku TNF- α ve IL-1 önemli derecede azaldı), glikoz ve insülin direncini dengelediği ve iskelet kaslarında lipid birikimini azalttığı tespit edilmiştir (Trinchese vd., 2018). Yine, Lionetti ve ark (2012)'nın özel diyet uygulamasına eşek sütü ilavesinin ratlardaki etkilerini tespit etmek için yaptıkları bir çalışmada, ratlara dört hafta boyunca oral olarak uygulama yapılmış ve bu değerler inek sütü uygulamaları ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonunda, eşek sütünün hipolipidemik, mitokondrial aktivitenin (karnitin palmitoyl transferaz ve ayrıştırma proteini- 2) artırılması, TNF- α ve Lp seviyelerinin azaltılması, antioksidan (Toplam tiol) ve detoksifiye enzim (GSH-ST) aktivitelerinde ise artma ile kendini göstermiştir (Lionetti vd., 2012). Li ve ark (2017)'ı eşek sütünün besinsel içeriğini ve antioksidan etkisini araştırmışlar, eşek sütünün insan sütü ile yakın besinsel içeriğe sahip (özellikle laktoz), yağ oranının insan ve inek sütünden daha az, toz haline getirilen ya da çiğ olarak tüketilen eşek sütünün esansiyel aminoasit, yağ asidi ve taurin bakımından zengin, düşük yağ - kolesterole sahip ve önemli bir antioksidan (süperoksid radikallerini, hidroksil radikallerini ve DPPH radikallerini azaltma özelliği ile total antioksidan kapasitesi) özelliğe sahip olduğunu tespit etmişlerdir (Li, Liu & Guo, 2017). Bununla beraber, Trinchese ve ark (2015)'ı erkek Wistar ratlarında insan, eşek, ve inek sütünü enerji metabolizması, yangısal tepkime ve gut mikrobiotası yönünden karşılaştırmış, insan ve eşek sütü uygulanan gruplarda diğer gruplara oranla mitokondrial aktivitede artma, mitokondrial enerji veriminde ve yangısal sinyallerde (TNF- α , IL-1 ve lipopolisakkarit) azalma, antioksidan seviyelerinde (Toplam tiol) ve detoksifiye edici enzim (GSH-ST, NADH quinon oksiredüktaz) aktivitelerinde artma gözlemlenmişlerdir (Trinchese vd., 2015). Vannucci ve ark (2008)'nın kolo-rektal kanserli ratlarda farklı bağırsak içeriğinin

(Mikroptan arındırılmış ve normal) immun sistem üzerindeki etkilerini araştırdıkları bir çalışmanın sonucunda, aynı şekilde kolon kanseri oluşumu için indüklenmiş rat gruplarından mikroptan arındırılmış olanlarda daha az ve küçük çapta kanser oluşumu gözlemlenmiş, ayrıca perifer kandaki doğal katil (NK), doğal katil T (NK-T), sitotoksik T lenfosit (CTL), B lenfosit hücre ve sitotoksitesisi normal floraya sahip olanlara oranla önemli derecede yüksek bulunmuştur (Vannucci vd., 2008). Mao ve ark (2009)'nın eşek sütü içerisindeki aktif komponentlerin, insan akciğer kanseri hücreleri olan A549 üzerindeki anti-proliferatif ve anti-tümöral etkilerini tespit etmek için yaptıkları bir çalışmada, fraksiyon 4 olarak kabul edilen ve molekül ağırlığı 10 k daltonun üzerinde olan kompanentlerin tümör hücrelerinin baskılanmasında çok etkili oldukları tespit edilmiştir. Ayrıca IL-2, IFN- γ , IL-6, TNF- α , IL-1 β seviyelerini de önemli derecede yükseltmiştir. Yapılan çalışmada in-vitro şartlarda eşek sütünün direk tümör hücresinin proliferasyonunu baskılamasının yanında, lenfosit ve makrofaj aktivasyonunu artırarak tümör hücresinin yok edilmesinde indirek bir özellik kattığı da düşünülmektedir (Mao vd., 2009).

Tafaro ve ark (2007)'ı tarafından eşek sütünün aterosiklozun önlenmesindeki önemini ve immünolojik özelliklerinin belirlenmesi amacıyla in vitro olarak hücre kültüründe yaptıkları bir başka çalışmada, laktasyonun farklı dönemlerinden elde edilen eşek sütü ve kolostrumun yapısal özellikleri belirlenmiş ve eşek sütünün IL-12, IL-1 β ve IL-10 ve TNF- α salınımını artırdığı fakat kolostrumun böyle bir özellik taşımadığı belirlenmiştir (Tafaro vd., 2007). Amati ve ark (2010)'nın eşek ve keçi sütünün immünolojik olarak insanlardaki etkilerini tespit etmek için yaptıkları diğer önemli bir çalışmada, 14 yaşlı deneğe (72-97 yaş) sütler 200 mL/gün dozunda bir ay boyunca tatbik edilmiş ve sonuç olarak, IL-12 salınımı tespit edilememiş fakat IL-10, IL-1 β ve TNF- α çok az miktarlarda

belirlenmiştir. Ayrıca, IL-8 seviyesi eşek sütü uygulamasına bağlı olarak artarken, bazı sitokin (IL-6-8-10-12, TNF- α) seviyeleri keçi sütü uygulamasına bağlı olarak önemli derecede azalmıştır (Amati vd., 2010). Yine, Simos ve ark (2011)'ı inek, keçi ve eşek sütlerini antioksidan ve pıhtılaşma önleyici özellikleri bakımından karşılaştırmış, sonuç olarak in vitro çalışmalarda (0.6 L / gün dozunda, 40 gün) en yüksek antioksidan kapasiteyi keçi (Prisca breed) sütünde tespit etmiştir. İn- vitro çalışmalarda, eşek sütünde antioksidan kapasite ve pıhtılaşması önleyici özellik diğer türlere oranla daha az tespit edilmiştir (Simos vd., 2011).

6. SONUÇ

Sonuç olarak, kolo-rektal kanser olgularında hastalığın prognozuna bağlı olarak değişen hematolojik parametreler, antioksidan aktivite ve sitokin seviyeleri değerlendirildiğinde, eşek sütünün yukarıda bahsedilen temel özellikleri (Antioksidan, immunmodülatör vb. gibi) göz önüne alınarak, bahsi geçen hastalık açısından ileride yapılacak bilimsel çalışmalara konu olabileceği düşünülmektedir. Hastalığı önleme ya da yatıştırma amacıyla kullanılan probiyotik uygulamalarına alternatif bir koruma yöntemi olabilir.

KAYNAKÇA

Acher, P. L., Al-Mishlab, T., Rahman, M., & Bates, T. (2003). Iron-deficiency anaemia and delay in the diagnosis of colorectal cancer. *Colorectal Disease*, 5(2), 145–148. <https://doi.org/10.1046/j.1463-1318.2003.00415.x>

Amati, L., Marzulli, G., Martulli, M., Tafaro, A., Jirillo, F. & Pugliese, V. (2010). Donkey and goat milk intake and modulation of the human aged immune response. *Curr Pharm Des*, 16, pp. 864-869

Bertino, E., Agosti, M., Peila, C., Corridori, M., Pintus, R., & Fanos, V. (2022). The Donkey Milk in Infant Nutrition. *Nutrients*, 14. <https://doi.org/10.3390/nu14030403>

Bintsis, T., & Papademas, P. (2022). The Evolution of Fermented Milks, from Artisanal to Industrial Products: A Critical Review. *Fermentation*, 8. <https://doi.org/10.3390/fermentation8120679>

Cao, S., Troutt, A. B., & Rustum, Y. M. (1998). Interleukin 15 protects against toxicity and potentiates antitumor activity of fluorouracil alone and in combination with leucovorin in rats bearing colorectal cancer. *Cancer Research*, 58(8), 1695–1699.

C    , N., Thibault, G., Goujon, G., Viguier, J., Watier, H., Dorval, E., & Lecomte, T. (2011). Pre-treatment lymphopenia as a prognostic biomarker in colorectal cancer patients receiving chemotherapy. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 68(5), 1305–1313. <https://doi.org/10.1007/s00280-011-1610-3>

Chang, D., Wang, F., Zhao, Y. S., & Pan, H. Z. (2008). Evaluation of oxidative stress in colorectal cancer patients. *Biomed Environ Sci*, 21(4), 286–289. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18837290

Chong, E.S.L. (2014). A potential role of probiotics in colorectal cancer prevention: Review of possible mechanisms of action. *World J. Microbiol, Biotechnol*, 30, 351–374.

Chung, Y., & Chang, Y. (2003). Serum Interleukin-6 Levels Reflect the Disease Status of Colorectal Cancer, (25), 222–226. <https://doi.org/10.1002/jso.10269>

Coca, S., Perez-piqueras, J., Martinez, D., Colmenarejo, A., Saez, M. A., Vallejo, C., ... Moreno, M. (1997). The Prognostic Significance of Intratumoral Natural Killer Cells in Patients with Colorectal Carcinoma, 2320–2328.

Fortes, R. C., Novaes, M. R. C. G., Recôva, V. L., & Melo, A. L. (2009). Immunological, Hematological, and Glycemia Effects of Dietary Supplementation with *Agaricus sylvaticus* on Patients' Colorectal Cancer. *Experimental Biology and Medicine*, 234(1), 53–62. <https://doi.org/10.3181/0806-RM-193>

Jiang, H., Li, H., Li, A., Tang, E., Xu, D., Chen, Y., ... X., D. (2016). Preoperative combined hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet levels predict survival in patients with locally advanced colorectal cancer. *Oncotarget*, 7(44), 72076–72083. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.12271>

Jirillo, E., D'Alessandro, A. G., Amati, L., Tafaro, A., Jirillo, F., & Pugliese, V. (2010). Modulation of the human aged immune response by donkey milk intake. 61st Annual Meeting of the EAAP, 45.

Karagöz, B., Sücüllü, İ., Sayan, Ö., Bilgi, O., Tuncel, T., Filiz, A., ... Kandemir, E. (2010). Platelet indices in patients with colorectal cancer. *Open Medicine*, 5(3), 365–368. <https://doi.org/10.2478/s11536-009-0077-7>

Kısadere, İ., Tavşanlı, H., & Aydın, M. F. (2022). The Effects of Different Preservation Methods Applied Donkey Milk Samples on Some Hematological and Biochemical Parameters in Wistar Rats. *Izmir Democracy University Health Sciences Journal*, 5(2), 557–568. <https://doi.org/10.52538/iduhs.1170340>

Kim, Y. W. A. N., Kim, S., Kim, C. S. U., Kim, I. K. Y., Cho, M. E. E. Y. O. N., & Kim, N. A. M. K. Y. U. (2014). Association of Serum and Intratumoral Cytokine Profiles with Tumor Stage and Neutrophil Lymphocyte Ratio in Colorectal Cancer, 3488(October 2012).

Kiyici, M., Çekİç, C., Ercan, İ., Gülten, M., Gürel, S., Nak, S. G., & Dolar, E. (2006). Mide ve kolorektal kanser tanısında klinik ve laboratuvar parametrelerinin tanısai belirleyicilik değeri Predictive values of clinical and laboratory parameters in diagnosis of gastric and, 5(2), 105–109.

Klampfer, L. (2011). Cytokines, Inflammation and Colon Cancer. *Current Cancer Drug Targets*, 11(4), 451–464. <https://doi.org/10.2174/156800911795538066>

Kozak, M. M., von Eyben, R., Pai, J. S., Anderson, E. M., Welton, M. L., Shelton, A. A., ... Chang, D. T. (2017). The Prognostic Significance of Pretreatment Hematologic Parameters in Patients Undergoing Resection for Colorectal Cancer. *American Journal of Clinical Oncology*, 40(4), 405–412. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000183>

Krzystek-Korpacka, M., Diakowska, D., Kapturkiewicz, B., Bebenek, M., & Gamian, A. (2013). Profiles of circulating inflammatory cytokines in colorectal cancer (CRC), high cancer

risk conditions, and health are distinct. Possible implications for CRC screening and surveillance. *Cancer Letters*, 337(1), 107–114. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.05.033>

Kwon, H. C., Kim, S. H., Oh, S. Y., Lee, S., Lee, J. H., Choi, H. J., ... Lee, J. H. (2012). Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers*, 17(3), 216–222. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2012.656705>

Li, L., Liu, X., & Guo, H. (2017). The nutritional ingredients and antioxidant activity of donkey milk and donkey milk powder. *Food Science and Biotechnology*, 27(2), 393–400. <https://doi.org/10.1007/s10068-017-0264-2>

Li, Y., Ma, Q., Liu, G., & Wang, C. (2022). Effects of donkey milk on oxidative stress and inflammatory response. *Journal of Food Biochemistry*, 46(4), 1–15. <https://doi.org/10.1111/jfbc.13935>

Lionetti, L., Cavaliere, G., Bergamo, P., Trinchese, G., De Filippo, C., Gifuni, G., ... Mollica, M. P. (2012). Diet supplementation with donkey milk upregulates liver mitochondrial uncoupling, reduces energy efficiency and improves antioxidant and antiinflammatory defences in rats. *Molecular Nutrition and Food Research*, 56(10), 1596–1600. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201200160>

Mármol, I., Sánchez-de-Diego, C., Pradilla D. A., Cerrada, E., & Rodriguez Yoldi, M. J. (2017). Colorectal carcinoma: a general overview and future perspectives in colorectal cancer. *International journal of molecular sciences*, 18(1), 197.

Mao, X., Gu, J., Sun, Y., Xu, S., Zhang, X., Yang, H., & Ren, F. (2009). Anti-proliferative and anti-tumour effect of active components in donkey milk on A549 human lung cancer cells.

International Dairy Journal, 19(11), 703–708.
<https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2009.05.007>

Martini, M., Altomonte, I., Licitra, R., & Salari, F. (2018). Nutritional and Nutraceutical Quality of Donkey Milk. *Journal of Equine Veterinary Science*, 65, 33–37.
<https://doi.org/10.1016/j.jevs.2017.10.020>

Milasiene, V., Stratilatovas, E., Characiejus, D., Kazbariene, B., & Norkiene, V. (2007). TGF-beta1 and TNF-alpha after red blood cell transfusion in colorectal cancer patients. *Exp Oncol*, 29(1), 67–70. <https://doi.org/30/601> [pii]

Monti, G., Viola, S., Baro, C., Cresi, F., Tovo, P.A., & Moro, G. (2012). Tolerability of donkey's milk in 92 highly-problematic cow's milk allergic children. *J Biol Regul Homeost Agents*, 26, pp. 75-82.

Özdemirler, G., Pabuçcuoğlu, H., Bulut, T., Buğra, D., Uysal, M., & Toker, G. (1998). Increased lipoperoxide levels and antioxidant system in colorectal cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 124(10), 555–559.
<https://doi.org/10.1007/s004320050214>

Pengjun, Z., Xinyu, W., Feng, G., Xinxin, D., Yulan, L., Juan, L., ... Yaping, T. (2013). Multiplexed cytokine profiling of serum for detection of colorectal cancer. *Future Oncology*, 9(7), 1017–1027. <https://doi.org/10.2217/fon.13.71>

Qiu, M., Yuan, Z., & Luo, H. (2010). Impact of pretreatment hematologic profile on survival of colorectal cancer patients, 255–260. <https://doi.org/10.1007/s13277-010-0024-x>

Rich, T., Innominato, P. F., Boerner, J., Rich, T., Innominato, P. F., Boerner, J., ... Le, F. (2005). Elevated Serum Cytokines Correlated with Altered Behavior , Serum Cortisol Rhythm , and Dampened 24-Hour Rest-Activity Patterns in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Elevated Serum Cytokines

Correlated with Altered Behavior , Serum Cortisol Rhythm, 11, 1757–1764.

Simos, Y., Metsios, A., Verginadis, I., D'Alessandro, A. G., Loiudice, P., Jirillo, E., ... Karkabounas, S. (2011). Antioxidant and anti-platelet properties of milk from goat, donkey and cow: An in vitro, ex vivo and in vivo study. *International Dairy Journal*, 21(11), 901–906. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2011.05.007>

Skrzydłewska, E., Stankiewicz, A., Sulkowska, M., Sulkowski, S., & Kasacka, I. (2001). Antioxidant status and lipid peroxidation in colorectal cancer. *Journal of Toxicology and Environmental Health-Part A*, 64(3), 213–222. <https://doi.org/10.1080/15287390152543690>

Skrzydłewska, E., Sulkowski, S., Koda, M., Zalewski, B., Kanczuga-koda, L., & Sulkowska, M. (2005). Lipid peroxidation and antioxidant status in colorectal cancer, 11(3), 403–406.

Tafaro, A., Magrone, T., Jirillo, F., Martemucci, G., D'alessandro, A. G., Amati, L., & Jirillo, E. (2007). Immunological Properties of Donkey's Milk: Its Potential Use in the Prevention of Atherosclerosis. *Current Pharmaceutical Design*, 13, 3711–3717. <https://doi.org/10.2174/138161207783018590>

Trinchese, G., Cavaliere, G., Canani, R. B., Matamoros, S., Bergamo, P., De Filippo, C., ... Mollica, M. P. (2015). Human, donkey and cow milk differently affects energy efficiency and inflammatory state by modulating mitochondrial function and gut microbiota. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 26(11), 1136–1146. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.05.003>

Trinchese, G., Cavaliere, G., Filippo, C. De, Aceto, S., Prisco, M., Chun, J. T., ... Mollica, M. P. (2018). Human milk and donkey milk, compared to cow milk, reduce inflammatory mediators and modulate glucose and lipid metabolism, acting on mitochondrial function and oleylethanolamide levels in rat skeletal muscle.

Frontiers in Physiology, 9(JAN), 1–15.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00032>

Ueda, T., Shimada, E., & Urakawa, T. (1994). Serum Levels of Cytokines in Patients With Colorectal-Cancer - Possible Involvement of Interleukin-6 and Interleukin-8 in Hematogenous Metastasis. *Journal of Gastroenterology*, 29(4), 423–429.

Umesalma, S., & Sudhandiran, G. (2010). Differential inhibitory effects of the polyphenol ellagic acid on inflammatory mediators NF- κ B, iNOS, COX-2, TNF- α , and IL-6 in 1,2-dimethylhydrazine-induced rat colon carcinogenesis. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 107(2), 650–655.
<https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2010.00565.x>

Upadhyay, S., Upadhyay, S., Mohan, S. K., Vanajakshamma, K., Kunder, M., & Mathias, S. (2004). Oxidant-antioxidant status in colorectal cancer patients—Before and after treatment. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 19(2), 80–83.
<https://doi.org/10.1007/BF02894261>

Uren, N. G., & Crake, T. L. D. (1994). The New England Journal of Medicine as published by New England Journal of Medicine. Downloaded from www.nejm.org on July 28, 2010. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 1994 Massachusetts Medical Society. All rights reserve.

Vannucci, L., Stepankova, R., Kozakova, H., Fiserova, A., Rossmann, P., & Tlaskalova-Hogenova, H. (2008). Colorectal carcinogenesis in germ-free and conventionally reared rats: Different intestinal environments affect the systemic immunity. *International Journal of Oncology*, 32(3), 609–617.
<https://doi.org/10.3892/ijo.32.3.609>

Vincenzetti, S., Santini, G., Polzonetti, V., Pucciarelli, S., Klimanova, Y., & Polidori, P. (2021). Vitamins in human and

donkey milk: Functional and nutritional role. *Nutrients*, 13(5).
<https://doi.org/10.3390/nu13051509>

VETERİNER FİZYOLOJİSİNDE İLERİ ARAŞTIRMALAR

yaz
yayınları

YAZ Yayınları

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3

İscehisar / AFYONKARAHİSAR

Tel : (0 531) 880 92 99

yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com