

Derleme Makalesi/Review Article

Gebe İnek Sütündeki Östrojen, Progesteron ve Kadın Sağlığı

Hale UYAR HAZAR¹, Seçkin KAYA²

Estrogen, Progesterone in Pregnant Cow's Milk and Women's Health

ÖZ

Süt ve süt ürünleri, yüksek besin değerleri nedeniyle günlük beslenmede yaygın olarak önerilmektedir. Bununla birlikte, süt üretimindeki gelişmeler, inek gebeliklerinin sıklığını artırmış ve laktasyon sürelerini uzatarak sütün hormonal bileşiminde değişikliklerle sonuçlanmaktadır. Gebe ineklerin serum profillerindeki hormonal değişikliklerin süte yansıdığı bilinmektedir. Bu derleme, gebe inek sütünde bulunan östrojen (estron, estradiol, estriol) ve progesteron bileşiklerinin kadın sağlığı üzerindeki potansiyel etkilerini araştıran çalışmaları değerlendirmektedir. İlgili literatür, ineklerin gebelik durumunun belirtilip belirtilmemesine göre sınıflandırılmış ve hormon konsantrasyonları ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Ayrıca, bildirilen veriler, günlük dışarıdan alınan hormon alımı için belirlenmiş limitlerle ilişkilendirilerek incelenmiştir. Bulgular, çeşitli kaynaklardan östrojen ve progesterona dışarıdan maruz kalmanın, kadınlarda hormonla ilgili bozukluk riskinin artmasıyla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Gebe ineklerden elde edilen sütün hormonal içeriğindeki belirgin değişkenlik göz önüne alındığında, özellikle hassas popülasyonlar için dikkatli beslenme değerlendirmesi önerilmektedir. Bu inceleme aynı zamanda farkındalığın artırılmasının önemini vurgulamakta ve potansiyel önleyici ve alternatif beslenme yaklaşımlarını tartışmaktadır.

Anahtar kelimeler: Eksojen Hormon, endojen hormon, gebe inek sütü, inek sütü, kadın sağlığı

ABSTRACT

Milk and dairy products are widely recommended in daily diets due to their high nutritional value. However, advances in dairy production have increased the frequency of cow pregnancies and extended lactation periods, resulting in alterations to the hormonal composition of milk. Hormonal changes in the serum profiles of pregnant cows are known to be reflected in milk. This review evaluates studies investigating the potential effects of estrogen (estrone, estradiol, estriol) and progesterone compounds present in pregnant cow's milk on women's health. Relevant literature was categorized based on whether the pregnancy status of cows was specified, and hormone concentrations were assessed separately. In addition, reported data were examined in relation to established limits for daily exogenous hormone intake. The findings indicate that exogenous exposure to estrogen and progesterone from various sources may be associated with an increased risk of hormone-related disorders, in women. Given the marked variability in the hormonal content of milk derived from pregnant cows, careful dietary consideration is recommended, especially for vulnerable populations. This review also highlights the importance of increased awareness and discusses potential precautionary and alternative dietary approaches.

Keywords: Endogenous hormone, exogenous hormone, pregnant cow's milk, cow's milk, women's health

¹ Doç. Dr., Bitlis Eren Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Bitlis, Türkiye **e-mail:** huhazar@beu.edu.tr, **ORCID ID:** 0000-0002-1236-6929

² **Sorumlu Yazar;** Diyetisyen, Hemşire ve M.Sc. Tıbbi Biyokimya, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Onkoloji Hastanesi, Ankara, Türkiye, **e-mail:** dyt.seckinkaya@gmail.com, **ORCID ID:** 0000-0001-8771-0109

Geliş Tarihi: 20.11.2024, **1. Revizyon Tarihi:** 31. 07. 2025, **2. Revizyon Tarihi:** 10. 02. 2026, **Kabul Tarihi:** 19.03.2026,
Online Yayın Tarihi: 31.03.2026

Atf/Citation: Uyar Hazar, H. ve Kaya, S. (2026). Gebe İnek Sütündeki Östrojen, Progesteron ve Kadın Sağlığı. Kadın Sağlığı Hemşireliği Dergisi, 12 (1), 46-61.

16-18 Ekim 2024 Sivas 3. Uluslararası Gıda Araştırmaları Kongresi'nde sözlü olarak sunulmuş ve kısa tam metin olarak yayımlanmıştır.



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International

EXTENDED ABSTRACT

Milk and dairy products are one of the basic food groups that have been widely consumed throughout history. Cow's milk is the most preferred. Milk production is increasing to meet the increasing demand, and at the same time, cows are made to get pregnant frequently to achieve maximum yield. Studies have shown that there are significant differences in estrogen and progesterone levels in milk obtained from pregnant and non-pregnant cows. However, the pregnancy status of the cows is not stated in the milk sold in markets, and this causes differences in hormone levels to be ignored. This lack of information creates a significant gap in terms of the potential effects of hormones on human health.

The potential risks that hormones may pose to the human body are evaluated, especially by focusing on endocrine disrupting effects that may cause gynecological problems in women. The aim of this study is to review the possible effects of increased estrogen and progesterone hormones in pregnant cow's milk on women's health in line with the literature and to raise awareness on this issue.

The daily recommended amount of milk consumption in Turkey and some other countries of the world was discussed. Moreover the daily consumption of women was evaluated. Hormones in milk can be classified for different purposes, but this study focuses on the estrogen (E) and progesterone (P₄) hormones. In order to focus on the estrogen and progesterone content of pregnant cow's milk in the study, the results of the relevant literature studies were evaluated in two groups as "Pregnancy Status Indicated" and "Pregnancy Status Not Indicated". The aim of the studies conducted within this scope was to reveal in more detail the effect of the cow's pregnancy status on the estrogen and progesterone content of milk. However, the fact that information regarding the pregnancy status of the cow from which the milk was obtained is often not available in commercially sold milk made it necessary to evaluate the possible effects of this on the hormonal content of the milk. Therefore, it was possible to make inferences regarding the comparison of the hormonal compositions of milk with known pregnancy status and commercial milk with unknown pregnancy status; and to create a basis for evaluating the potential consequences of this situation for consumer health.

The amount of hormones mentioned in the studies in the literature on this subject were examined and summarized in tables. Estrogen and progesterone concentrations increase in proportion to the fat content of the milk. Estrogen and progesterone contents of milk samples taken from cows whose pregnancy status is not specified may vary considerably. The fact that

the pregnancy status of the cows sampled was not specified suggests that the differences in the data obtained may be related to the pregnancy status of the cows. Differences between literature data and possible reasons were evaluated.

In women, estrogen and progesterone are secreted in different amounts during the menstrual cycle and pregnancy. In addition to endogenous production, exogenous hormone therapy is provided in premenopausal women. It has been widely used to reduce the adverse symptoms of menopause, but long-term use has been shown to increase the risk of cancer. The intake of these milks with food is a source of exogenous hormones for humans. The effects of exogenous hormones were studied.

In order to determine the daily amount of hormones that can be taken, different decisions of the Joint Expert Committee on Food Additives of the Food and Agriculture Organization and the World Health Organization and the decision of the United States Food and Drug Administration, and in line with these decisions, the total amount of estrogen and progesterone that can be taken with milk was also evaluated.

In this study, it is known that estrogen and progesterone levels in the milk of pregnant cows are significantly higher in studies considering pregnancy status. This pregnant cow's milk, high fat or higher than recommended amounts of milk and products consumption increases estrogen and progesterone intake. There is not enough research on the health effects of long-term pregnant cow's milk consumption. However, long-term exposure to exogenous hormones has been associated with cancer and many other diseases. In this context, awareness of the effects of pregnant cow's milk on health was raised and attention was drawn to alternative approaches to precautions.

GİRİŞ

Süt ve süt ürünleri insanlar tarafından en yaygın tüketilen besin gruplarından biridir. Beslenme uzmanları, özellikle büyüme çağındaki bireylerin besin ihtiyaçlarını karşılamak üzere, tüm yaş grupları için farklı miktarlarda süt tüketimini önermektedir. Ülkemizde yapılan bir araştırmaya göre (Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) 2022, önerilen miktarlara ulaşılmadığından süt tüketimini artırmak için teşvikler yapılmaktadır. Ayrıca nüfusun, kentleşmenin ve sanayileşmenin artması, süt işleme teknolojisinin gelişmesi gibi faktörler süt talebindeki artışı etkileyen önemli etkenlerdir. İnek sütü başta olmak üzere süt üretimi ve tüketimi gittikçe artmaktadır. Bu talebi karşılamak ve ineklerden maksimum verim elde etmek amacıyla ineklerin sıklıkla gebe kalması ve uzun süre

süt vermesi sağlanmaktadır (Tarım ve Orman Bakanlığı, 2024).

İnsanlarda olduğu gibi, ineklerde de gebeliğin ilerlemesiyle birlikte serum ve süt içerisindeki bazı hormon düzeyleri artar. Ayrıca, süt yağ oranının yükselmesi ya da konsantrasyonun süt ürünlerinin elde edilmesi, östrojen ve progesteron konsantrasyonlarında artışa neden olmaktadır. İnsanlarda endojen olarak üretilen bu hormonlara ek olarak eksojen kaynaklardan da alınması endokrin sistemi etkileyerek özellikle kadınlarda çeşitli sağlık sorunlarıyla ilişkilendirilmektedir (Chung ve Lambert, 2009; Pape-Zambito ve ark., 2010; Shapiro ve ark., 2005).

Sütteki hormon içeriği, sütün elde edildiği memelinin gebelik durumu ile doğrudan ilişkili olduğundan süt ve süt ürünlerinin hormon düzeylerini değerlendiren çalışmalarda, memelinin gebelik durumu göz önünde bulundurulmalıdır. Uluslararası düzeyde yapılan araştırmaların, gebe olan ve olmayan memelinin süt ve ürünlerindeki östrojen, progesteron içeriği ve eksojen hormon kaynaklarının insan sağlığı üzerindeki etkilerini incelediği görüldü. Bu derleme çalışmasında; sütteki hormon içeriğini inceleyen araştırma bulguları sütün elde edildiği ineklerde gebelik durumu belirtilen (Alam ve Ghosh, 1994; Farke ve ark., 2011; Foote ve ark., 1979; Malekinejad ve ark., 2006; Monk ve ark., 1975; Pape-Zambito ve ark., 2008; Regal ve ark., 2012) ve gebelik durumu belirtilmeyenler (Chen ve ark., 2014; Courant ve ark., 2007, 2008; Farlow ve ark., 2012; Gilman ve ark., 2017; Goyon ve ark., 2016; Hartmann ve ark., 1998; Pape-Zambito ve ark., 2010; Wielogórska ve ark., 2015; Wolford ve Argoudelis, 1979) olmak üzere iki ayrı grupta değerlendirildi. Bu sınıflandırma, gebelik durumunun hormon düzeyleri üzerindeki etkisini daha net ortaya koymak amacıyla yapıldı. Örneğin, Regal ve ark. (2012) tarafından inek sütündeki cinsiyet hormonları içeriğinin incelendiği çalışmada, toplam östron (E_1) miktarı gebe olanlarda 140 ng/L, gebe olmayanlarda ise 88 ng/L'dir. Aynı çalışmada progesteron miktarı sırasıyla 824±307 ng/L ve 82±31 ng/L'dir. Bu bulgular, gebelik sürecinde inek sütünde östrojen ve progesteron içeriklerinin kayda değer biçimde arttığını ortaya koymaktadır.

Marketlerin raflarında bulunan işlenmiş sütler farklı yağ oranlarına göre sınıflandırılırken ineklerin gebelik durumları belirtilmemektedir. Bu durum önemli bir bilgi eksikliği olarak dikkat çekmektedir. Malekinejad ve ark. (2006)'ın çeşitli konsantrasyonlarda yağ içeren işlenmiş sütte ve gebe ineklerin çiğ sütünde doğal olarak bulunan östrojen düzeylerinin incelendiği çalışmada, serbest E_1 miktarı; %0, %1.5 ve %3.5 yağ oranlarına sahip işlenmiş sütte sırasıyla 8.2±0.7, 17.1±0.9 ve 20±4 ng/L, gebe olmayan çiğ inek sütünde 6.2±1.2 ng/L, 1. 2. ve 3. trimester gebe inek sütünde

sırasıyla 9.2±0.3, 57±11 ve 118±17 ng/L'dir. Gebelik süresi ve süt yağ oranı arttıkça, sütteki östrojen ve progesteron düzeyleri artmaktadır.

İşlenmiş, işlenmemiş, gebe olan ve olmayan gibi farklı özelliklere sahip inek sütlerinde değişik miktarlardaki cinsiyet hormonları da dikkat çekmekte ve farklı östrojen ve progesteron düzeylerine sahip market raflarındaki bu süt ve süt ürünleri insanlar tarafından tüketilmektedir. Bu çalışmanın çıkış noktası; farklı düzeylerde hormon içeriğine sahip süt ve süt ürünleri insanlar tarafından tüketildiğinde insan vücudunda optimal düzeyde üretilen endojen östrojen ve progesteron miktarlarının ve buna bağlı olarak kadın sağlığının hangi düzeyde etkilendiğidir. Bu konuda doğrudan kadın sağlığı üzerine yapılan çalışmaların sınırlı olduğu görüldü (Ahmad ve Benor, 2025; Maruyama ark., 2010; Michels ark., 2019). Bu derleme çalışmasında, gebe inek sütüyle günlük alınan östrojen ve progesteron miktarının yanı sıra, diğer eksojen hormon kaynaklarının kadın sağlığı üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar birlikte değerlendirildi.

Farkındalık sağlaması, bilgi ihtiyacını karşılaması ve literatürdeki boşluğu doldurması düşünülen bu derleme çalışmasının amacı, gebe inek sütündeki östrojen ve progesteron hormonları ve kadın sağlığı üzerindeki olası etkilerini literatür doğrultusunda gözden geçirmektir.

Dünyada ve Türkiye'de Günlük Tüketilen Süt ve Süt Ürünleri Miktarı

Günlük beslenmede önemli bir pay oluşturan süt ve süt ürünlerinin tüketilmesinde önerilen miktar; yaş, cinsiyet, gebelik/laktasyon dönemleri, meslek, günlük enerji gereksinimi gibi değişkenlerden etkilenir. Türkiye'de olduğu gibi dünya genelinde de süt ve süt ürünlerinin günlük tüketilmesi gereken miktarlarına yönelik öneriler yapılmaktadır. Örneğin Avusturya'da 8-18 yaş aralığında 2-3 porsiyon, yetişkin bireylerde iki porsiyon, Yeni Zelanda'da adolesanlarda üç porsiyon, yetişkin bireylerde en az iki porsiyon, ABD'de 9-18 yaş aralığında 3 kap, Kanada'da 9-18 yaş aralığında 3-4 porsiyon, yetişkin bireylerde 2-3 porsiyon, Avusturya'da genel olarak üç porsiyon, Belçika'da altı yaş ve üzerinde 450 ml veya 3-4 küçük bardak süt ve 1-2 parça veya 20-40 g peynir, Danimarka'da genel olarak 500 ml süt, Almanya'da genel olarak süt ve süt ürünlerinin her gün tüketilmesi önerilmektedir (Muehlhoff ve ark. 2013). Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi (Besler ve ark., 2015)'nde günlük tüketilmesi önerilen süt ve süt ürünleri miktarları farklı özelliklere göre detaylı olarak belirtilmekte olup porsiyon sayıları; 7-9 yaş grubu çocuklarda üç, 10-18 yaş grubu adolesanlara dört, 19-50 yaş grubu kadınlarda üç ve 50 yaş üzeri kadınlarda dört'tür. Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) 2022 (2022)'de ise; yedi yaş ve üzeri kadın bireylere üç

porsiyon süt-yoğurt-peynir tüketilmesi önerilmektedir. Bu öneriler, farklı ülkelerin bazı önerileri ile benzerlik göstermektedir. Fakat bu çalışmada ülkemizde 15 yaş ve üzeri bireylerin süt ve süt ürünlerini önerilen miktarlarda tüketmediği (<%50) belirtilmektedir.

Sütte Bulunan Hormonların Sınıflandırılması

Sütün bileşiminde her memeliye özgü ve yavrusunun fizyolojik ihtiyaçlarını karşılayacak nitelikte mikro-/makro-besinler ve bunların yanı sıra bazı hormonlar bulunur. Bu hormonların miktarı; plazma hormon profili çeşitli faktörlerden etkilenir (Pape-Zambito ve ark., 2008). Doku/organlar tarafından sentezlenen veya besinlerle alınan hormonlar plazmaya ve sonrasında süte geçerler (Jouan ve ark., 2006). Sütte bulunan bu hormonlar; kimyasal yapılarına, konsantrasyon düzeylerine ve sentezlendikleri dokulara göre sınıflandırılmaktadır. Bu hormonlar Tablo 1'de doku kaynaklarına göre sınıflandırılmıştır. Bu çalışmanın odak noktası gonadal kaynaklı östrojen ve progesteron hormonlarıdır ve bu hormonlar kolesterolden sentezlenir (Goyon ve ark., 2016).

Tablo 1. İnek sütünde bulunan ana hormonlar (Jouan ve ark., 2006)

Gonadal	Östrojenler, Progesteron, Androjenler
Adrenal bez	Glukokortikoidler, Androstanedion
Hipofiz	Prolaktin, Büyüme Hormonu (GH),
Hipotalamik	Gonadotropin Salgılayan Hormon (GRH), Lüteinizan Hormon Salgılayan Hormon (LH-RH), Tirotropin Salgılayan Hormon (TRH), Somatostatin, Paratiroid Hormonla İlişkili Protein (PH-rP), İnsülin,
Diğer hormonlar	Kalsitonin, Bombesin (Gastrin Salgılayan Peptid), Eritropoetin, Melatonin

İnek sütünde temel olarak plazmada da bulunan östrojen (estrogen, E) türleri şunlardır: Östron (estron, E₁), östradioller [estradiol (E₂)'ler, 17 α -östradiol (α -E₂) ve 17 β -östradiol (β -E₂)] ve östriol (estriol, E₃). Bunlar sütte serbest (konjuge olmayan) ve serbest olmayan (konjuge) formlarda olabilir. Bu östrojenler sütte sülfat, glukuronid türevleri ve bazı proteinlerle konjugasyon oluşturabilir (Farke ve ark., 2011; Goyon ve ark., 2016). Ayrıca sütte, birer progesteron olan progesteron (P₄), 17 α -hidroksiprogesteron ve bunların konjuge formları da bulunabilir (Goyon ve ark., 2016).

İnek Sütünde Östrojen ve Progesteron Miktarı

Sütte bulunan hormonların analizi, çeşitli tayin yöntemleri (Radioimmunoassay-RIA, Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay-ELISA, High Performance Liquid Chromatography-HPLC, Ultra High Performance Liquid Chromatography-UHPLC, Capillary Liquid Chromatography-CLC ve Gas Chromatography-GC) kullanılarak uzun yıllardır gerçekleştirilmektedir (Jouan ve ark., 2006). Yapılan literatür araştırmasında süt ve süt ürünlerinde bulunan; östrojen miktarı Tablo 2 ve Tablo 3'te, progesteron

miktarı ise Tablo 4'te özetlendi. Bu çalışmalarda farklı kaynaklardan süt veya süt ürünü örneklerinin alındığı ve bazılarında ise farklı işlemlerden geçirilerek ölçümlerin yapıldığı belirtilmektedir. Bu numuneler süt veren ineğin türü, beslenme durumu, sağlığı, gebelik durumu, günlük süt verimi, östrus döngüsünde olup olmadığı ve kısmen de bulunduğu bölge hakkında bilgilerin edinilmesi konusunda sınırlılıklar oluşturabilmektedir. Bundan dolayı literatürde inek sütünün östrojen ve/veya progesteron içeriğini inceleyen çalışmalar "Gebelik Durumu Belirtilen" ve "Gebelik Durumu Belirtilmeyen" olmak üzere iki grupta incelendi.

Gebelik durumu belirtilmeyen ve belirtilen inek sütünde östrojen miktarı

Gebelik durumları belirtilmeyen ineklerin süt ve süt ürünlerindeki östrojen içeriklerini inceleyen araştırma sonuçları Tablo 2'te özetlendi. Tablo 2'deki araştırmalarda veri olarak hem ineğin kendisinden hem de marketten alınan süt örnekleri kullanılmaktadır. Marketten alınan ticari süt ürünlerinin birden fazla inek sütlerinin karışımından elde edildiği bilinmekte ve market ürünlerinde, sütlerin alındığı ineklerin sağlık ve gebelik durumu hakkında herhangi bir bilgi verilmemektedir. Dolayısıyla süt ve ürünlerinin östrojen ve progesteron içeriği araştırmalarda farklılık gösterebilmektedir.

Tablo 2'deki araştırma verilerinde sütte bulunan konjuge ve non-konjuge östrojenlerin bazıları veya bir kısmının araştırılmasından kaynaklanan uç değerlerin olduğu dikkat çekmektedir. Örneğin Malekinejad ve ark. (2006)'nın beş farklı ürün/üreticiden aldıkları tam yağlı süt numunelerinin incelenmesi sonucunda toplam östrojenlerin en az %85'i konjuge formdadır. Yine Courant ve ark. (2007)'nin yerel bir marketten alınan süt örneğinde östrojenlerin en az %84'ü; başka bir araştırmada (Courant ve ark., 2008) en az %82'si ve diğer bir araştırmada (Farlow ve ark., 2012) ise en az %83'ü konjuge formdadır. Gebelik durumu belirtilmemiş /belirlenemeyen bu ticari sütlerde %80'nin üzerinde ve yüksek oranda konjuge östrojen formları bulunmaktadır. Sülfataz ve glukuronidaz enzimleri ile sütte bulunan konjuge östrojenlerin hidrolizi sağlanarak toplam östrojen miktarı belirlenebilir. Çalışmalardaki östrojen ölçümlerinde konjuge veya non-konjuge formlarının göz önünde bulundurulmamasına bağlı olarak çok farklı sonuçlar gözlemlenebilir (Courant ve ark., 2008; Farlow ve ark., 2012; Goyon ve ark., 2016). Ticari sütler göz önüne alındığında tam yağlı sütler için genellikle E₁ içeriği diğerlerine kıyasla genellikle daha yüksektir (Jouan ve ark., 2006). Çalışma sonuçlarına göre β -E₂ ve α -E₂ miktarı farklı oranlarda diğerine üstünlük gösterebilir. Ancak E₃ miktarı bütün bunlardan az olmakla birlikte bazı araştırmalarda ya ölçülmemekte ya da ölçüm alt

sınırının altında kalmaktadır. Ayrıca tam yağlı ticari sütlerin konjuge ve non-konjuge olduğuna bakılmaksızın E₃ miktarı genellikle 10 ng/L veya 10 ng/kg'ın altındadır (Tablo 2).

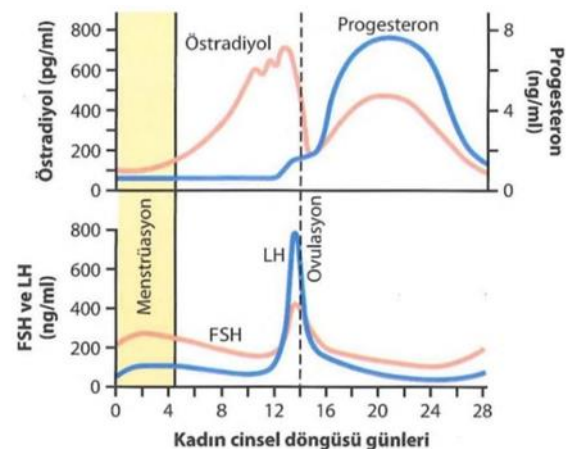
Gebelik durumu belirtilen ineklerin direkt kendisinden alınan süt numunelerinin östrojen içeriklerini inceleyen araştırma sonuçları Tablo 3'te özetlendi. Bu tablo ineklerin gebelik durumu ve diğer bazı fizyolojik durumları hakkında önemli veriler ortaya koymaktadır. İnsanlardaki menstrual siklus döngüsüne benzer olarak ineklerde de östrus (estrus) siklus döngüsü vardır. Bu östrus döngüsünde ineklerde birçok hormon düzeylerinde değişiklikler meydana gelir. İneklerdeki östrus zamanı, insanlarda ovulasyonun hemen öncesinde ovulasyon belirtilerinin gözlemlendiği zamana karşılık gelir. Bu döngü boyunca gözlenen plazma hormon değişiklikleri süte de görülür. Bu nedenle 1970'lerden bu yana sütteki östrojen seviyesi ölçülerek ineklerin gebelik durumu hakkında fikir edinilmektedir (Maruyama ve ark., 2010). Monk ve ark. (1975) yaptıkları bir araştırmada Holstein ırkı ineklerin sütündeki serbest E₁ ve E₂ miktarları; östrustan (0. gün) önce düşük seyrederken östrus (0.) gününde yükselmekte ve sonrasında tekrar düşmektedir (Tablo 3). Yine ineğin gebe kalmasıyla birlikte artmaya başlayan sütteki östrojen seviyesi, gebelik haftasının ilerlemesiyle birlikte artış gösterir. Gebe olmayan ve 1. 2. 3. trimesterde gebe olan Holstein Friesian ırkı ineklerde östrojen seviyelerinin ölçülerek karşılaştırıldığı bir araştırmada (Malekinejad ve ark., 2006) sonuçların benzer olduğu görülmektedir (Tablo 3).

Ticari sütlerde yüksek olduğu tespit edilen konjuge östrojen miktarı, gebe ineklerin sütünde de yüksektir. Konjuge/Toplam E₁ oranı 1. 2. ve 3. trimesterlerde sırasıyla; %46, %89 ve %91 olup giderek artmaktadır. Toplam (konjuge+non-konjuge) E₁ miktarı, 1. trimesterden 3. trimestere 80 kattan fazla artış göstermektedir (Malekinejad ve ark., 2006). Aynı çalışmada konjuge/toplam α -E₂ oranları sırasıyla; %73, %83 ve %87 iken konjuge/toplam β -E₂ oranları sırasıyla; %65, %72 ve %71'dir. Yine aynı çalışmada E₃ miktarının tüm trimesterlerde ölçüm sınırının altında kaldığı dikkat çekmektedir. İncelenen makalede, gebelik haftası ilerledikçe sütteki E₁ ve α -E₂'nin hem toplam miktarları hem de konjuge formlarının oranı artarken β -E₂ miktarının 2. trimesterden sonra artış göstermediği görülmektedir (Malekinejad ve ark., 2006). Konjuge E₁ formu olan estron sülfat (ES) miktarı gebe olmayan ineklerin sütünden elde edilen peynir altı suyunda yaklaşık 30 ng/L iken gebeliğin 41-60. günlerinde 151 ng/L, 220-240. günlerinde maksimum 1000 ng/L seviyelerine ulaştığı bildirilmektedir (Ganmaa ve ark., 2001). Gebelik sürecinde E₁ baskınlığının destekleyen başka

çalışmalar da bulunmaktadır (Farke ve ark., 2011; Monk ve ark., 1975).

Pape-Zambito ve ark. (2008) Holstein ırkı gebe ineklerle yürüttükleri çalışmada, 24 saatlik süt verimi 1. 2. ve 3. trimesterde sırasıyla; 21.2, 19.8 ve 10.3 kg olup giderek azalmaktadır. Azalan süt miktarının aksine, gebeliğin son aylarında östrojen konsantrasyonu artar (Farke ve ark. 2011). Pape-Zambito ve ark. (2008) tarafından yürütülen çalışmada 24 saatlik sütteki serbest E₁ miktarları sırasıyla; 14.2, 153.5 ve 293 ng iken E₂ miktarları; 5.4, 16.2 ve 39.4 ng'dir. 1. Trimesterden 3. trimestere serbest E₁ miktarında neredeyse 20 kat artış gözlenirken serbest E₂ miktarında yaklaşık 6 kat artış gözlenmektedir.

Doğumdan sonra ilk bir haftadaki süt, "kolostrum" dur. Kolostrum yavrunun fizyolojik ihtiyaçlarını karşılamak için makro-/mikro-besinler bakımından oldukça zengindir. Ayrıca yüksek oranda östrojen de içermektedir. Farke ve ark. (2011) yağı alınmış kolostrumda toplam E₁, α -E₂ ve β -E₂ miktarlarını sırasıyla; 5510, 2660 ve 2280 ng/kg olarak ölçmüşlerdir. Olgun süte oranla çok yüksek miktarda östrojen içermesinin yanında verilerin standart sapması da çok yüksektir. Kolostrumda toplam E₁, α -E₂ ve β -E₂'deki konjuge formlarının oranı sırasıyla; %69, %68 ve %76'dır. Kolostrumun yağ fraksiyonundaki serbest E₁, α -E₂ ve β -E₂ miktarları ise sırasıyla; 25560, 5940 ve 4730 ng/kg'dır. Non-konjuge formlar yağda daha iyi çözünürken, konjuge formlar suda daha iyi çözünürler. Dolayısıyla yağsız fraksiyonunda konjuge, yağ fraksiyonunda ise non-konjuge östrojen formları daha yüksektir. E₃ miktarı, kolostrumun bütün gruplarında ölçüm sınırının altındadır (Farke ve ark., 2011). Dolayısıyla gebe ineğin sütünün hormonal içeriği gebe olmayan ineğin sütüne göre oldukça yüksektir. İnsanların, hormonal çeşitliliği ve miktarı fazla olan inek sütünü tüketmesi söz konusudur.



Şekil 1. Kadın aylık siklus döngüsü ve hormonlar (Hall, 2013).

Tablo 2. Gebelik durumu belirtilmeyen süt ve süt ürünlerinin östrojen içeriği

Ülke/ Ölçüm Yöntemi	Açıklamalar	Hidroлиз Durumu	E ₁ (ng/mL, ng/g)	E ₂ (ng/mL, ng/g)		E ₃ (ng/mL, ng/g)	Ref.
				α -E ₂	β -E ₂		
İsviçre/LC-MS/MS*	Süt, Ortalama (Min-Max)	HY	159 (<5-2181)	31 (4-342)	6 (<5-58)	<10	a
Fransa/GC-MS/MS	Süt, Ortalama (Min-Max) (% Konjuge)	(%K)	152.8 (75.8-277.5) (96)	39.4 (28.0-63.6) (94)	23.0 (9.8-44.3) (84)		b
ABD-Illinois/ RIA	İşlenmemiş	Tam Yağlı Süt	55.8	-	10.3±0.4/14.4 ^{&}		
		Yağsız Süt	9.1±1.2/20.2±1.7 ^{&}	-			
	Ticari Ürün	Tam Yağlı Süt	33.7±2.7	-	6.4±1.1	9.0±2.0	c
		Yağsız Süt	10±1	-	3.5±1.6	8.2±3	
		Peynir Altı Suyu	3.6±0.8	-	1.5±0.2	3±0.07	
Kuru Lor Süzme Peynir	34.9±1.8	-	10.8±0.6	6.1±0.09			
Tereyağı	539.4±16	-	82.3±16	86.8±34.3			
Fransa/ GC-MS/MS	Süt	Tam Yağlı	14.1±5.6	3±1.8	1.2±1.1	-	d
		Yarım Yağlı	7.2±3.3	2.6±2.7	1.4±1	-	
		Yağsız	6±3.1	1.5±0.6	1.2±1	-	
	Tam Yağlı	187.1±45.4	13.5±7.5	31.7±6.4	-		
	Yarım Yağlı	141.1±50.6	13±11.4	30.1±6.9	-		
Yağsız	207.2±122.7	16.6±17.7	40.3±12.7	-			
ABD-Pensilvanya/ RIA	(% Yağ)	Yağsız Süt (<%0.05)	2.9±0.07		0.4±0.03	-	e
		%1 Yağlı Süt	4.2±0.11		0.6±0.03	-	
		%2 Yağlı Süt	5.7±0.12		0.9±0.06	-	
		Tam Yağlı Süt (Min.%3.25)	7.9±0.27		1.1±0.05	-	
		Yarı Yarıya Süt (%11)	20.4±0.41		1.9±0.11	-	
		Krema(%36)/Tereyağı(%80)	54.1±2.77/118.9±6.47		6.0±0.29/0.29±1.17	-	
Almanya/GS-MS	(%Yağ)	Süt (%3.5)	130	-	<20	-	f
		Yoğurt (%3)	160	-	<20	-	
		Gouda Peyniri (%29)	170	-	<30	-	
		Krema (%30)/Tereyağı (%85)	260/1470	-/-	<30/<30	-/-	
Kuzey Kaliforniya/ LC-MS/MS	Süt	Normal/Organik Tam Yağlı	14.45±1.5/9.74±0.4	-	5.84±0.6/6±0.5	-	g
		Normal/Organik %2 Yağlı	13.58±1/11.95±0.4	-	2.65±0.3/2.24±0.2	-	
		Normal/Organik Yağsız	5.08±0.2/4.39±0.2	-	0.63±0.1/0.48±0.02	-	
		Normal/Organik Tam Yağlı	129.9±18.5/260±28.3	-	28.19±5.3/61.52±11.8	-	
		Normal/Organik %2 Yağlı	138.7±22.3/240.5±22.2	-	29.57±5.31/52.82±6.1	-	
		Normal/Organik Yağsız	129.2±17.7/175.4±34.5	-	31.28±3.8/38.02±6.9	-	
Pekin-Çin/ LC-MS/MS	UHT Süt (Min-Max)	1. Marka (n =8)	12.27-19.36	1.5-6.73	3.73-6.29	<LOD	h
		2. Marka (n =4)	3.52-6.46	1.53-5.4	20.61-36	1.09-2.18	
		3. Marka (n =6)	8.95-16.04	1.13-4.52	3.83-17.96	<LOD	
		4. Marka (n =6)	5.77-11.55	0.95-12.61	<LOD-10.37	<LOD	
		Pastörize (Min-Max) (n= 4)	<LOD-22.49	<LOD- 28.24	<LOD-44.23	<LOD	

*Kırmızı Holstein (Diğerleri Market), [&]Farklı tarihlerde ölçülmüş, **HB**= Enzimatik hidroliz belirtilmedi, **HY**=Enzimatik hidroliz yapıldı, **K**= Konjuge, **nK**= non-Konjuge, **T**= Konjuge +non-Konjuge, Min: Minimum, Max: Maksimum, n=numune sayısı, LOD: *Limit of Detection*, ND: *non data*, ^a(Goyon ve ark., 2016), ^b(Courant ve ark., 2007), ^c(Wolford ve Argoudelis, 1979), ^d(Courant ve ark., 2008), ^e(Pape-Zambito ve ark., 2010), ^f(Hartmann ve ark., 1998), ^g(Farlow ve ark., 2012), ^h(Chen ve ark., 2014).

Tablo 3. Gebelik durumu belirtilen süt ve süt ürünlerinin östrojen içeriği

İnek türü/Ülke/Ölçüm Yönt.	Gebelik Durumu ve Diğer Açıklamalar	Hidroliz Durumu	E ₁ (ng/mL, ng/g)	E ₂ (ng/mL, ng/g)		E ₃ (ng/mL, ng/g)	Ref.
				α -E ₂	β -E ₂		
Belirtilmedi/ Galiçya (İspanya)/ LC-MS//MS	Gebe	HY	140				(Regal ve ark., 2012)
	Gebe Olmayan		88				
Holstein/Belirtilmedi/ RIA	Gebelik Günleri	55-81 107-145 205-209	HB	57±20	85±9		(Monk ve ark., 1975)
				35±13	52±14		
				97±21	49±21		
	Östrus Siklusu Günleri (Süt)	-11 ile -5 -5 -4 -3 -2 -1 Östrus +1 +2 +3 +4 +5 ile +12	HB	34±7	21±3		
				37±25	27±10		
				28±9	29±8		
				37±7	24±7		
				28±4	30±6		
				44±7	24±2		
				58±6	84±41		
				57±8	81±44		
				53±5	32±1		
				48±4	36±4		
				52±4	34±3		
				45±7	29±4		
Holstein-Friesian/ Hollanda/ LC-MS/MS	İşlenmiş Süt	%0 Yağlı %1.5 Yağlı %3.5 Yağlı	nK	8.2±0.7	<LOD	10.3±1.4	<LOD
				17.1±0.9	<LOD	13.9±1.8	<LOD
				20±4	<LOD	20.6±1.5	<LOD
	Trimester	Gebe Değil 1. 2. 3.	nK	6.2±1.2	7.2±1.7	5.6±1.2	<LOD
				9.2±0.3	12±4	10±2	<LOD
				57±11	17.1±1.1	20.4±1.4	<LOD
	Trimester	1. 2. 3.	K	118±17	47±2	21±3	<LOD
				7.9±0.7	33±7	18.6±0.2	<LOD
				452±66	84±4	51.4±2.7	<LOD
Holstein/ ABD/ RIA	* (Gebelik Gün Aralığı)	1. Trim.(50-93) 2. Trim.(94-186) 3. Trim.(187-246)	HB	0.69	0.26	-	(Pape-Zambito ve ark., 2008)
				8	0.84	-	
				29.36	3.95	-	
Simmental/ Almanya/ LC-MS/MS	Yağsız Süt	nK	1690±2050	840±680	540±520	<150	(Farke ve ark., 2011)
	Yağ Fraksiyonu	T	5510±6160	2660±2740	2280±2110	<150	
		nK	25560±35790	5940±4510	4730±2370	<300	

*Hesaplandı, **HB** = Enzimatik hidroliz belirtilmedi, **HY**=Enzimatik hidroliz yapıldı, **K** = Konjuge, **nK**= non-Konjuge, **T** = Konjuge+non-Konjuge, Trim.= Trimester, LOD: *Limit of Detection*

Tablo 4. Süt ve süt ürünlerinin progesteron içeriği

İnek türü/ Ülke/ Ölçüm Yöntemi	Gebelik Durumu	Diğer Açıklamalar	Hidroliz Durumu	P ₄ (ng/mL, ng/g)	Referans	
Quebec/ Quebec-Kanada/ ELISA	Belirtilmedi *	Yağ Oranı	HB	%0	1.541	(Gilman ve ark., 2017).
				%1	2.925	
				%2	3.679	
				%3.25	4.465	
				%10 (Krema)	5.126	
%35 (Krema)	6.415					
Kırmızı Holstein/ İsviçre/ LC-MS/MS	Belirtilmedi	Ort (Min-Max)	HY	15.486 (0.086–42.946)	(Goyon ve ark., 2016)	
Belirtilmedi/ İspanya /LC-MS/MS	Gebe (Süre belirtilmedi) Gebe olmayan	Çiğ Süt	HY	0.824±0.307 0.082±0.031	(Regal ve ark., 2012)	
Çiftlikten çiğ süt / Belirtilmedi/ UHPLC-MS/MS	Belirtilmedi	Farklı Markalar Arasında (Min-Max)	HB	Yağı Alınmış Süt	1.1-1.4	(Wielogórska ve ark., 2015)
				Yağsız Organik Süt	0.51	
				Yağlı süt	2.4-3.2	
				Az Yağlı Süt	4.4-7.0	
				Tam Yağlı Organik Süt	5.9-14.0	
				Taze Süt	5.3-15.2	
				Çiğ Süt	1.3-15.5	
Keçi Sütü	0.76					
Simmental/ Almanya/ LC-MS/MS	Kolostrum	Yağsız Süt Yağ Fraksiyonu	nK	0.1±0.1 2.5±2.5	(Farke ve ark., 2011)	
Market/ Almanya/ GS-MS	Belirtilmedi	(%Yağ)	HY	Süt (%3.5)	9.8	(Hartmann ve ark., 1998)
				Yoğurt (%3)	13.3	
				Gouda Peyniri (%29)	44.2	
				Krema (%30)	41.8-48.6	
				Tereyağı (%85)	14.1	
Zebu İnekleri/ Bangladeş/ RIA	20-24 Günlük Gebe Gebe değil	Yağsız Süt	HB	8.748-8.811 Bazal (<0.8)	(Alam ve Ghosh, 1994)	
Belirtilmedi/ Belirtilmedi/ CPB veya RIA	Östrus*	Tam Yağlı Süt	HB	0.92±0.19	(Foote ve ark., 1979)	
		Yağı Alınmış Süt		0.17±0.04		
	Siklus Ortası*	Tam Yağlı Süt		23.1±3.6		
		Yağı Alınmış Süt		0.84±1.0		
Gebe (Süre belirtilmedi)*	Tam Yağlı Süt	35.7±5.6				
	Yağı Alınmış Süt	1.1±0.1				

* Hesaplandı (nmol/L x 314.46/1000 = ng/mL), **HB** = Enzimatik hidroliz belirtilmedi, **HY**=Enzimatik hidroliz yapıldı, **nK**= non-Konjuge, CPB: *Competitive Protein Binding*.

Gebelik durumu belirtilmeyen ve belirtilen inek sütünün progesteron miktarı

Gebelik durumu belirtilmeyen ve belirtilen ineklerden alınan süt numunelerinin progesteron içeriklerini inceleyen araştırma sonuçları Tablo 4'te özetlendi. Gilman ve ark. (2017) gebelik durumu belirtilmeyen Quebec ineklerinden alınan süt numuneleri ile yaptığı çalışmada progesteronun varlığını; yağsız sütte 1.541 ng/mL, tam (%3.25) yağlı sütte ise 4.465 ng/mL bildirmektedirler. Ayrıca sütün yağ içeriği ile orantılı olarak progesteron konsantrasyonu da artmaktadır. Gebelik durumu belirtilmeyen başka bir çalışmada (Goyon ve ark., 2016); Kırmızı Holstein ineklerinden alınan süt örneklerinde progesteron miktarı ortalama 15.486 ng/g'dır. Bu çalışma verileri 0.086 ile 42.946 ng/g arasında değişkenlik göstermekte ve yaklaşık 500 kat fark bulunmaktadır. Numune alınan ineklerin gebelik durumunun belirtilmemiş olması elde edilen verilerdeki farklılıkların ineklerin gebelik durumu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Colazo ve ark. (2008)'nin aralarında 90 günlük gebelerin de bulunduğu bir grup inek ile östrusta bulunan bir grup ineğin alınan süt örneklerinde P₄ içeriğinin incelendiği çalışmaya göre; tam yağlı sütler arasında yaklaşık 40 kat fark varken, yağ alınmış sütler arasında yaklaşık 20 kat fark olduğu belirtilmektedir. Regal ve ark. (2012) tarafından süresi belirtilmeyen gebe inekler ile gebe olmayan ineklerden alınan sütlerin incelendiği çalışmada; sırasıyla 0.824±0.307 ve 0.082±0.031 ng/mL P₄ miktarları ile yaklaşık 10 kat fark bildirilmektedir. Alam ve ark. (1994) da sadece 20-24 günlük gebe ineklerin sütünde 10 kattan fazla P₄ artışı bildirdiler. Tablo 4 incelendiğinde, östrojenler için belirtildiği gibi literatür verileri arasındaki farklılık; sütün yağ içeriği, yapılan çalışmalarda enzimatik hidroliz yapıp yapılmama durumu, araştırma yöntemi ve ineğin türü gibi bazı değişkenlerden kaynaklanır. Sonuç olarak; sütün progesteron içeriği de östrojene benzer olarak gebelik boyunca artar.

Östrojen, Progesteron ve Kadın Sağlığı Üzerine Etkileri

İnsanlarda endojen olarak üretilen steroid hormonlar yaş ve cinsiyete göre farklılık gösterir. Kadınlık hormonlarının salgı miktarları sadece farklı yaşam evrelerinde değil aynı yaşam evresinin aylık siklus sürecinde de fizyolojik olarak değişkenlik gösterir. Menstrüel siklusun farklı dönemlerinde salgılanan östrojen ve progesteron, gebeliğin ilk üç ayında korpus luteumdan, devamında ise plasentadan salgılanır (Hall, 2013).

Östrojen çocuklarda çok az miktarda salgılanırken pubertede önemli bir artış gösterir. En uzun yaşam evresi olan cinsel olgunluk döneminde overlerden

üretilen ana östrojen, β -E₂'dir. E₁; ana kaynağı olan adrenal korteksten, az miktarda overlerden ve overlerden salgılanan androjenlerden sentezlenir. Estriol (E₃) ise; direkt Estron (E₁)'den ve dolaylı olarak da Estradiol (E₂)'nin son ürünü olarak karaciğerden salgılanır. Östrojenler kadınlarda primer ve sekonder seks karakterlerinin gelişmesini sağlar. Üreme çağından sonra over fonksiyonlarındaki gerilemeye bağlı olarak üreme yeteneği kaybolan kadında E₂ üretimi düşer ve devamında ovarial foliküllerin tamamen tükenmesiyle östrojenin salgılanması durur. Bununla birlikte adrenal bezler E₁ öncüllerinin üretimine devam eder. Ancak E₂'ye göre aktivitesi daha düşük olan E₁'in plazma seviyesinde önemli bir değişiklik meydana gelmez. Ayrıca E₂ adipoz dokuda androstenediondan, E₃ gebelik sırasında plasentadan sentezlenir. E₃, gebeliğin olmadığı durumlarda E₁ ve E₂'ye göre çok düşük seviyelerde bulunur (Hall, 2013).

Progesteron grubunun hepsini temsil edebilecek progesteron normal siklusta korpus luteumdan salgılanır. Bu hormonun salgılanması ovulasyondan sonra menstrüel siklusun ikinci yarısında, östrojene göre daha yüksek miktardadır. Progesteron; gebeliğin devamının sağlanmasında, meme dokusunun laktasyona hazırlanmasında önemli rol alır (Hall, 2013). Bir diğer progesteron olan 17- α -hidroksiprogesteron, progesterondan enzimatik reaksiyonla salgılanır ve aynı etkileri gösterir.

Östrojen ve progesteron kolesterolden sentezlenir ve hedef dokularda spesifik olarak metabolize olurlar. Plazmadaki östrojenlerin sadece %2'si serbest formda bulunur ve aktivite gösterirler. β -E₂, östrojen reseptörlerine yüksek ilgi göstermesinden dolayı, biyolojik aktivitesi en yüksek olan östrojen formudur (Goyon ve ark., 2016). Hem üreme çağındaki kadınlarda overlerden sentezlenen ana östrojen olması hem de yüksek aktivitesinin olmasından dolayı genel östrojen terimi kullanıldığında genellikle kastedilen E₂ formudur.

İnsan vücudundaki toplam steroidal hormon aktivitesi, farklı yollarla alınan bazı bileşiklerden etkilenir. Bu bileşikler tedavi amacıyla alınan farmakolojik ürünlerin yanı sıra farkına varmadan besinlerle de alınabilir ve bu besinlerin önemli bir kısmı özellikle süt ve süt ürünlerini içeren hayvan kaynaklı besinlerdir. Süt ve süt ürünlerinde bulunan, -inaktif form olan- konjuge formda östrojen ve progesteron; hayvanlar için plazmadan uzaklaştırma yöntemi iken bu sütlerin besinler ile alınması insanlar için bir eksojen hormon kaynağıdır. Besinlerle alınan konjuge formlar, barsakta bulunan bazı bakteriler serbest formlara dönüştürülerek dolaşıma kazandırılabilir (Ervin ve ark., 2019). Bu nedenle gebe inek sütünde artış gösteren hormonlar çoğunlukla konjuge formda olsalarda daha yüksek oranlarda dolaşıma katılabilir.

Premenopozal dönemdeki kadınlar hormon replasman tedavisi gibi eksojen hormon tedavileriyle yaşlanmanın vazomotor ve ürogenital semptomlar, depresyon, yaşam kalitesi değişiklikleri ve uyku problemleri gibi olumsuz etkilerini azaltmayı amaçladılar. Başlarda sadece östrojen içeren bu tedavi yöntemleri endometriyal kanser ile ilişkisi gözlemlendikten sonra progestinler eklenerek 2000 yılına kadar bu tedavi yöntemi rekor seviyelere ulaştı. Sonrasında meme kanseri, kalp hastalıkları ve inme risklerinde görülen artışlarla birlikte 2002 yılından sonra bu tedavi yöntemlerinin kullanımı sınırlandı (Shapiro ve ark., 2005). Daha sonrasında kadın sağlığı ve/veya kanser ile ilgilenenler uzun süreli östrojen ve/veya progesteron kullanımını kanserojen olarak sınıflandırdılar (Liang ve Shang, 2013). Kısa süreli östrojen ve progesteron ya da yalnızca östrojen kullanımı, gebeliğin koruyucu etkilerini taklit ederek tümör gelişimini engellerken, uzun süreli kullanım ise tümör oluşumunu tetikleyebilmektedir (Joseph, 2007).

Östrojenlerin tümör gelişim mekanizması üzerine yapılan araştırmalar, iki farklı yolla bu etkiyi gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Östrojen reseptörleri (ER) bağımlı tümör oluşumu mekanizması; östrojenlerin ER'e bağlanarak transkripsiyonu, hücre proliferasyon hızını artırır. Bu süreçte gerçekleşen DNA (Deoksiriboz Nükleik Asit) replikasyonu sırasında oluşan mutasyonların tümör oluşumunda katkıda bulunduğunu savunan teoriler vardır. Meme kanseri vakalarının yaklaşık %70'i ER+ olarak tanımlanmakta ve ER antagonistleri tedavisi ile östrojen etkisi bloke edilerek tümör büyümesi durdurulabilir. Örneğin birer ER antagonisti olan tamoksifen veya raloksifen tedavisi ile riskli gruplarda meme kanseri insidansı %38 oranında azaltılabilir (Santen ve ark., 2015). Ayrıca bu tedaviler ER+ meme kanseri tümörlerinde sağkalımı artırırken ER-vakalarda bu etkinin gözlemlenmediği belirtilmektedir (Hamajima ve ark., 2012). Tamoksifen, tedavisi meme kanseri hücrelerinden metastazı azaltmakta ve %25-30'luk mortalite düşüşü sağlamaktadır (Liang ve Shang, 2013).

Adipoz dokuda androjenlerin aromatisasyonu yoluyla üretilen E₂, Beden Kütle Endeksi'nin artmasıyla dolaşımdaki östrojen konsantrasyonunda artışa neden olur (Chen, 2008; Key ve ark., 2003). Ayrıca obez bireylerde dolaşımda bulunan Seks Hormonu Bağlayıcı Protein seviyesinin azalmasıyla serbest östrojen artar (Chen, 2008). Bu da menopoz sonrası kadınlardaki meme kanserinin değiştirilebilir risk faktörlerinden biri olan obezitenin östrojen ile ilişkisini açıklamaktadır (Hamajima ve ark., 2012).

Menopoz sonrası kadınlarda aromataz inhibitörleri kullanılarak serum östrojen sentezi, böylece toplam östrojen aktivitesi azaltılmasıyla meme kanseri tedavi

hedefleri arasında bulunur. tedavinin uygulanmasıyla riskli gruplarda meme kanseri insidansı yüksek oranda (%51-65) azaltılır (Santen ve ark., 2015). ER antagonistlerine dirençli meme kanserlerinde aromataz inhibitörleri tercih edilmektedir (Liang ve Shang, 2013). Bu anti-östrojen tedavileri geliştirilmeden önce premenopoz dönemdeki meme kanseri hastalarına oofektomi uygulamasıyla östrojen aktivitesi ve dolayısıyla tümör gelişimi kontrol edilmeye çalışılmaktaydı. Bu bulgular ve tedavi yöntemleri, östrojenlerin meme kanseri gelişiminde önemli roller üstlendiğine dair önemli kanıtlar sağlar (Santen ve ark., 2015).

Östrojenlerin tümör oluşumunu tetiklediği düşünülen bir diğer yol ise; östrojen metabolitlerinin genotoksik etkileri sonucunda DNA mutasyonunun indüklemesidir (Malekinejad ve ark., 2006; Santen ve ark., 2015). Ortaya çıkan bu mutasyonlar, hücre proliferasyonunun artmasına ve onkogenlerin aktivasyonuna zemin hazırlayarak tümör gelişimini destekleyebilir. Dolayısıyla, serum östrojen düzeyi tümör gelişiminde önemli bir belirleyici faktör olarak değerlendirilmektedir. Meme tümörü gelişimi risk faktörlerinden cinsiyet ile ilişkilendirilenlerin birçoğu (erken menarş, geç menopoz gibi) uzun süre östrojene maruz kalma ile ilişkilidir. Bundan dolayı sadece eksojen hormonlar değil endojen hormonlar da tümör gelişimi ile ilişkilidir (Chen, 2008; Hamajima ve ark., 2012).

Kadın sağlığını etkileyen en önemli kanserlerden bir diğeri de serviks kanserleridir. En önemli faktörlerden biri insan papilloma virüs (HPV) enfeksiyonudur. Virüse maruziyetten yıllar sonra kanser gelişse bile diğer bazı faktörler de kanser gelişimi için bir risk oluşturmaktadır. Bir diğer eksojen hormon tedavi yöntemi olan oral kontraseptiflerin uzun yıllar kullanımı bu risk faktörlerinden biridir (Chung ve Lambert, 2009). Bu tedavi yönteminin bırakılmasından yıllar sonra risk, kullanmayanların olduğu seviyelere düşebilir (Appleby ve ark., 2007). Kullanılan fare modellerinde eksojen östrojenler serviks kanserinde önemli roller üstlenmektedir (Brake ve Lambert, 2005). Anti-östrojenik tedavinin bu kanserlerin tedavisi için olumlu sonuçlar oluşturmadığını desteklese de (Brake ve Lambert, 2005), tam tersini kanıtlayan çalışma mevcuttur (Chung ve Lambert, 2009). Bundan dolayı HPV ile enfekte bireylerde östrojen maruziyeti önemli bir risk faktörü de olsa anti-östrojen tedavilerinin hastalık yönetiminde kullanılması için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kanser ve Beslenmeye İlişkin Avrupa Prospektif Araştırmasında (Rinaldi ve ark., 2011) ICC (İnvasive Cervical Carcinoma) riski ile E₂ ve serbest E₂ seviyeleri arasındaki pozitif ilişkiler gözlemlendi.

Ayrıca SHBG (Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin) seviyesi (dolayısıyla serbest hormon seviyesi ile), ICC riskinde önemli bir düşüş eğilimi ile ilişkilendirildi fakat postmenopozal kadınlarda SHBG düzeyi ICC riski ile ilişkili değildi. Elde ettikleri diğer bulgular ve literatürdeki diğer araştırmalar doğrultusunda seks hormon seviyelerinin kanserli veya kanser öncesi servikal lezyonlar üzerinde etkili olup olmadığı konusunda net bir karar verilmemiştir. Steroid hormonları endometrium ve over kanserleriyle de ilişkilendirilir (Pape-Zambito ve ark., 2010).

Sonuç olarak, eksojen östrojen ve/veya progesteron alımı kanserler başta olmak üzere çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Shapiro ve ark., 2005; Pape-Zambito ve ark., 2010). Bu nedenle eksojen hormon alımının dikkatle değerlendirilerek bireysel yaklaşımlar benimsenmelidir.

Günlük Olarak Endojen Üretilen ve Eksojen Tüketilmesi Önerilen Östrojen ve Progesteron Miktarı

Eksojen olarak alınan östrojen ve progesteronun başta kanserler olmak üzere hastalıklar ile ilişkilendirilmesiyle, günlük alınabilecek maksimum dozun ne kadar olması gerektiği bilim dünyasında merak konusu oldu. Bu konu ile ilgili görüşmelerden biri, Gıda ve Tarım Örgütü (Food and Agriculture Organization-FAO) ve Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO)'nün oluşturduğu Gıda Katkı Maddeleri Ortak Uzman Komitesi (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives-JECFA)'nin 1987 yılında 32. Cenevre toplantısında yapıldı (JECFA, 1988). JECFA toplantısında, sadece β -E₂ veya P₄ ile kombine olarak tedavi edilen hayvanların etlerinde bu hormonlarda artışı olabileceği bildirildi. Bu artışa rağmen, bu hayvanların etlerinden alınacak hormon miktarının, insan vücudunda endojen olarak üretilen hormon miktarından çok düşük olması nedeniyle sağlığa zararlı olmayacağı belirtildi. Böylece bu hormonlar için Kabul Edilebilir Günlük Alım (Acceptable Daily Intake-ADI) miktarını belirlemenin gereksiz olduğu bildirilirken sütteki β -E₂ ve P₄ kalıntı miktarı veya etkileri hakkında bir görüş bildirilmedi. Andersson ve Skakkebæk (1999), zamanla gelişen steroid ölçüm yöntemleri, hormonların biyolojik etkilerinin daha da aydınlatılması ve bu hormonların prepuberte dönemdeki çocuklar üzerindeki etkilerinin belirsizliği nedeniyle JECFA'nın kararını eleştirirken, aynı dönemde yapılan 52. Cenevre toplantısında JECFA (2000), son araştırmalara göre ADI'yı P₄ için 0-30 μ g/kg, β -E₂ için ise 0-0.05 μ g/kg olarak açıkladı.

Avrupa Birliği'nin Komisyon Yönetmeliğinde (Commission Regulation (EU) No 37/2010) hayvansal kökenli gıda maddelerinde β -E₂ ve P₄ için bir Maksimum Kalıntı Limitleri (Maximum Residue

Limits-MRL) belirtilmemektedir. Daha öncesinde yasaklanmış fakat şu anda geçerli olan direktif uyarınca (Directive 2003/74/EC) hayvansal yağlanma amacıyla β -E₂ ve P₄'ünde içerisinde bulunduğu hormon aktif maddelerinin kullanılması yasaklanmıştır. Ülkemizde Resmî Gazetede 19 Haziran 2003, Tebliğ No: 2003/18 Md. 8'de benzer bir karar alınmıştır (Tarım ve Köyişleri Bakanlığı, 2003).

Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA) doğal olarak hayvanlarda üretilen E₂ (21CFR556.240) ve P₄ (21CFR556.540) hormonlarının sığır etinde kabul edilebilir MRL değerlerini belirlemesine rağmen süt için böyle bir veri sunmamaktadır. FDA (2022), insanların günlük endojen olarak ürettiği hormonun, maksimum %1'i oranında eksojen olarak alındığında herhangi fizyolojik bir etki göstermeyeceğini bildirmektedir. Menstrüel döngünün hangi döneminde olduğuna bakılmaksızın üreme çağındaki bir kadın günlük olarak 80-340 μ g E₁, 14-503 μ g E₂ ve 0.75-50 mg P₄ üretmektedir (Longcope ve ark., 1968; Shaaban ve Klopper, 1973; Lin ve ark., 1972). Bu verilerin alt sınır değerleri ele alındığında, FDA'nın önerisine göre güvenli olarak günlük en fazla 0.8 μ g E₁, 0.14 μ g E₂ ve 7.5 μ g P₄ olarak hesaplanmaktadır.

Üreme çağındaki bulunan bir bireyin aksine prepubertal dönemdeki çocuklarda günlük üretilen östrojen ve progesteron miktarının oldukça düşük olduğu bilinmektedir. Günlük üretilen hormon miktarının hesaplanmasında iki farklı parametre kullanılmaktadır. Bunlardan biri olan MCR (Metabolic Clearance Rate-Metabolik Klirens Hızı), birim zamanda belirli bir hormondan tamamen ve geri dönüşümsüz temizlenen plazma hacmi olarak tanımlanır. Bir diğer parametre ise plazma konsantrasyonudur üretmektedir (Longcope ve ark., 1968). Çocuklar üzerinde oluşabilecek olumsuz sonuçlardan dolayı MCR hesaplanması yapılamamaktadır. Prepuberte ve postpuberte dönemlerindeki hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda (Christenson ve ark., 1985) MCR değerleri yaş bağımlı olarak değişebilmektedir. Hayvanlarda gözlemlenebilen bu önemli değişiklikler insanlar için geçerli olup olmadığı bilinmemesine rağmen JECFA (2000) toplantısında erkek ve kadınların bütün yaş gruplarında östrojenler için aynı MCR değeri (1400 L/gün) kabul etmiştir. Yetişkin ve çocuklarda vücut yüzey alanı ve plazma taşıyıcı protein miktarındaki değişiklikler MCR'yi etkilenir. Bundan dolayı yetişkin verilerinin kullanımı konusunda güncel literatürde açık bir fikir birliğine varılamamıştır.

Maruyama ve ark. (2010)'nın prepubertal dönemdeki altı çocuğa (kadın/erkek:3/3, yaş ortalaması: 8 yıl 5 ay, ağırlık ortalaması: 27.6 kg) günde yaklaşık 600 mL/m² (vücut yüzeyi) gebe inek sütü (en az %3,5 yağ, ticari

süt) vererek östrojen ve progesteron konsantrasyonunu incelediği çalışmada süt içtikten sonraki; 1-3 saatler arasındaki idrarla maksimum düzeyde E₁, E₂, E₃ ve pregnandiol atıldığı belirtilmektedir. Bu miktar idrarla atılan bazal seviyeden önemli derecede yüksektir (P <0.02). 4 Saatte atılan toplam E₂ miktarı bazal seviyeden 39-109 ng daha fazladır. Bu miktar erkek çocuklarda günlük üretilen 40 ng E₂ miktarına (Andersson ve Skakkebaek, 1999) eşdeğer veya daha fazla olduğu dikkat çekmektedir. Aksglaede ve ark. (2006) ergenlik belirtilerinin çok düşük serum E₂ düzeylerinde başladığını ve prepuberte dönemi çocukların östrojenlere oldukça duyarlı olduğunu belirtmektedir. Maruyama ve ark. (2010)'nın çalışması; gebe inek sütü tüketimi sonrasında idrarla yüksek miktarda östrojen atımı, çocuklarda uzun süre gebe inek sütü tüketiminin plazma steroid hormon profili ve dolayısıyla çocuğun gelişimi üzerinde önemli etkiler oluşturacağını düşündürmektedir. Aynı çalışmada gebe inek sütü tüketiminin; normal siklus uzunluğuna sahip kadınlarda yumurtlama döneminde önemli bir değişikliğe sebep olmazken, daha uzun (37-39 gün) siklus uzunluğuna sahip bir kadında yumurtlamanın süt alımı kesildikten yedi gün sonra gerçekleştiği ve subklinik hipogonadizmi kadınlarda yumurtlamanın bol miktarda süt alımından etkilenebileceği, ancak normal adet döngülerinin etkilenmediği belirtilmektedir. Üç gün süren bir diyetle beslenen ve 600 mL/m² gebe inek sütü verilen erkeklerde; serum E₁ ve P₄ konsantrasyonlarının arttığı, alımdan 2 saat sonra serum LH (P <0.05), FSH (P <0.02) ve testosteron (P <0.02) konsantrasyonlarının önemli ölçüde azaldığı ve E₁, E₂ ve E₃'ün idrarla atılan hacminin önemli ölçüde (P <0.02) arttığı belirtilmektedir. Bu sonuçlar süttteki östrojenlerin emildiğini, gonadotropin salgısının baskılandığını, ardından testosteron salgısının azaldığını göstermektedir. Michels ve ark (2019) yaptıkları ve dört gün boyunca gebelik durumu belirtilmemiş inek sütünün günde bir litre tüketildiği çalışma sonrasında; idrar östrojenleri ve metabolitlerinde artış gözlemlediği, seçilen inek sütünde gebelik durumu belirtilmemiş olmasına rağmen, özellikle yüksek yağlı sütte ölçülebilir östrojen, androjen ve progesteron düzeyleri tespit edildiği belirtilmektedir. Biyo-yararlanımlı östrojen düzeylerindeki artış düzenli süt tüketimini hormona duyarlı kanserlerle ilişkilendiren epidemiyolojik çalışmalar bağlamında endişe verici olduğunu ifade edilmektedir. Gebe inek sütünde bulunan steroid hormonların kadın sağlığı üzerindeki olası etkileri, mevcut literatürde dikkat çekici bulgularla desteklenmektedir. Bu bağlamda, konuya ilişkin daha kapsamlı ve uzun erimli araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuçlar ve Öneriler

Bu derleme çalışmasında, süttteki östrojen ve progesteron içeriğini inceleyen araştırmaların bulguları, süttün elde edildiği ineklerin gebelik durumu dikkate alınarak iki grup altında (gebelik durumu belirtilen ve belirtilmeyen) değerlendirildi. Daha sonrasında eksojen ve endojen hormonların kadın sağlığı üzerinde etkisini inceleyen çalışmalar incelendi. Gebe inek sütünün direkt kadın sağlığı üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalar sınırlı olduğundan, gebe inek sütündeki östrojen ve progesteronun kadın sağlığı üzerindeki olası etkilerin tartışılması hedeflendi. Bu incelemeler doğrultusunda gebe inek sütünün hormonal içeriğinin gebe olmayan ineğin sütüne göre oldukça yüksek olduğu görüldü. Ayrıca kısa süreli östrojen ve/veya progesteron alımı koruyucu etkiler gösterdiği, buna karşın uzun süreli maruziyet kanser ve çeşitli hastalık ile ilişkilendirildi. Dolayısıyla günlük beslenmede önemli bir rol alan ve daha fazla tüketilmesi önerilen süt ve süt ürünlerinin kaynağının yeterince net olmaması ve hormon içeriğinin de aydınlatılmaması, bu konunun göz ardı edilmemesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Fakat mevcut literatür incelendiğinde, uzun süre gebe inek sütü tüketiminin sağlık üzerine etkileri konusunda yeterli düzeyde araştırmaya rastlanmadı. Prepuberte döneminde olası risklere değinilmiş olsa da üreme çağındaki kadınlarda serum östrojen ve progesteron seviyesindeki artıştan dolayı besinlerle alınan eksojen hormonların önemli bir etkisi olmayacağı bildirilmektedir. Bununla birlikte, uzun yıllar boyunca düzenli olarak bu hormonlara maruz kalmanın etkilerini inceleyen herhangi bir çalışma da bulunmamaktadır. Ancak, risk altındaki bireyler başta olmak üzere, bireylerin beslenmesinde gebe inek sütünün potansiyel etkileri dikkate alınması gerekmektedir. Gelecekteki farklı yaş gruplarındaki bireylere yönelik araştırmalarda süt tüketiminin hormonal profiller üzerindeki etkilerinin daha ayrıntılı incelemesi, alternatif memeli sütlerinin değerlendirilmesi, süttün zengin besin içeriğinden yararlanmak amacıyla östrojen ve progesteron içeriği daha düşük yeni süt ürünlerinin üretilmesi ve gebe inek sütü üretimi-satışının takip edilmesi için yasal süreçlerin ve sağlık politikalarının belirlenmesi gerekli olduğu düşünülmektedir. Bu süreçler, söz konusu sütlerin sağlık üzerindeki etkilerini takip etmek amacıyla kritik öneme sahiptir.

Araştırmanın Etik Yönu/Ethics Committee

Approval: Literatür incelemesi yapılmış olup, kullanılan literatür, kaynaklar bölümünde gösterilmiştir. Çalışma 16-18 Ekim 2024 Sivas 3. Uluslararası Gıda Araştırmaları Kongresi'nde kısa tam metin olarak yayımlandığından IKSAD Publications House'dan gerekli izin alınmıştır.

Hakem/Peer-review: Dıř hakem değerlendirmesi.

Yazar Katkısı/Author Contributions: Fikir /kavram: HUH, SK; Tasarım: HUH, SK; Danışmanlık: HUH, SK; Kaynak tarama: HUH, SK; Makalenin Yazımı: HUH, SK; Eleřtirel inceleme: HUH, SK; Kaynaklar ve fon sağlama: HUH, SK.

Çıkar çatışması/Conflict of interest: Araştırmacılar herhangi bir çıkar çatışması belirtmemişlerdir.

KAYNAKLAR

- Ahmad, F. M., ve Benor, A. (2025). Dairy Consumption and Its Impact on PCOS and the Reproductive System: The Connection. *Cureus*, 17(4), e82116. <https://doi.org/10.7759/cureus.82116>
- Akslaede, L., Juul, A., Leffers, H., Skakkebaek, N. E., ve Andersson, A. M. (2006). The sensitivity of the child to sex steroids: Possible impact of exogenous estrogens. *Çinde Human Reproduction Update (C. 12, Sayı 4, ss. 341-349)*. Oxford Academic. <https://doi.org/10.1093/humupd/dml018>
- Alam, M. G. S., ve Ghosh, A. (1994). Plasma and milk progesterone concentrations and early pregnancy in Zebu cows. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 7(1), 131-136. <https://doi.org/10.5713/ajas.1994.131>
- Andersson, A. M., ve Skakkebaek, N. E. (1999). Exposure to exogenous estrogens in food: Possible impact on human development and health. *European Journal of Endocrinology*, 140(6), 477-485. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1400477>
- Appleby, P., Beral, V., González, A. B. de, Colin, D., Franceschi, S., Goodhill, A., Green, J., Peto, J., Plummer, M., ve Sweetland, S. (2007). Cervical cancer and hormonal contraceptives: Collaborative reanalysis of individual data for 16 573 women with cervical cancer and 35 509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*, 370(9599), 1609-1621. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61684-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61684-5)
- Besler, H. T., Rakıcioğlu, N., Ayaz, A., Demirel, Z. B., Gökmen Özel, H., Eroğlu Samur, G., Akal Yıldız, E., Bilgiç, P., Dikmen, D., Ünal, R. N., Gökteş, Z., Kızıl, M., Akyol Mutlu, A., Fisunoğlu, M., Güleç, A., Çiftçi, S., Yılmaz, D., Ede, G., Erçim, R. E., ... Yürük, A. (2015). Türkiye 'ye özgü besin ve beslenme rehberi (Birinci Ba). *Merdiven Reklam Tanıtım*.
- Brake, T., ve Lambert, P. F. (2005). Estrogen contributes to the onset, persistence, and malignant progression of cervical cancer in a human papillomavirus-transgenic mouse model. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(7), 2490-2495. <https://doi.org/10.1073/pnas.0409883102>
- Chen, C., Mi, X., Yuan, Y., Chen, G., Ren, L., Wang, K., Zhu, D., ve Qian, Y. (2014). A preliminary risk assessment of potential exposure to naturally occurring estrogens from Beijing (China) market milk products. *Food and Chemical Toxicology*, 71, 74-80. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.05.028>
- Chen, W. Y. (2008). Exogenous and endogenous hormones and breast cancer. *Çinde Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism (C. 22, Sayı 4, ss. 573-585)*. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2008.08.001>
- Christenson, R. K., Ford, J. J., ve Redmer, D. A. (1985). Metabolic clearance and production rates of oestradiol and progesterone during pubertal and postpubertal development in gilts. *Journal of Reproduction and Fertility*, 75(1), 247-253. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0750247>
- Chung, S. H., ve Lambert, P. F. (2009). Prevention and treatment of cervical cancer in mice using estrogen receptor antagonists. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(46), 19467-19472. <https://doi.org/10.1073/pnas.0911436106>
- Colazo, M. G., Ambrose, D. J., Kastelic, J. P., ve Small, J. A. (2008). Comparison of 2 enzyme immunoassays and a radioimmunoassay for measurement of progesterone concentrations in bovine plasma, skim milk, and whole milk. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 72(1), 32-36.
- Courant, F., Antignac, J. P., Laille, J., Monteau, F., Andre, F., ve Le Bizec, B. (2008). Exposure assessment of prepubertal children to steroid endocrine disruptors. 2. Determination of steroid hormones in milk, egg, and meat samples. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(9), 3176-3184. <https://doi.org/10.1021/jf800096f>
- Courant, F., Antignac, J. P., Maume, D., Monteau, F., Andre, F., ve Le Bizec, B. (2007). Determination of naturally occurring oestrogens and androgens in retail samples of milk and eggs. *Food Additives and Contaminants*, 24(12), 1358-1366. <https://doi.org/10.1080/02652030701329637>
- Ervin, S. M., Li, H., Lim, L., Roberts, L. R., Liang, X., Mani, S., ve Redinbo, M. R. (2019). Gut microbial β -glucuronidases reactivate estrogens as components of the estrobolome that reactivate estrogens. *Journal of Biological Chemistry*, 294(49), 18586-18599. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.010950>
- Farke, C., Rattenberger, E., Roiger, S. U., ve Meyer, H. H. D. (2011). Bovine colostrum: Determination of naturally occurring steroid hormones by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(4), 1423-1427. <https://doi.org/10.1021/jf103751z>
- Farlow, D. W., Xu, X., ve Veenstra, T. D. (2012). Comparison of estrone and 17 β -estradiol levels in commercial goat and cow milk. *Journal of Dairy Science*, 95(4), 1699-1708. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-5072>
- Food and Drug Administration. (2022). *General Principles for Evaluating the Human Food Safety of New Animal Drugs Used In Food-Producing Animals*. Center for Veterinary Medicine, Food and Drug Administration, US Department of Health and Human Services, 3, 1-33.
- Foote, R. H., Oltenacu, E. A., Kummerfeld, H. L., Smith, R. D., Riek, P. M., ve Braun, R. K. (1979). Milk progesterone as a diagnostic aid. *The British*

- veterinary journal, 135(6), 550-558. [https://doi.org/10.1016/S0007-1935\(17\)30009-X](https://doi.org/10.1016/S0007-1935(17)30009-X)
- Ganmaa, D., Wang, P. Y., Qin, L. Q., Hoshi, K., ve Sato, A. (2001). Is milk responsible for male reproductive disorders? *Medical Hypotheses*, 57(4), 510-514. <https://doi.org/10.1054/mehy.2001.1380>
- Gilman, A. R., Buckett, W., Son, W. Y., Lefebvre, J., Mahfoudh, A. M., ve Dahan, M. H. (2017). The relationship between fat and progesterone, estradiol, and chorionic gonadotropin levels in Quebec cow's milk. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 34(11), 1567-1569. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-1025-0>
- Goyon, A., Cai, J. Z., Kraehenbuehl, K., Hartmann, C., Shao, B., ve Mottier, P. (2016). Determination of steroid hormones in bovine milk by LC-MS/MS and their levels in Swiss Holstein cow milk. *Food Additives and Contaminants-Part A*, 33(5), 804-816. <https://doi.org/10.1080/19440049.2016.1175186>
- Hall, J. E. (2013). Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji (J. E. Hall, B. Ç. Yeğen, İ. Alican, ve Z. Solakoğlu, Ed.; Onikinci B). Nobel Tıp Kitapevleri.
- Hamajima, N., Hirose, K., Tajima, K., Rohan, T., Friedenreich, C. M., Calle, E. E., Gapstur, S. M., Patel, A. V., Coates, R. J., Liff, J. M., Talamini, R., Chantarakul, N., Koetsawang, S., Rachawat, D., Marcou, Y., Kakouri, E., Duffy, S. W., Morabia, A., Schuman, L., ... Fukao, A. (2012). Menarche, menopause, and breast cancer risk: Individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *The Lancet Oncology*, 13(11), 1141-1151. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70425-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70425-4)
- Hartmann, S., Lacorn, M., ve Steinhart, H. (1998). Natural occurrence of steroid hormones in food. *Food Chemistry*, 62(1), 7-20. [https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(97\)00150-7](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(97)00150-7)
- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. (1988). Evaluation of certain veterinary drug residues in food. Thirty-second report of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. (World Health Organization technical report series: 763). <https://www.who.int/publications/i/item/9241207639>
- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. (2000). Evaluation of certain veterinary drug residues in food: Fifty-second report of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (World Health Organization technical report series: 893). <https://www.who.int/publications/i/item/9241208937>
- Joseph, D. J. (2007). Roles for estrogen and progesterone in breast cancer prevention. *İçinde Breast Cancer Research (C. 9, Sayı 2, s. 102)*. BMC. <https://doi.org/10.1186/bcr1659>
- Jouan, P. N., Pouliot, Y., Gauthier, S. F., ve Laforest, J. P. (2006). Hormones in bovine milk and milk products: A survey. *İçinde International Dairy Journal (C. 16, Sayı 11, ss. 1408-1414)*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2006.06.007>
- Key, T. J., Appleby, P. N., Reeves, G. K., Roddam, A., Dorgan, J. F., Longcope, C., Stanczyk, F. Z., Stephenson, H. E., Falk, R. T., Miller, R., Schatzkin, A., Allen, D. S., Fentiman, I. S., Wang, D. Y., Dowsett, M., Thomas, H. V., Hankinson, S. E., Toniolo, P., Akhmedkhanov, A., ... Miller, S. R. (2003). Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute*, 95(16), 1218-1226. <https://doi.org/10.1093/jnci/djg022>
- Liang, J., ve Shang, Y. (2013). Estrogen and cancer. *İçinde Annual Review of Physiology (C. 75, ss. 225-240)*. Annual Reviews. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183708>
- Lin, T. J., Billiar, R. B., ve Little, B. (1972). Metabolic clearance rate of progesterone in the menstrual cycle. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 35(6), 879-886. <https://doi.org/10.1210/jcem-35-6-879>
- Longcope, C., Layne, D. S., ve Tait, J. F. (1968). Metabolic clearance rates and interconversions of estrone and 17 β -estradiol in normal males and females. *Journal of Clinical Investigation*, 47(1), 93-106. <https://doi.org/10.1172/jci105718>
- Malekinejad, H., Scherpenisse, P., ve Bergwerff, A. A. (2006). Naturally occurring estrogens in processed milk and in raw milk (from gestated cows). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(26), 9785-9791. <https://doi.org/10.1021/jf061972e>
- Maruyama, K., Oshima, T., ve Ohyama, K. (2010). Exposure to exogenous estrogen through intake of commercial milk produced from pregnant cows. *Pediatrics International*, 52(1), 33-38. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2009.02890.x>
- Michels, K. B., Binder, N., Courant, F., Franke, A. A., ve Osterhues, A. (2019). Urinary excretion of sex steroid hormone metabolites after consumption of cow milk: a randomized crossover intervention trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 109(2), 402-410. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy279>
- Monk, E. L., Erb, R. E., ve Mollett, T. A. (1975). Relationships between immunoreactive estrone and estradiol in milk, blood, and urine of dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 58(1), 34-40. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(75\)84514-0](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(75)84514-0)
- Muehlhoff, E., Bennett, A., ve McMahan, D. (2013). Milk and Dairy Products in Human Nutrition. *Milk and Dairy Products in Human Nutrition*. www.fao.org/
- Pape-Zambito, D. A., Magliaro, A. L., ve Kensinger, R. S. (2008). 17 β -estradiol and estrone concentrations in plasma and milk during bovine pregnancy. *Journal of Dairy Science*, 91(1), 127-135. <https://doi.org/10.3168/jds.2007-0481>
- Pape-Zambito, D. A., Roberts, R. F., ve Kensinger, R. S. (2010). Estrone and 17 β -estradiol concentrations in pasteurized-homogenized milk and commercial dairy products. *Journal of Dairy Science*, 93(6), 2533-2540. <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2947>
- Regal, P., Cepeda, A., ve Fente, C. (2012). Development of an LC-MS/MS method to quantify sex hormones in bovine milk and influence of pregnancy in their levels. *Food Additives and Contaminants-Part A*,

- 29(5), 770-779.
<https://doi.org/10.1080/19440049.2011.653989>
- Rinaldi, S., Plummer, M., Biessy, C., Castellsagué, X., Overvad, K., Kjaer, S. K., Tjønneland, A., Clavel-Chapelon, F., Chabbert-Buffet, N., Mesrine, S., Lukanova, A., Kaaks, R., Weikert, C., Boeing, H., Trichopoulou, A., Lagiou, P., Trichopoulos, D., Palli, D., Agnoli, C., ... Franceschi, S. (2011). Endogenous sex steroids and risk of cervical carcinoma: Results from the EPIC study. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 20(12), 2532-2540. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0753>
- Santen, R. J., Yue, W., ve Wang, J. P. (2015). Estrogen metabolites and breast cancer. *İçinde Steroids (C. 99, Sayı Part A, ss. 61-66)*.
<https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.08.003>
- Shaaban, M. M., ve Klopper, A. (1973). Plasma oestradiol and progesterone concentration in the normal menstrual cycle. *BJOG: An International Journal of Obstetrics ve Gynaecology*, 80(9), 776-782.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1973.tb11218.x>
- Shapiro, S., Szarewski, A., Cogliano, V., Grosse, Y., Baan, R., Straif, K., Secretan, B., ve El Ghissassi, F. (2005). Oral oestrogen-progestagen contraceptives, menopausal treatment, and cancer. *Lancet Oncology*, 6(10), 736-737. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70365-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70365-X)
- Tarım ve Orman Bakanlığı. (2024). Hayvancılık Genel Müdürlüğü.
<https://www.tarimorman.gov.tr/sgb/Belgeler/SagMe nuVeriler/HAYGEM.pdf>
- Tarım ve Köyişleri Bakanlığı. (2003). Gıda değeri olan hayvanlara uygulanması yasaklanan ve belli şartlara bağlanan hormon ve benzeri maddeler hakkında tebliğ (Tebliğ No: 2003 /18).
<https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2003/06/20030619.htm#5>
- Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) 2022. (2022). T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1031), Ankara.
https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-ve-hareketli-hayat-db/Dokumanlar/Rehberler/Turkiye_Beslenme_Rehber_TUBER_2022_min.pdf
- Wielogórska, E., Elliott, C. T., Danaher, M., Chevallier, O., ve Connolly, L. (2015). Validation of an ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for detection and quantitation of 19 endocrine disruptors in milk. *Food Control*, 48, 48-55.
<https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2014.06.001>
- Wolford, S. T., ve Argoudelis, C. J. (1979). Measurement of estrogens in cow's milk, human milk, and dairy products. *Journal of Dairy Science*, 62(9), 1458-1463. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(79\)83446-3](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(79)83446-3)