



**LAKTASYON DÖNEMİNDE BESLENME, ANNE SÜTÜ MİKROBİYOTASI,  
BİSFENOL A VE NONİLFENOL DÜZEYLERİNİN BEBEKLERİN  
BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI İLE İLİŞKİSİ**

**Çağla AYER**

**DOKTORA TEZİ  
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TEMMUZ 2023**

## ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Çağla AYER

27/07/2023

LAKTASYON DÖNEMİNDE BESLENME, ANNE SÜTÜ MİKROBİYOTASI,  
BİSFENOL A VE NONİLFENOL DÜZEYLERİNİN BEBEKLERİN BAĞIRSAK  
MİKROBİYOTASI İLE İLİŞKİSİ

(Doktora Tezi)

Çağla AYER

GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Temmuz 2023

ÖZET

Bu araştırma laktasyon döneminde beslenme, olgun anne sütü mikrobiyotası, bisfenol A (BPA) ve nonilfenol (NP) düzeylerinin bebeklerin bağırsak mikrobiyotasına etkisini belirlemek amacıyla planlanmıştır. Anne-bebek çiftlerinin (n=35) tanımlayıcı özellikleri, beslenme alışkanlıkları, besin tüketim kayıtları sorgulanmış, bazı antropometrik ölçümleri, anne sütü ve bebek gaita örnekleri alınmıştır. Anne sütü BPA ve NP düzeyleri sıvı kromatografi tandem kütle spektrometresi ile, anne sütü ve bebek bağırsak mikrobiyotası kompozisyonu 16S rRNA (ribozomal Ribo Nükleik Asit) gen dizileme analizi ile belirlenmiştir. Ortalama BPA ve NP düzeyleri sırasıyla  $0,49 \pm 0,10$  ng/mL,  $3,08 \pm 1,82$  ng/mL'dir. BPA ile annenin folat alımı, tereyağ, margarin, tahıl tüketimi, NP ile E vitamini alımı, toplam yağ, bitkisel sıvı yağ tüketimi ilişkilidir. Anne sütü ve bebek bağırsak mikrobiyota bileşiminde *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteriota*, *Bacteriodata* belirlenen baskın filumlardır. Anne sütü ve bebek bağırsak mikrobiyotası arasında *Actinobacteriota*, *Campilobacterota* yüksek korelasyon göstermiştir. Laktasyon döneminde beslenme ile anne sütü ve bebek bağırsak mikrobiyotası arasında çeşitli ilişkiler belirlenmiştir. Anne sütü mikrobiyotası ile *Planctomycetota*, *Myxococcota*, *Firmicutes* filumları, bebek bağırsak mikrobiyotası ile *Acidobacteriota*, *Desulfobacterota* filumları ve *Gemmatimonadetes* sınıfı yüksek derecede ilişkilidir. BPA ile anne sütü mikrobiyotasındaki *Actinobacteriota*, bebek bağırsak mikrobiyotasındaki *Campilobacterota*, *Patescibacteria* filumları, NP ile anne sütü mikrobiyotasındaki *Chloroflexi* filumu ilişkilidir. Sonuç olarak, laktasyon döneminde beslenme, anne sütünün içeriğine etki ederek hem mikrobiyotasını hem de BPA, NP gibi çevresel kirleticilerin düzeyini etkilemektedir. Laktasyon döneminde beslenme, anne sütünü şekillendirerek bebek bağırsak mikrobiyotasını belirlemektedir. Anne sütünün bebeklerin beslenmesinde vazgeçilemez bir besin olduğu bir kez daha gösterilmiştir. Bu çalışma laktasyon döneminde beslenme, anne sütü mikrobiyotası, BPA ve NP düzeyleri ile bebek bağırsak mikrobiyotasının ilişkisini birlikte değerlendiren ilk çalışmadır.

Bilim Kodu : 1007  
Anahtar Kelimeler : Anne sütü, Bebek, Bisfenol A, Mikrobiyota, Nonilfenol  
Sayfa Adedi : 218  
Danışman : Prof. Dr. Adviye Gülçin SAĞDIÇOĞLU CELEP

THE RELATIONSHIP OF NUTRITION IN THE LACTATION PERIOD, BREAST  
MILK MICROBIOTA, BISPHENOL A, AND NONYLPHENOL LEVELS WITH  
INFANT'S GUT MICROBIOTA

(Ph. D. Thesis)

Çağla AYER

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

July 2023

ABSTRACT

This research was planned to determine effects of nutrition, mature breast milk (BM) microbiota, bisphenol A (BPA), nonylphenol (NP) levels on intestinal microbiota of infants during lactation period. Mother-infant dyads' (n=35) descriptive characteristics, nutritional habits, food consumption records were questioned, some anthropometric measurements, BM, infant stool samples were collected. BPA, NP levels of BM were determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry, composition of BM microbiota (BMM) and infant gut microbiota (IGM) was determined by 16S rRNA (ribosomal Ribo Nucleic Acid) gene sequencing analysis. Mean BPA and NP were  $0.49 \pm 0.10$  ng/mL,  $3.08 \pm 1.82$  ng/mL, respectively. BPA is associated with maternal folate intake, butter, margarine, grain consumption, NP is associated with vitamin E intake, total fat, vegetable oil consumption. *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteriota*, *Bacteriodata* are dominant phyla determined in composition of BMM and IGM. *Actinobacteriota*, *Campilobacterota* showed high correlation between breast BMM and IGM. Various relationships have been determined between nutrition during lactation, BMM, and IGM. BMM is highly correlated with *Planctomycetota*, *Myxococcota*, *Firmicutes*, IGM is highly correlated with phyla *Acidobacteriota* and *Desulfobacterota*, class *Gemmatimonadetes*. BPA is associated with *Actinobacteriota* in BMM, *Campilobacterota*, *Patescibacteria* in IGM, NP is associated with *Chloroflexi* in BMM. In conclusion, nutrition during lactation affects both microbiota, levels of environmental pollutants such as BPA, NP by affecting content of breast milk. Nutrition during lactation shapes BM, determines IGM. It has been shown once again that BM is indispensable food for babies. This is first research to evaluate together relationship between nutrition during lactation, BM microbiota, BPA, NP levels, IGM.

Science Code : 1007

Key Words : Bisphenol A, Breast milk, Infant, Microbiota, Nonylphenol

Page Number : 218

Supervisor : Prof. Dr. Adviye Gülçin SAĞDIÇOĞLU CELEP

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince bilgi, öneri ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof. Dr. A. Gülçin SAĞDIÇOĞLU CELEP'e,

Tez izleme komitesinde yer alarak bilgi ve deneyimlerini paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Yasemin AKDEVELİOĞLU ve Dr. Öğr. Üyesi P. Eylem ŞEKER ARI'ya,

Doktora eğitimimde motive edici ve içten yaklaşımlarıyla bana yol gösteren, emeğini ve desteğini üzerimde hissettiğim çok değerli Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü hocalarıma,

Tez çalışmam sürecinde her zaman yanımda olan, desteğini ve anlayışını benden esirgemeyen İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Gülşah KANER TOHTAK'a,

Tez çalışmamın yapılmasına izin veren ve yürütülmesine yardımcı olan Prof. Dr. M. Yekta ÖNCEL ve Doç. Dr. Suzan ŞAHİN'e, tez sürecimin her aşamasında ve karşılaştığım her zorlukta bir çözüm üretebilmemi sağlayan Sayın Samet ECE'ye ve değerli çalışma arkadaşlarına, laboratuvar analizlerinin yapılması aşamasındaki emeklerinden dolayı Öğr. Gör. Ayhan İbrahim AYSAL'a,

Doktora eğitimim boyunca 2211-A burs programıyla maddi destek veren TÜBİTAK'a ve doktora tezim için TDK-2021-7257 proje kodu ile gerekli bütçeyi sağlayan Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne,

Tez çalışmam sürecinde destekleri ve dostlukları ile her zaman yanımda olan Arş. Gör. Şehriban DUYAR ÖZER, Öğr. Gör. Aslıhan DEMİRKAYA, Arş. Gör. Mustafa Fevzi KARAGÖZ, Uzm. Dyt. Ece ÇELİK ATALAY'a, Tez sürecinde bilgilendirmelerinden dolayı başta Cengiz ÇATAL olmak üzere, bütün enstitü personeline,

Hayatımın her alanında bana yardım eden, beni her koşulda destekleyen, yüreklendiren sevgili eşim Süleyman AYER'e ve bana emek veren değerli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

|                                                                   | <b>Sayfa</b> |
|-------------------------------------------------------------------|--------------|
| ÖZET .....                                                        | iv           |
| ABSTRACT.....                                                     | v            |
| TEŞEKKÜR.....                                                     | vi           |
| İÇİNDEKİLER .....                                                 | vii          |
| ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....                                         | xi           |
| ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....                                           | xiv          |
| SİMGELER VE KISALTMALAR.....                                      | xvi          |
| 1. GİRİŞ.....                                                     | 1            |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                           | 3            |
| 2.1. Anne Sütü.....                                               | 3            |
| 2.1.1. Laktasyon aşamalarına göre anne sütü.....                  | 3            |
| 2.1.2. Anne sütünün bileşimi.....                                 | 4            |
| 2.1.3. Anne sütündeki immün faktörler ve büyüme faktörleri .....  | 7            |
| 2.1.4. Anne sütü ile beslenmenin önemi.....                       | 10           |
| 2.1.5. Anne sütündeki çevresel kirleticiler .....                 | 10           |
| 2.2. Bisfenol A .....                                             | 16           |
| 2.2.1. Genel fiziksel ve kimyasal özellikleri .....               | 16           |
| 2.2.2. Metabolizması .....                                        | 16           |
| 2.2.3. Sağlık üzerine etkileri.....                               | 17           |
| 2.3.4. Kullanımı ile ilgili yasal düzenlemeler .....              | 17           |
| 2.3.5. Maruziyet yolları ve kaynakları .....                      | 18           |
| 2.3.6. Anne sütü ve diğer biyolojik materyallerde bisfenol A..... | 21           |
| 2.3. Nonilfenol .....                                             | 21           |
| 2.3.1. Genel fiziksel ve kimyasal özellikleri .....               | 21           |

|                                                                                             | <b>Sayfa</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 2.3.2. Metabolizması .....                                                                  | 22           |
| 2.3.3. Sağlık üzerine etkileri.....                                                         | 22           |
| 2.3.4. Kullanımı ile ilgili yasal düzenlemeler .....                                        | 23           |
| 2.3.5. Maruziyet yolları ve kaynakları .....                                                | 23           |
| 2.3.6. Anne sütü ve diğer biyolojik materyallerde nonilfenol .....                          | 26           |
| 2.4. Mikrobiyota .....                                                                      | 26           |
| 2.4.1. Anne sütü mikrobiyotası.....                                                         | 29           |
| 2.4.2. Bebek bağırsak mikrobiyotası .....                                                   | 33           |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>                                                             | <b>37</b>    |
| 3.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi .....                                        | 37           |
| 3.2. Araştırmanın Genel Planı.....                                                          | 38           |
| 3.3. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi .....                                        | 40           |
| 3.3.1. Annelerin ve bebeklerin genel özelliklerinin belirlenmesi .....                      | 40           |
| 3.3.2. Besin tüketim durumunun saptanması .....                                             | 40           |
| 3.3.3. Annelerin ve bebeklerin antropometrik ölçümlerin alınması ve değerlendirilmesi ..... | 41           |
| 3.3.4. Biyolojik materyalin alınması .....                                                  | 43           |
| 3.3.5. Anne sütü örneklerinde bisfenol A ve nonilfenol analizi .....                        | 43           |
| 3.3.6. Anne sütü ve gaita örneklerinin mikrobiyota analizi .....                            | 46           |
| 3.3.7. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi .....                                      | 49           |
| 3.4. Araştırmanın Güçlü Yanları ve Sınırlılıkları .....                                     | 50           |
| <b>4. BULGULAR .....</b>                                                                    | <b>51</b>    |
| 4.1. Annelerin Tanımlayıcı Özellikleri.....                                                 | 51           |
| 4.2. Annelerin Gebelik ve Laktasyon Dönemlerine İlişkin Bilgileri.....                      | 51           |
| 4.3. Annelerin Besin Hazırlamada Kullandıkları Materyaller .....                            | 52           |
| 4.4. Annelerin Beslenme Alışkanlıkları .....                                                | 54           |

**Sayfa**

|                                                                                                               |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.5. Annelerin Enerji ve Besin Ögesi Alımına Yönelik Verilerinin Değerlendirilmesi .....                      | 56  |
| 4.6. Annelerin Antropometrik Ölçümleri .....                                                                  | 59  |
| 4.7. Bebeklerin Tanımlayıcı Özellikleri .....                                                                 | 60  |
| 4.8. Bebeklerin Antropometrik Ölçümleri .....                                                                 | 61  |
| 4.9. Anne Sütünün Bisfenol A ve Nonilfenol Düzeyi .....                                                       | 65  |
| 4.10. Anne Sütü Bisfenol A ve Nonilfenol Düzeyi ile Annelere Ait Genel Özelliklerin İlişkisi .....            | 66  |
| 4.11. Anne Sütü Bisfenol A ve Nonilfenol Düzeyi ile Laktasyon Dönemindeki Anne Beslenmesinin İlişkisi .....   | 71  |
| 4.12. Anne Sütü ve Bebek Bağırsak Mikrobiyotası .....                                                         | 75  |
| 4.13. Bebek Bağırsak Mikrobiyotası Kompozisyonu ile Anne Sütü Mikrobiyotasının İlişkisi .....                 | 81  |
| 4.14. Anne Sütü Mikrobiyota Kompozisyonu ile Laktasyon Dönemindeki Beslenmenin İlişkisi .....                 | 82  |
| 4.14. Bebeğin Bağırsak Mikrobiyota Kompozisyonu ile Laktasyon Dönemindeki Anne Beslenmesinin İlişkisi .....   | 94  |
| 4.16. Anne Sütü Bisfenol A ve Nonilfenol Düzeyinin Anne Sütü Mikrobiyota Kompozisyonu ile İlişkisi .....      | 102 |
| 4.17. Anne Sütü Bisfenol A ve Nonilfenol Düzeyinin Bebek Bağırsak Mikrobiyota Kompozisyonu ile İlişkisi ..... | 114 |
| 5. TARTIŞMA .....                                                                                             | 125 |
| 5.1. Annelerin Tanımlayıcı Özelliklerinin Değerlendirilmesi .....                                             | 125 |
| 5.2. Annelerin Enerji ve Besin Ögesi Alımlarının Değerlendirilmesi .....                                      | 126 |
| 5.3. Bebeklere Ait Tanımlayıcı Özelliklerin ve Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi .....               | 129 |
| 5.4. Anne Sütü Bisfenol A Düzeyinin Değerlendirilmesi .....                                                   | 130 |
| 5.5. Anne Sütü Nonilfenol Düzeyinin Değerlendirilmesi .....                                                   | 133 |
| 5.6. Anne Sütü Mikrobiyotasının Değerlendirilmesi .....                                                       | 135 |
| 5.7. Bebek Bağırsak Mikrobiyotasının Değerlendirilmesi .....                                                  | 137 |

**Sayfa**

|                                                                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.8. Anne Sütü Mikrobiyotası ile Bebek Bağırsak Mikrobiyotasının İlişkisinin Değerlendirilmesi .....                                | 138 |
| 5.9. Anne Sütü Mikrobiyotasına Laktasyon Dönemindeki Beslenmenin İlişkisinin Değerlendirilmesi .....                                | 140 |
| 5.10. Bebek Bağırsak Mikrobiyotasına Laktasyon Dönemindeki Beslenmenin İlişkisinin Değerlendirilmesi .....                          | 143 |
| 5.11. Anne Sütü Bisfenol A ve Nonilfenol Düzeyleri ile Anne Sütü ve Bebek Bağırsak Mikrobiyotası İlişkisinin Değerlendirilmesi..... | 145 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....                                                                                                          | 149 |
| KAYNAKLAR.....                                                                                                                      | 153 |
| EKLER.....                                                                                                                          | 195 |
| EK-1. Etik Kurul Onay Belgesi .....                                                                                                 | 196 |
| EK-2. Anket Formu.....                                                                                                              | 198 |
| EK-3. Bisfenol A ve Nonilfenolün Kalibrasyonuna İlişkin Bilgiler .....                                                              | 204 |
| EK-4. Bisfenol A ve Nonilfenol Kromatogram Sonuçları.....                                                                           | 206 |
| ÖZGEÇMİŞ .....                                                                                                                      | 215 |

## ÇİZELGELERİN LİSTESİ

| Çizelge                                                                                                                                 | Sayfa |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Çizelge 2.1. Kolostrum ve olgun anne sütünün bileşimi.....                                                                              | 5     |
| Çizelge 2.2. Çeşitli besin ve besin gruplarının BPA konsantrasyonları.....                                                              | 20    |
| Çizelge 2.3. Çeşitli besin ve besin gruplarının NP konsantrasyonları .....                                                              | 25    |
| Çizelge 2.4. Kısa zincirli yağ asitleri ve laktat üreten bakteriler .....                                                               | 29    |
| Çizelge 2.5. Anne sütünde yaygın olarak tespit edilen bakteriler .....                                                                  | 32    |
| Çizelge 3.1. Araştırma dahil edilme ve dışlama kriterleri.....                                                                          | 37    |
| Çizelge 3.2. DSÖ çocuk büyüme standartları sınıflandırması .....                                                                        | 42    |
| Çizelge 3.3. Çoklu reaksiyon izleme (MRM) geçiş bilgileri ve cihaz koşulları .....                                                      | 45    |
| Çizelge 3.4. Cihaz analiz koşulları .....                                                                                               | 45    |
| Çizelge 4.1. Annelerin tanımlayıcı özelliklerine göre dağılımı .....                                                                    | 51    |
| Çizelge 4.2. Annelerin gebelik ve laktasyon dönemlerine ilişkin özellikleri.....                                                        | 52    |
| Çizelge 4.3. Annelerin besin hazırlama, pişirme ve servis aşamalarında kullandıkları materyaller.....                                   | 53    |
| Çizelge 4.4. Annelerin beslenme alışkanlıkları.....                                                                                     | 55    |
| Çizelge 4.5. Annelerin günlük ortalama enerji ve makro besin öğeleri alım miktarları ve günlük gereksinimleri karşılama yüzdeleri ..... | 57    |
| Çizelge 4.6. Annelerin günlük ortalama vitamin ve mineral alım miktarları ve günlük gereksinimleri karşılama yüzdeleri .....            | 58    |
| Çizelge 4.7. Annelerin besin gruplarını günlük ortalama tüketim miktarları .....                                                        | 59    |
| Çizelge 4.8. Bireylerin gebelik öncesi ve laktasyon dönemindeki antropometrik ölçümleri .....                                           | 60    |
| Çizelge 4.9. Annelerin gebelikteki ağırlık kazanımına göre dağılımı.....                                                                | 60    |
| Çizelge 4.10. Bebeklere ait tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı .....                                                                   | 61    |
| Çizelge 4.11. Bebeklerin antropometrik ölçümlerinin ve indekslerinin değerlendirilmesi.....                                             | 62    |
| Çizelge 4.12. Anne sütünün bisfenol A ve nonilfenol düzeyleri.....                                                                      | 65    |

| <b>Çizelge</b>                                                                                                                                                         | <b>Sayfa</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Çizelge 4.13. Anne sütü bisfenol A ve nonilfenol düzeyi ile annelere ait tanımlayıcı özelliklerinin karşılaştırılması .....                                            | 67           |
| Çizelge 4.14. Anne sütü bisfenol A ve nonilfenol düzeyi ile annelerin besin hazırlama, pişirme ve servis sırasında kullandıkları materyallerin karşılaştırılması ..... | 68           |
| Çizelge 4.15. Anne sütü bisfenol A ve nonilfenol düzeyi ile annelerin beslenme alışkanlıklarının karşılaştırılması .....                                               | 70           |
| Çizelge 4.16. Annelerin laktasyon dönemindeki beden kütle indeksi grupları ile anne sütü bisfenol A ve nonilfenol düzeylerinin karşılaştırılması.....                  | 71           |
| Çizelge 4.17. Anne sütü bisfenol A ve nonilfenol grupları ile annelerin günlük ortalama enerji, makro ve mikro besin ögeleri alım düzeylerinin karşılaştırılması ..... | 72           |
| Çizelge 4.18. Anne sütü bisfenol A ve nonilfenol düzeyi ile annelerin günlük ortalama enerji, makro ve mikro besin ögeleri alım düzeylerinin ilişkisi .....            | 73           |
| Çizelge 4.19. Anne sütü bisfenol A ve nonilfenol grupları ile laktasyon döneminde çeşitli besin ve besin gruplarının tüketim miktarlarının karşılaştırılması .....     | 74           |
| Çizelge 4.20. Anne sütü bisfenol A ve nonilfenol düzeyi ile laktasyon döneminde çeşitli besin ve besin gruplarının tüketim miktarlarının ilişkisi .....                | 75           |
| Çizelge 4.21. Bebeğin bağırsak mikrobiyotası kompozisyonu (filum düzeyinde) ile anne sütü mikrobiyotası arasındaki ilişki .....                                        | 81           |
| Çizelge 4.22. Bebeğin bağırsak mikrobiyotası kompozisyonu (sınıf düzeyinde) ile anne sütü mikrobiyotası arasındaki ilişki .....                                        | 81           |
| Çizelge 4.23. Anne sütü mikrobiyota kompozisyonu (filum düzeyinde) ile bazı besin ögelerinin ilişkisi .....                                                            | 83           |
| Çizelge 4.24. Anne sütü mikrobiyota kompozisyonu (sınıf düzeyinde) ile bazı besin ögelerinin ilişkisi .....                                                            | 86           |
| Çizelge 4.25. Bebek bağırsak mikrobiyota kompozisyonu (filum düzeyinde) ile laktasyon dönemindeki beslenmenin ilişkisi.....                                            | 94           |
| Çizelge 4.26. Bebek bağırsak mikrobiyota kompozisyonu (sınıf düzeyinde) ile laktasyon dönemindeki beslenmenin ilişkisi.....                                            | 96           |
| Çizelge 4.27. Anne sütünün bisfenol A ve nonilfenol düzeyinin anne sütü mikrobiyotası (filum düzeyinde) ile ilişkisi .....                                             | 102          |

| <b>Çizelge</b>                                                                                                                                              | <b>Sayfa</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Çizelge 4.28. Anne sütünün bisfenol A ve nonilfenol düzeyinin anne sütü mikrobiyotası (sınıf düzeyinde) ile ilişkisi.....                                   | 102          |
| Çizelge 4.29. Anne sütü bisfenol A tayin limitine göre gruplandırıldığında anne sütü mikrobiyotası ile annenin beslenme alışkanlıklarının ilişkisi .....    | 107          |
| Çizelge 4.30. Anne sütü nonilfenol tayin limitine göre gruplandırıldığında anne sütü mikrobiyotası ile annenin beslenme alışkanlıklarının ilişkisi .....    | 111          |
| Çizelge 4.31. Anne sütü bisfenol A ve nonilfenol düzeyinin bebek bağırsak mikrobiyotası (filum düzeyinde) ile ilişkisi .....                                | 114          |
| Çizelge 4.32. Anne sütünün bisfenol A ve nonilfenol düzeyinin bebek bağırsak mikrobiyotası (sınıf düzeyinde) ile ilişkisi.....                              | 114          |
| Çizelge 4.33. Anne sütü bisfenol A tayin limitine göre gruplandırıldığında bebek bağırsak mikrobiyotası ile annenin beslenme alışkanlıklarının ilişkisi.... | 117          |
| Çizelge 4.34. Anne sütü nonilfenol tayin limitine göre gruplandırıldığında bebek bağırsak mikrobiyotası ile annenin beslenme alışkanlıklarının ilişkisi.... | 122          |
| Çizelge 5.1. Anne sütü Bisfenol A düzeyini belirleyen bazı çalışmalar .....                                                                                 | 132          |
| Çizelge 5.2. Anne sütü Nonilfenol düzeyini belirleyen bazı çalışmalar .....                                                                                 | 134          |
| Çizelge 5.3. Anne sütü mikrobiyota bileşimini filum düzeyinde araştıran bazı çalışmalar .....                                                               | 136          |
| Çizelge 5.4. Anne sütü mikrobiyota bileşimini cins düzeyinde araştıran bazı çalışmalar .....                                                                | 137          |
| Çizelge 5.5. Anne sütü mikrobiyotası ile laktasyon döneminde beslenmenin ilişkisini değerlendiren çeşitli çalışmalar .....                                  | 141          |

## ŞEKİLLERİN LİSTESİ

| Şekil                                                                                                                                                                  | Sayfa |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Şekil 2.1. Bisfenol A'nın genel kimyasal yapısı .....                                                                                                                  | 16    |
| Şekil 2.2. Bisfenol A ile 17 $\beta$ -Östradiol yapılarının karşılaştırılması .....                                                                                    | 17    |
| Şekil 2.3. Nonilfenolün genel kimyasal yapısı.....                                                                                                                     | 22    |
| Şekil 2.4. 4-Nonilfenol ile 17 $\beta$ -Östradiol yapılarının karşılaştırılması .....                                                                                  | 23    |
| Şekil 2.5. Taksonomik bağırsak mikrobiyota bileşimi örnekleri .....                                                                                                    | 28    |
| Şekil 2.6. Bağırsak-meme aksını da içeren anne sütünün mikrobiyota kaynakları.....                                                                                     | 31    |
| Şekil 2.7. Doğum öncesi ve doğum sonrası dönemde bebek mikrobiyotasını etkileyen faktörler .....                                                                       | 33    |
| Şekil 3.1. Araştırmanın genel akış şeması.....                                                                                                                         | 39    |
| Şekil 3.2. 16S rRNA gen dizileme ve biyoinformatik analizinin özetlenmesi.....                                                                                         | 49    |
| Şekil 4.1. Bebeklerin antropometrik indekslerinin z-skoru değerlerinin dağılımı .....                                                                                  | 63    |
| Şekil 4.2. Anne sütünün bisfenol A ve nonilfenol düzeyinin tayin sınırına göre gruplandırılması .....                                                                  | 65    |
| Şekil 4.3. Anne sütü ve bebek gaita örneklerinin mikrobiyota bileşiminin filum düzeyinde dağılımı .....                                                                | 76    |
| Şekil 4.4. Anne sütü ve bebek gaita örneklerinin mikrobiyota bileşiminin tür düzeyinde dağılımı .....                                                                  | 77    |
| Şekil 4.5. Anne sütü ve bebek gaita örneklerinin mikrobiyota bileşiminin cins düzeyinde dağılımı .....                                                                 | 78    |
| Şekil 4.6. Anne sütü ve bebek gaita örneklerinin mikrobiyota bileşiminin alfa ve beta çeşitliliğinin dağılımı .....                                                    | 79    |
| Şekil 4.7. Anne sütü ve bebek bağırsak mikrobiyota bileşimine etki eden bakteri gruplarının LEfSe grafikleri.....                                                      | 80    |
| Şekil 4.8. Laktasyon dönemindeki annelerin enerji ve makro besin öğelerinin yeterliliklerinin anne sütü mikrobiyotası ile ilişkisi.....                                | 89    |
| Şekil 4.9. Laktasyon dönemindeki annelerin enerji ve makro besin ögesi yeterliliklerinin anne sütü mikrobiyotasına etki eden bakteri gruplarının LEfSe grafikleri..... | 92    |
| Şekil 4.10. Laktasyon dönemindeki annelerin enerji ve makro besin öğelerinin yeterliliklerinin bebeğin mikrobiyotası ile ilişkisi .....                                | 97    |

| <b>Şekil</b>                                                                                                                                                                        | <b>Sayfa</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Şekil 4.11. Laktasyon dönemindeki annelerin enerji ve makro besin öğelerinin yeterliliklerinin bebeğin bağırsak mikrobiyotasına etki eden bakteri gruplarının LEfSe grafikleri..... | 100          |
| Şekil 4.13. Tayin sınırına göre gruplandırılan anne sütü bisfenol A ve nonilfenol düzeyinin anne sütünün mikrobiyotası ile ilişkisi.....                                            | 103          |
| Şekil 4.14. Anne sütü bisfenol A ve nonilfenol düzeyi gruplarına göre anne sütü mikrobiyotasına etki eden bakteri gruplarının LEfSe grafikleri .....                                | 104          |
| Şekil 4.15. Tayin sınırına göre gruplandırılan anne sütü bisfenol A ve nonilfenol düzeyinin bebek bağırsak mikrobiyotası ile ilişkisi.....                                          | 115          |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

### **Simgeler** **Açıklamalar**

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

| <b>Simgeler</b> | <b>Açıklamalar</b> |
|-----------------|--------------------|
| %               | Yüzde              |
| °C              | Santigrad derece   |
| cm              | Santimetre         |
| dk              | Dakika             |
| g               | Gram               |
| kg              | Kilogram           |
| kkal            | Kilokalori         |
| L               | Litre              |
| m               | Metre              |
| M               | Molar              |
| m <sup>2</sup>  | Metrekare          |
| mcg             | Mikrogram          |
| mg              | Miligram           |
| mL              | Mililitre          |
| n               | Sayı (number)      |
| ng              | Nanogram           |
| nm              | Nanometre          |
| p               | Anlamlılık düzeyi  |
| ppb             | Milyarda bir kısım |
| r               | Korelasyon         |
| S               | Sayı               |
| SS              | Standart sapma     |

|                 |                    |
|-----------------|--------------------|
| <b>Simgeler</b> | <b>Açıklamalar</b> |
|-----------------|--------------------|

|               |            |
|---------------|------------|
| $\bar{X}$     | Ortalama   |
| $\alpha$      | Alfa       |
| $\beta$       | Beta       |
| $\mu\text{g}$ | Mikrogram  |
| $\mu\text{L}$ | Mikrolitre |

|                    |                    |
|--------------------|--------------------|
| <b>Kısaltmalar</b> | <b>Açıklamalar</b> |
|--------------------|--------------------|

|              |                                          |
|--------------|------------------------------------------|
| <b>4-NP</b>  | 4-Nonilfenol                             |
| <b>AF</b>    | Aflatoksin                               |
| <b>AFB1</b>  | Aflatoksin B1                            |
| <b>AFM1</b>  | Aflatoksin M1                            |
| <b>BeBis</b> | Beslenme bilgi sistemi                   |
| <b>BKİ</b>   | Beden kütle indeksi                      |
| <b>BPA</b>   | Bisfenol A                               |
| <b>DDT</b>   | Diklorodifeniltri-kloroetan              |
| <b>DNA</b>   | Deoksiribonükleik asit                   |
| <b>DRI</b>   | Diyetle referans alım düzeyi             |
| <b>DSÖ</b>   | Dünya Sağlık Örgütü                      |
| <b>ECHA</b>  | Avrupa Kimyasal Ajansı                   |
| <b>EFSA</b>  | Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi          |
| <b>EGF</b>   | Epidermal büyüme faktörü                 |
| <b>ELISA</b> | Enzime bağlı immüno-sorbent deneyi       |
| <b>EPA</b>   | ABD Çevre Koruma Ajansı                  |
| <b>FAO</b>   | Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü |
| <b>FDA</b>   | Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi            |
| <b>HPLC</b>  | Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi      |
| <b>IgA</b>   | İmmüno-globulin A                        |
| <b>IGF</b>   | İnsülin benzeri büyüme faktörü           |
| <b>IGF-1</b> | İnsülin benzeri büyüme faktörü-1         |
| <b>IgG</b>   | İmmüno-globulin G                        |
| <b>IgM</b>   | İmmüno-globulin M                        |

| <b>Kısaltmalar</b>             | <b>Açıklamalar</b>                                               |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>IL</b>                      | İnterlökin                                                       |
| <b>KZYA</b>                    | Kısa zincirli yağ asitleri                                       |
| <b>LOD</b>                     | Deteksiyon limiti                                                |
| <b>LOQ</b>                     | Kantifikasyon limiti                                             |
| <b>MTBE</b>                    | Metil ters-bütil eter                                            |
| <b>NF-<math>\kappa</math>B</b> | Nükleer faktör kappa B                                           |
| <b>NHANES</b>                  | Ulusal sağlık ve beslenme inceleme anketi                        |
| <b>NP</b>                      | Nonilfenol                                                       |
| <b>OTA</b>                     | Okratoksin A                                                     |
| <b>PAH</b>                     | Polisiklik aromatik hidrokarbon                                  |
| <b>PFAS</b>                    | Perfloroalkil                                                    |
| <b>PFHxS</b>                   | Perfloroheksan sülfonik asit                                     |
| <b>PFNA</b>                    | Perflorononanoik asit                                            |
| <b>PFOA</b>                    | Perflorooktanoik asit                                            |
| <b>PFOS</b>                    | Perflorooktan sülfonik asit                                      |
| <b>PVC</b>                     | Polivinil klorür                                                 |
| <b>sIgA</b>                    | Sekretuar İmmünoglobulin A                                       |
| <b>TBSA</b>                    | Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması                           |
| <b>TDI</b>                     | Tolere edilebilir günlük alım miktarı                            |
| <b>TGF-<math>\beta</math></b>  | Transforming Growth Factor-Beta; Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Beta |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | Tümör Nekroz Faktör alfa                                         |
| <b>TNSA</b>                    | Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması                              |
| <b>TÜBER</b>                   | Türkiye Beslenme Rehberi                                         |
| <b>VA</b>                      | Vücut ağırlığı                                                   |
| <b>VEGF</b>                    | Vasküler endotel büyüme faktörü                                  |

## 1. GİRİŞ

Anne sütü, bebeklerin ilk altı ay boyunca bütün gereksinimini karşılayan, besleyici öğelerinin yanında birçok önemli biyoaktif bileşeni içerisinde bulunduran eşsiz bir besindir [1]. Bununla birlikte anne sütünde çeşitli çevresel kirleticilerin varlığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [2,3]. Anne sütünün ve bebeklerin bu kirleticilere maruziyetinin etkisi tam olarak bilinmemektedir. Birçok çevresel kirleticinin canlıların endokrin sistemini olumsuz etkilediği bilinmektedir. Endokrin bozucu kimyasalların dozu ve maruziyet süresi oluşabilecek olumsuz etkinin şiddetini belirlemektedir. Özellikle son yıllarda anne sütünde endokrin bozucu kimyasalların varlığına yönelik çalışmalar hız kazanmıştır [4]. Bisfenol A (BPA) ve nonilfenol (NP), insanların kullanım alanındaki çeşitli ürünleri üretmek üzere polimer endüstrisinde kullanılan en önemli endokrin bozucu bileşiklerdendir [4,5]. Yapılan çalışmalarda BPA ve NP anne sütünde, kadın adipoz dokularında, idrarda ve kanda tespit edilmiştir [2,5-9]. BPA ve NP'ye erken dönemde maruziyetin araştırılması önerilmektedir [4].

Mikrobiyota, belirgin bir ekolojik konum veya çevre içerisinde bulunan mikroorganizmalar topluluğu olarak adlandırılmaktadır [10]. Bağırsak mikrobiyotası yaşamın erken evrelerinde oluşmakta ve iki üç yıl içerisinde gelişerek yetişkin bağırsak mikrobiyotasına benzemektedir. Erken dönemdeki mikrobiyota üzerindeki değişiklikler hem çocukluk dönemi hem de daha sonraki yaşamda hastalıklarla yakından ilişkilidir [11]. Bebek bağırsak mikrobiyotasını şekillendiren en önemli etmenin annenin laktasyon dönemindeki beslenmesi olduğu düşünülmektedir [12,13]. Emziren anneler için yeterli ve dengeli beslenme, annenin fizyolojik ihtiyaçlarının karşılanması, beslenme rezervinin dengelenmesi ve ideal anne sütü miktarı ve içeriğiyle bebeğin sağlıklı büyümesi ve gelişmesi için gereklidir [1]. Her annenin sütü bebeğinin optimal büyüme gelişmesini sağlayacak bileşime sahiptir. Anne sütünün birçok yararına ek olarak, steril olmadığı, kendine özgü mikrobiyotasının olduğu ise son yıllarda literatürde yer almaktadır. Günde ortalama 800 mL anne sütü alan bir bebeğin ortalama  $10^5$ - $10^7$  CFU mikroorganizma aldığı belirtilmektedir [14]. Bu bakterilerin anneden bebeğe geçtiği yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur [15,16].

Literatür değerlendirildiğinde annenin beslenmesinin ve anne sütünün mikrobiyotasının bebeğin mikrobiyotasına ve büyüme ve gelişmesi üzerini etkisini inceleyen çalışmalar son yıllarda artmakla birlikte, yetersizdir [17-19]. Anne sütünün BPA [16,20,21] ve NP [5,9]

içeriğini değerlendiren az sayıda çalışma olmakla birlikte, mikrobiyota ile ilişkisini değerlendiren çalışmalar neredeyse bulunmamaktadır. Bu araştırma laktasyon döneminde beslenmenin ve olgun (matür) anne sütü mikrobiyota, BPA ve NP düzeylerinin bebek bağırsak mikrobiyotasına etkisini belirlemek amacıyla planlanmıştır.

Bu amaçla araştırmanın hipotezleri aşağıda belirtilmiştir:

Hipotez 1: Laktasyon döneminde annenin enerji ve besin ögesi alımı, olgun anne sütünün BPA içeriği ile pozitif ilişkilidir.

Hipotez 2: Laktasyon döneminde annenin enerji ve besin ögesi alımı, olgun anne sütünün NP içeriği ile pozitif ilişkilidir.

Hipotez 3: Anne sütü mikrobiyota kompozisyonu, bebek bağırsak mikrobiyota kompozisyonu ile pozitif ilişkilidir.

Hipotez 4: Laktasyon döneminde annenin enerji ve besin ögesi alımı, olgun anne sütünün mikrobiyota kompozisyonu ile pozitif ilişkilidir.

Hipotez 5: Laktasyon döneminde annenin enerji ve besin ögesi alımı, bebek bağırsak mikrobiyota kompozisyonu ile pozitif ilişkilidir.

Hipotez 6: Anne sütü BPA düzeyi, anne sütü mikrobiyota kompozisyonu ile negatif ilişkilidir.

Hipotez 7: Anne sütü NP düzeyi, anne sütü mikrobiyota kompozisyonu ile negatif ilişkilidir.

Hipotez 8: Anne sütü BPA düzeyi, bebek bağırsak mikrobiyota kompozisyonu ile negatif ilişkilidir.

Hipotez 9: Anne sütü NP düzeyi, bebek bağırsak mikrobiyota kompozisyonu ile negatif ilişkilidir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Anne Sütü

Anne sütü, bebeğin temel gereksinimi olan enerji, makro ve mikro besin öğelerini içeren, bebeğin büyüme ve gelişiminde önemli rol oynayan altın bir standarttır [22,23]. Hem besin ögesi içeriği hem de enfeksiyonlara karşı koruyan, bağışıklığın olgunlaşmasına, organ gelişimine ve sağlıklı mikrobiyal kolonizasyona katkıda bulunan besleyici olmayan biyoaktif faktörleri de içermesi, anne sütünü benzersiz bir besin haline getirmektedir [24,25]. Bebeklik çağında sağlıklı büyüme ve gelişmenin sağlanmasında anne sütünün önemi büyüktür [26]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yaşamın ilk altı ayı için sadece anne sütünü önermektedir. Ayrıca iki yaşına kadar bebeğin emzirilmesinin önemli olduğunu vurgulamaktadır [27].

#### 2.1.1. Laktasyon aşamalarına göre anne sütü

Anne sütü bileşimi hem besin öğeleri hem de biyoaktif bileşenler açısından değişkenlik gösteren bebeğe özgü bir sıvıdır. Bileşimindeki farklılıklar; gebelik süresinden, annenin hastalıklarından, beslenme alışkanlıklarından ve emzirme süresinden kaynaklanabilmektedir [28]. Anne sütü, emzirme süresi boyunca içeriğine göre kolostrum, geçiş sütü ve olgun süt olmak üzere kendi içinde üç grupta incelenmektedir [29]. Bu gruplar, emzirme boyunca sütün bileşimine göre birbirinden ayrılmaktadır [22].

#### Kolostrum

Kolostrum, doğumdan sonra salgılanan ve yenidoğanın tüm ihtiyaçlarını karşılayan temel bir besindir [30,31]. Laktoferrin, sekretuar immünoglobulin A (sIgA), lökositler gibi immünolojik bileşenleri bulundurmasının yanı sıra ayrıca epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi bebeğin gelişimde önemli rol oynayan bileşenleri de bol miktarda içermektedir [30,32]. Kolostrum görünüm, miktar ve içerik bakımından olgun süttten farklıdır [31]. Makro besin öğeleri açısından değerlendirildiğinde kolostrumdaki protein içeriği yüksek, yağ ve karbonhidrat içeriği düşük düzeydedir [22]. Ayrıca geçiş sütü ve olgun süte kıyasla düşük konsantrasyonlarda laktoz içermektedir, bu da temel işlevinin immünolojik olduğunu kanıtlamaktadır [28].

### Geçiş sütü

Geçiş sütü, kolostrum ve olgun sütün karışımıdır; doğumdan sonraki 6-15. günler arasında salgılanmaktadır. Geçiş sütündeki protein ve mineral miktarı kolostrumla kıyaslandığında daha düşük, olgun süttten ise daha yüksektir. Ayrıca kolostruma göre yağ ve laktoz içeriği fazladır [24]. Geçiş sütü, kolostrumun bazı özelliklerini paylaşırsa da, bebeğin besin ögesi ve gelişimsel ihtiyaçlarını desteklemek için ilk 2 haftalık süt üretiminin arttığı bir dönemdir [26]. Beyaz renkli ve kremi yapıdadır. Kolostrumdan miktar olarak daha fazla salgılanmaktadır [24].

### Olgun süt

Olgun süt, genellikle doğumdan sonraki ikinci haftada başlayan süt üretiminin son basamağıdır [33]. Olgun süt, geçiş sütünden daha az konsantredir [26] ve bileşimindeki madde miktarı laktasyon boyunca değişse de genel anlamda anne sütünün yapısını ve özelliğini korumaktadır [34]. Olgun sütün kompozisyonu incelendiğinde %4,2 yağ, laktoz olarak hesaplanan %7,3 karbonhidrat ve %0,9 protein bileşenlerini içermektedir [35]. Kendi içinde ön süt ve son süt olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Emzirme esnasında ilk salgılanan süt yani diğer adıyla ön süt, yoğun miktarda su ve karbonhidrat içerirken, ön sütün ardından gelen son süt lipid ve protein bakımından zengindir [33].

#### **2.1.2. Anne sütünün bileşimi**

Anne sütünün bileşimi, anneler arasında ve hatta tek bir emzirme sürecinde bile önemli ölçüde değişmektedir. Anne sütünün kompozisyonundaki bu değişikliklerin bebeklerin değişen ihtiyaçlarına [36,37], coğrafi bölgeye ve besin arzına [38,39] göre şekillendiği düşünülmektedir. Ek olarak, annenin gebelik yaşı, genetik özellikleri, beslenme alışkanlıkları, annenin beslenme durumu ve emzirme süresi gibi çeşitli faktörlerden etkilenebileceği bildirilmiştir [40,41]. Anne sütünün bileşimini etkileyen birçok faktör olmasına karşın, içeriği genellikle benzer seviyelerdedir [34]. Çizelge 2.1’de kolostrum ve olgun anne sütünün bileşimi yer almaktadır.

Çizelge 2.1. Kolostrum ve olgun anne sütünün bileşimi [35]

| Enerji ve Besin<br>Ögeleri | Kolostrum | Olgun Anne<br>Sütü | Enerji ve Besin<br>Ögeleri    | Kolostrum | Olgun Anne<br>Sütü |
|----------------------------|-----------|--------------------|-------------------------------|-----------|--------------------|
| Enerji (kkal)              | 58,0      | 70,0               | Tiamin (mcg)                  | 15        | 16                 |
| Laktoz (g)                 | 5,3       | 7,3                | Riboflavin (mcg)              | 25        | 35                 |
| Protein (g)                | 2,3       | 0,9                | Niasin (mcg)                  | 25        | 200                |
| Yağ (g)                    | 2,9       | 4,2                | Folik asit (mcg)              | -         | 5,2                |
| Kolesterol (mg)            | 27,0      | 16,0               | Vitamin B <sub>6</sub> (mcg)  | 12        | 28                 |
| Vitamin A (mcg)            | 89,0      | 47,0               | Vitamin B <sub>12</sub> (mcg) | 200       | 26                 |
| Vitamin C (mg)             | 4,4       | 4,0                | Kalsiyum (mg)                 | 23        | 28                 |
| Vitamin D (mcg)            | -         | 0,04               | Demir (mcg)                   | 45        | 40                 |
| Vitamin E (mcg)            | 1280      | 315                | Çinko (mcg)                   | 540       | 166                |
| Vitamin K (mcg)            | 0,2       | 0,21               | Potasyum (mg)                 | 74        | 58                 |

### Karbonhidrat içeriği

Anne sütünde bulunan temel karbonhidrat kaynağı laktozdur [33,42]. Laktoz, kalsiyum ve magnezyum gibi minerallerin daha iyi emilimini sağlar, aynı zamanda yumuşak dışkılamadan sorumludur [33]. Laktoz beyin ve spinal kordda galaktolipidlerin yapısına girerek beyin gelişimine katkıda bulunur ayrıca yavaş ve kolay sindirilebilmesi sayesinde kan glukozunu düzenlemede rol oynar [22]. Anne sütündeki laktoz konsantrasyonu, makro besin ögeleri arasında en az değişken olanıdır. Yüksek miktarda süt üreten annelerin sütünde daha yüksek laktoz konsantrasyonları bulunmaktadır [42]. Laktoz dışında anne sütünde galaktoz, glikoz gibi monomerler ve antimikrobiyal etki gösteren oligosakkaritler de bulunmaktadır [22].

Anne sütü oligosakkaritleri, laktasyon aşamasına ve annenin genetik faktörlerine bağlı olarak miktarı değişen, biyoaktif özellikler gösteren karbonhidrat grubudur [42,43]. Anne sütü oligosakkaritleri, bebek bağırsağındaki konakçı epitel ve immün hücre yanıtlarını değiştirerek bebeğin bağışıklığını uyarlayabilir, immün yanıtlarını düzenleyebilir veya çeşitli patojenlerin hücre yüzey reseptörlerine bağlanmasını engelleyebilir [44-46]. Anne sütü oligosakkaritleri *Bifidobacterium* türleri gibi insan vücuduna fayda sağlayan bazı bakteri türlerinin büyümesinde etkin rol oynayarak, bebeği sindirim sisteminde görülebilecek zararlı organizmaların kolonizasyonundan korumaktadır [22].

### Protein içeriği

Anne sütü, eşsiz kalitede çeşitli proteinleri içermektedir. Bu proteinlerin çoğu sindirilerek, hızla büyüyen bebeklere dengeli bir amino asit kaynağı sağlamaktadır [42]. Anne sütü bebeğin bağışıklık sistemini güçlendirir ve bağırsak fonksiyonunu geliştirir [40]. Anne sütünün protein içeriğinin erken laktasyon döneminde 14-16 g/L, bebek 3-4 aylık olduğuunda 8-10 g/L, 6 aylık olduğuunda 7-8 g/L olduğu bildirilmiştir [47].

Süt proteinleri; süt yağı membran proteinleri, kazeinler ve whey proteinleri olmak üzere e ayrılır. Süt yağı membran proteinleri, anne sütünün protein içeriğine çok küçük miktarda katkı sağlamaktadır. Anne sütündeki başlıca proteinler  $\alpha$ -laktoalbumin, laktoferrin, sIgA içeren kazeinler ve peynir altı suyu proteinleridir. Hem kazein hem de peynir altı suyu (whey) proteinlerinin konsantrasyonları laktasyon boyunca değişmektedir [47,48]. Anne sütündeki kazein ve çoğu whey proteini büyüme için kullanılmaktadır [26]. Laktasyon döneminin başında kazein konsantrasyonları düşük, whey proteinlerinin konsantrasyonu yüksek iken bebek büyüdükçe bu düzeyler tam tersi olacak şekilde değişmektedir. Bu değişiklik, anne sütündeki amino asit içeriğinin de değişmesini açıklamaktadır [47-49].

### Yağ içeriği

Anne sütünün toplam enerjisinin %30-45'ini oluşturan yağ, bebekler için ana enerji kaynağını oluşturmaktadır [50-52]. Anne sütündeki yağların konsantrasyonu ve bileşimi oldukça değişkendir [51]. Anne sütünün toplam yağ içeriği her emzirmenin başında düşüktür ve yağ miktarı bir önceki emzirmede memenin boşaltılmasına bağlıdır [42]. Emzirme sırasında son sütün yağ konsantrasyonu, n sütün yağ konsantrasyonundan 2-3 kat daha yüksektir [26,53]. Aynı zamanda n süt ile son sütün yağ asiti bileşimi de farklılık göstermektedir. Son sütte n süte göre daha yüksek doymuş ve çoklu doymamış yağ asiti, daha düşük tekli doymamış yağ asiti belirlenmiştir [54]. Triasilgliserol, anne sütündeki toplam lipitlerin %95-98'ini oluşturmaktadır [50]. Anne sütünde bulunan yağlar, enerji sağlanmakla birlikte, nöral ve görsel gelişim için önemli olan araşidonik asit ve dokosaheksaenoik asit gibi uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerini de içermektedir [55].

### Mikro besin ögeleri

Anne sütü, birçok vitamin ve minerali bileşiminde bulundurmaktadır. Bu mikro besin ögelerinin vücuttaki konsantrasyonları, diyetle alım düzeyi ile ilişkilidir ve annenin beslenmesi ile önemli ölçüde değişiklik göstermektedir. Çinko gibi, bu mikro besin ögelerinin çoğu, mikrobiyotanın çeşitli bakteri üyeleri için de gereklidir [56]. Tiamin, riboflavin, niasin, B<sub>6</sub> vitamini ve pantotenik asit doğumdan sonraki ilk yedi gün içerisinde anne sütünde düşük düzeyde bulunmakta, sonraki günlerde ise miktarının arttığı bildirilmiştir [57]. Annenin beslenmesine bağlı olmaksızın, K ve D vitaminleri anne sütünde son derece düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır [24].

### **2.1.3. Anne sütündeki immün faktörler ve büyüme faktörleri**

#### Laktoferrin

Laktoferrin, anne sütünde bol miktarda bulunan ve çeşitli bağışıklık fonksiyonlarında yer alan bir glikoproteindir [34]. Laktoferrinin demir emilimini kolaylaştırdığı tespit edilmiştir [26,49]. Yapılan bir çalışmada laktoferrin içeren anne sütünün, bağırsak epitelinin hızlı olgunlaştırdığı ve bebeklerin ağırlık kazanımını daha fazla artırdığı belirlenmiştir [58]. Laktoferrinin sindiriminin zor olduğu [49], sindirilmeden ince bağırsakta aktif olduğu düşünülmektedir [58].

#### İmmünoglobulinler

İmmünoglobülinler, bebeği enfeksiyonlardan pasif bağışıklık sağlayarak koruyan, antimikrobiyal biyoaktif faktörlerdendir [56]. Anne sütünde en bol bulunan ve koruyucu etki gösteren immünoglobulin, sIgA'dır [22]. Diğer immünoglobulin A (IgA) türlerinin aksine bebek bağırsağındaki proteolitik enzimlere karşı nispeten dirençli olduğundan bakteriyel ve viral antijenlerin mukozal bariyere bağlanmasını teşvik eder, böylece gastrointestinal sistemdeki patojenlere karşı koruma sağlamaktadır [49]. Tüm antikorların yaklaşık %90-95'ini oluşturan IgA'nın işlevi yenidoğanda mukozal enfeksiyona karşı korumayı sağlamak ve mikrobiyotayı şekillendirmek üzerinedir. Ancak IgA plasentayı geçemediğinden bebeğe sadece anne sütü yoluyla sağlanmaktadır. Sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotası oluşturmada IgA'nın rolü, immünoglobulin G (IgG) ve immünoglobulin M (IgM)'ye göre daha belirgindir [56]. Tüm antikorların %1'inden azını oluşturan IgG [56], alerjik ve otoimmün

hastalıkların önlenmesinde rol oynamaktadır [22]. Temel olarak immüno-regülasyona katkı sağlayan IgM, tüm antikorların %2-5'ini oluşturmaktadır [56]. IgA'da olduğu gibi IgM de plasentayı geçemez ve bu nedenle yenidoğana, mukozal enfeksiyona karşı korumayı kolaylaştırmak ve mikrobiyotayı şekillendirmek için yalnızca anne sütü yoluyla sağlanmalıdır [22].

#### Epidermal büyüme faktörü

Epidermal büyüme faktörü (EGF) hem amniyotik sıvıda hem de anne sütünde bulunmaktadır. Sindirim enzimlerine ve düşük pH'a dayanıklı olan EGF, zarar görmeden bağırsağa kadar gelebilir. Bağırsakta bulunan epitel hücrelerini, DNA ve protein sentezini, hücre bölünmesini, su ve glukoz emilimini artırmaktadır [24]. EGF ailesinden olan heparin bağlayıcı büyüme faktörünün eksojen uygulamasının bağırsak anastomozlarının iyileşmesini artırdığı, komplikasyonlarını azalttığı ve bu sayede de bağırsak iskemi-reperfüzyon hasarı, hemorajik şok ve nekrotizan enterokolitten koruduğu bildirilmiştir [59].

#### İnsülin benzeri büyüme faktörü

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) ailesinden olan insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), yaşamın ilk zamanlarında büyümenin düzenlenmesinde önemlidir. Anne sütüyle beslenen bebeklerin serumdaki IGF-1 seviyeleri daha yüksektir [60]. Retinal vaskülarizasyon ve beyin matürasyonunda IGF-1 görevlidir [61].

#### Vasküler endotel büyüme faktörü

Laktasyon döneminin başında anne sütündeki vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) seviyeleri daha yüksektir. IGF-1 tarafından kontrol edilen vaskülarizasyona VEGF aracılık etmektedir. Vasküler endotel büyüme faktörü ve reseptörleri, anjiyogenezi düzenlemektedir [59].

#### Sitokinler ve kemokinler

Anne sütünde bulunan sitokinler ve kemokinler, bebeğin sistemik dolaşımında bağırsak bariyerini geçebilir ve bağışıklık sisteminin gelişimine katkıda bulunabilir [28]. Sitokinler, otokrin/parakrin tarzında hareket eden çok fonksiyonlu peptitlerdir. Kemokinler, diğer

hücrelerin hareketini indükleyen özel bir kemotaktik sitokin sınıfıdır [26]. Anne sütündeki sitokinlerin bağışıklık olgunlaşmasını hızlandırdığı, enfeksiyonlara karşı koruduğu bildirilmiştir [62]. Anne sütünde en bol bulunan sitokin TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor-Beta; Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Beta)'dır. TGF- $\beta$ , midenin düşük pH'ı ile aktif formuna dönüştürülmektedir. Anne sütündeki TGF- $\beta$ , inflamasyonu ve alerjik hastalıkları önlemekte ve yara iyileşmesini kolaylaştırmaktadır [26,28].

Sütte bulunan diğer düzenleyici sitokinler interlökin (IL)'lerdir. Anne sütü kaynaklı IL-7'nin bağırsak duvarını geçtiği ve bağışıklık sisteminin sağlıklı ve düzgün çalışabilmesi için önemli olan timik gelişimi etkilediği bilinmektedir [63]. Pro-inflamatuar sitokinler TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 de anne sütünde, genellikle daha düşük seviyelerde bulunur ve laktasyona göre düzeyi değişir. Önemli bir sitokin olan TNF- $\alpha$  (Tümör Nekroz Faktör alfa)'yı anne sütünde nötralize eden reseptörler bulunmaktadır. Bu reseptörler anne sütünde, TNF- $\alpha$ 'yı etkisiz hale getirmektedir ve inflamatuvar süreçleri yönetmektedir. Ancak tüm reseptörlerin TNF- $\alpha$ 'ya bağlanma ve etkisiz hale getirme yeteneği yoktur. Bu durum, sütteki TNF- $\alpha$  aktivitesinin belirli bir düzeyde olmasını açıklamaktadır. TNF- $\alpha$  seviyeleri, diğer inflamatuvar sitokinlerle pozitif ilişki göstermektedir [64].

### Hormonlar

Anne sütü bebeklerin, büyüme ve gelişmesini düzenleyen leptin, adiponektin ve somatostatin gibi hormonları içermektedir [28,60]. Adiponektin ve leptin esas olarak beyaz adipoz dokuda üretilir ve serum düzeyleri vücut yağ kütlesi ile ilişkilidir [65,66]. Anne sütünde konsantre olarak bulunan adiponektin [67], bağırsak bariyerini geçerek bebek metabolizmasını değiştirebilmektedir [68]. Leptin, enerji dengesini düzenleyen [69], erken doğmuş bebeklerin büyümesinde ve beyin gelişiminde önemli bir rol oynayan hormondur [70]. Somatostatin sindirim sistemine karşı dirençsiz bir hormondur. Anne sütündeki somatostatinin, bebeğin sindirim sistemi gelişimini ve hormonal dengesini desteklemeye yardımcı olduğu düşünülmektedir. Ancak, somatostatinin anne sütündeki rolü hala tam olarak anlaşılamamıştır ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. [24].

#### **2.1.4. Anne sütü ile beslenmenin nemi**

##### Anne sütünün bebek açısından faydaları

Anne sütü, bebeğin yeterli ve dengeli beslenebilmesi için bütün gerekli koşulları sağlamaktadır [41]. Anne sütü ile beslenme anne ve bebek arasındaki bağı kuvvetlendirmektedir. Bebeklerin organ matürasyonunu ve motor gelişimini destekleyerek, çeşitli hastalıklardan koruyarak bebeğin büyüme ve gelişmesini desteklemektedir [71]. Anne sütü yalnızca dönemsel bir yarar sağlamakla kalmaz, aynı zamanda bebeklerde görülebilecek ileri dönem hastalık ve komorbidite süreçlerini azaltmaktadır. Bebeklerin emzirilmeleri anne ve bebek açısından en sağlıklı, pratik, ekonomik yöntemdir [41].

##### Anne sütünün anne açısından faydaları

Emzirmenin anneye psikolojik, ekonomik ve sosyal yönleriyle birçok yararı bulunmaktadır [72]. Ekonomik yönden, biberon, tabak, kaşık, buzdolabı ve ocak gibi araç-gereç, temizleme ve ısıtma koşullarını gerektirmemektedir [73]. Psikolojik yönden annelik duygusunun gelişmesine destek olarak anne-bebek arasındaki bağı güçlendirmektedir. Aynı zamanda süt miktarını artırarak, anneyi doğal olarak sakinleştirmektedir [72]. Emzirmenin devamlılığı ile annenin doğum öncesi vücut ağırlığına daha kolay ulaşması sağlanmaktadır. Postpartum kanamanın azaldığı ve uterusun gebelik öncesi haline geri dönmesinin kolaylaştığı bildirilmiştir. Annede oluşabilecek çeşitli kronik hastalıkların gelişme riskini azaltmaktadır [74].

#### **2.1.5. Anne sütündeki çevresel kirleticiler**

evre kirliliği, dünyanın fiziksel ve biyolojik bileşenlerinin normal çevresel süreçleri olumsuz yönde etkileyecek şekilde zararlı kimyasallarla kirlenmesi olarak tanımlanmıştır. Bu kimyasal maddeler, olması gereken seviyelerin üzerinde biriktiklerinde veya zehirli olduklarında “evresel kirleticisi” olarak kabul edilirler ve hava, toprak ile suyun kirlenmesine neden olurlar [75]. Annenin diyet, hava ve su gibi çeşitli yollar aracılığı ile bu kirleticilere maruziyeti, anne sütünde çevresel kirleticilerin ve toksik bileşenlerin bulunmasına yol açabilir [76]. Bu kirleticiler bebek sağlığı üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir [76-78]. Bu nedenle anne sütünün sadece kalitesinin değil, güvenliği ve hijyeninin de izlenmesi önemlidir [76].

Çevresel kirleticilerin anne sütüne aktarılması, bu kirleticilerin annenin vücudundan uzaklaştırılması için bir yöntemdir [78-80]. Anne sütü içerisinde bulunabilecek ve bebeğe geçebilecek istenmeyen toksin ve metabolitlerin belirlenmesi önemlidir [81]. Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda anne sütünde poliklorlu bifeniller, organoklorlu pestisitler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, organik çözücüler, ilaçlar, makyaj malzemeleri, gıda katkı maddeleri gibi birçok molekül tespit edilmiştir [81,82]. Bu alt başlıkta anne sütünde bulunan çevresel kirleticilerden olan ağır metaller, pestisitler, organohalojen bileşikler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, organik çözücüler ve mikotoksinlerden kısaca bahsedilecektir. Bu çalışmada yer alan bisfenol A ve nonilfenol ise diğer alt başlıklarda daha detaylı olarak ele alınacaktır.

### Ağır metaller

Canlılar, ağır metallere normal aktivitelerini sürdürebilmek için ihtiyaç duymaktadır. Aşırı miktarlarının canlıda toksik, ortamda ve organizmada birikebilir ve doğal proseslerle giderilmelerinin çok yavaş ve zor olduğu ise bilinmektedir [83]. Bireylerin ağır metallere maruziyeti gebelik döneminde plasenta aracılığıyla, bebeklik döneminde anne sütü de dahil olmak üzere su ve besinlerin tüketimi ile bebeklik döneminden sonra ise temel olarak beslenme ile devam etmektedir [84,85]. Anne sütü ile beslenen bebekler, hızlı büyümeleri, organlarının henüz olgunlaşmaması ve ilk yıldaki sinir sistemlerinin duyarlılığı nedeniyle özellikle toksik etkilere karşı hassastırlar [85].

Anne sütünde iz elementlerin çoğu organik bileşikler şeklinde bulunmaktadır. Laktasyon periyodu boyunca kobalt (Co), demir (Fe), klor (Cl) ve bakır (Cu) miktarlarının azaldığı [83], çinko (Zn) miktarının ise arttığı belirlenmiştir [86]. Molibden (Mo), Zn, nikel (Ni) ve mangan (Mn) gibi iz elementlerin miktarı mevsimlere bağlı olarak değişmektedir. Anne sütündeki iz element varlığını endüstri, hava ve toprak kirliliği etkilemektedir. Bu etkenlerin olduğu bölgelerdeki anne sütünde kurşun (Pb), kadmınyum (Cd) ve arsenik (As) miktarları daha yüksektir [83]. Anne sütündeki ağır metallerin düzeyinin değerlendirildiği bir çalışmada, örneklerin yaklaşık %70'inde ağır metal düzeylerinin DSÖ tarafından önerilen sınırları aştığı gösterilmiştir [84].

Karsinojen sayılan arseniğin (As) [85], anne sütünden atılımını etkileyebilecek mekanizma ve faktörler tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, fetüsün ve bebeğin muhtemelen

gebelik ve emzicilik döneminde As metilasyonunun artmasıyla korunduğu öngörülmektedir. As metilasyonunun gebelik sırasında meydana geldiği ve metalin fetüse dimetilarсенik olarak aktarıldığı gösterilmiştir. Kan plazmasındaki metile As metabolitlerinin, meme bezlerinden kolayca geçemediği belirtilmiştir [84,85]. Yapılan bir çalışmada anne sütü As seviyesinin en yüksek 5,8 µg/L olduğu, yani orta bir değerde olduğu belirlenmiştir [84].

Anne sütündeki Pb düzeyi, annenin kan Pb düzeyinin yaklaşık onda biridir. Anne sütü, bebeğin kan Pb düzeyinin %12'sinden sorumludur. Sigara içen annelerin Pb düzeyi içmeyenlere göre iki kat daha yüksektir [83]. Yapılan bir çalışmada anne sütündeki Pb düzeyi 75 µg/L olarak belirlenmiştir. Ruj kullanan annelerin sütünde Pb içeriği ruj kullanmayanlara göre daha da yüksektir [84]. Kan Pb düzeyindeki 10 µg/dl'lik artışlar bebeklerin zeka puanlarında 2 puanlık düşüşe yol açmaktadır [83].

Kadmiyum (Cd), çeşitli endüstriyel ve insan kaynaklı aktivitelere bağlı olarak doğal ortamlarda düzeyi giderek artan toksik bir elementtir [83]. Anne sütündeki Cd seviyeleri kandaki seviyelerin %5-10'udur. Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (European Food Safety Authority: EFSA), tüm bireyler için haftalık Cd limitini 2,5 µg/kg [85], DSÖ ise günlük Cd limitini 1 µg/kg olarak belirlemiştir [83]. Anne sütü ile beslenme sürecinde bebeklerin ağır metal maruziyetini azaltmak için potansiyel katkı faktörleri araştırılmalı ve çeşitli stratejiler benimsenerek, rutin politikalar oluşturulup, izlenmelidir [84].

### Pestisitler

Pestisitler, dünyada en çok kullanılan kimyasallardandır. Bireyler pestisitlere sindirim, solunum ve cilt teması yolları ile maruz kalmaktadır [87]. Pestisit kalıntısı miktarı ise yıllara göre artış göstermiştir [88]. Anne sütünün yüksek yağ içeriği, onun pestisitlere yüksek düzeyde maruz kalmasına neden olmaktadır [89]. Anne sütü aracılığı ile pestisitler bebeğe geçmekte [89] ve dikkat eksikliği/ hiperaktivite bozukluğu, anormal nörogelişim ve büyüme geriliği gibi gizli sağlık sorunlarına neden olabilmektedir [87,88]. Yenidoğanda orgonaklorlu pestisitleri inhibe eden paraoksonaz-1 enziminin yetersiz olması, onları pestisitlere karşı daha da savunmasız bırakmaktadır [89].

Anne sütünde ilk belirlenen ve en yaygın tespit edilen kimyasal kontaminantın DDT (diklorodifeniltrikloroetan) olduğu ise bildirilmektedir [90,91]. Ülkemizde DDT yasaklanmış olsa da yapılan çalışmalarda anne sütündeki varlığı gösterilmiştir [92,93]. Yapılan benzer çalışmalarda da incelenen anne sütü örneklerinin hemen hemen hepsinde pestisit kalıntısının varlığı belirlenmiştir [87,94]. Pakistan’da yapılan bir izlem çalışmasında, anne sütündeki poliklorlu bifenil düzeylerinin DSÖ tarafından bebekler için belirlenen tahmini günlük alım önerilerinden çok daha yüksek olduğunu göstermiştir [95].

### Organohalojen bileşikler

Olumsuz çevre ve halk sağlığı etkileri olan organohalojen bileşikler, hem doğal hem de endüstri kaynaklı bileşiklerdir [90]. Perfloroalkil (PFAS'ler), organofosfor organoklorin bileşikler, anne sütüne geçebilen kontaminantlardandır [96,97]. PFAS, yağ ve suya dayanıklı tüketici ürünlerinde (örneğin, yapışmaz pişirme kabı, yiyecek kabı kaplamaları, tekstil muameleleri), yangına dayanıklı köpük ve endüstriyel yüzey aktif cisimlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Dört adet PFAS bulunmaktadır, bunlar perflorooktanoik asit (PFOA), perflorooktan sülfonik asit (PFOS), perflorononanoik asit (PFNA) ve perfloroheksan sülfonik asit (PFHxS) tir [98].

Biyolojik izleme çalışmalarında PFAS’lar esas olarak serumda ve anne sütünde ölçülmektedir. Bu bileşikler lipofilik değil, kan proteinlerine kolayca bağlanan amfifilik özelliktedir, bu nedenle serumdaki konsantrasyonları anne sütüne göre daha yüksektir. Ancak emzirilen bebeklerde anne sütü ile beslenme önemli bir maruziyet olduğu için çevresel kimyasalların anne sütündeki seviyelerini izlemek önemlidir [97,99]. Toksikolojik çalışmalar gebelikte PFOA'ya maruz kalmanın meme bezini bozduğunu göstermektedir. PFAS, meme gelişimini etkileyebilir ve emzirme süresini azaltabilir, böylece emzirmenin sağlığa faydaları engellenebilir [98]. Ayrıca maternal serumda PFOS ve PFOA seviyelerinin azalması, laktasyon döneminde bebeklerde artan serum seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir [100]. Avrupa Birliği, 2008'den itibaren PFOS üretimini ve kullanımını kısıtlamıştır [101].

Kore'deki annelerle gerçekleştirilen bir çalışmaya göre anne sütündeki toplam PFAS konsantrasyonu 188 ng/L olarak belirlenmiştir [100]. Yapılan bir çalışmada (n=336), anne sütü PFOA değeri 5,5 ng/mL olarak bulunmuştur. Emzirme süresi daha uzun olan annelerde

daha düşük PFOA seviyesi tespit edilmiştir [98]. PFOS seviyesinin en yüksek olduğu zaman diliminde anne ve bebek çiftlerinde emzirmeyi bırakmanın daha yüksek olduğu belirlenmiştir [102]. Laktasyon dönemindeki kadınlarda, önceki çocuk sayısı, gebelik öncesi beden kütle indeksi (BKİ), anne yaşı, beslenme alışkanlıkları ve besin tercihleri gibi birçok faktörün anne sütünde bulunan organohalojen bileşik konsantrasyonlarını etkileyebileceği gösterilmiştir [99,100,103].

#### Polisiklik aromatik hidrokarbonlar

Polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH) bileşikler, hava, su, besinler ve sigara dumanı ile insan vücuduna girerek DNA'da mutasyona neden olabilen, çevresel kirletici maddelerdir [104,105]. PAH bileşikleri sahip olduğu benzen halkasına göre adlandırılmaktadırlar. Naftalin, floren, fenantren, piren ve benzo[a]piren PAH bileşikleri arasında yer almaktadır [104]. Endüstriyel üretim yapılan bölgelerde çevre kirliliğinden dolayı PAH bileşikleri suya, toprağa ve havaya geçerek meyve, sebze ve tahıl ürünleri gibi tarım ürünlerini kontamine etmektedir. Bunun yanı sıra kavrulmuş kahve, bitkisel yağ, süt ürünleri, çay gibi işlenmiş ve ısıtılmış işlem görmüş besinler ve ambalaj materyallerinde de bu bileşiklere rastlanmıştır [104].

İtalya'da yapılan bir çalışmada, anne sütünde 14 farklı PAH bileşiğinin yüksek düzeyde olduğu bildirilmiştir [106]. Bir diğer çalışmada, anne sütü örneklerinin %69'unda PAH belirlenmiştir. Fenantren ve floraten en sık belirlenen PAH'lardır [107]. Portekizli kadınlarla yapılan çalışmada anne sütündeki medyan PAH düzeyinin 11,0 ng/g lipit olduğu belirtilmiştir [108]. Kuzeybatı Çin'de yapılan çalışmaya göre anne sütü ile beslenen bebeklerin benzo[a]piren maruziyet dozunun 108 ng/kg/gün olarak belirtilmiştir [109].

#### Organik çözücüler

Su kirleticileri olarak bilinen organik çözücüler, günlük hayatta sıklıkla kullanılan boya, vernik, tiner, tutkal ve benzin gibi ürünlerde bulunan oldukça uçucu ve deriden kolayca emilebilen kimyasallardır. Organik çözücüler arasında benzen, kloroform, metilen klorid, sitren, kloroetilen, toluen, trikloroetilen, 1,1,1-trikloroetan ve ksilenin anne sütüne geçebildiği belirtilmektedir. Organik çözücülerin meme dokularında, kandaki gibi kolay bir şekilde elimine edilmemesi nedeni ile süte geçen çözücü miktarının kanda biriken çözücü miktarından daha fazla olduğu vurgulanmaktadır [90].

Anne sütünde benzen konsantrasyonunun 0,01-0,18 µg/kg, toluen konsantrasyonunun 0,04-0,76 µg/kg aralığında olduğu bildirilmiştir [110]. Anne sütünde metil ters-bütıl eter (MTBE), kloroform, benzen ve toluen için sırasıyla 0,09, 0,55, 0,12 ve 0,46 ng/mL'lik medyan konsantrasyon gözlemlenmiştir. Bebeklerin solunum yolu ile bu organik çözücü bileşiklere çok daha yüksek düzeyde maruz kaldığı bildirilmiştir [111]. Yapılan diğer bir çalışmanın sonuçlarına göre medyan organik çözücülerin konsantrasyonunun sırasıyla 0,464 ng/mL toluen, 0,0149 ng/mL etilbenzen, 0,129 sitren, 0,080 ng/mL benzen, 0,030 ng/mL kloroform ve 0,016 ng/mL MTBE olarak belirlenmiştir [112].

### Mikotoksinler

Akut ve kronik toksisite, mutajenik ve teratojenik etki gösterebilen mikotoksinlerin [90,113], anne sütüne doğrudan geçiyor oluşu endişe konusudur [81]. Anne sütünün mikotoksin içeriği annenin beslenme alışkanlıklarına, ülkeler ve bölgelere göre farklılıklar gösterebilmektedir [76,81]. Bir mikotoksin olan aflatoksin (AF), maruziyet dozuna ve süresine, aflatoksinin türüne, diyet ve beslenme alışkanlıklarına göre farklı etkiler göstermektedir [96]. Grup 1 karsinojen olarak kabul edilen Aflatoksin B1 (AFB1) ile kontamine olmuş besinleri tüketen annelerin sütlerinde Aflatoksin M1 (AFM1) gözlenebilmektedir [76,81]. Bebekler vücut ağırlıklarının düşük olması, bazı doku ve organlarının gelişiminin tamamlanmaması, detoksifikasyon mekanizmasının yeterince gelişmemiş olması sebebiyle aflatoksinlere karşı yetişkinlerden daha duyarlıdırlar [76,114]. Ankara'da anne sütündeki AFM1 varlığının araştırıldığı bir çalışma sonucunda AFM1 ortalamasının 5,73±0,74 ng/L olduğu [90], bir diğer çalışmada ise AS'deki medyan AFM1 düzeyinin 3,59 ng/L olduğu tespit edilmiştir [81]. Anne sütünde AFM1 düzeyinin belirlenme oranının %10,5 ile %100 arasında olduğu ve genellikle anne sütündeki AFM1 düzeylerinin yüksek olduğu gözlenmiştir [81,115]. Fakhri ve ark. (2019)'nın yapmış olduğu sistematik derleme ve metaanaliz çalışmasının sonuçlarına göre, anne sütünde en düşük AFM1 düzeyinin 0,8 ng/L, en yüksek düzeyin 465,76 ng/L olduğu belirlenmiştir. Zaman içerisinde anne sütündeki AFM1 düzeyinin azaldığı ifade edilmiştir [76].

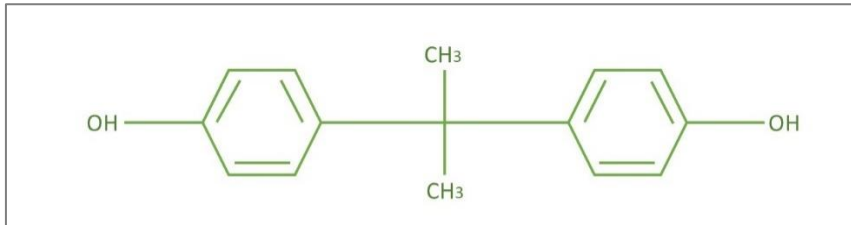
Okratoksin A, B ve C bazı Aspergillus ve Penicillium küfleri tarafından üretilen mikotoksinlerdir. Bu grupta en toksik olan mikotoksin, okratoksin A (OTA)'dır [96,116]. Vücuda alınan OTA'lar emziren kadınlarda anne sütü ve idrarla vücuttan uzaklaştırılmaktadır [90]. Iha ve ark. (2014), 100 donör anne sütünün AFM1 ve OTA

düzeyini incelediği bir çalışmanın sonucunda, anne sütü örneklerinin %66'sında OTA tespit edilmiştir. OTA düzeyinin düşük olduğu belirtilmiştir [117]. Fas'ta yapılan bir çalışmada ise anne sütü örneklerinin %96,6'sında OTA tespit edilmiştir. OTA düzeyinin 1,6-60 ng/L arasında değiştiği, ortalama düzeyin  $24,57 \pm 13,6$  ng/L olduğu saptanmıştır [118]. Yapılan bir çalışmada anne sütü AFM1 düzeyinin 20 ng/L ve OTA düzeyinin 90-140 ng/L aralığında olduğu belirlenmiştir [119].

## 2.2. Bisfenol A

### 2.2.1. Genel fiziksel ve kimyasal özellikleri

Bisfenol A (BPA), polikarbonat plastikler, epoksi reçine ve diğer polimer malzemelerin sentezinde yaygın olarak kullanılan endüstriyel bir bileşendir. Seri üretimleri ve yaygın uygulamaları nedeniyle, BPA, çevrede yaygın olarak bulunmaktadır [120]. BPA, iki fenol molekülü ve bir aseton molekülünün yoğunlaşmasıyla oluşan iki fenolik fonksiyonel grup içermektedir [120]. Şekil 2.1'de BPA'nın kimyasal yapısı gösterilmiştir [120]. Genel olarak BPA, ortam koşullarında hafif bir fenolik kokuya sahip, beyaz renksiz kristal katı bir maddedir [120,121]. BPA'nın erime noktası 153–159°C'dir [120].



Şekil 2.1. Bisfenol A'nın genel kimyasal yapısı [120]

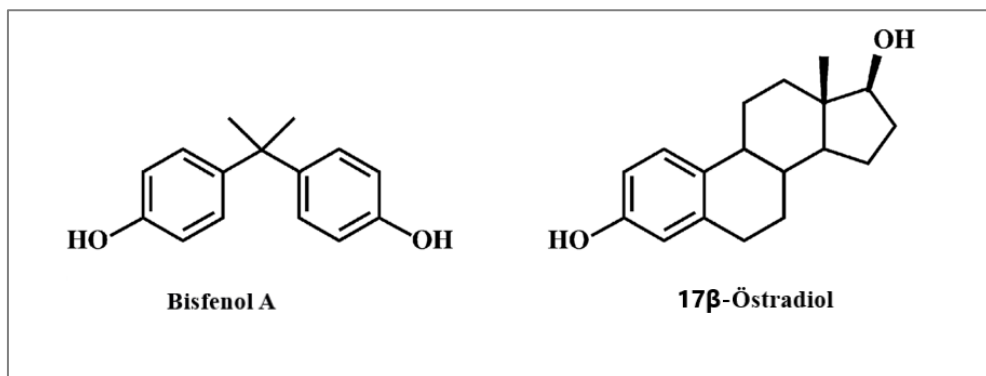
### 2.2.2. Metabolizması

Diyet ile oral yoldan vücuda alınan BPA'nın %83'ü ilk 72 saat içerisinde dışkı ile atılmakta, %17'lik kısmı ise karaciğerde ve böbreklerde metabolize olmaktadır. Karaciğere gelen BPA konjugasyon, glukuronidasyon ve sülfasyona/sülfatasyona uğramaktadır. Yarılanma ömrü 6 saat olan BPA, vücuttan idrar ile uzaklaştırılmaktadır [122-124]. Bisfenollerin hem konjuge olmayan (serbest BPA) hem de konjuge formları (konjuge/bağlı BPA), glukuronid ve sülfat grupları ile konjuge olabildikleri için anne sütünde bulunabilmektedir [125-127]. İdrar, kan, tükürük, amniyotik sıvı, plasental doku, kolostrum ve anne sütü gibi çeşitli biyolojik

örneklerde ölçülebilir miktarlarda BPA saptanmıştır [128,129]. İlk altı aya kadar bebeklerde, glukuronidasyon aktivitesinin (üridin difosfat glukuronoziltransferaz enzimi) düşük olduğu, yenidoğanda medyan glukuronidasyon aktivitesinin %5 olduğu bilinmektedir [130].

### 2.2.3. Sağlık üzerine etkileri

BPA'nın insan sağlığına olan etkileri kardiyovasküler problemler [131], tip 2 diyabet [132-134], üreme sağlığı problemleri [135], meme bezi gelişimi problemleri [136], düşük sperm üretimi [137], fetal büyüme gerilikleri [135], anksiyete ve depresyon [138], obezite [133,134,139], meme ve prostat kanseri gibi hormonlar ile ilişkili kanserler [137,140] ve alerjik kontakt dermatit [140] olarak kısaca özetlenebilir. Aynı zamanda BPA, birçok kuruluş tarafından, endokrin bozucu olarak tanımlanmıştır [141-143]. BPA'nın kimyasal yapısı, östrojene benzemektedir (Şekil 2.2). BPA,  $17\beta$ -Östradiol ile yarışarak, östrojen sentezinde yer alan aromataz enziminin aktivitesini inhibe ederek östrojenik yanıtı engelleyebilir ve anti-östrojenik etki gösterebilir [144]. İnsan ve hayvan çalışmalarında gebelik ve laktasyon döneminde yüksek BPA maruziyetinin düşük doğum ağırlığına, gestasyonel yaşın daha küçük olmasına, büyümenin yavaşlamasına [145,146], hayatta kalma süresinin kısalmasına ve yavruların ergenlik yaşının gecikmesine neden olduğu bildirilmiştir [147]. Hayvan çalışmalarında gebelik sırasında düşük doz BPA maruziyetinin gestasyonel diyabete benzer semptomlara neden olduğu da bildirilmiştir [147,148].



Şekil 2.2. Bisfenol A ile  $17\beta$ -Östradiol yapılarının karşılaştırılması [149]

### 2.3.4. Kullanımı ile ilgili yasal düzenlemeler

Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı (United States Environmental Protection Agency: EPA), 1988 yılında BPA için 50  $\mu\text{g/kg/gün}$ 'lük bir referans doz belirlemiştir

[120,150]. EFSA 2015'te BPA'nın rafine edilmiş risk değerlendirmesine ve istenmeyen sağlık etkilerine yanıt olarak, tolere edilebilir günlük alımı (tolerable daily intake: TDI) 4 µg/kg/gün'e düşürmüştür [151]. DSÖ verilerine göre, yetişkinlerin ortalama BPA maruziyeti <0,6-1,5 µg/kg/gün, çocuk ve adolesanların maruziyetleri ise 0,3-1,1 µg/kg/gün olarak bildirilmiştir [152]. EFSA günlük BPA maruziyetinin bebekler ve çocuklar da dahil olmak üzere TDI'nın altında olduğunu ifade etmiştir [151,153]. Yıllar içerisinde BPA maruziyetinin TDI değerinin yeniden güncellenmesi ön plana çıkmıştır. EFSA, 2023 yılında BPA maruziyetini, 0,2 µg/kg/gün'e düşürmüştür [154,155] Kanada başta olmak üzere, ülkemizde, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, bazı Avrupa ve Asya ülkelerinde biberonlarda BPA kullanımı yasaklanmıştır [120,130,156,157]. Bununla birlikte hem anne sütü ile hem de formüle ile beslenen bebeklerin serumlarında BPA bulunmuştur [158,159]. Bu durum BPA'ya karşı savunmasız olduğunu ve daha fazla tedbir alınması gerekliliğini göstermektedir.

### 2.3.5. Maruziyet yolları ve kaynakları

BPA, vücuda sindirim ve solunum sistemi, deri Emilimi gibi farklı yollar ile alınabilmektedir [120,151]. BPA maruziyet yolları arasında en baskın yol gastrointestinal sistem olup [151], bunu solunum ve dermal yol izlemektedir. Genel popülasyonda BPA maruziyetine en çok katkıda bulunanlar, diyet ile alınan besinler ve sudur, bunu inhalasyon yoluyla hava ve toz takip etmektedir. Termal kağıdın ve dış malzemelerinin ise bireylerin BPA'ya maruz kalmasında rolü düşüktür [120]. İnsan vücudunda kan, idrar, anne sütü ve diğer sıvı ve dokularda BPA tespit edilmiştir [120,160,161].

Besinlerle temas eden malzemeler için belirlenmiş olan üst migrasyon seviyesi besin başına 600 µg/kg olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte BPA migrasyon seviyelerinin besin başına 10 µg/kg'dan çok daha düşük olduğu bildirilmiştir [130,153]. Konserve besinlerde BPA konsantrasyonunun, konserve olmayan besinlere göre daha yüksek düzeyde olduğu belirlenmiştir [162,163]. Gebelikte BPA içeren plastik kapların kullanılmasıyla ve konserve besinlerin tüketilmesiyle birlikte oluşabilecek maruziyetin fetal gelişimin süreçlerini etkileyebileceği ve bireylerde ileriye dönük uzun vadeli olumsuz sonuçlar doğurabileceği bildirilmiştir [164]. Taze yiyecek ve içecek tüketiminin artırıldığı, paketlenmiş besin tüketiminin sınırlandırıldığı bir beslenme biçiminin BPA maruziyetini önemli ölçüde azalttığı

gösterilmiştir [165]. Çizelge 2.1’de çeşitli besinlerin BPA düzeylerini araştıran çalışmalar yer almaktadır.

Çizelge 2.2. Çeşitli besin ve besin gruplarının BPA konsantrasyonları

| Ülke                 | Zaman     | Süt ürünleri (ng/g) | Yumurta (ng/g) | Et (ng/g) | Balık (ng/g) | Tahıllar (ng/g) | Sebze (ng/g) | Meyve (ng/g) | Yağ/Zeytin (ng/g) | Konserve besinler (ng/g) | İçecekler (ng/L) |
|----------------------|-----------|---------------------|----------------|-----------|--------------|-----------------|--------------|--------------|-------------------|--------------------------|------------------|
| Tayvan [166]         | 2017      | 0,23-7,86           | 0,77-5,34      | 1,06-3,81 | <0,29-4,56   | <0,59-8,03      | <0,28-0,94   | N.A.         | 1,77-21,7         | 1,22-49,4                | 0,21-35,2        |
| Türkiye [167]        | 2012      | 81,1-156            | NA             | NA        | NA           | NA              | NA           | NA           | NA                | 21,9-1859                | 40,3-82,6        |
| Avrupa Birliği [168] | 2012      | 0,3-6,1             | 0,9-4,5        | 9,5-395   | 8,1-97,9     | 1,0-11,9        | 1,2-5,3      | 0,3-2,1      | 0,5-1,4           | 0,5-64,2                 | 0,2-1,7          |
| Çin [169]            | 2012      | NA                  | <0,03-1,64     | 0,4-7,68  | <0,03-5,08   | 0,96-29         | <0,03-31,8   | <0,03-9,56   | <0,03-1,20        | NA                       | NA               |
| ABD [170]            | 2012      | NA                  | NA             | NA        | NA           | NA              | 2,00-4,30    | 0,20-9,00    | NA                | NA                       | NA               |
| Tayvan [171]         | 2010-2011 | 2,40-7,24           | 3,42-14,9      | 38,9-850  | 18,5-79,3    | 0,90-1,96       | 2,36-14,6    | 1,62-8,33    | NA                | NA                       | NA               |
| Fransa [172]         | 2007-2009 | 0,05-6,10           | 0,11-4,51      | 0,11-395  | 0,11-97,9    | 0,11-1,98       | 0,11-82,7    | 0,11-2,13    | 0,05-1,43         | 0,11-224                 | 0,05-5,96        |
| Çin [173-175]        | 2006      | <0,1-0,49           | <0,1-10,5      | <0,1-7,08 | <0,1-1,01    | N.A.            | NA           | NA           | N,A,              | NA                       | <0,00001         |
| İsveç [176]          | 2005      | <2-2,4              | <2             | 6,9-13    | 2,5-29       | <2              | <2           | <2-2,2       | <4                | N.A.                     | N.A.             |

\*ABD: Amerika Birleşik Devletleri

NA: Mevcut değil

### 2.3.6. Anne sütü ve diğer biyolojik materyallerde bisfenol A

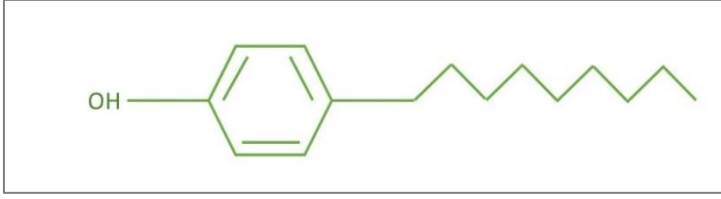
Biyoizleme çalışmalarında uygun matrisin seçimi çok önemlidir ve anne sütü örnekleri hem annenin hem de çocuğunun maruziyeti hakkında bilgi sağlamaktadır [3,177]. Çeşitli araştırmalar, anne sütü örneklerinde bisfenollerin (0,01-30 ng/mL aralığında) varlığını kanıtlamıştır [3,178]. 2022 yılında yapılan bir sistematik derleme ve metaanalize göre anne sütündeki BPA konsantrasyonunun 0,1-3,9 ng/mL, ağırlıklı ortalamalarının ise 1,4 ng/mL olduğu belirlenmiştir [79]. Anne sütündeki konjuge olmayan (serbest)/toplam BPA oranı, çalışmaların çoğunda 0,6 ng/g civarında medyan değerler göstermiştir [179,180].

EPA'nın 2022 yılı raporuna göre 6-17 yaş arası çocuklarda (n=1492) idrarda ortalama BPA konsantrasyonunun 1,3 µg/L, 95. persentil konsantrasyonunun 6,9 µg/L olduğu; 16-49 yaş arası kadınların (n=1164) idrar BPA konsantrasyonunun ortalama değerinin 1,3 µg/L, 95. persentil değerinin ise 7,6 µg/L olduğu belirtilmiştir [181]. Kanada Sağlık Ölçümleri Araştırması (Canadian Health Measures Survey: CHMS) sonuçlarına göre 2018-2019 arası idrar BPA konsantrasyonlarının, 2007-2009 yılları arasındaki sonuçlara göre %43 azaldığı belirlenmiştir [182].

## 2.3. Nonilfenol

### 2.3.1. Genel fiziksel ve kimyasal özellikleri

Nonilfenol (NP), alkilfenolün bir alt kümesidir ve nonilfenol etoksilatın iyonik olmayan yüzey aktif maddelerinin üretiminde bir ara ürün olarak kullanılmaktadır [183,184]. NP, dokuz karbonlu bir lipofilik zincire bağlı bir fenil grubundan oluşmaktadır [185]. NP, çeşitli alkil zincir yapısında ve ağırlıklı olarak 4-nonilfenol (4-NP) formunda olan kompleks bir karışımdır [186]. Yapısı, ona hem hidrofilik hem de hidrofobik karakter sağlar; bu nedenle, etkili bir yüksüz yüzey aktif maddesidir [185]. Şekil 2.3'te NP'nin kimyasal yapısı gösterilmektedir [186].



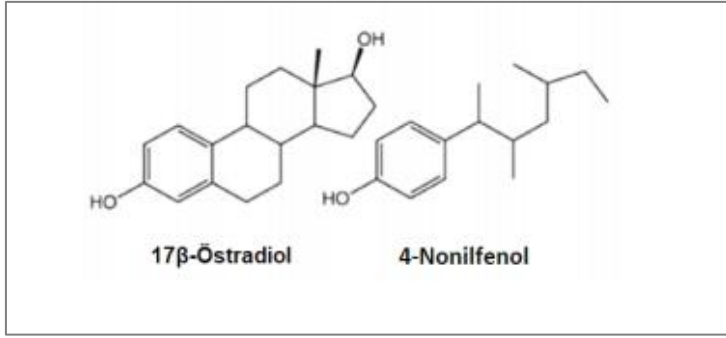
Şekil 2.3. Nonylphenolün genel kimyasal yapısı [186]

### 2.3.2. Metabolizması

Nonylphenol için ana degradasyon ürünleri NP glukuronid, NP sülfat ve küçük miktarda aglikon (orijinal formda) olarak bulunmaktadır [187]. Oral olarak alınan NP'nin ve metabolitlerinin 8 saat içerisinde vücuttan idrar ile uzaklaştırıldığı bildirilmiştir [188]. Oral NP, gastrointestinal sistem tarafından emilir ve gastrointestinal dokularda ana bileşik ve glukuronid olarak uzun süre kalır. Bağırsak lümenine atılsa bile çekumda dekonjugasyon enzimi ( $\beta$ -glukuronidaz) aktivitesine sahip enterobakteriler bulunur [189]. Bağırsak boşluğunun kenarına salgılanan glukuronik asit konjugatı, çekum ve kolonda ayrıştıktan sonra yeniden emilir ve daha sonra portal ven yoluyla karaciğere girer. Bu tip metabolizma, BPA'da da gerçekleşir [190]. NP'nin insan vücuduna girdikten sonra, kandaki yarılanma ömrünün 2-3 saat olduğu bilinmektedir. Metabolizmaya alınan NP'nin yaklaşık % 10'unun dışkıda ve idrarda bulunması, gastrointestinal sistemde emildiğini gösteren bir bulgudur [188,191]. Alkilfenollerin taşıma sistemi uzun zincirli alkil gruplarından etkilenir, bu nedenle NP'nin bağırsakta klerensi yavaştır, bu da NP'nin bağırsak dokularında birikmesine neden olabilir [192].

### 2.3.3. Sağlık üzerine etkileri

Hayvan ve insan çalışmalarında NP'nin artışıyla birlikte kardiyak [193], endokrin [194], üreme [195,196], serebral [197] ve pankreatik [198] hastalıkların ortaya çıkma riskinde artış olduğu belirtilmiştir. Östrojenik etkileri nedeniyle NP, endokrin bozucu ve ksenoöstrojen olarak sınıflandırılmaktadır [183,184,199]. Yapılan çalışmalarda NP'nin östrojen, progesteron ve androjen gibi nükleer hormon reseptörleri, membran reseptörleri ve steroid biyosentez yollarındaki enzimler aracılığı ile akut süreçte, büyüme, gelişme ve üreme sistemleri üzerine toksik etkileri belirlenmiştir [196,200,201]. NP,  $17\beta$ -estradiolü taklit ederek ve doğal östrojen ile yarışarak bu etkiyi göstermektedir [184,199]. Şekil 2.4'te 4-Nonilfenol ile  $17\beta$ -Östradiol yapıları gösterilmiştir.



Şekil 2.4. 4-Nonilfenol ile 17β-Östradiol yapılarının karşılaştırılması [202]

#### 2.3.4. Kullanımı ile ilgili yasal düzenlemeler

Avrupa Parlamentosu'nun 2020/2184 direktiflerine göre NP'nin, endokrin bozucu özelliği ve insan sağlığına olumsuz etkileri nedeniyle izleme listesine eklenmesi önerilmiştir [203]. NP'nin vücut üzerindeki bu toksik etkilerinden dolayı, Avrupa ve ABD gibi birçok ülke NP'nin üretimini ve kullanımını kısıtlamıştır [204]. DSÖ, NP konsantrasyonunun 0,3 µg/L sınır değerinin endokrin bozucu bileşiklere bağlı meydana gelebilecek sağlık sorunlarının belirlenmesinde kesim noktası olarak kullanılabileceğini belirtmiştir [203]. Danimarka Çevre Koruma Ajansı'nın (Danish Environmental Protection Agency), NP maruziyeti için belirlediği limit ise 0,5 µg/kg/gün'dür [205].

#### 2.3.5. Maruziyet yolları ve kaynakları

Çevrede NP, nonilfenol etoksilatların bozunmasından kaynaklanır ve ana kaynağı arıtılmış atık sudur [204,206]. Antioksidanların, çamaşır ve bulaşık deterjanlarının, emülgatörlerin ve çözücülerin üretiminde NP kullanılmaktadır. Bu bileşikler ayrıca deterjanlarda, boyalarda, pestisitlerde, kişisel bakım ürünlerinde ve plastiklerde kullanılan, ticari olarak önemli iyonik olmayan yüzey aktif maddeler olan alkilfenol etoksilatlar ve NP etoksilatların öncüleridir [184].

İnsan vücudunda deri altı yağ dokusunda NP birikiminin olduğu bildirilmiştir [196,204]. Ayrıca idrar, plasenta ve anne sütünde tespit edilmiştir, bu durum ise gebelik ve laktasyon dönemlerinde bebeğin de NP'ye maruz kaldığını düşündürmektedir [199,207,208]. Bebekler, fizyolojik farklılıklar nedeniyle, çevresel kirleticilerin hormonal etkilerine yetişkinlerden daha duyarlıdır [209]. Yapılan bir çalışmaya göre NP maruziyetinin

kadınlarda erkeklere göre daha yüksek düzeyde olduğu ve maruziyetinin güvenli aralıkta bulunmadığı ve azaltılması gerektiği vurgulanmıştır [210].

Üretim süreçlerindeki maruziyetten kaynaklı olarak deniz ürünlerinde, içeceklerde, yumurtada, sebzelerde, meyvelerde, etlerde, pirinçte, ticari sütlerde NP varlığını tespit etmek önemlidir [9,204]. Daha önceden yapılan çalışmalara göre paketli ürünlerde NP konsantrasyonu 0,1-19,4 µg/kg olarak saptanmıştır [211]. Meyveler, sebzeler ve tahıllarda ise NP konsantrasyonunun 10-71 µg/kg [176] olduğu, paketlenmiş sebze ve meyvelerde 14,5-48 µg/kg [212], yerel sebze ve meyve satan marketlerde <0,3-11,0 µg/kg, marul ve kabağın yapraklarında bu düzeyin 1,18-6,95 µg/kg arasında, köklerinde ise 339,2-929,9 µg/kg olduğu [213] ve güveçte 4,32-167 µg/kg aralığında olduğu belirlenmiştir [214]. Et ve deniz ürünlerinde de NP konsantrasyonları rapor edilmiştir. Süpermarketlerdeki et ve deniz ürünlerindeki NP konsantrasyonunun <0,05-55,998 µg/kg aralığında olduğu, tüketilebilir deniz ürünlerinde 5-1220 µg/kg [215], istirdyede ölçülen en yüksek düzeyin 236 µg/kg [216] ve hayvansal et ve deniz ürünleri içeren konserve ve tahıllarda NP konsantrasyonlarının 918 µg/kg'a kadar olduğu [166] yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Deniz ürünleri NP maruziyetinin büyük bir kısmını oluştursa da, bireylerin toplam besin tüketiminin çok az bir kısmını oluşturmaktadır. Günlük NP alımına pirinç ve tavuğun büyük katkı sağladığı ve cinsiyetten bağımsız olarak yaş artışıyla birlikte ortalama NP maruziyetinin azaldığı belirlenmiştir [217]. Al Rashed ve Guenther'in 2022 yılında gerçekleştirdiği çalışmanın sonuçlarına göre, mayonez, sosis ve ıspanaktaki NP konsantrasyonunun en yüksek düzeyde, makarna ve elmadaki NP konsantrasyonunun ise tayin limitinin altında olduğunu belirtmiştir [218]. Çizelge 2.2'de çeşitli besin gruplarında bulunan NP konsantrasyonları gösterilmiştir [219]. Almanya'da yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre NP'nin küçük çocuklar için üretilen bütün besin maddelerinde bulunduğu belirlenmiştir [209]. İspanya'da bebek formüllerinde ölçülen NP konsantrasyonlarının 271 µg/kg [211], Tayvan'daki bebek pürelerindeki düzeyinin 21 µg/kg'a kadar yüksek düzeyde olduğu raporlanmıştır [220]. Yüksek NP konsantrasyonları sebebiyle deniz ürünleri, bebek formülleri, tahıllar, baklagiller, meyveler ve kabuklu yemişlerin içerisinde yer aldığı biyoizlem çalışmaları yürütülmelidir [221].

Çizelge 2.3. Çeşitli besin ve besin gruplarının NP konsantrasyonları

| Ülke          | Zaman      | Süt ürünleri<br>(ng/g) | Yumurta<br>(ng/g) | Et<br>(ng/g) | Balık<br>(ng/g) | Tahıllar<br>(ng/g) | Sebze<br>(ng/g) | Meyve<br>(ng/g) | Yağ/Zeytin<br>(ng/g) | Konserve<br>besinler<br>(ng/g) | İçecekler<br>(ng/L) |
|---------------|------------|------------------------|-------------------|--------------|-----------------|--------------------|-----------------|-----------------|----------------------|--------------------------------|---------------------|
| Kore [219]    | 2023       | NA                     | <7,36             | <227,06      | <68,78          | 3,26-23,08         | 2,68-123,91     | 3,17-31,68      | <1,14                | NA                             | NA                  |
| Tayvan [166]  | 2017       | 0,32-45,7              | 1,53-7,74         | 7,88-127     | 10,7-918        | 5,93-225           | 1,93-24,3       | NA              | 8,80-45,6            | 1,89-445                       | 1,08-15,4           |
| ABD [170]     | 2012       | NA                     | NA                | NA           | NA              | NA                 | <0,3-5,1        | <0,3-11,0       | NA                   | NA                             | NA                  |
| Tayvan [216]  | 2007       | 7,3-16,9               | 18,6              | 19,3-71,3    | 16,1-236        | 39,7               | 7,5-31,0        | 22,0-27,4       | NA                   | NA                             | NA                  |
| Çin [173-175] | 2004- 2006 | <0,05-17,6             | <0,1-2,94         | <0,05-16,9   | 1,89-55,9       | <12-1684           | NA              | NA              | <2-14,8              | NA                             | <0,01-470           |
| İsveç [176]   | 2005       | <20                    | <10               | <30          | <30             | <20-71             | <20-20          | <20-65          | <20                  | NA                             | NA                  |
| Almanya [211] | 2001       | 0,4-14,1               | 1,5               | 3,8          | 8,1             | NA                 | 0,6-1,3         | 2,6-19,4        | 10,2-14,4            | NA                             | NA                  |

\*ABD: Amerika Birleşik Devletleri

NA: Mevcut değil

### 2.3.6. Anne sütü ve diğer biyolojik materyallerde nonilfenol

Almanya [211,218], İsveç [176], Çin [222] ve Tayvan [166] gibi ülkelerde yapılan çalışmaların sonuçlarına göre diyet ile NP maruziyetinin, yetişkinler için belirlenmiş limit düzeyi olan 5 µg/kg/gün'den daha düşük olduğu belirlenmiştir [222]. Ortalama NP maruziyetinin 27 µg/gün olduğu ifade edilmektedir [176]. Bununla birlikte 0-1 yaş arasındaki bebeklerin NP maruziyetinin TDI'nın üç katından fazla olduğu ve potansiyel bir sağlık riski oluşturduğu ifade edilmiştir [222].

Yenidoğan ve küçük çocuklarda, NP maruziyetinin temel kaynağı anne sütüdür [199]. Anne sütünün NP içeriğini araştıran çalışmalar incelendiğinde, Afyon'daki kadınlarda anne sütünün NP konsantrasyonunun 0,26-47,5 ng/mL [9], Tayvanlı kadınlarda 1,70-11,6 ng/mL [223], İtalyan kadınlarda 13,4-56,3 ng/mL [8] aralığında olduğu saptanmıştır. Almanya'da sadece anne sütü ile beslenen çocukların NP alımlarının günlük yaklaşık 1,4 µg olduğu belirlenmiştir [211]. Bebeklerin günlük NP maruziyetleri hesaplandığında ise 0,2 µg/kg/gün [211], 2,2 µg/kg/gün [8] ve 0,61 µg/kg/gün [223] gibi farklı sonuçlar elde edilmiştir.

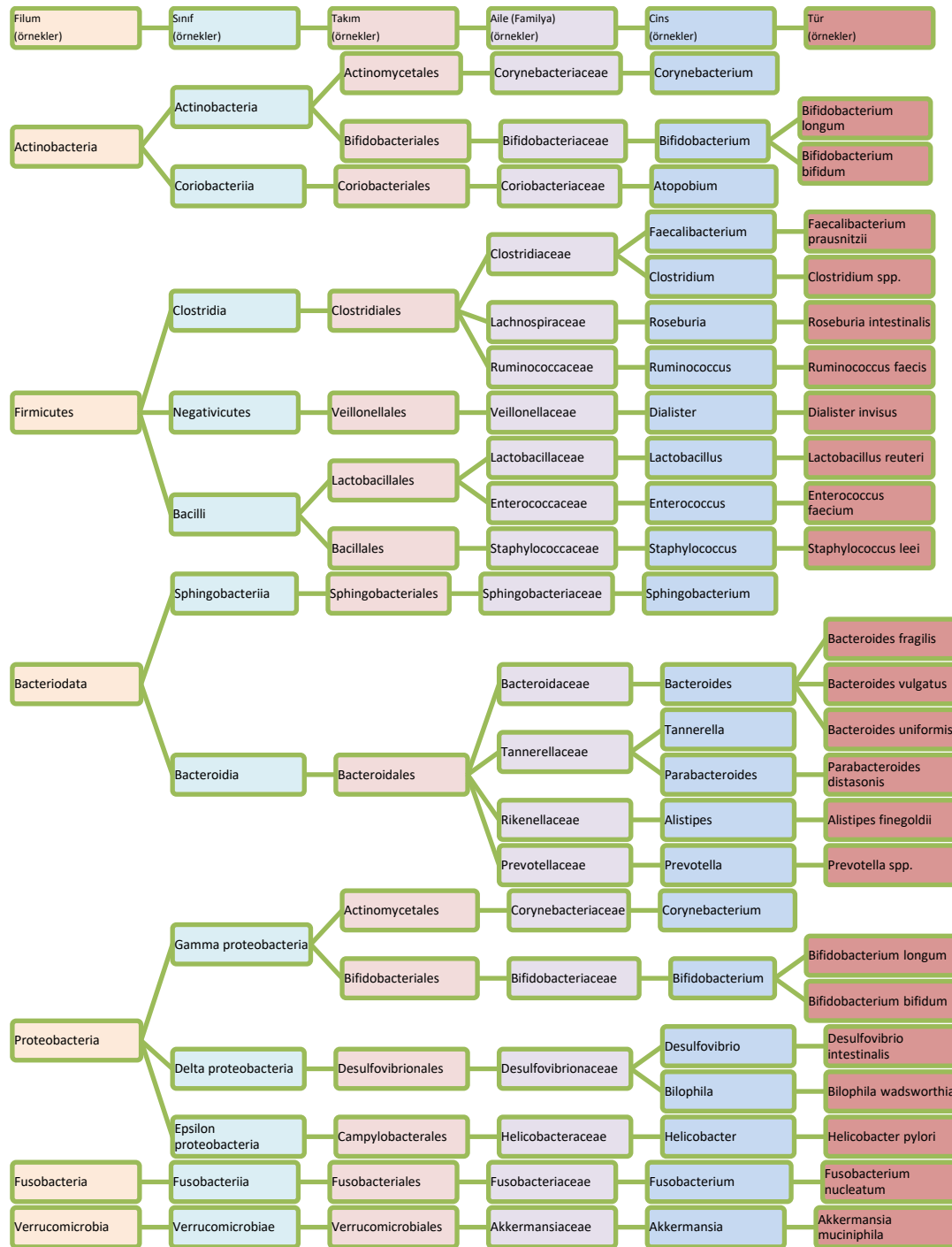
### 2.4. Mikrobiyota

Bağırsak mikrobiyotası, insanlarda metabolik işlem, enerji homeostazı ve besin emiliminde önemli bir rol oynayan gastrointestinal sistemdeki [224], kommensal, simbiyotik ve patojenik mikroorganizmaların [4,225] geniş ve karmaşık bir bileşimidir [226]. Mikrobiyom ise mikrobiyotanın genetik havuzunu ve bunların çevre ile ilişkisini ifade etmektedir [4].

İnsan vücudunda, kendi hücre sayısının en az on katı kadar mikroorganizma olduğu [227,228], bunların %29'unun gastrointestinal sistemde, %26'sının orofarıngeal alanda, %21'inin deride, %14'ünün solunum sisteminde, %9'unun ürogenital sistemde ve %1'inin kanda yer aldığı bildirilmektedir [229].

Bağırsak mikrobiyotası, bakteri, maya ve virüsler dahil olmak üzere çeşitli mikroorganizma türlerinden oluşmaktadır. Taksonomik olarak bakteriler filumlara, sınıflara, takımlara, familyalara, cinslere ve türlere göre sınıflandırılmaktadır [230]. Baskın bağırsak mikrobiyal filumları *Firmicutes*, *Bacterioidata* (*Bacteroidetes*), *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* ve *Verrucomicrobia*'dır. *Firmicutes* ve *Bacterioidata* filumları bağırsak mikrobiyotasının %90'ını temsil etmektedir [231-234]. *Firmicutes* filumu, *Lactobacillus*,

*Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* ve *Ruminococcus* gibi 200'den fazla farklı türden oluşmaktadır. *Clostridium* cinsi, *Firmicutes* filumunun %95'ini temsil eder. *Bacteroidata*, *Bacteroides* ve *Prevotella* gibi baskın cinslerden oluşmaktadır. *Actinobacteria* filumu orantılı olarak daha az bulunmaktadır ve esas olarak *Bifidobacterium* cinsi tarafından temsil edilmektedir [231]. Bağırsak mikrobiyota bileşimlerinin taksonomik olarak sınıflandırılmasına yönelik örnekler Şekil 2.5'te gösterilmiştir.



Şekil 2.5. Taksonomik bağırsak mikrobiyota bileşimi örnekleri [232]

Yeni “omik” teknolojiler, özellikle de metagenomik ve metabolomik yöntemler, sağlıklı ve patolojik bağırsak mikrobiyota fonksiyonları hakkında önemli bilgilere ulaşmayı sağlamıştır. Yapılan çalışmalarda insan bağırsağında binlerce türden fazla mikroorganizmanın lokalize olduğu gösterilmiş ve sağlıklı bireylerde bakteriler *Firmicutes* (*Clostridium*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Butyrivibrio*, *Anaerostipes*, *Roseburia*, *Faecalibacterium* vb. gram pozitif cinsleri), *Bacteroidata* (*Bacteroides*, *Porphyromonas*,

*Prevotella* vb. gram negatif cinsleri), *Proteobacteria* (*Enterobacteriaceae* gibi gram negatif cinsleri), *Actinobacteria* (gram pozitif *Bifidobacterium* cinsi), *Fusobacteria* ve *Verrucomicrobia* (*Akkermansia* vb. cinsleri kapsamakta) şeklinde gruplandırılmıştır. Bunun yanında bağırsak mikrobiyotasını baskın olarak *Bacteroidata* ve *Firmicutes* türlerinin oluşturduğu bilinmektedir. Bu bakteri türlerinin bazıları, insanların çoğunda bulunur ve çekirdek bağırsak mikrobiyomunu oluşturur. Bununla birlikte, paylaşılan türlerin göreceli bolluğu, her birinin kendine özgü bağırsak mikrobiyomu olan bireyler arasında büyük ölçüde değişebilmektedir [235].

Kısa zincirli yağ asitleri (KZYA), çeşitli bağırsak bakterileri tarafından diyet lifinin fermentasyonu sonucunda üretilmektedir [236]. Bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen ana KZYA'lar arasında bütirat, asetat ve propiyonat bulunur [237]. KZYA ve laktat üreten bakteriler Çizelge 2.3'te gösterilmiştir [236]. KZYA'lar kolonositler için önemli bir enerji kaynağıdır [238] ve insülin duyarlılığını, glukoz ve lipit homeostazını ve sistemik inflamasyonu modüle etmektedir [237,239]. KZYA'lar iştah mekanizmalarını düzenleyerek enerji metabolizmasını etkilemektedir [240]. Çölyak ve ülseratif kolit gibi hastalıklarda KZYA üretimi azalmaktadır [241]

Çizelge 2.4. Kısa zincirli yağ asitleri ve laktat üreten bakteriler [236]

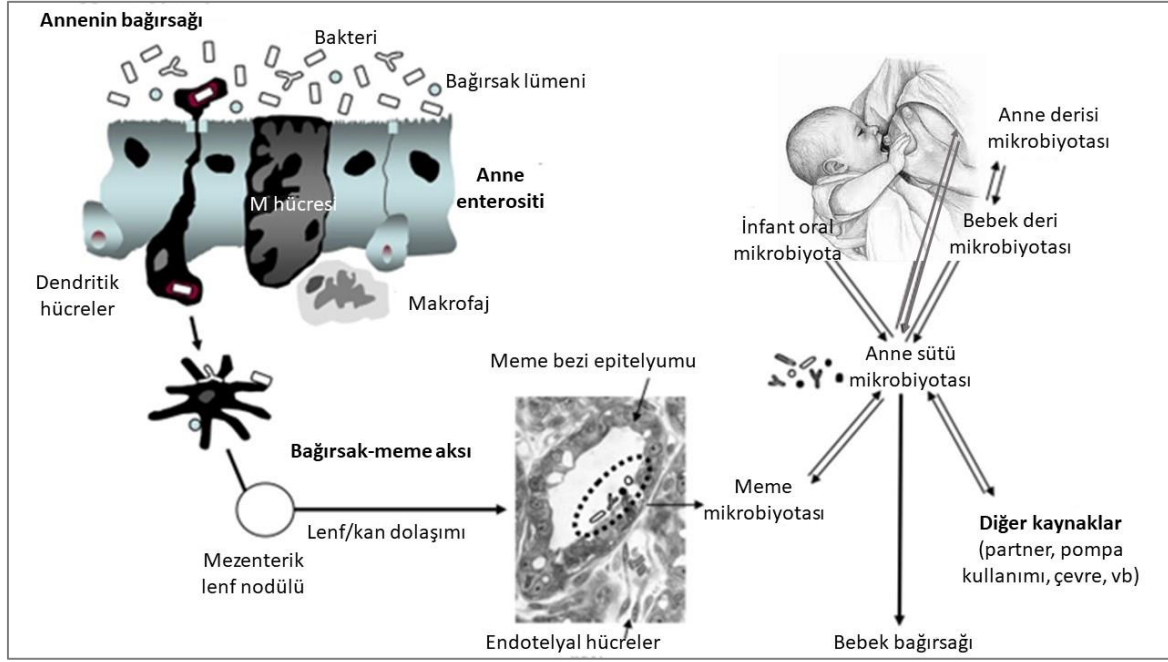
| Cins (Filum)                            | Kısa Zincirli Yağ Asiti ve Laktat |
|-----------------------------------------|-----------------------------------|
| <i>Bifidobacterium</i> (Actinobacteria) | Asetat, laktat                    |
| <i>Akkermansia</i> (Verrucomicrobia)    | Asetat, propiyonat                |
| <i>Faecalibacterium</i> (Firmicutes)    | Bütirat                           |
| <i>Clostridium</i> (Firmicutes)         | Bütirat                           |
| <i>Eubacterium</i> (Firmicutes)         | Bütirat                           |
| <i>Roseburia</i> (Firmicutes)           | Bütirat                           |
| <i>Bacteroides</i> (Bacteroidetes)      | Asetat, propiyonat                |
| <i>Lactobacillus</i> (Firmicutes)       | Laktat                            |

#### 2.4.1. Anne sütü mikrobiyotası

Anne sütü, evrensel olarak bebekler için en uygun beslenme kaynağı olarak bilinen karmaşık, spesifik, fizyolojik bir sıvıdır [242-244]. Sadece temel besin öğelerinden, hücrelerden, hormonlardan, immünolojik ve immünomodülatör faktörlerden değil, aynı zamanda besleyici olmayan biyomoleküllerden ve anne sütü mikrobiyotası olarak bilinen çok çeşitli mikroorganizmalardan oluşmaktadır [10,245].

Anne sütünün çeşitli mikroorganizmaları içerdiği on yedinci yüzyıldan bu yana bilinmektedir [246,247]. Anne sütünün mikrobiyal içeriği, sitomegalovirüs [248], insan immün yetmezlik virüsü (HIV) [249] gibi bağışıklık sistemini etkileyen, enfeksiyon hastalıkları ile ön plana çıkmıştır [227]. Non-patojen mikroorganizmaların varlığı ise anne sütünde laktik asit bakterilerinin varlığını tespit eden iki çalışmanın yayınlanması ile ortaya çıkmıştır [250,251]. Anne sütünden elde edilen bazı suşların probiyotik özellikler gösterdiği kısa süre içerisinde belirlenmiştir [252-255].

Anne sütü bakterilerinin kökeninin geleneksel olarak bebeğin oral mikrobiyotasından ve annenin cilt (meme) mikrobiyotasından kaynaklandığı düşünülmüştür [256,257]. Bununla birlikte, anne sütünde genellikle bağırsak ortamıyla ilişkili olan ve aerobik bölgelerde yaşayamayan anaerobik türlerden canlı bakteri hücrelerinin ve/veya DNA'nın belirlenmesi, anne sütü ile ilişkili bakterilerin kökeni hakkında farklı bir görüşün ortaya çıkmasına yol açmıştır [246]. Bağırsak-meme aksı (Entero-Mammary Pathway) olarak bilinen bu mekanizma, yararlı mikroorganizmaların annenin bağırsağından memelerine taşınmasını sağlar [246,256]. Bağırsak-meme aksında görev yapan dentritik hücreler, bağırsak lümenine etki ederek, bağırsak epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıları açarak, epitel doku bütünlüğünü bozmadan lenf sistemi aracılığı ile bakterileri süt bezlerine iletmektedir [256,258]. Bu hipotezi destekleyen hayvan çalışmaları, hamile ve emziren farelerde hem aerobik hem de anaerobik organizmaların bağırsaktan mezenterik lenf düğümlerine ve meme bezlerine bakteriyel translokasyonunun arttığını göstermiştir [259]. Zhao ve ark.'nın yaptığı çalışma, bağırsaktaki bakterilerin dentritik hücreler aracılığı ile lenfatik sisteme translokasyonun olduğu ve oradan meme bezine taşındığı düşüncesini desteklemektedir [260]. Şekil 2.6'da, bağırsak-meme aksını da içeren anne sütünde bulunan bakteri kaynakları özetlenmiştir.



Şekil 2.6. Bağırsak-meme aksını da içeren anne sütünün mikrobiyota kaynakları [256]

Anne sütü bakterilerinin kökeninin, gebeliğin üçüncü trimesterinde başladığı ve laktasyonla devam ettiği bilinmektedir [261,262]. Anne sütü, prebiyotik ve probiyotikleri bir arada içeren sinbiyotik bir besindir [263]. Anne sütünde baskın tür olarak bulunan *Bifidobacterium*’ları oligosakkaritlerin, lizozomların, laktoferrinin, antikorların ve sitokinlerin sayısını artırdığı bilinmektedir [61].

Çekirdek bakteri hipotezine göre *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Corynebacterium*, *Ralstonia*, *Propionibacterium*, *Sphingomonas* ve *Bradyrhizobium* dahil olmak üzere dokuz bakteri cinsinin anne sütünün çekirdek bakteriyomunu oluşturduğu öne sürülmüştür [264]. Birçok araştırmacı tarafından çekirdek bakteri hipotezi desteklenmiştir [265-267]. Numune toplama yöntemine (elle sağma, pompa kullanımı, aerola bölgesinin işlem öncesinde temizlenmesi/temizlenmemesi durumu gibi), farklı DNA ekstraksiyon kitlerinin kullanımına, saklama koşullarına, numunelerin dondurulma/çözdürülme döngülerine ve sekans okumalarındaki farklılıklara göre anne sütü çekirdek bakterilerinde farklılıklar olabileceği belirtilmiştir [265,268-270]. Bu faktörlere rağmen, tanımlanan çekirdek bakteri cinslerinin genellikle *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Lactobacillus* ve *Propionibacterium*’u içerdiği ise vurgulanmaktadır [268].

Anne sütünde 200'den fazla bakteri filotipi olduğu [258,265], anne sütünün çekirdek mikrobiyotasının, tüm mikrobiyotanın yaklaşık yarısını oluşturduğu bildirilmiştir [258]. Anne sütü mikrobiyotasının içeriği ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir [271-273]. Bir meta-analiz çalışmasına göre *Firmicutes* filumunda yer alan *Staphylococcus* ve *Streptococcus* cinslerinin baskın, *Proteobacteria* filumunda yer alan *Pseudomonas* ve *Firmicutes* filumunda yer alan *Lactobacillus* cinslerinin ortak olarak belirlenen suşlar arasında yer aldığı bildirilmiştir [268]. Anne sütünde kültür ve moleküler teknikler kullanılarak yaygın olarak bulunan bakteriler Çizelge 2.4'te gösterilmiştir.

Çizelge 2.5. Anne sütünde yaygın olarak tespit edilen bakteriler [4,257,264,267,269,272, 274]

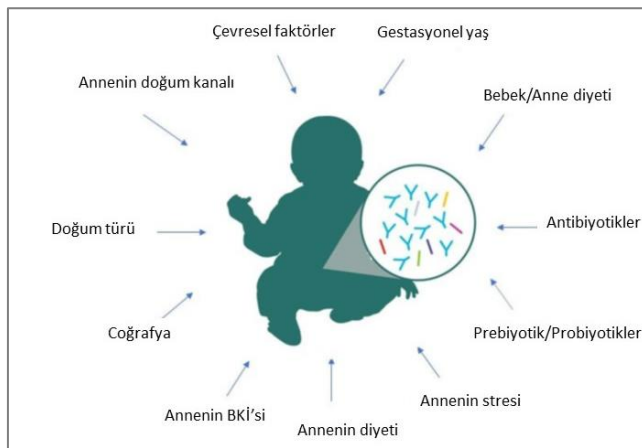
| Filum                 | Sınıf                                                                  | Cins                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Firmicutes</i>     | <i>Bacilli, Clostridia</i>                                             | <i>Negativicutes, Blautia, Clostridium, Collinsella, Coprococcus, Enterococcus, Faecalibacterium, Gemella, Lactobacillus, Lactococcus, Leptotrichia, Leuconostoc, Prevotella, Roseburia, Staphylococcus, Streptococcus, Veillonella, Weissella</i> |
| <i>Actinobacteria</i> | <i>Actinobacteria</i>                                                  | <i>Actinomyces, Bifidobacterium, Corynebacterium, Propionibacterium</i>                                                                                                                                                                            |
| <i>Proteobacteria</i> | <i>Alpha Proteobacteria, Beta Proteobacteria, Gamma Proteobacteria</i> | <i>Bradyrhizobium, Enterobacter, Escherichia, Pseudomonas, Ralstonia, Serratia, Sphingomonas</i>                                                                                                                                                   |
| <i>Bacteroidata</i>   | <i>Bacteroidia</i>                                                     | <i>Prevotella</i>                                                                                                                                                                                                                                  |

Anne sütü mikrobiyotasını etkileyen faktörlerin belirlenmesi bebeğin sağlığının geliştirilmesi, büyüme ve gelişmesinin takibi açısından önemlidir [268]. Anne sütü mikrobiyotasının bileşimi ve çeşitliliği; doğum şekli [18,257,270,275], parite [270], gebelik yaşı [270], laktasyon evresi [18,257], annenin BKİ'si [270,275], annenin sağlık durumu [18], gebelikte ve laktasyonda beslenme şekli [18,257,270], sirkadiyen ritim, günün saati, coğrafi bölge [18,270,272], genetik [18], etnik köken [270], probiyotik kullanımı, antibiyotik maruziyeti [257,270], bebeğin gestasyonel yaşı [257], doğum ağırlığı [270] ve tek başına anne sütü ile beslenmesi [270] gibi birçok anne faktöründen etkilenir. Annenin besin alımının anne sütü mikrobiyotasını güçlü bir şekilde etkilediğini gösteren çalışmalar yapılmıştır [18,257,270,276]. Anne sütü mikrobiyotasını etkileyen diğer potansiyel faktörler numune alma (günün saati, hijyen, emzirmeden önce-sonra örnek alınması, elle ya da pompa ile süt sağma) ve analiz yöntemleridir [277]. Doğrudan emzirme ve elle sağımaya kıyasla, pompa ile anne sütü sağımının, anne sütünün mikrobiyota çeşitliliğini ve *Bifidobacterium* sayısını azalttığı, potansiyel patojen kolonizasyonunu artırdığı belirlenmiştir [270].

Yaşamın ilk 1000 gününde mikrobiyota gelişimi için en önemli faktörün emzirme yani anne sütü alımı olduğu bildirilmiştir. Anne sütü mikrobiyotası ve içerisinde bulunan oligosakkaritler bebeğin bağırsak mikrobiyotasına katkı sağlamaktadır [278]. Bakteriyel fermantasyondan elde edilen spesifik metabolitlere ek olarak, anne sütü oligosakkaritleri mikrobiyota gelişiminde ve sağlıklı bir bağışıklık sisteminin kurulmasında, önemli bir rol oynamaktadır [279]. Anne sütü oligosakkaritleri, erken yaşam bağırsak mikrobiyotasının gelişimini şekillendirerek bebeklere sağlık yararları sağlamaktadır [280]. Bazı *Bifidobacterium* türlerinin anne sütü oligosakkaritlerini etkili bir şekilde kullanma yeteneği, anne sütü oligosakkaritlerinin üretiminin, bu bakteri grubunun bebek bağırsağında varlığını sağlamak için bir strateji olabileceğini düşündürmektedir [281].

#### 2.4.2. Bebek bağırsak mikrobiyotası

Bebeğin bağırsak mikrobiyotasının oluşumunun fetal dönemde başladığı bildirilmektedir [282,283]. Sağlıklı bir gebelikte plasenta, amniyotik sıvı, umbilikal kord ve mekonyumun bebeğin bakteriyel kolonizasyonunu başlattığı bildirilmiştir [282,284]. Doğum şekline göre bebeğin bağırsak mikrobiyotası şekillenmektedir. Bebeğin bağırsak mikrobiyotası, vajinal yol ile doğan bebeklerde annenin vajen mikrobiyotasına, sezaryen ile doğan bebeklerde annenin deri mikrobiyotasına benzer şekilde oluşmaktadır [283]. Doğum öncesi ve doğum sonrası süreçte bebeğin mikrobiyotasını etkileyen faktörler Şekil 2.7’de gösterilmiştir [285].



Şekil 2.7. Doğum öncesi ve doğum sonrası dönemde bebek mikrobiyotasını etkileyen faktörler [285]

Doğum sonrasında bağırsak florasında ilk olarak fakültatif anaerobik bakteriler, oksijen oranı azaldıkça zorunlu anaerobik bakteriler yerleşmektedir [286]. Yaşamın ilk birkaç günü

içerisinde bakterilere maruziyet giderek artmaktadır [282,287,288]. Bebeğin bağırsak mikrobiyotasında ortak birçok suş olmasına rağmen, bireyler arasında büyük farklılıklar mevcuttur [286,289,290]. İlk bir yıl içerisinde binden fazla bakteri türü, bebeğin bağırsak dokusunda kolonize olmaktadır [291]. Yaklaşık üç yaşına gelindiğinde bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonu ve çeşitliliği erişkin dönemdeki floraya benzemektedir [288,292-294].

Gebeliğin ilk gününden, bebeğin üçüncü yaş gününe kadar olan ilk 1000 günde, bebeklerin bağırsak mikrobiyotasını inceleyen en geniş çalışma olan TEDDY'nin sonuçlarına göre anne sütü ile beslenmenin bağırsak mikrobiyotasını etkileyen en önemli faktör olduğu belirlenmiştir [295]. Anne sütü ile beslenen bebeklerin günde 800.000 CFU bakteri aldığı tahmin edilmektedir [246,285]. Anne sütü mikrobiyotasının bebeğe geçişi ise oldukça kompleks ve gelişmiş süreçler sonucunda meydana gelmektedir [257]. Bebeklerde, özellikle yenidoğan döneminde *Bifidobacterium*, *Veillonella*, *Streptococcus*, *Citrobacter*, *Escherichia*, *Bacteroides* ve *Clostridium* cinslerinin bağırsak mikrobiyotasındaki bolluğunun daha fazla olduğu raporlanmıştır [285,296]. Sağlıklı mikrobiyotanın ana mikroorganizmaları olarak kabul edilen *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus*, emzirilen bebeklerin mikrobiyotasında baskın türlerdir [297]. Emzirme ile *Bifidobacteria* ve *Bacteriodata* gibi bazı bakteri türleri arasında bir ilişki bulunmuştur [298]. Anne sütü alan bebeklerde *Bifidobacterium* türlerinin sayısının fazla olması,  $\alpha$  ve  $\beta$  çeşitliliğinin az olması koruyucu olarak kabul edilmiştir [285,295].

Anne sütü ile beslenen bebeklerde *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* türlerinin bolluğunun daha yüksek, mikrobiyal çeşitliliğin ise daha düşük, bebek formülü ile beslenenlerde *Bacteroides*, *Clostridium* ve *Escherichia coli*'nin daha yüksek, *Bifidobacterium* bolluğunun ise daha düşük olduğu bununla birlikte daha yüksek mikrobiyal çeşitlilik varlığı rapor edilmiştir [285,299,300]. Anne sütü ile beslenen bebeklerin diyetlerine bebek formülü eklendiğinde *Bifidobacterium* türlerinin bağırsak mikrobiyotasındaki oranının %25,5'ten %16,8'e düştüğü belirlenmiştir [301]. *Lactococcus* cinsinin sadece anne sütü alan bebeklerde, bebek formülü alanlara göre daha düşük düzeyde olduğu bildirilmiştir [301].

Emzirmenin, bebeğin anne sütü mikrobiyotasına ve anne sütü oligosakkaritleri gibi anne ve bebek bağırsak mikrobiyotası ile etkileşime giren faktörler yoluyla doğumdan sonra bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler üzerinde önemli bir etkisi vardır [302]. Anne sütünde

bulunan oligosakkarit, lizozom, laktoferrin, antikor ve sitokinler bağırsaktaki *Bifidobacterium* sayısını artırmaktadır [303]. Özellikle anne sütü oligosakkaritleri, kısa zincirli yağ asiti üretimini sağlayarak ve prebiyotik etkileri ile bebek bağırsak mikrobiyotasının gelişiminde önemlidir [304]. Anne sütündeki çeşitli oligosakkaritlerin patojenik bakterilerin yüzeyi ile doğrudan etkileşime girdiği, patojenlerin ve toksinlerin konakçı hücre reseptörlerine bağlanmasını engellediği bilinmektedir [305].

Anne sütü, bileşimindeki bakteriler ile yenidoğanın olgunlaşmamış mikrobiyotasını düzenleme rolüne sahiptir. Anne sütünün bakteri içeriği bebek sağlığını uzun ve kısa vadede doğrudan etkileyebilmektedir [271]. Mikrobiyota gelişiminin çocuğun gelecekteki sağlık durumu için önemli bir belirleyici olduğu çalışmalarla belirlenmiştir [4,261,306].



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Bu araştırma, kesitsel bir çalışma olarak planlanmış ve yürütülmüştür. Çalışmanın tasarımı ve yönetimi Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Verilerin toplanması ise; İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve İzmir Demokrasi Üniversitesi Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi yenidoğan polikliniklerinde gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın örneklemi bu hastanelerin yenidoğan polikliniklerine gelen anneler ve onların bebekleri oluşturmıştır. Çalışmanın veri toplama ve laboratuvar analizleri Ocak 2022-Mayıs 2023 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Çizelge 3.1'de araştırmanın dahil edilme ve dışlama kriterleri yer almaktadır. Araştırmanın örneklem büyüklüğü, daha önceden yapılan benzer iki çalışmanın sonuçlarından yararlanılarak, tip 1 hata düzeyi  $\alpha=0,05$  ve tip 2 hata düzeyi  $\beta=0,20$  olmak üzere testin gücü  $1-\beta=0,80$  olarak alınıp (güç=0,80) istatistiksel olarak güç analizi GPower Version 3.1.9.6 Programı ile hesaplanmış ve gerekli örneklem büyüklüğü en az 34 anne-bebek çifti olarak belirlenmiştir. Bu çalışma 35 anne-bebek çiftinin katılımı ile tamamlanmıştır.

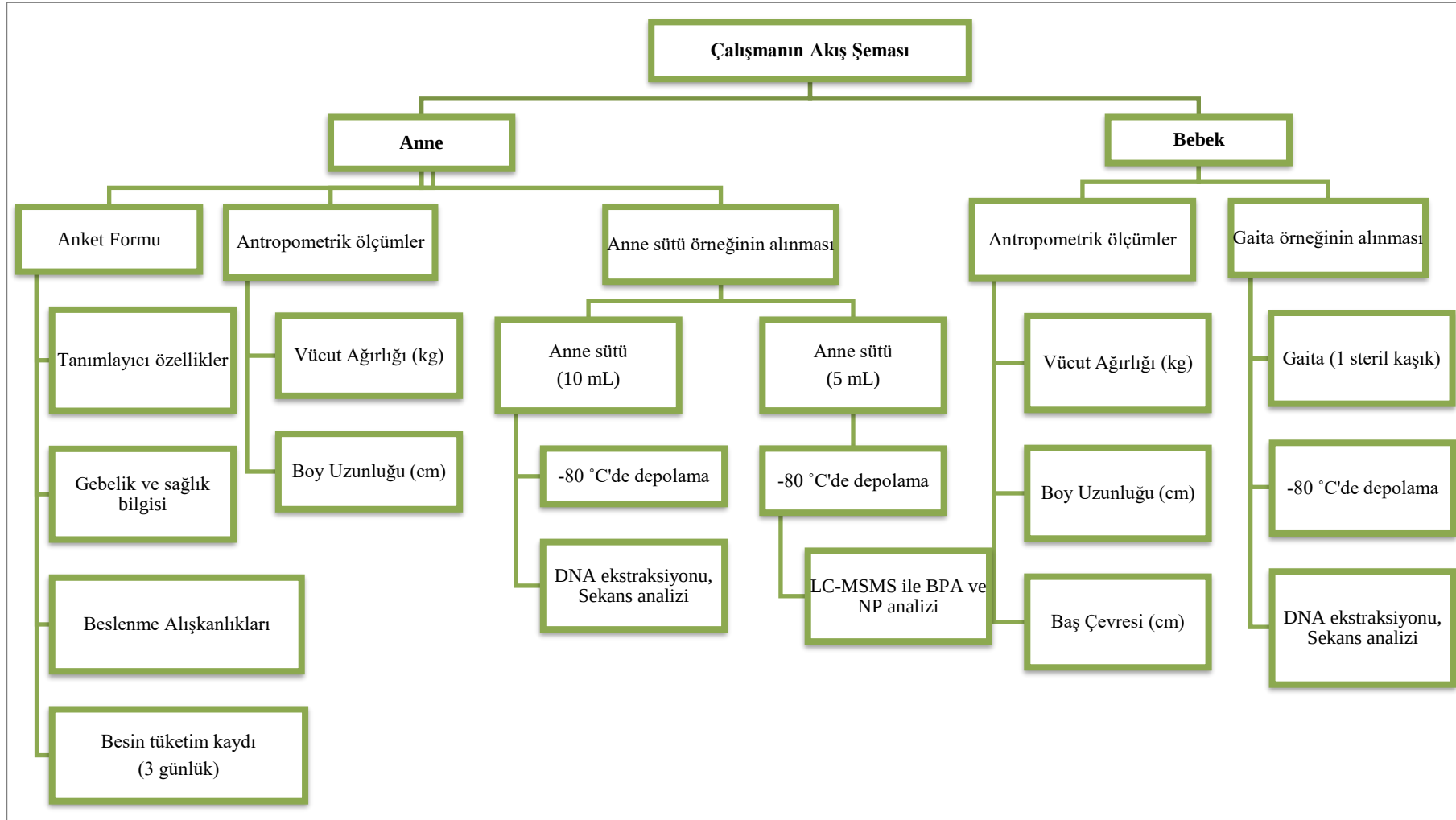
Çizelge 3.1. Araştırma dahil edilme ve dışlama kriterleri

| Dahil etme kriterleri                                                 | Dışlama kriterleri                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Anneler için</b>                                                   | <b>Anneler için</b>                                                                                  |
| 18-45 yaş aralığı                                                     | 18 yaşından küçük, 45 yaşından büyük kadınlar                                                        |
| Tekil gebelikler                                                      | Çoğul gebelikler                                                                                     |
| Normal zamanında (term) doğum                                         | Normal zamanından önce (preterm) doğum                                                               |
| Vajinal doğum                                                         | Sezaryen doğum                                                                                       |
| Bebegini emziren anneler                                              | Annenin bebeğini uzun ya da kısa süreli çeşitli nedenlerle emzirememesi ya da emzirmeye ara vermesi, |
| Herhangi bir hastalık ve/veya komplikasyonun bulunmaması              | Herhangi bir hastalık ve/veya komplikasyonun bulunması                                               |
| <b>Bebekler için</b>                                                  | <b>Bebekler için</b>                                                                                 |
| 16-40 günlük term bebekler (miadında doğum: 37-42. gestasyonel hafta) | Prematüre bebekler (<37. gestasyonel hafta), 16 günden küçük veya 40 günden büyük term bebekler      |
| Sadece anne sütü alan bebekler                                        | Anne sütüne ek olarak veya sadece formüla ve/veya su tüketen bebekler                                |
| Herhangi bir hastalık ve/veya komplikasyonun bulunmaması              | Herhangi bir hastalık ve/veya komplikasyonun bulunması                                               |
| Çalışmayı kabul eden anne ve bebek çiftleri                           | Çalışmayı kabul etmeyen anne ve bebek çiftleri                                                       |

Bu çalışma için Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan, 12.04.2021 tarih ve 372 karar numarası ile 'Etik Kurul Onayı' alınmıştır (EK-1). T.C. İzmir Valiliği İl Sağlık Müdürlüğü'nden E-42056799-619 sayı ile izin alınmıştır. Araştırmaya dahil edilmeden önce annelere araştırma ile ilgili detaylı bilgi verilmiş, araştırmaya katılmayı kabul edenlere gönüllü onam formu imzalatılmış ve istedikleri zaman araştırmadan ayrılacakları ifade edilmiştir. Bütün prosedürler Helsinki Deklarasyonu'nun etik standartlarına uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Araştırma bütçesi Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından karşılanmıştır (Proje Kodu: TDK-2021-7257).

### **3.2. Araştırmanın Genel Planı**

Araştırma temel olarak üç aşamadan oluşmaktadır. İlk aşamada anne ve bebeğe ait tanımlayıcı özelliklerin, gebelik ve sağlık bilgilerinin sorgulandığı bir anket formu (EK-2) yer almaktadır. Katılımcının beslenme alışkanlıkları, mutfakta besinlerin hazırlanması, saklanması ve servisi için tercih ettikleri materyaller ve annelerin iki gün hafta içi, bir gün hafta sonu olmak üzere üç günlük besin tüketim kayıtları bu bölümde sorgulanmıştır. İkinci aşamada, anne için vücut ağırlığı ve boy uzunluğu ölçümleri, bebek için vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve baş çevresi ölçümleri alınmıştır. Annenin gebelik öncesi ve sürecine ait vücut ağırlığı bilgileri annenin beyanına dayanılarak sorgulanmıştır. Bebeklerin doğumdaki vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve baş çevresi ölçümleri, doğum kayıtlarından alınmıştır. Son aşamada annelerden BPA, NP ve mikrobiyota analizi için elle sağma yöntemi ile anne sütü numuneleri (15 mL), bebeklerden bağırsak mikrobiyotası analizi için gaita numunesi (1 steril kaşık/yaklaşık 2-3 g) alınmıştır. Örnekler analiz edilene kadar -80°C'de saklanmıştır. Araştırmanın genel akış şeması Şekil 3.1'de yer almaktadır.



Şekil 3.1. Araştırmanın genel akış şeması

### 3.3. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

Araştırmanın verileri temel olarak anneye ve bebeğe ait genel özelliklerin belirlenmesi, besin tüketim kaydının ve antropometrik ölçümlerin alınması ve değerlendirilmesi, biyolojik numunelerin alınması, saklanması ve analizini kapsamaktadır.

#### 3.3.1. Annelerin ve bebeklerin genel özelliklerinin belirlenmesi

Çalışmaya katılan annelere ait genel özellikler (yaş, yaşadıkları ilçe, eğitim durumu, çalışma durumu, alkol ve sigara kullanımı), gebelikleri ve mevcut sağlık durumları (bebek ve gebelik sayısı, ölü doğum ve düşük varlığı, gebelik öncesi ağırlığı, ağırlık artışı, gestasyonel doğum haftası, hastalık varlığı, probiyotik ve antibiyotik kullanım durumu, diş tedavisi görme vb.), beslenme alışkanlıkları (ana ve ara öğün sayısı, su, çay, bitki çayı ve kahve tüketim durumları vb.) ve günlük hayatta besinlerin hazırlanması, pişirilmesi ve servisi esnasında sıklıkla kullandıkları materyaller sorgulanmıştır. Anne-bebek çiftlerinin yaşadıkları ilçeler İzmir Ticaret Odası'nın verilerine göre yoğun ve az yoğun sanayi bölgesi olmak üzere gruplandırılmıştır [307]. Bebeğin cinsiyeti, doğum tarihi, doğumdan sonra ilk emzirilme zamanı, günlük emzirilme sayısı ve süresi, ilaç ve probiyotik kullanımı gibi sorular yer almaktadır (EK-3).

#### 3.3.2. Besin tüketim durumunun saptanması

Annelerin günlük ortalama enerji, makro ve mikro besin ögesi alımlarını değerlendirmek için, beslenme günlüğü yöntemi ile bir gün hafta sonu iki gün hafta içi olmak üzere üç günlük besin tüketim kayıtları alınmıştır. Bu kayıt formunda yer alan besinlerin miktarlarını belirlemek amacıyla “Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu Ölçü ve Miktarlar” kitabı kullanılmıştır [308]. Ayrıca annelerden tükettiği besinleri öncesinde ve sonrasında fotoğraflamaları istenmiştir. Katılımcıların hazır satın aldıkları ve dışarıda tükettikleri besinlerin değerlendirilmesinde “Toplu Beslenme Servisi Yapılan Kurumlar İçin Standart Yemek Tarifleri” [309], “Türk Mutfağından Örnekler” [310] ve “Toplu Beslenme Sistemleri (Toplu Tüketim Yerleri) İçin Ulusal Menü Planlama ve Uygulama Rehberi” [311] kitaplarından yararlanılarak besinlerin içeriği saptanmıştır. Beslenme günlüğü yöntemi ile elde edilen üç günlük besin tüketim kayıtları, tüketilen besinlerin miktarları belirlendikten sonra Beslenme Bilgi Sistemleri Paket Programı (BeBİS) ile analiz edilerek annelerin

günlük ortalama enerji ve besin ögesi alımları belirlenmiştir [312]. Elde edilen enerji ve besin ögeleri Diyetle Referans Alım (Dietary Reference Intake: DRI) [313,314] önerilerine göre gereksiniminin  $<66,7$ 'si “yetersiz (Grup 1)”,  $66,7-133,3$ 'ü “yeterli (Grup 2)” ve  $>133,3$ 'ü “fazla (Grup 3)” tüketim olarak gruplandırılmıştır.

### 3.3.3. Annelerin ve bebeklerin antropometrik ölçümlerin alınması ve değerlendirilmesi

#### Anneye ait antropometrik ölçümler

Annelerin vücut ağırlığı ölçümleri, 0,1 g'a duyarlı, Tanita BC 401 marka taşınabilir vücut analizatörüyle, sabahları aç karnına, kalın kıyafetlerini ve ayakkabılarını çıkararak alınmıştır. Annelerin boy uzunluğu ölçümleri, baş Frankurt düzleminde, ayakları yan yana olacak şekilde, 0,1 cm duyarlılıkta, taşınabilir Leicester marka stadiometre ile alınmıştır [315]. Beden kütle indeksi (BKİ), vücut ağırlığı ve boy uzunluğu ölçümleri kullanılarak “vücut ağırlığı/boy uzunluğu<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>)” denklemi ile hesaplanmıştır. Elde edilen BKİ değerleri DSÖ sınıflamasına göre değerlendirilmiştir [316]. Annelerin gebelik öncesi ve sırası vücut ağırlığı bilgileri beyana dayalı olarak kaydedilmiştir. Gebelik döneminde ağırlık kazanımı Ulusal Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine: IOM) tarafından belirlenen sınıflandırmaya göre değerlendirilmiştir [317].

#### Bebeklere ait antropometrik ölçümler

Bebeklerin vücut ağırlıkları, bebekler tamamen çıplak iken, 10 g'a duyarlı standart bebek terazisinde (Beko BKK-200) ölçülmüştür. Bebeklerin boy uzunluğu ölçümü baş, omuz, kalça ve bacaklar düz zeminle temas edecek şekilde sırtüstü yatırılmış ve başın en üst noktası infantometrenin sabit duvarına yerleştirilmiş ve sabitleştirilmiştir. Infantometrenin hareketli kolu ayak tabanlarıyla temas ettirilerek ve mezura okunarak ölçüm yapılmıştır. Baş çevresi ölçümünü etkileyebilecek nesneler çıkarılarak, arkada occipital kemiğin en çıkıntılı noktası olan protuberantia occipitalis externa, yanlarda kulakların üzerinden geçecek şekilde esnek olmayan bir mezura ile ölçülmüştür [318,319]. Bebeklerin yaşa göre vücut ağırlığı, yaşa göre boy uzunluğu, boy ağırlığı ve yaşa göre baş çevresi z-skoru hesaplamalarında WHO Anthro programı kullanılmıştır [320]. Bebeklerin antropometrik ölçümlerinin z-skorlarının değerlendirilmesi Çizelge 3.2'de gösterilmiştir. Bebeklerin doğumdaki vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve baş çevresi ölçümleri, doğum kayıtlarından alınmıştır.

Çizelge 3.2. DSÖ çocuk büyüme standartları sınıflandırması

| Antropometrik Ölçümler   | z-skoru                                      |                                 |         |         |                             |                                     |                            |
|--------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------|---------|---------|-----------------------------|-------------------------------------|----------------------------|
|                          | <-3                                          | ≥-3-<-2                         | ≥-2-<-1 | ≥-1-≤+1 | >+1-≤+2                     | >+2-≤+3                             | >+3                        |
| Yaşa göre boy uzunluğu   | Ciddi derecede bodurluk                      | Orta derecede bodurluk          |         |         | Normal                      |                                     | Aşırı derecede uzunluk (1) |
| Yaşa göre vücut ağırlığı | Ciddi derecede zayıflık                      | Orta derecede zayıflık          | Normal  |         |                             | (2)                                 |                            |
| Boya göre vücut ağırlığı | Ciddi derecede kavrukluk                     | Orta derecede kavrukluk         | Normal  |         | Olası fazla kiloluluk riski | Fazla kiloluluk                     | Şişmanlık/ Obezite         |
| Yaşa göre baş çevresi    | Çok küçük baş çevresi (şiddetli mikrosefali) | Küçük baş çevresi (mikrosefali) |         | Normal  |                             | Büyük baş çevresi (makrosefali) (3) |                            |

1. Beslenme ile ilgili bir sorunu ifade etmez. Endokrin bozukluğu gösterebilir.

2. Fazla kiloluluk ve/veya obeziteyi belirlemek için kullanılmamalıdır. Boya göre vücut ağırlığı (0-60 ay) ve yaşıya göre BKİ (tüm yaşlar) değerlerinin kullanımı önerilmektedir.

3. Beslenme durumu ile ilgili değildir.

Kaynaklar: WHO 2008; CDC 2016; WHO 2016b.

### 3.3.4. Biyolojik materyalin alınması

Anne sütü örnekleri toplanırken, steril eldivenler kullanılarak öncelikle meme ucu ve aerola çevresi distile su ile temizlenmiştir. Anne sütünün ilk 1-2 damlası olası bulaşmayı engellemek amacı ile ekarte edilerek, sonraki kısmı (15 mL) ise elle sağma yöntemi kullanılarak steril üç ayrı falkon tüpüne (50 mL) konulmuştur. Ayrıca, emzirmeden sonra steril eldivenler kullanılarak bebeklerin bezinden gaita örnekleri (1 steril kaşık/yaklaşık 2-3 g) kaşıklı steril gaita kabına steril kaşık kullanılarak alınmıştır. Alınan anne sütü örnekleri ve bebek gaita örnekleri analiz aşamasına kadar belirtilen hastanelerin Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda uygun koşullar altında -80 °C'de saklanmıştır.

### 3.3.5. Anne sütü örneklerinde bisfenol A ve nonilfenol analizi

Bu çalışmada anne sütü numunelerinde toplam (serbest ve konjuge) Bisfenol A (BPA) ve 4-Nonilfenol (4-NP) bileşikleri Quechers numune hazırlama yöntemi ile hazırlanarak Sıvı Kromatografi Tandem Kütle Spektrometresi'nde (LC-MSMS) analiz edilmiş ve miktarlandırması yapılmıştır.

#### Kimyasallar ve reaktifler

Analizler için kullanılan asetonitril ve metanol, Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) saflığında olup Merck firmasından temin edilmiştir (Darmstadt, Almanya). Mobil faz için kullanılan amonyum asetat J.T.baker (Amerika) marka olarak kullanılmıştır. Quechers tuz karışımları 1. set magnezyum sülfat, sodyum asetat ve sodyum sitrat tuzları; 2. set için magnezyum sülfat, karbon 18 (C18) ve primer sekonder amin (PSA) karışımları Chromatific firmasından temin edilmiştir (Almanya). Ultra safsu Millipore Direct-Q 3UV su arıtma düzeneğinden elde edilmiştir (Merck, Almanya). Sertifikalı analitik saflıkta standartlar Dr.Ehrenstorfer GmbH markasından satın alınmıştır (Augsburg, Almanya). Glukuronidaz/sülfataz enzimi Merck firmasından satın alınmıştır (Almanya).

Stok çözeltiler 10 mL hacimde metanol içerisinde 1mg/mL derişimde hazırlanarak -18°C'de saklanmıştır. Seyreltme işlemlerinde metanol kullanılmıştır. Kalibrasyon çözeltileri, BPA ve 4-NP içermeyen numunelerin çözeltileri kullanılarak oluşturulmuştur.

### Ekstraksiyon aşaması

Numune hazırlama aşamasında 5 mL numune ile çalışılmıştır. Numunelerin ekstraksiyon aşamasında Quechers yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemde asetonitril ile yapılan ilk ekstraksiyon sonrası elde edilen çözelti 2. basamak işlemi ile matriks temizleme işlemine tabi tutulmuştur. Santrifüj basamaklarından sonra çözelti vialle alınarak, analizi kütle spektrometre sisteminde tamamlanmıştır. Örnek hazırlama detayları şu şekildedir.

Anne sütü numuneleri karıştırılarak homejen hale getirildikten sonra, 2 mL örnek 5 mL cam tüpe alınmıştır. Üzerine 20 µl glukuronidaz/sülfataz enzim çözeltisi ve 2 mL 1M sodyum asetat tampon çözeltisi eklenmiştir. Vorteks karıştırıcı ile 20 s karıştırılmıştır. 37°C’de 16 saat etüvde bekletilmiştir. Elde edilen çözelti başka bir tüpe alınarak üzerine 10 mL asetonitril eklenerek, elde 1 dk çalkalanmıştır. Homojen hale getirilen çözelti üzerine 4 g magnezyum sülfat, 1 g sodyum klorür, 1,5 g sodyum sitrat ilave edilip elde 1 dk daha çalkalanmıştır. 4000 devirde 5 dakika santrifüj yapıldıktan sonra, üst fazdan 6 mL alınarak 15 mL’lik santrifüj tüpüne aktarılmıştır. Bunun üzerine 0,9 g magnezyum sülfat, 150 mg PSA ve 10 mg C18 içeren tuz karışımı eklenmiştir. Elde 1 dk karıştırıldıktan sonra, 4000 devirde 5 dakika santrifüj yapılmıştır. Santrifüj sonrası üst fazdan 1 mL alınarak 0,45 µm enjektör filtreden süzülerek vialle alındıktan sonra, LC-MS/MS sistemine enjekte edilmiştir. Matriks eşleştirilmiş kalibrasyon çözeltilerinin hazırlanması için analizi yapılmış numunelerden, içeriğinde BPA ve 4-NP kalıntısı gözlenmemiş olan temiz numunelerden kullanılarak standart çözeltiler hazırlanmıştır.

### LC-MS/MS ile BPA ve 4-NP tayini

Hazırlanan anne sütü numunelerinin BPA ve 4-NP içeriği Elektrosprey negatif iyonlaşma modu ile LC-MS/MS sisteminde yapılmıştır. Sistem koşulları aktif madde bazında optimize edilerek en hassas voltaj değerleri belirlenmiştir. Bu değerler sırasıyla ana iyon, parçalanma iyonları, parçalama enerjisi ve fragmentasyon voltajıdır. Kullanılan çoklu reaksiyon izleme (Multiple Reaction Monitoring: MRM) geçiş bilgileri ve cihaz koşulları Çizelge 3.3’te gösterilmiştir.

Çizelge 3.3. Çoklu reaksiyon izleme (MRM) geçiş bilgileri ve cihaz koşulları

|      | Ana iyon | Parçalanma iyonu | Fragmentor voltajı, V | Çarpışma enerjisi, eV | İyonlaşma modu |
|------|----------|------------------|-----------------------|-----------------------|----------------|
| BPA  | 227      | 211              | 100                   | 21                    | Negatif        |
| BPA  | 227      | 133              | 100                   | 27                    | Negatif        |
| 4-NP | 219      | 147              | 100                   | 18                    | Negatif        |
| 4-NP | 219      | 133              | 100                   | 29                    | Negatif        |

Cihaz analiz koşulları

Cihaz analiz koşulları Çizelge 3.4'te yer almaktadır.

Çizelge 3.4. Cihaz analiz koşulları

| Kolon                             | Agilent Extend C-18<br>(4,6 mm x 150 mm x 3,5 µm) |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------|
| Kolon Fırını                      | 35 °C                                             |
| Enjeksiyon hacmi                  | 20 µl                                             |
| Analiz süresi                     | 21 dk                                             |
| Mobil Faz A                       | 10mM amonyum asetat                               |
| Mobil Faz B                       | Metanol                                           |
| Akış                              | 0,6 ml/dk                                         |
| Akış programı                     | 0 dk- 10 % B                                      |
|                                   | 1 dk- 10 % B                                      |
|                                   | 7 dk- 70 % B                                      |
|                                   | 8 dk-90 % B                                       |
|                                   | 15 dk- 90 % B                                     |
|                                   | 15,1 dk- 10 % B                                   |
|                                   | 21 dk- 10 % B                                     |
| İyonlaşma modu                    | Negatif                                           |
| Kurutucu gaz sıcaklığı            | 300 °C                                            |
| Kurutucu gaz akış, N <sub>2</sub> | 10 L/dk                                           |
| Nebulizer                         | 35 psi                                            |
| Sheath gaz sıcaklığı              | 400 °C                                            |
| Sheat gaz akış, N <sub>2</sub>    | 11 L/dk                                           |
| Kapiler Voltaj                    | 3500 V                                            |
| Nozzle Voltaj                     | 500 V                                             |

Validasyon

Metot validasyon çalışmalarında Eurochem kılavuzu referans olarak alınmıştır. Spesifiklik, doğruluk, tekrarlanabilirlik, tespit ve teşhis limiti ve doğrusallık parametreleri çalışılmıştır.

Spesifiklik için kör numuneler ve referans standart çözeltiler, örnek ve örneğe katım yapılmış (spike) çözeltiler hazırlanmıştır. Her bir MRM geçişinin alıkonma süresi ve oluşan ürün iyonlarının oranı kontrol edilmiştir. Gözlenebilme sınırı (LOD: Limit of Detection) ve tayin sınırı (LOQ: Limit of Quantification) değerleri, katım yapılmış örneklerin analizi ile hesaplanmıştır. Sinyal gürültü oranı LOD için 3,3 LOQ için 10 olarak alınmıştır. Miktarlandırma için kullanılan kalibrasyon eğrisi 7 noktalı olarak hazırlanmıştır (0,5-100 ppb). Tayin sınırlarına göre BPA ve NP değerleri gruplandırılmıştır. BPA ve NP için LOQ değerinden küçük olanlar Grup 1, LOQ değerinden büyük olanlar Grup 2 olarak adlandırılmıştır.

### 3.3.6. Anne sütü ve gaita örneklerinin mikrobiyota analizi

#### Anne sütü örneklerinden DNA ekstraksiyonu

2 mL süt numunesi 5 dakika boyunca 10.000 gravite ile santrifüj edilmiştir. Santrifüj aşamasından sonra supernatant ve en üst fazda kalan lipid yapısı atılarak pellet elde edilmiştir. Kısaca pellet üzerine 250 µl Lysis (LBD) solüsyonu eklenmiştir. Ardından üzerine 15 mg cam ve 10 adet zirkon boncuk eklenerek homojenizatör cihazında 4000 rpm 2x20 saniye uygulama yapılmıştır. Homojenizasyondan sonra üzerine 25 µl Proteinaz K (PKD) solüsyonu eklenmiş ve 56 °C’de 60 dakika inkübasyon yapılmıştır. İnkübasyon sonunda tüm içerik 5000 gravitede 5 dakika santrifüj yapılarak süpernatant yeni tüpe aktarılmıştır. Süpernatant üzerine 200 µl Stool Lysis (SLD) solüsyonu eklenmiş ve 70 °C’de 10 dakika inkübasyon yapılmıştır. İnkübasyonun ardından lizata 250 µl mutlak etanol eklenmiş ve tüm içerik kolona aktarılmıştır. Kolon 8000 gravite x 1 dakika santrifüj yapıldıktan sonra yeni tüpe aktarılmıştır. Ardından kit protokolüne göre yıkamalar yapıldıktan sonra 100 µl Elüsyon (EBD) solüsyonu eklenmiş ve 2 dakika inkübasyondan sonra 8000 gravite x 1 dakika santrifüj yapılarak genomik DNA elde edilmiştir.

#### Gaita örneklerinden DNA ekstraksiyonu

Dışkı numuneleri DiaRex® Stool Genomic DNA Extraction Kit (Kat No: SD-0323, Ankara) kullanılarak yapılmıştır. Kısaca 25-50 mg dışkı numunesi üzerine 250 µl Stool Lysis (LBD) solüsyonu eklenmiştir. Ardından üzerine 15 mg cam ve 10 adet zirkon boncuk eklenerek homojenizatör cihazında 4000 rpm 2x20 saniye uygulama yapılmıştır. Homojenizasyondan

sonra üzerine 25 µl PKD solüsyonu eklenmiş ve 56 °C’de 60 dakika inkübasyon yapılmıştır. İnkübasyon sonunda tüm içerik 5000 g’ de 5 dakika santrifüj yapılarak süpernatant yeni tüpe aktarılmıştır. Süpernatant üzerine 200 µl SLD solüsyonu eklenmiş ve 70 °C’de 10 dakika inkübasyon yapılmıştır. İnkübasyonun ardından lizata 250 µl mutlak etanol eklenek, tüm içerik kolona aktarılmıştır. Kolon 8000 gravite x 1 dakika santrifüj yapıldıktan sonra yeni tüpe aktarılmıştır. Ardından kit protokolüne göre yıkamalar yapıldıktan sonra 100 µl EBD solüsyonu eklenerek, 2 dakika inkübasyondan sonra 8000 gravite x 1 dakika santrifüj yapılarak genomik DNA elde edilmiştir.

#### Anne sütü ve gaita örneklerinde gen dizileme analizi

Örneklerin 16S rRNA gen profili, 16S rRNA geninin V3-V4 bölgelerini hedef alan 16S rRNA genini hedefleyen yeni nesil dizileme yöntemiyle analiz edilmiştir. Nextera XT DNA kütüphane hazırlama kiti ve indeksleri (Illumina) kullanılarak kütüphane hazırlığı gerçekleştirilmiştir. Üreticinin protokolü (AMPure XP, Beckman Coulter) izlenerek belirli boyut seçimiyle temizlenen, birleştirilmiş kitaplıklar uygulanmıştır. Kütüphane hazırlığından sonra sekans analizi için MiSeq (Illumina) cihazı kullanılmıştır.

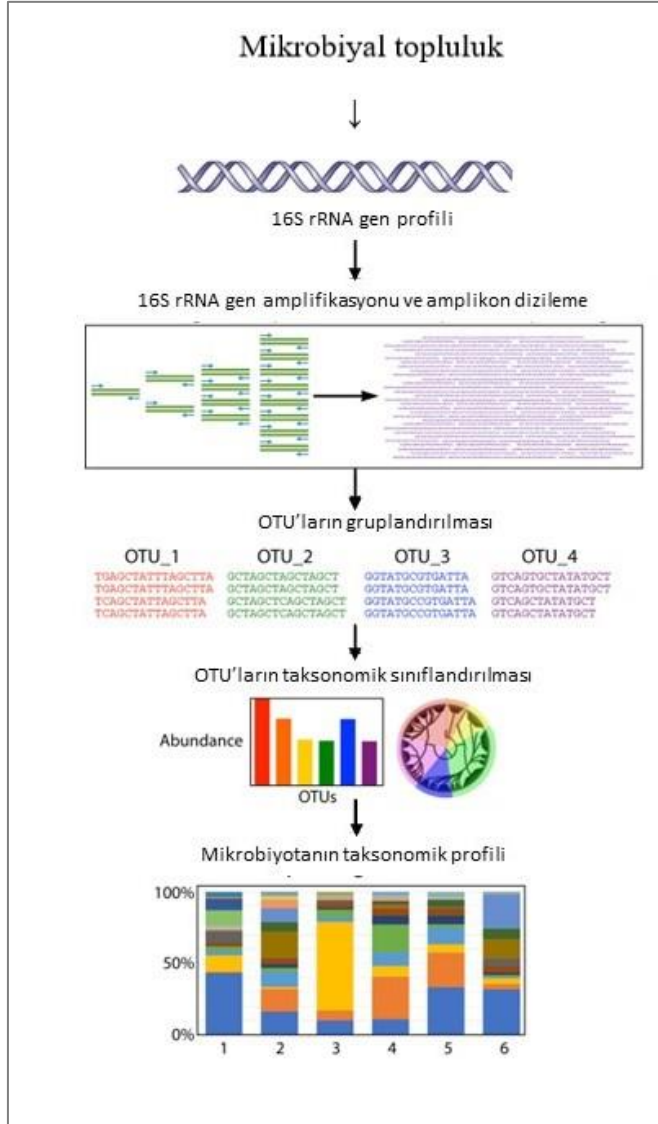
#### Biyoinformatik analizler

Çift yönlü (2x250) Illumina okumaları qiime2 sisteminde yüklenmiştir [321]. İlk olarak bütün numunelerin birbirine yakın 100X derinlik üzerinde olduğu tespit edilmiş ve bu aşamada hiçbir numune çalışma dışı bırakılmamıştır. Kalite temizlemesi, kimera deteksiyonu qiime2 üzerinde Bölücü Amplikon Düzeltme Algoritması 2 (DADA2: Divisive Amplicon Denoising Algorithm 2) kullanılarak gerçekleştirilmiştir [322]. Kalite skoru çoğunlukla 30’un altında olan kısımlar dışarıda bırakılarak Amplikon Dizi Varyantları (ASV: Amplicon Sequence Variants) oluşturulmuştur. Elde edilen ASV’ler Silva 138 (<https://www.arb-silva.de/documentation/release-138/>) veritabanı ile haritalanarak taksonomik tablolar oluşturulmuştur [323,324]. Veri görselleştirme ve biyoistatistiksel analizler için qiime2 ile oluşturulan dosyalar R 4.1 programlama dili R studio kullanılarak işleme alınmıştır [325,326].

Alfa çeşitlilik grup içerisindeki bakteri çeşitliliğinin bir ölçütüdür. Alfa çeşitliliğin değerlendirilmesinde bu çalışmada, tüm yöntemler kullanılsa da yoğunluk ve çeşitliliği bir

arada içerdüğinden Shannon indeksi grafikleri kullanılmıştır. Beta çeşitlilik gruplar arasındaki çeşitliliği göstermekte olup, bu analizler ağırlıksız ve ağırlıklı UniFrac mesafelerinin filogenetik ölçümünü içermektedir. Bu çalışmada beta çeşitliliğin değerlendirilmesinde tüm yöntemler kullanılsa da, BrayCurtis ve Adonis (PERMANOVA) değer ve grafikleri kullanılmıştır. Alfa çeşitlilik, beta çeşitlilik analizleri ile birlikte grup içi ve gruplar arası temel farklılıklar tespit edilmiştir [327].

Taksonomik olarak gruplar arasında farklı yoğunluklar Diferansiyel Ekspresyon Analizi için Dizi Sayımı 2 (DeSeq2: Differential Expression Analysis for Sequence Count Data 2) paketi kullanılarak tespit edilmiştir [328]. Doğrusal Diskriminant Analizi Etki Büyüklüğü (LEfSe: Linear discriminant analysis Effect Size) ile gruplar arasındaki en temel farklılıklar Doğrusal Ayırt Edici Analiz (LDA: Linear Discriminant Analysis) skoru 4'ten fazla olacak şekilde tespit edilmiştir [329]. LEfSe ve LDA analizleri, mikrobiyota çalışmalarında farklılaşan mikrobiyal türleri ve grupları belirlemek için güçlü ve yaygın olarak kullanılan istatistiksel yöntemlerdir. Bu analizler, mikrobiyal yapıdaki değişiklikleri ve gruplar arasındaki farklılıkları anlamak, biyolojik anlamlı türleri belirlemek ve potansiyel biyobelirteçleri tanımlamak için önemli araçlar olarak kabul edilir. Şekil 3.2'de anne sütü ve bebek bağırsak mikrobiyotası analizlerinde gen dizilemede kullanılabilecek olan 16S rRNA gen dizileme analizi özetlenmiştir.



Şekil 3.2. 16S rRNA gen dizileme ve biyoinformatik analizinin özetlenmesi [330]

### 3.3.7. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi

Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 25.0 programı kullanılmıştır [331]. Tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ( $\bar{X}$ ), standart sapma (SS) ve medyan, çeyrekler arası aralık (IQR: Interquartile Range), minimum, maksimum olarak gösterilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram, boxplots, Q-Q-plots) ve analitik yöntemlerle (Shapiro-Wilk testi, Skewness, Kurtosis) analiz edilmiştir. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan değişkenlerin analizinde bağımsız gruplarda (eşleştirilmiş örneklem) t-testi, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin analizinde Wilcoxon, Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis H-testi ve

Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. Korelasyon katsayılarının değerlendirilmesi Cohen'in oluşturduğu aralıklar kullanılmıştır. Bu değerlendirme sistemine göre  $<0,10$  ilişki yok,  $0,10-0,29$  arası düşük (zayıf),  $0,30-0,49$  arası orta,  $0,50-1,00$  yüksek derecede korelasyon olarak tanımlanmıştır. İlişkinin yönü ise artı veya eksi olarak belirtilmiştir. Hipotez testleri incelenirken  $\alpha=0,05$  kabul edilmiştir. Güven aralığı %95 olarak belirlenmiş, anlamlılık  $p<0,05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.

### **3.4. Araştırmanın Güçlü Yanları ve Sınırlılıkları**

Bu çalışma annenin diyeti, anne sütü mikrobiyotası, BPA ve NP düzeyleri ile bebeğin bağırsak mikrobiyotası birlikte değerlendiren ilk çalışmadır. Aynı zamanda anne sütü NP düzeyi ile anne sütü ve/veya bebek bağırsak mikrobiyotasını ilişkilendiren ilk çalışmadır.

Bu çalışmanın bebek bağırsak mikrobiyotasının bileşimini değerlendirirken, anneye ait beslenme alışkanlıklarını, annenin diyetini, anne sütü çevresel kirleticilerinden BPA ve NP gibi yüksek östrojenik aktiviteye sahip bileşikler ve anne sütü mikrobiyotasını bir arada incelemesi güçlü yanıdır.

Araştırmanın planlanmasında ve veri toplama aşamasında COVID-19 pandemisinin etkisinin devam ediyor oluşu, annelerden sadece bir kez süt örneği toplanmasının ve ilk vizitte bebeklerden gaita örneği alınmasının nedenidir. Annelerden günün farklı saatlerinde ve hem ön sütü hem de son sütü içerecek şekilde numune toplanması anne sütü BPA ve NP düzeyini ve mikrobiyota bileşimini daha iyi bir şekilde yorumlanmasını sağlayacaktır.

## 4. BULGULAR

Araştırmada elde edilen bulgular, hipotezler doğrultusunda aşağıda sunulmuştur.

### 4.1. Annelerin Tanımlayıcı Özellikleri

Araştırmaya katılan annelerin tanımlayıcı özelliklerinin dağılımları Çizelge 4.1’de verilmiştir. Araştırmaya katılan annelerin %51,4’ü 18-24 yaş aralığında, %45,7’si lise mezunu ve üzerinde bir eğitim seviyesine sahiptir. Annelerin neredeyse tamamı (%97,1’i) çalışmamaktadır. Annelerin %74,3’ü İzmir ilinde daha az yoğun sanayi bölgesinde yaşamaktadır. Annelerin hiçbirisi alkol ve %82,9’u sigara kullanmamaktadır.

Çizelge 4.1. Annelerin tanımlayıcı özelliklerine göre dağılımı

| Tanımlayıcı Özellikler                      | Bireyler         |      |
|---------------------------------------------|------------------|------|
|                                             | S (n=35)         | %    |
| Yaş grupları (yıl)                          |                  |      |
| 18-24                                       | 18               | 51,4 |
| 25-45                                       | 17               | 48,6 |
| Ortalama Yaş ( $\bar{X} \pm SS$ )           | 25,54 $\pm$ 5,20 |      |
| Eğitim Durumu                               |                  |      |
| İlkokul mezunu ve altı                      | 9                | 25,7 |
| Ortaokul mezunu                             | 10               | 28,6 |
| Lise mezunu ve üzeri                        | 16               | 45,7 |
| Evin Sanayi Bölgesine Uzaklığı              |                  |      |
| Yoğun sanayi bölgesi                        | 9                | 25,7 |
| Az yoğun sanayi bölgesi                     | 26               | 74,3 |
| Sigara Kullanımı                            |                  |      |
| Evet                                        | 6                | 17,1 |
| Hayır                                       | 29               | 82,9 |
| Sigara sayısı adet/gün ( $\bar{X} \pm SS$ ) | 9,83 $\pm$ 5,31  |      |

S: Sayı, %: Yüzde,  $\bar{X}$ : Ortalama, SS: Standart Sapma

### 4.2. Annelerin Gebelik ve Laktasyon Dönemlerine İlişkin Bilgileri

Araştırmaya katılan annelerin ortalama gebelik sayıları 1,83 $\pm$ 1,15, yaşayan çocuk sayıları 1,71 $\pm$ 0,89’dur. Annelerin %91,4’ü ölü doğum veya düşük yaşamamıştır. Gebelik ve laktasyon dönemlerinde probiyotik kullanan yalnızca bir anne olduğu (%2,9) ve bu annenin gebeliği boyunca her gün bir ampul probiyotik tükettiği belirlenmiştir. Annelerin bu

süreçlerde %65,7'sinin antibiyotik kullanmadığı, %94,3'ünün dış tedavisi görmediği saptanmıştır (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2. Annelerin gebelik ve laktasyon dönemlerine ilişkin özellikleri

| Gebeliğe İlişkin Özellikler                        | Bireyler         |      |
|----------------------------------------------------|------------------|------|
|                                                    | S                | %    |
| Gebelik Sayısı (Parite)                            |                  |      |
| Primipar                                           | 17               | 48,5 |
| Multipar                                           | 18               | 51,5 |
| Ortalama Gebelik Sayısı ( $\bar{X} \pm SS$ )       | 1,83 $\pm$ 1,15  |      |
| Yaşayan Çocuk Sayısı                               |                  |      |
| 1                                                  | 18               | 51,5 |
| $\geq 2$                                           | 17               | 48,5 |
| Ortalama Yaşayan Çocuk Sayısı ( $\bar{X} \pm SS$ ) | 1,71 $\pm$ 0,89  |      |
| Ölü doğum veya düşük varlığı                       |                  |      |
| Evet                                               | 3                | 8,6  |
| Hayır                                              | 32               | 91,4 |
| Probiyotik kullanımı*                              |                  |      |
| Evet                                               | 1                | 2,9  |
| Hayır                                              | 34               | 97,1 |
| Antibiyotik kullanımı*                             |                  |      |
| Evet                                               | 12               | 34,3 |
| Hayır                                              | 23               | 65,7 |
| Kullanılan antibiyotik sayısı ( $\bar{X} \pm SS$ ) | 17,17 $\pm$ 9,23 |      |
| Dış tedavisi görme durumu*                         |                  |      |
| Evet (Kanal tedavisi)                              | 2                | 5,7  |
| Hayır                                              | 33               | 94,3 |

\*Gebelik ve laktasyon dönemleri için sorgulanmıştır.

S: Sayı, SS: Standart Sapma,  $\bar{X}$ : Ortalama, %: Yüzde

### 4.3. Annelerin Besin Hazırlamada Kullandıkları Materyaller

Annelerin besin hazırlama, pişirme ve servis aşamalarında kullandıkları materyallere ilişkin bilgiler Çizelge 4.3'te gösterilmiştir. Annelerin pişirme ve ısıtma işlemlerini çoğunlukla (%88,6) ocakta yaptığı, besinleri ısıtmak için daha çok (%82,9) çelik kaplar kullandığı belirlenmiştir. Plastik su ısıtıcı kullanım oranının %22,9, plastik cezve kullanım oranının %5,7 olduğu, annelerin çelik ısıtıcıları daha fazla tercih ettiği saptanmıştır. Plastik kesme yüzeyi kullanımı %28,6, plastik karıştırma araçlarının kullanımı %5,7 ve plastik sürahi kullanımı %17,1'dir. Plastik saklama kabı kullanım oranının %17,1 ve konserve besin tüketim oranının %8,6 olduğu bildirilmiştir. Annelerin %48,6'sı hazır su/damacana, %42,9'u arıtılmış çeşme suyu tüketmektedir.

Çizelge 4.3. Annelerin besin hazırlama, pişirme ve servis aşamalarında kullandıkları materyaller

| Besin hazırlama, pişirme ve servis sırasında kullanılan materyaller | Bireyler |      |
|---------------------------------------------------------------------|----------|------|
|                                                                     | S        | %    |
| Pişirme/ısıtma araçları                                             |          |      |
| Ocak                                                                | 31       | 88,6 |
| Mikrodalga                                                          | 4        | 11,4 |
| Besinlerin hazırlanması için kullanılan kap                         |          |      |
| Çelik                                                               | 29       | 82,9 |
| Teflon                                                              | 3        | 8,6  |
| Cam                                                                 | 2        | 5,7  |
| Seramik                                                             | 1        | 2,8  |
| Su ısıtmak için kullanılan kap                                      |          |      |
| Çelik çaydanlık                                                     | 17       | 48,6 |
| Çelik su ısıtıcısı                                                  | 10       | 28,5 |
| Plastik su ısıtıcısı                                                | 8        | 22,9 |
| Türk kahvesi hazırlamak için kullanılan kap                         |          |      |
| Çelik cezve                                                         | 31       | 88,5 |
| Plastik elektrikli cezve                                            | 2        | 5,7  |
| Metal elektrikli cezve                                              | 2        | 5,8  |
| Kesme yüzeyi                                                        |          |      |
| Tahta                                                               | 23       | 65,7 |
| Plastik                                                             | 10       | 28,6 |
| Cam                                                                 | 2        | 5,7  |
| Karıştırma, tutma, toplama işlevi olanlar                           |          |      |
| Tahta                                                               | 24       | 68,6 |
| Metal                                                               | 9        | 25,7 |
| Plastik                                                             | 2        | 5,7  |
| Sürahi                                                              |          |      |
| Cam                                                                 | 29       | 82,9 |
| Plastik                                                             | 6        | 17,1 |
| Saklama kabı                                                        |          |      |
| Cam                                                                 | 21       | 60,0 |
| Metal                                                               | 8        | 22,9 |
| Plastik                                                             | 6        | 17,1 |
| Konserve besin tüketimi                                             |          |      |
| Evet                                                                | 3        | 8,6  |
| Hayır                                                               | 32       | 91,4 |
| Fırın kabı                                                          |          |      |
| Cam                                                                 | 20       | 57,1 |
| Metal, döküm                                                        | 15       | 42,9 |
| İçme suyu                                                           |          |      |
| Hazır su, damacana                                                  | 17       | 48,6 |
| Arıtılmış çeşme suyu                                                | 15       | 42,9 |
| Çeşme suyu                                                          | 2        | 5,7  |
| Kaynatılmış çeşme suyu                                              | 1        | 2,8  |

#### 4.4. Annelerin Beslenme Alışkanlıkları

Tablo 4.4'te çalışmaya katılan annelerin ana ve ara öğün tüketim sayıları ve çeşitli içecekleri tüketme durumları değerlendirilmiştir. Katılımcıların %60,0'ı günde 3 ve %40,0'ı 2 ana öğün tüketmektedir. Günlük tüketilen ortalama ana öğün sayısı  $2,60 \pm 0,50$ 'dir. Annelerin %40,0'ı günde 2 ve %37,1'i 3 ara öğün tüketmektedir. Tüketilen günlük ara öğün sayısı ortalaması  $2,14 \pm 1,09$ 'dur.

Araştırmaya katılan annelerin ortalama su tüketimi  $9,42 \pm 1,61$  su bardağı olup, %88,6'sı günlük 8 bardaktan fazla su tüketmektedir. Annelerin %82,9'u çay, %45,7'si bitki çayı ve %20'si kahve tüketmektedir. En sık tüketilen bitki çayları sırasıyla rezene (%75,0) ve anason (%12,5) olup, kahve tüketen annelerin tamamı (n=7) ise Türk kahvesi tüketmektedir. Ortalama tüketim miktarları değerlendirildiğinde  $3,51 \pm 4,05$  bardak çay,  $1,63 \pm 0,72$  su bardağı bitki çayı ve  $1,36 \pm 0,63$  fincan Türk kahvesi tüketilmektedir.

Çizelge 4.4. Annelerin beslenme alışkanlıkları

| Beslenme Alışkanlıkları                                                        | Bireyler        |       |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------|
|                                                                                | S               | %     |
| Ana Öğün Sayısı                                                                |                 |       |
| 2                                                                              | 14              | 40,0  |
| 3                                                                              | 21              | 60,0  |
| Ortalama Ana Öğün Sayısı ( $\bar{X} \pm SS$ )                                  | 2,60 $\pm$ 0,50 |       |
| Ara Öğün Sayısı                                                                |                 |       |
| $\leq 1$                                                                       | 8               | 22,9  |
| 2                                                                              | 14              | 40,0  |
| $\geq 3$                                                                       | 13              | 37,1  |
| Ortalama Ara Öğün Sayısı ( $\bar{X} \pm SS$ )                                  | 2,14 $\pm$ 1,09 |       |
| Su Tüketim Miktarı*                                                            |                 |       |
| <8 su bardağı                                                                  | 4               | 11,4  |
| $\geq 8$ su bardağı                                                            | 31              | 88,6  |
| Ortalama Su Tüketim Miktarı (Su bardağı, $\bar{X} \pm SS$ )                    | 9,42 $\pm$ 1,61 |       |
| Çay Tüketme Durumu                                                             |                 |       |
| Evet                                                                           | 29              | 82,9  |
| Hayır                                                                          | 6               | 17,1  |
| Ortalama Çay Tüketim Miktarı (Çay bardağı, $\bar{X} \pm SS$ )**                | 3,51 $\pm$ 4,05 |       |
| Bitki Çayı Tüketme Durumu                                                      |                 |       |
| Evet                                                                           | 16              | 45,7  |
| Hayır                                                                          | 19              | 54,3  |
| Tüketilen Bitki Çayı***                                                        |                 |       |
| Rezene                                                                         | 12              | 75,0  |
| Anason                                                                         | 2               | 12,5  |
| Defne                                                                          | 1               | 6,3   |
| Hayıt otu                                                                      | 1               | 6,3   |
| Kayısı çayı                                                                    | 1               | 6,3   |
| Yeşil çay                                                                      | 1               | 6,3   |
| Ortalama Tüketilen Bitki Çayı Miktarı (Su bardağı, $\bar{X} \pm SS$ )          | 1,63 $\pm$ 0,72 |       |
| Kahve Tüketimi                                                                 |                 |       |
| Evet                                                                           | 7               | 20,0  |
| Hayır                                                                          | 28              | 80,0  |
| Tüketilen Kahve Türü                                                           |                 |       |
| Türk kahvesi                                                                   | 7               | 100,0 |
| Ortalama Tüketilen Türk Kahvesi Miktarı (Kahve fincanı, $\bar{X} \pm SS$ )**** | 1,36 $\pm$ 0,63 |       |

\*1 su bardağı 200 ml olarak sorgulanmıştır.

\*\*1 çay bardağı 100 ml olarak sorgulanmıştır.

\*\*\*Birden fazla yanıt kabul edilmiştir.

\*\*\*\*1 kahve fincanı 90 ml olarak sorgulanmıştır.

S: Sayı, SS: Standart Sapma,  $\bar{X}$ : Ortalama, %: Yüzde

#### 4.5. Annelerin Enerji ve Besin Ögesi Alımına Yönelik Verilerinin Değerlendirilmesi

Annelerin laktasyon döneminde alının üç günlük besin tüketim kayıtlarından elde edilen günlük enerji ve makro besin ögesi alım ortalamaları dağılımı Çizelge 4.5'te gösterilmiştir. Annelerin ortalama enerji alımlarının  $2270,02 \pm 1027,79$  kkal olduğu, RDA'ya göre %57,1'inin enerji gereksiniminin yeterli düzeyde olduğu belirlenmiştir. Laktasyon döneminde günlük ortalama protein alımının  $80,16 \pm 51,26$  g, yağ alımının  $100,40 \pm 53,68$  g ve karbonhidrat alımının  $256,78 \pm 121,47$  g olduğu belirlenmiştir. Laktasyon döneminde enerjinin proteinden sağlanan yüzdesinin ortalama %14,06 $\pm$ 4,20, yağdan sağlanan yüzdesinin %39,09 $\pm$ 9,20 ve karbonhidrattan sağlanan yüzdesinin %46,91 $\pm$ 9,94 olduğu belirlenmiştir.

Çalışmaya katılan annelerin günlük posa alımı ortalama  $23,12 \pm 14,41$  g'dır. Annelerin yarısından fazlası (%51,4) yeterli düzeyde posa tüketmektedir. Çözünür ve çözünmez posa tüketimi ortalaması ise sırasıyla  $7,08 \pm 4,55$  g ve  $14,93 \pm 9,82$  g'dır. Annelerin günlük yağ asitleri ve kolesterol alımları değerlendirildiğinde ise enerjinin doymuş yağ asitlerinden gelen oranı %13,33 $\pm$ 5,10, tekli doymamış yağ asitlerinden gelen oranı %13,22 $\pm$ 3,65, çoklu doymamış yağ asitlerinden gelen oranı %9,25 $\pm$ 4,38 ve kolesterol tüketimi  $324,72 \pm 264,06$  mg olduğu saptanmıştır.

Çizelge 4.5. Annelerin günlük ortalama enerji ve makro besin öğeleri alım miktarları ve günlük gereksinimleri karşılama yüzdeleri

| Enerji ve Besin Öğeleri        |   | Ortalama ( $\bar{X} \pm SS$ ) | DRI        | Enerji ve Besin Öğeleri Karşılama Durumu |         |       |
|--------------------------------|---|-------------------------------|------------|------------------------------------------|---------|-------|
|                                |   |                               |            | Yetersiz                                 | Yeterli | Fazla |
| Enerji (kkal)                  | S | 2270,02±1027,79               | 2417-2540* | 10                                       | 20      | 5     |
|                                | % |                               |            | 28,6                                     | 57,1    | 14,3  |
| Protein (g)                    | S | 80,16±51,26                   | 71         | 5                                        | 21      | 9     |
|                                | % |                               |            | 14,3                                     | 60,0    | 25,7  |
| Protein (E %)                  | S | 14,06±4,20                    | 10-35      | 4                                        | 28      | 3     |
|                                | % |                               |            | 11,4                                     | 80,0    | 8,6   |
| Yağ (g)                        | S | 100,40±53,68                  | **         | -                                        | 12      | 23    |
|                                | % |                               |            | -                                        | 34,3    | 65,7  |
| Yağ (E %)                      | S | 39,09±9,20                    | 20-35      | -                                        | 12      | 23    |
|                                | % |                               |            | -                                        | 34,3    | 65,7  |
| Doymuş yağ asiti (E %)         |   | 13,33±5,10                    |            |                                          |         |       |
| Tekli doymamış yağ asiti (E %) |   | 13,22±3,65                    |            |                                          |         |       |
| Çoklu doymamış yağ asiti (E %) |   | 9,25±4,38                     |            |                                          |         |       |
| Kolesterol (mg)                |   | 324,72±264,06                 |            |                                          |         |       |
| Karbonhidrat (g)               | S | 256,78±121,47                 | 210        | 4                                        | 20      | 11    |
|                                | % |                               |            | 11,4                                     | 57,1    | 31,4  |
| Karbonhidrat (E %)             | S | 46,91±9,94                    | 45-65      | 16                                       | 16      | 3     |
|                                | % |                               |            | 45,7                                     | 45,7    | 8,6   |
| Posa (g)                       | S | 23,12±14,41                   | 29         | 11                                       | 18      | 6     |
|                                | % |                               |            | 31,4                                     | 51,4    | 17,2  |
| Çözünür Posa (g)               |   | 7,08±4,55                     |            |                                          |         |       |
| Çözünmez Posa (g)              |   | 14,93±9,82                    |            |                                          |         |       |

\*IOM 2023 formülasyonlarına göre bireysel hesaplanmış alt ve üst değerlerdir.

\*\*IOM'un yağ miktarı (g) için önerisi bulunmadığı için yağ %'sine göre hesaplanmıştır.

Annelerin besin tüketim kayıtlarına göre yağda çözünen vitaminleri alım düzeyleri incelendiğinde, 896,37±536,81 µg A vitamini, 28,03±17,31 mg E vitamini ve 97,64±10,71 mg K vitamini aldığı belirlenmiştir. A vitamini alım düzeyinin annelerin %57,2'sinde RDA'ya göre yetersiz, E ve K vitamini alım düzeylerinin ise fazla miktarda (sırasıyla %71,4; %45,7) olduğu belirlenmiştir. Suda çözünen vitamin alım düzeyleri değerlendirildiğinde 0,97±0,60 mg tiamin, 1,31±0,84 mg riboflavin, 5,87±2,98 mg niasin, 5,87±2,98 mg pantotenik asit, 1,31±0,77 mg B<sub>6</sub> vitamini, 50,81±27,12 µg biotin, 5,41±10,30 mg B<sub>12</sub> vitamini, 310,54±199,26 µg folat ve 125,90±118,56 mg C vitamini alımı belirlenmiştir. Tiamin (%82,9) ve niasin (%65,7) alımının önerilenden yüksek, riboflavin (%60,0), B<sub>6</sub> vitamini (%45,7), B<sub>12</sub> vitamini (%54,3), folat (%68,6) ve C vitamini (%54,3) alımının

önerilenden düşük, pantotenik asit (%48,6) ve biotin (%60,0) alımının önerilere uygun olduğu belirlenmiştir.

Laktasyon dönemindeki annelerin mineral alımları değerlendirildiğinde 793,71±423,69 mg kalsiyum, 284,48±164,89 mg magnezyum, 1230,28±642,72 mg fosfor, 2669,33±1391,58 mg potasyum, 11,56±7,20 mg demir ve 11,80±11,55 mg çinko alımı olduğu belirlenmiştir. Kalsiyum (%51,4), magnezyum (%57,1) ve çinko (%51,4) alımlarının önerilere uygun, fosfor (%85,7) alımının önerilerin üzerinde, potasyum (%) ve demir (%60,0) alım düzeylerinin önerilenin altında olduğu belirlenmiştir (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6. Annelerin günlük ortalama vitamin ve mineral alım miktarları ve günlük gereksinimleri karşılama yüzdeleri

| Besin Öğeleri                 |        | Ortalama ( $\bar{X} \pm SS$ ) | DRI  | Besin Öğeleri Karşılama Durumu |            |            |
|-------------------------------|--------|-------------------------------|------|--------------------------------|------------|------------|
|                               |        |                               |      | Yetersiz                       | Yeterli    | Fazla      |
| A vitamini (µg)               | S<br>% | 896,37±536,81                 | 1300 | 20<br>57,2                     | 13<br>37,1 | 2<br>5,7   |
| E vitamini (mg)               | S<br>% | 28,03±17,31                   | 19   | 1<br>2,9                       | 9<br>25,7  | 25<br>71,4 |
| K vitamini (mg)               | S<br>% | 97,64±10,71                   | 90   | 12<br>34,3                     | 7<br>20,0  | 16<br>45,7 |
| Tiamin (mg)                   | S<br>% | 0,97±0,60                     | 1,4  | 2<br>5,7                       | 4<br>11,4  | 29<br>82,9 |
| Riboflavin (mg)               | S<br>% | 1,31±0,84                     | 1,6  | 21<br>60,0                     | 11<br>31,4 | 3<br>8,6   |
| Niasin (mg)                   | S<br>% | 5,87±2,98                     | 17   | 2<br>5,7                       | 10<br>28,6 | 23<br>65,7 |
| Pantotenik asit (mg)          | S<br>% | 5,87±2,98                     | 7,0  | 12<br>34,3                     | 17<br>48,6 | 6<br>17,1  |
| B <sub>6</sub> vitamini (mg)  | S<br>% | 1,31±0,77                     | 2,0  | 16<br>45,7                     | 15<br>42,9 | 4<br>11,4  |
| Biotin (µg)                   | S<br>% | 50,81±27,12                   | 35   | 5<br>14,3                      | 21<br>60,0 | 9<br>25,7  |
| B <sub>12</sub> vitamini (mg) | S<br>% | 5,41±10,30                    | 2,8  | 19<br>54,3                     | 9<br>25,7  | 7<br>20,0  |
| Folat (µg)                    | S<br>% | 310,54±199,26                 | 500  | 24<br>68,6                     | 9<br>25,7  | 2<br>5,7   |
| C vitamini (mg)               | S<br>% | 125,90±118,56                 | 120  | 19<br>54,3                     | 11<br>31,4 | 5<br>14,3  |
| Kalsiyum (mg)                 | S<br>% | 793,71±423,69                 | 1000 | 14<br>40,0                     | 18<br>51,4 | 3<br>8,6   |
| Magnezyum (mg)                | S<br>% | 284,48±164,89                 | 310  | 10<br>28,6                     | 20<br>57,1 | 5<br>14,3  |
| Fosfor (mg)                   | S<br>% | 1230,28±642,72                | 700  | 2<br>5,7                       | 3<br>8,6   | 30<br>85,7 |
| Potasyum (mg)                 | S<br>% | 2669,33±1391,58               | 2800 | 21<br>60,0                     | 13<br>37,1 | 1<br>2,9   |
| Demir (mg)                    | S<br>% | 11,56±7,20                    | 9    | 21<br>60,00                    | 10<br>28,6 | 4<br>11,4  |
| Çinko (mg)                    | S<br>% | 11,80±11,55                   | 12   | 10<br>28,6                     | 18<br>51,4 | 7<br>20,0  |

Laktasyon dönemindeki annelerin üç günlük besin tüketim kayıtlarından elde edilen bilgilere göre saptanan besin gruplarının ortalama tüketim miktarları Çizelge 4.7’de gösterilmektedir. Besin gruplarının ortalama tüketim miktarı incelendiğinde 242,31±261,28 g süt ve ürünleri grubu, 278,54±469,87 g et grubu, 561,97±381,62 g sebze ve meyve grubu, 281,63±176,39 g ekmek ve tahıl grubu, 43,86±41,08 g toplam yağ tüketildiği belirlenmiştir.

Çizelge 4.7. Annelerin besin gruplarını günlük ortalama tüketim miktarları

| Besin Grubu               | Ortalama ( $\bar{X} \pm SS$ ) | Ortanca (M(IQR)) |
|---------------------------|-------------------------------|------------------|
| Süt ve ürünleri grubu     | 242,31±261,28                 | 180,00 (250,00)  |
| Süt, yoğurt, ayran (mL)   | 165,17±255,50                 | 100,00 (200,00)  |
| Peynir türleri (g)        | 73,71±66,83                   | 50,00 (90,00)    |
| Et grubu                  | 278,54±469,87                 | 140,00 (236,00)  |
| Kırmızı et (g)            | 79,80±228,67                  | 0,00 (65,00)     |
| Beyaz et (g)              | 115,26±231,48                 | 55,00 (110,00)   |
| Balık (g)                 | 5,71±26,49                    | -                |
| Yumurta                   | 45,89±41,24                   | 60,00 (60,00)    |
| Kurubaklagil              | 17,63±52,40                   | 0,00 (15,00)     |
| Yağlı tohumlar            | 5,97±15,09                    | -                |
| Sebze ve meyve grubu      | 561,97±381,62                 | 555,00 (511,00)  |
| Sebzeler (g)              | 324,06±256,81                 | 301,00 (1357,00) |
| Meyveler (g)              | 237,91±296,45                 | 100,00 (370,00)  |
| Ekmek ve tahıl grubu      | 281,63±176,39                 | 245,00 (200,00)  |
| Tahıllar (g)              | 69,29±96,08                   | 60,00 (69,00)    |
| Ekmek (g)                 | 174,57±146,59                 | 150,00 (155,00)  |
| Toplam Yağ                | 43,86±41,08                   | 30,00 (42,00)    |
| Bitkisel sıvı yağlar (mL) | 36,11±28,55                   | 27,00 (37,00)    |
| Margarin (g)              | 3,97±17,20                    | -                |
| Tereyağ (g)               | 3,77±10,15                    | -                |

#### 4.6. Annelerin Antropometrik Ölçümleri

Araştırmaya katılan annelerin gebelik öncesi ve laktasyon dönemindeki BKİ’lerine ait bilgiler Çizelge 4.8’de gösterilmiştir. Çalışmaya katılan kadınların %65,7’si gebeliğe normal ağırlıkta, %22,9’u hafif şişman olarak başlamıştır. Laktasyon döneminde de katılımcıların BKİ dağılımlarının gebelik öncesi ile benzer olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte

laktasyon dönemindeki annelerin BKİ değerlerinin gebelik öncesi döneme göre artış gösterdiği ve bu farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlenmiştir ( $p<0,001$ ).

Çizelge 4.8. Bireylerin gebelik öncesi ve laktasyon dönemindeki antropometrik ölçümleri

| Antropometrik Ölçümler                        | Gebelik Öncesi Dönem |      | Laktasyon Dönemi |      |        |
|-----------------------------------------------|----------------------|------|------------------|------|--------|
|                                               | S                    | %    | S                | %    | p      |
| Beden Kütle İndeksi (BKİ)                     |                      |      |                  |      |        |
| Zayıf (<18,5)                                 | 2                    | 5,7  | 2                | 5,7  |        |
| Normal (18,5-24,9)                            | 23                   | 65,7 | 23               | 65,7 |        |
| Hafif Şişman (25,0-29,9)                      | 8                    | 22,9 | 8                | 22,9 |        |
| Şişman (≥30)                                  | 2                    | 5,7  | 2                | 5,7  |        |
| BKİ (kg/m <sup>2</sup> , $\bar{X}$ ±SS)       | 23,49±3,66           |      | 25,05±3,24       |      | <0,001 |
| BKİ farkı (kg/m <sup>2</sup> , $\bar{X}$ ±SS) | 1,56±1,89            |      |                  |      |        |

Eşleştirilmiş t testi,  $p<0,05$

Annelerin gebelikteki ağırlık kazanımına göre dağılımı Çizelge 4.9’da gösterilmiştir. Annelerin %40,0’ının düşük, %31,4’ünün normal ve %28,6’sının fazla ağırlık kazandığı belirlenmiştir. Annelerin gebelikteki ağırlık kazanımı ortalamalarının 12,01 $\pm$ 4,83 kg olduğu belirlenmiştir.

Çizelge 4.9. Annelerin gebelikteki ağırlık kazanımına göre dağılımı

| Ağırlık Kazanımına Göre Sınıflandırılma                    | S                | %    |
|------------------------------------------------------------|------------------|------|
| Düşük ağırlık kazanımı (<10 kg)                            | 14               | 40,0 |
| Normal ağırlık kazanımı (10-14 kg)                         | 11               | 31,4 |
| Fazla ağırlık kazanımı ( $\geq 15$ kg)                     | 10               | 28,6 |
| Ağırlık kazanımı ( $\text{kg}$ , $\bar{X} \pm \text{SS}$ ) | 12,01 $\pm$ 4,83 |      |

#### 4.7. Bebeklerin Tanımlayıcı Özellikleri

Araştırmaya katılan bebeklerin %51,4’ü erkek, %48,6’sı kızdır. Bebeklerin ortalama gestasyon haftası 39,31 $\pm$ 0,99 hafta olup, araştırma sırasında ortalama bebek yaşı 24,77 $\pm$ 7,51 gündür. Doğumdan sonra annelerin %85,7’si bebeğini ilk 1 saat içerisinde, %14,3’ü 1-4. saat içerisinde emzirmiştir. Annelerin %74,2’si bebeğini her ağladığında, %20’si günde 8 kereden fazla emzirmektedir. Bebeğini her ağladığında emziren annelerin ortalama emzirme saat aralığı ise 58,08 $\pm$ 30,60 dk’dır. Annelerin %60,0’ı bebeğini tek seferde 10-30 dk, %25,7’si 30 dk’dan fazla ve %14,3’ü 10 dk’dan daha kısa süre emzirmektedir. Bebeklerin

%94,3'üne hiçbir ilaç tedavisi uygulanmamış ve %91,4'ü ise D vitamini kullanmaktadır (Çizelge 4.10).

Çizelge 4.10. Bebeklere ait tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı

| Tanımlayıcı Özellikler                                    | S           | %    |
|-----------------------------------------------------------|-------------|------|
| Cinsiyet                                                  |             |      |
| Kız                                                       | 17          | 48,6 |
| Erkek                                                     | 18          | 51,4 |
| Gestasyon haftası ( $\bar{X} \pm SS$ )                    | 39,31±0,99  |      |
| Araştırma sırasındaki bebek yaşı (gün, $\bar{X} \pm SS$ ) | 24,77±7,51  |      |
| İlk kez emzirmeye başlama zamanı                          |             |      |
| 0-1 saat                                                  | 30          | 85,7 |
| >1-4 saat                                                 | 5           | 14,3 |
| Emzirme sıklığı                                           |             |      |
| Her ağladığında                                           | 26          | 74,2 |
| >8 kez/gün                                                | 7           | 20,0 |
| 6-7 kez/gün                                               | 1           | 2,9  |
| ≤5 kez/gün                                                | 1           | 2,9  |
| Ortalama emzirme saat aralığı (dk, $\bar{X} \pm SS$ )*    | 58,08±30,60 |      |
| Emzirme süresi                                            |             |      |
| <10 dk                                                    | 5           | 14,3 |
| 10-30 dk                                                  | 21          | 60,0 |
| ≥30 dk                                                    | 9           | 25,7 |
| İlaç kullanma durumu                                      |             |      |
| Evet (Antibiyotik)                                        | 2           | 5,7  |
| Hayır                                                     | 33          | 94,3 |
| Besin takviyesi kullanma durumu                           |             |      |
| Evet (D vitamini)                                         | 32          | 91,4 |
| Hayır                                                     | 3           | 8,6  |

\*Bu soru sadece bebeği her ağladığında emziren anneler tarafından yanıtlanmıştır.

#### 4.8. Bebeklerin Antropometrik Ölçümleri

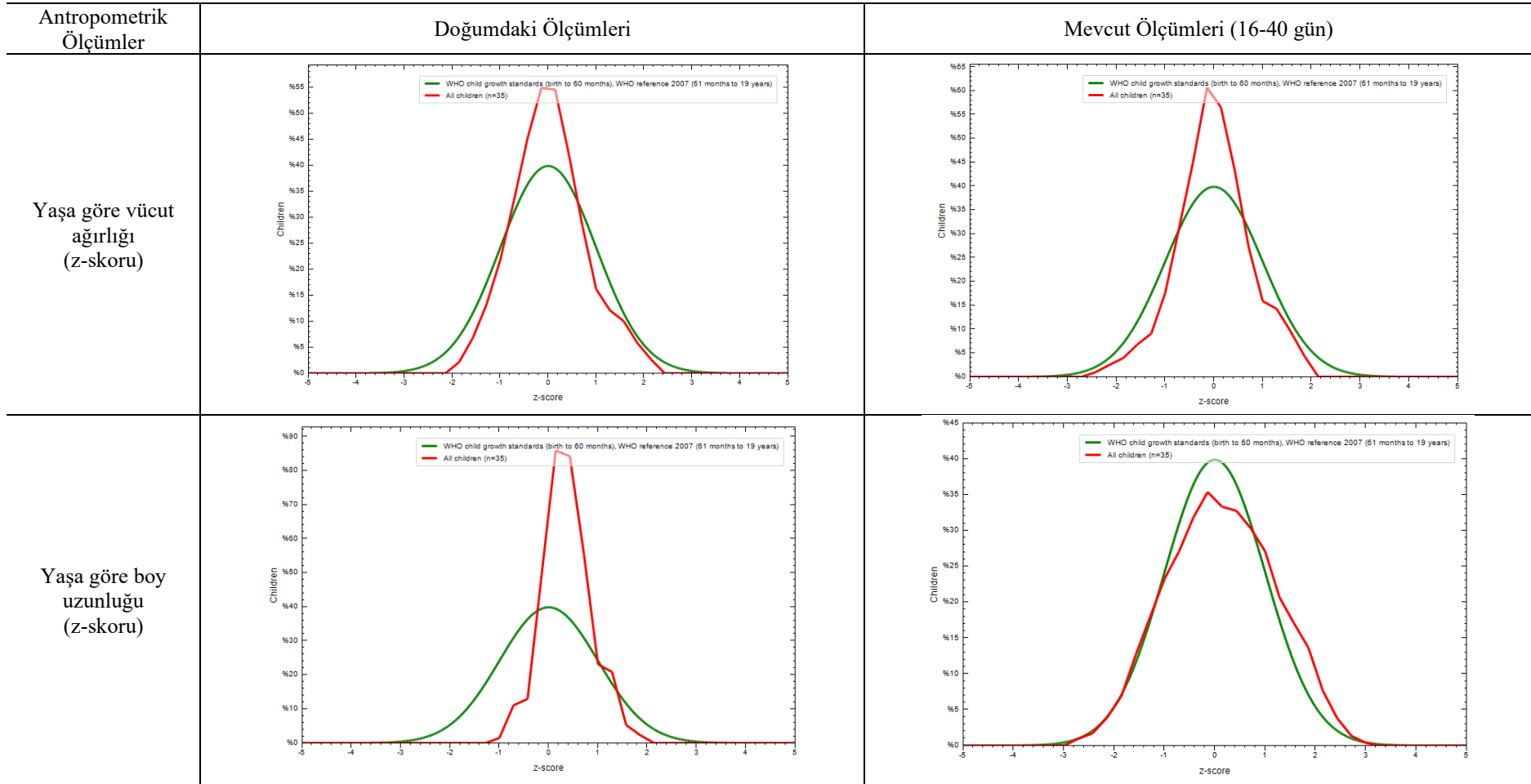
Bebeklerin doğumdan sonra ve araştırma sırasındaki (16-40 günlük) antropometrik ölçümleri ve indeksleri Çizelge 4.11'de gösterilmiştir. Bebeklerin doğumdaki ortalama vücut ağırlığı 3310,00±351,65 g, boy uzunluğu 50,20±0,83 cm ve baş çevresi 34,31±0,63 cm'dir. Araştırma esnasında alınan ölçümleri ise sırasıyla 4115,74±551,93 g, 53,69±2,39 cm ve 36,70±1,42 cm'dir. Doğumda bebeklerin yaşa göre vücut ağırlığı z-skoru ortalama değerinin 0,017±0,72, yaşa göre boy uzunluğu z-skoru ortalama değerinin 0,36±0,47, yaşa göre boy uzunluğu z-skoru ortalama değerinin -0,31±1,06 ve yaşa göre baş çevresi z-skoru

ortalama değerinin  $0,11\pm0,53$  olduğu bulunmuştur. Araştırma esnasında bu indeksler değerlendirildiğinde ise sırasıyla  $-0,01\pm0,71$ ,  $0,13\pm0,99$ ,  $-0,31\pm1,32$  ve  $0,20\pm0,95$ 'tir.

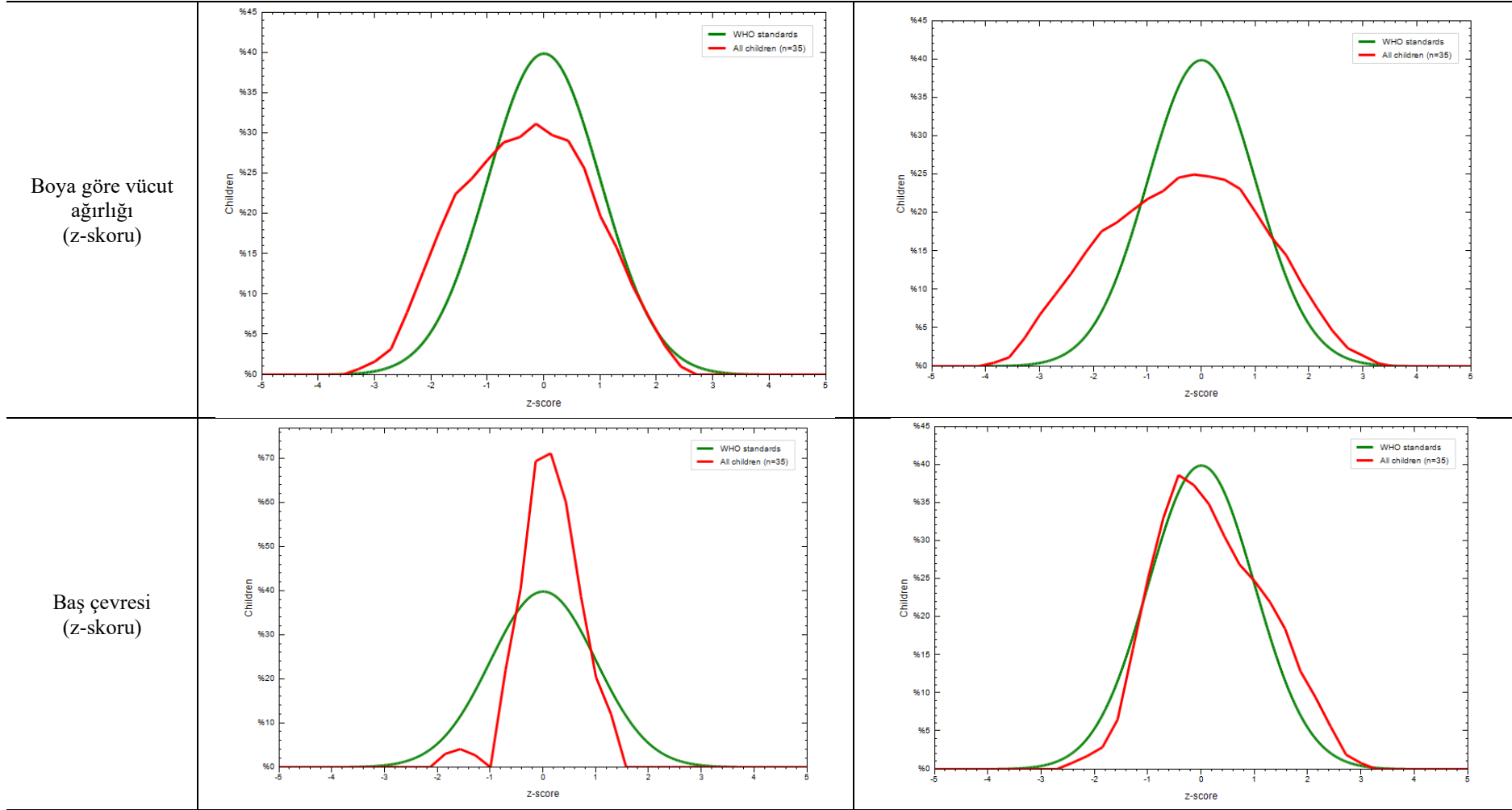
Çizelge 4.11. Bebeklerin antropometrik ölçümlerinin ve indekslerinin değerlendirilmesi

| Antropometrik Ölçümler/İndeksler | Doğumdaki Ölçümleri | Mevcut Ölçümleri (16-40 gün) |
|----------------------------------|---------------------|------------------------------|
|                                  | $\bar{X}\pm SS$     | $\bar{X}\pm SS$              |
| Antropometrik Ölçümler           |                     |                              |
| Vücut ağırlığı (g)               | $3310,00\pm351,65$  | $4115,74\pm551,93$           |
| Boy uzunluğu (cm)                | $50,20\pm0,83$      | $53,69\pm2,39$               |
| Baş çevresi (cm)                 | $34,31\pm0,63$      | $36,70\pm1,42$               |
| Antropometrik İndeksler          |                     |                              |
| Yaşı göre vücut ağırlığı z-skoru | $0,017\pm0,72$      | $-0,01\pm0,71$               |
| Yaşı göre boy uzunluğu z-skoru   | $0,36\pm0,47$       | $0,13\pm0,99$                |
| Boya göre vücut ağırlığı z-skoru | $-0,31\pm1,06$      | $-0,31\pm1,32$               |
| Yaşı göre baş çevresi z-skoru    | $0,11\pm0,53$       | $0,20\pm0,95$                |

Bebeklerin değerlendirilen antropometrik indekslerinin DSÖ tarafından belirlenen büyüme standartlarına göre “normal” aralıkta olduğu belirlenmiştir. Ek olarak bu indekslere ait z-skoru grafikleri Şekil 4.1’de gösterilmiştir.



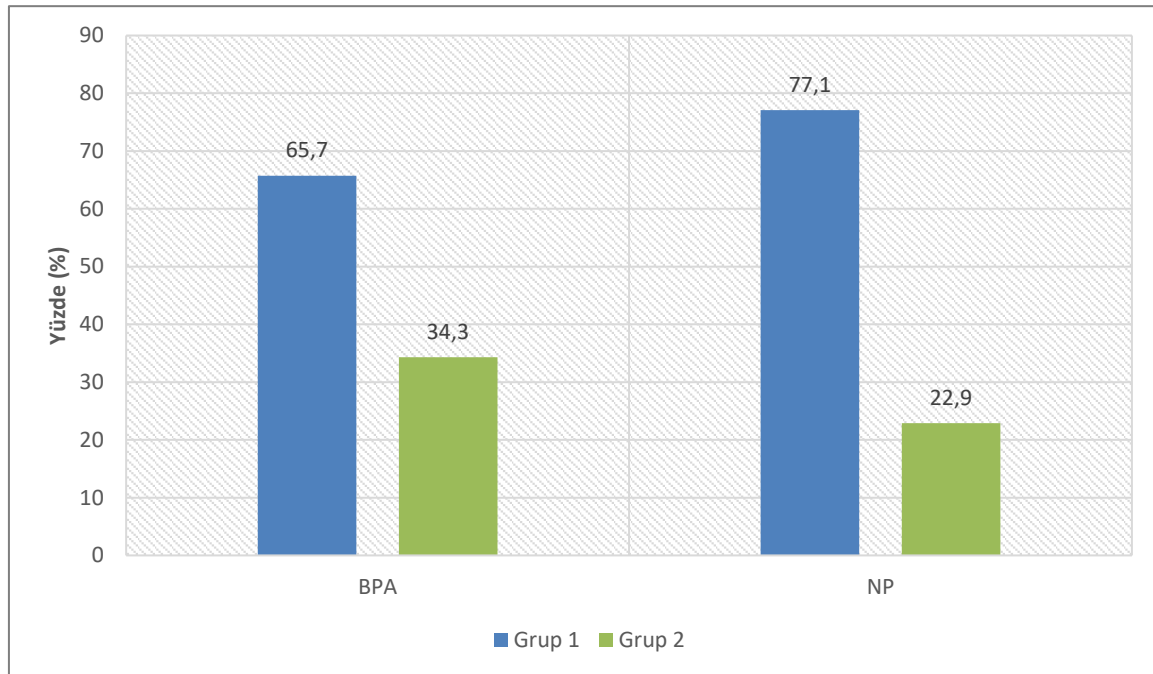
Şekil 4.1. Bebeklerin antropometrik indekslerinin z-skoru değerlerinin dağılımı



Şekil 4.1. (devam)Bebeklerin antropometrik indekslerinin z-skoru değerlerinin dağılımı

#### 4.9. Anne Sütünün Bisfenol A ve Nonilfenol Düzeyi

Analize alınan toplam 35 adet anne sütü örneğinden %34,3'ünde (n=12) LOQ seviyesinden yüksek BPA, %22,9'unda (n=8) LOQ seviyesinden yüksek 4-NP bileşiği bulunmuştur (Şekil 4.2.). BPA miktarı 0,33-0,70 ng/mL aralığında, 4-NP miktarı 0,69-6,84 ng/mL aralığında bulunmuştur. Anne sütü örneklerinde belirlenen BPA ve NP ortalamaları sırasıyla  $0,49 \pm 0,10$  ng/mL ve  $3,08 \pm 1,82$  ng/mL'dir. Analize alınan örneklerle ait sonuçlar aşağıdaki Çizelge 4.12'de verilmiştir. Bu çalışmada BPA ve NP'nin kalibrasyonuna ilişkin bilgiler EK-3'te, analiz edilen bütün numunelere ait kromotogramlar EK-4'te gösterilmiştir.



BPA için Grup 1: LOQ<0,30 ng/mL (n=23); Grup 2: LOQ≥0,30 ng/mL (n=12); NP için Grup 1: LOQ<0,50 ng/mL (n=27); Grup 2: LOQ≥0,50 ng/mL (n=8)

Şekil 4.2. Anne sütünün bisfenol A ve nonilfenol düzeyinin tayin sınırına göre gruplandırılması

Çizelge 4.12. Anne sütünün bisfenol A ve nonilfenol düzeyleri

|             | n>LOD (%)   | Ortalama ( $\bar{X} \pm SS$ ) | Ortanca (M(IQR)) | Alt-Üst*  | Geometrik Ortalama | Çeyreklikler |      |      |
|-------------|-------------|-------------------------------|------------------|-----------|--------------------|--------------|------|------|
|             |             |                               |                  |           |                    | 25           | 50   | 75   |
| BPA (ng/mL) | 34,3 (n=12) | $0,49 \pm 0,10$               | 0,48 (0,12)      | 0,33-0,70 | 0,48               | 0,43         | 0,49 | 0,58 |
| NP (ng/mL)  | 22,9 (n=8)  | $3,08 \pm 1,82$               | 2,77 (2,50)      | 0,69-6,84 | 2,60               | 1,88         | 2,77 | 3,79 |

\*Tayin limitinden düşük olan değişkenler yer almamaktadır.

#### 4.10. Anne Sütü Bisfenol A ve Nonilfenol Düzeyi ile Annelere Ait Genel Özelliklerin İlişkisi

Çizelge 4.13'te anne sütü BPA ve NP düzeyi ile annelere ait tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması yer almaktadır. Anne sütü BPA ve NP konsantrasyonları 18-24 yaş aralığında sırasıyla  $0,48 \pm 0,09$  ng/mL ve  $2,65 \pm 0,01$  ng/mL olup, 25-45 yaş aralığına göre daha düşüktür ( $p > 0,05$ ). Lise mezunu ve üzerinde bir eğitim seviyesine sahip bireylerin BPA konsantrasyonlarının ortalaması diğer eğitim düzeyindeki bireylere göre daha yüksektir ( $p = 0,170$ ). Ortalama NP düzeyi değerlendirildiğinde annelerin eğitim düzeyi arttıkça konsantrasyonun azaldığı, ancak farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı belirlenmiştir ( $p = 0,898$ ). Daha az yoğun sanayi bölgesinde yaşayan annelerin hem BPA hem de NP düzeyleri yoğun sanayi bölgesinde yaşayan annelerden daha yüksektir. Sigara kullanan anneler kullanmayanlar ile karşılaştırıldığında BPA konsantrasyonları daha yüksek, NP konsantrasyonları ise daha düşüktür. Primipar gebeliğe sahip annelerin BPA ve NP konsantrasyonları multipar gebelik yaşayan annelerden daha yüksektir, ancak farklılık anlamlı değildir ( $p > 0,05$ ). Benzer şekilde bir çocuğu olan annelerin BPA ve NP konsantrasyonları 2 ve üzerinde çocuğa sahip annelerden daha yüksektir ( $p > 0,05$ ). Gebeliğinde veya laktasyon döneminde antibiyotik kullanan annelerin BPA ve NP konsantrasyonları sırasıyla  $0,48 \pm 0,09$  ng/mL ve  $2,31 \pm 2,28$  ng/mL olup, antibiyotik kullanmayan annelerin BPA ve NP ortalamalarından daha düşüktür. Yaş grubu, eğitim düzeyi, evin sanayi bölgesine olan uzaklığı, sigara kullanımı, gebelik ve yaşayan çocuk sayısı, ölü doğum veya düşük varlığı, antibiyotik kullanımına göre BPA ve NP düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ).

Çizelge 4.13. Anne sütü bisfenol A ve nonilfenol düzeyi ile annelere ait tanımlayıcı özelliklerinin karşılaştırılması

| Tanımlayıcı Özellikler         | BPA (ng/mL; n=12) |                    | NP (ng/mL; n=8)  |                    |
|--------------------------------|-------------------|--------------------|------------------|--------------------|
|                                | $\bar{X} \pm SS$  | p değeri           | $\bar{X} \pm SS$ | p değeri           |
| Yaş grupları (yıl)             |                   |                    |                  |                    |
| 18-24                          | 0,48±0,09         | 0,587              | 2,65±0,01        | 0,727              |
| 25-45                          | 0,51±0,13         |                    | 3,23±2,13        |                    |
| Eğitim Durumu                  |                   |                    |                  |                    |
| İlkokul mezunu ve altı         | 0,49±0,05         | 0,170 <sup>§</sup> | 3,39±3,14        | 0,898 <sup>§</sup> |
| Ortaokul mezunu                | 0,43±0,12         |                    | 3,28±0,91        |                    |
| Lise mezunu ve üzeri           | 0,58±0,12         |                    | 2,63±0,90        |                    |
| Evin Sanayi Bölgesine Uzaklığı |                   |                    |                  |                    |
| Yoğun sanayi bölgesi           | 0,47±0,11         | 0,799              | 2,50±1,65        | 0,881              |
| Az yoğun sanayi bölgesi        | 0,51±0,11         |                    | 3,43±2,01        |                    |
| Sigara Kullanımı               |                   |                    |                  |                    |
| Evet                           | 0,53±0,08         | 0,519              | 2,89             | 0,827              |
| Hayır                          | 0,49±0,11         |                    | 3,11±1,96        |                    |
| Gebelik Sayısı (Parite)        |                   |                    |                  |                    |
| Primipar                       | 0,54±0,11         | 0,363              | 4,74±2,97        | 0,478              |
| Multipar                       | 0,47±0,10         |                    | 2,53±1,18        |                    |
| Yaşayan Çocuk Sayısı           |                   |                    |                  |                    |
| 1                              | 0,54±0,11         | 0,363              | 4,74±2,97        | 0,478              |
| ≥2                             | 0,47±0,10         |                    | 2,53±1,18        |                    |
| Antibiyotik kullanımı          |                   |                    |                  |                    |
| Evet                           | 0,48±0,09         | 0,738              | 2,31±2,28        | 0,529              |
| Hayır                          | 0,51±0,12         |                    | 3,34±1,81        |                    |

Bağımsız gruplarda t-testi, <sup>§</sup>one-way ANOVA testi

Annelerin besin hazırlama, pişirme ve servis sırasında kullandıkları materyaller ile anne sütü BPA ve NP düzeyi karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Bununla birlikte plastik cezve ( $0,59 \pm 0,16$  ng/mL), plastik kesme tahtası ( $0,51$  ng/mL) ve damacana su ( $0,52 \pm 0,12$  ng/mL) kullanım durumlarında anne sütü BPA konsantrasyonlarının diğer materyallere göre daha yüksek düzeyde olduğu belirlenmiştir. Benzer şekilde, konserve besin tüketen ( $3,92$  ng/mL), plastik su ısıtıcısı ( $6,84$  ng/mL), plastik sürahi ( $5,11 \pm 2,45$  ng/mL) ve çeşme suyu ( $5,11 \pm 2,45$  ng/mL) kullanan annelerin sütlerinin NP konsantrasyonları diğer materyallere göre daha yüksektir (Çizelge 4.14).

Çizelge 4.14. Anne sütü bisfenol A ve nonilfenol düzeyi ile annelerin besin hazırlama, pişirme ve servis sırasında kullandıkları materyallerin karşılaştırılması

| Besin hazırlama, pişirme ve servis sırasında kullanılan materyaller | BPA (ng/mL; n=12) |                    | NP (ng/mL; n=8)  |                    |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------|------------------|--------------------|
|                                                                     | $\bar{X} \pm SS$  | p değeri           | $\bar{X} \pm SS$ | p değeri           |
| Konserve besin tüketimi                                             |                   |                    |                  |                    |
| Evet                                                                | 0,33              | 0,110              | 3,92             | 0,275              |
| Hayır                                                               | 0,51±0,09         |                    | 2,96±1,93        |                    |
| Piştirme/ısıtma araçları                                            |                   |                    |                  |                    |
| Ocak                                                                | 0,49±0,11         | 0,310              | 3,11±1,96        | 0,827              |
| Mikrodalga                                                          | 0,58              |                    | 2,89             |                    |
| Besinlerin hazırlanması için kullanılan kap                         |                   |                    |                  |                    |
| Çelik                                                               | 0,50±0,11         | 0,468 <sup>§</sup> | LOQ<0,50         | -                  |
| Teflon                                                              | 0,44              |                    | LOQ<0,50         |                    |
| Cam                                                                 | LOQ<0,30          |                    | LOQ<0,50         |                    |
| Seramik                                                             | LOQ<0,30          |                    | LOQ<0,50         |                    |
| Su ısıtmak için kullanılan kap                                      |                   |                    |                  |                    |
| Çelik çaydanlık                                                     | 0,55±0,11         | 0,425 <sup>§</sup> | 2,58±0,72        | 0,297 <sup>§</sup> |
| Çelik su ısıtıcısı                                                  | 0,47±0,13         |                    | 2,50±1,65        |                    |
| Plastik su ısıtıcısı                                                | 0,44±0,10         |                    | 6,84             |                    |
| Türk kahvesi hazırlamak için kullanılan kap                         |                   |                    |                  |                    |
| Çelik cezve                                                         | 0,49±0,08         | 0,192 <sup>§</sup> | 2,96±1,93        | 0,275 <sup>§</sup> |
| Plastik elektrikli cezve                                            | 0,59±0,16         |                    | LOQ<0,50         |                    |
| Metal elektrikli cezve                                              | 0,33              |                    | 3,92             |                    |
| Turşu ve salça saklamak için kullanılan kap                         |                   |                    |                  |                    |
| Cam                                                                 | 0,49±0,12         | 0,837 <sup>§</sup> | 2,56±1,17        | 0,189 <sup>§</sup> |
| Metal                                                               | 0,50±0,11         |                    | 5,11±2,45        |                    |
| Plastik                                                             | 0,47              |                    | 1,63             |                    |
| Kesme Yüzeyi                                                        |                   |                    |                  |                    |
| Tahta                                                               | 0,49±0,11         | 0,772 <sup>§</sup> | 3,43±1,82        | 0,505 <sup>§</sup> |
| Plastik                                                             | 0,51              |                    | 2,04±1,90        |                    |
| Cam                                                                 | LOQ<0,30          |                    | LOQ<0,50         |                    |
| Karıştırma, tutma, toplama işlevi olanlar                           |                   |                    |                  |                    |
| Tahta                                                               | 0,47±0,13         | 0,430 <sup>§</sup> | 2,90±0,99        | 0,798 <sup>§</sup> |
| Metal                                                               | 0,52±0,05         |                    | 3,27±2,58        |                    |
| Plastik                                                             | LOQ<0,30          |                    | LOQ<0,50         |                    |
| Sürahi                                                              |                   |                    |                  |                    |
| Cam                                                                 | 0,51±0,10         | 0,451              | 2,40±1,11        | 0,096              |
| Plastik                                                             | 0,43±0,11         |                    | 5,11±2,45        |                    |
| Fırın Kabı                                                          |                   |                    |                  |                    |
| Cam                                                                 | 0,51±0,13         | 0,587              | 2,55±0,88        | 0,567              |
| Metal, döküm                                                        | 0,48±0,08         |                    | 3,40±2,25        |                    |
| İçme suyu                                                           |                   |                    |                  |                    |
| Hazır su, damacana                                                  | 0,52±0,12         | 0,861 <sup>§</sup> | 1,63             | 0,374 <sup>§</sup> |
| Arıtılmış çeşme suyu                                                | 0,47±0,11         |                    | 2,54±1,35        |                    |
| Çeşme suyu                                                          | 0,51              |                    | 5,11±2,45        |                    |
| Kaynatılmış çeşme suyu                                              | 0,43              |                    | 2,65             |                    |

Bağımsız gruplarda t-testi, <sup>§</sup> one-way ANOVA testi

Çizelge 4.15'te anne sütü BPA ve NP konsantrasyonları ile annelerin beslenme alışkanlıklarının karşılaştırılması gösterilmiştir. Anne sütü BPA ve NP düzeyi ortalaması, günde 2 ana öğün tüketen annelerde (sırasıyla  $0,55 \pm 0,05$  ng/mL;  $3,69 \pm 2,23$  ng/mL), 3 ana öğün tüketenlere (sırasıyla  $0,48 \pm 0,11$ ;  $2,48 \pm 1,33$  ng/mL) göre daha yüksek düzeydedir. Ara öğün sayısı ile BPA ve NP konsantrasyonları arasındaki ilişki incelendiğinde günde 1 veya daha az ara öğün tüketen annelerde en yüksek seviyededir. Annelerin tükettikleri ana ve ara öğün sayısı ile anne sütü BPA ve NP konsantrasyonu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0,05$ ). Günlük su tüketimi 8 su bardağı ve daha fazla olan annelerin, sütlerinin BPA ve NP konsantrasyonları sırasıyla  $0,50 \pm 0,11$  ng/mL ve  $3,14 \pm 1,96$  ng/mL olup, günlük daha az su tüketenlerden daha yüksek BPA ve NP konsantrasyonlarının olduğu belirlenmiştir. Çay tüketen annelerin sütlerinin BPA ve NP konsantrasyonları sırasıyla  $0,48 \pm 0,09$  ng/mL ve  $3,10 \pm 2,14$  ng/mL, çay tüketmeyenlerde ise  $0,58 \pm 0,17$  ng/mL ve  $3,01 \pm 0,52$  ng/mL'dir. Anne sütü BPA konsantrasyonu bitki çayı tüketen annelerde  $0,59 \pm 0,12$  ng/mL, bitki çayı tüketmeyen annelerde  $0,46 \pm 0,09$  ng/mL'dir. Anne sütü NP konsantrasyonu ise bitki çayı tüketen annelerde LOQ değerinin altında, tüketmeyenlerde  $3,08 \pm 1,82$  ng/mL'dir. Kahve tüketen annelerin sütlerinin BPA ve NP konsantrasyonları (sırasıyla  $0,52 \pm 0,16$  ng/mL;  $3,41 \pm 0,73$  ng/mL) tüketmeyenlere (sırasıyla  $0,48 \pm 0,08$  ng/mL;  $2,98 \pm 2,11$  ng/mL) göre daha yüksektir. Annelerin su, çay, bitki çayı ve kahve tüketim durumu ile anne sütü BPA ve NP konsantrasyonları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0,05$ ).

Çizelge 4.15. Anne sütü bisfenol A ve nonilfenol düzeyi ile annelerin beslenme alışkanlıklarının karşılaştırılması

| Beslenme Alışkanlıkları   | BPA (ng/mL; n=12) |                    | NP (ng/mL; n=8)  |                    |
|---------------------------|-------------------|--------------------|------------------|--------------------|
|                           | $\bar{X} \pm SS$  | p değeri           | $\bar{X} \pm SS$ | p değeri           |
| Ana Öğün Sayısı           |                   |                    |                  |                    |
| 2                         | 0,55±0,05         | 0,478              | 3,69±2,23        | 0,387              |
| 3                         | 0,48±0,11         |                    | 2,48±1,33        |                    |
| Ara Öğün Sayısı           |                   |                    |                  |                    |
| ≤1                        | 0,51              | 0,966 <sup>s</sup> | 0,69             | 0,195 <sup>s</sup> |
| 2                         | 0,48±0,07         |                    | 2,14±0,72        |                    |
| ≥3                        | 0,50±0,13         |                    | 3,93±1,70        |                    |
| Su Tüketim Miktarı        |                   |                    |                  |                    |
| <8 su bardağı             | 0,43              | 0,310              | 2,65             | 0,827              |
| ≥8 su bardağı             | 0,50±0,11         |                    | 3,14±1,96        |                    |
| Çay Tüketme Durumu        |                   |                    |                  |                    |
| Evet                      | 0,48±0,09         | 0,389              | 3,10±2,14        | 1,000              |
| Hayır                     | 0,58±0,17         |                    | 3,01±0,52        |                    |
| Bitki Çayı Tüketme Durumu |                   |                    |                  |                    |
| Evet                      | 0,59±0,12         | 0,078              | LOQ<0,50         | -                  |
| Hayır                     | 0,46±0,09         |                    | 3,08±1,82        |                    |
| Kahve Tüketimi            |                   |                    |                  |                    |
| Evet                      | 0,52±0,16         | 0,610              | 3,41±0,73        | 0,317              |
| Hayır                     | 0,48±0,08         |                    | 2,98±2,11        |                    |

Bağımsız gruplarda t-testi, <sup>s</sup>one-way ANOVA testi

Annelerin laktasyon dönemindeki BKİ gruplandırmalarına göre anne sütü BPA ve NP konsantrasyonları Çizelge 4.16’da gösterilmiştir. Laktasyon döneminde BKİ’si hafif şişman olan annelerin anne sütü BPA konsantrasyonları 0,51±0,19 ng/mL, zayıf annelerin 0,51 ng/mL, normal annelerin 0,50±0,07 ng/mL ve şişman annelerin 0,35 ng/mL’dir. Annelerin BKİ gruplarına göre anne sütünün BPA konsantrasyonlarının dağılımı benzerdir (p=0,629). Laktasyon dönemindeki BKİ değeri zayıf olan annelerin sütlerinin NP konsantrasyonları en yüksek (6,84 ng/mL), şişman olanların en düşüktür (LOQ<0,50). Bununla birlikte BKİ gruplarına göre anne sütünün NP konsantrasyonunun dağılımı benzerdir (p=0,256).

Çizelge 4.16. Annelerin laktasyon dönemindeki beden kütle indeksi grupları ile anne sütü bisfenol A ve nonilfenol düzeylerinin karşılaştırılması

| Beden Kütle İndeksi      | BPA (ng/mL; n=12) |          | NP (ng/mL; n=8)  |          |
|--------------------------|-------------------|----------|------------------|----------|
|                          | $\bar{X} \pm SS$  | p değeri | $\bar{X} \pm SS$ | p değeri |
| Laktasyon Dönemi BKİ     |                   |          |                  |          |
| Zayıf (<18,5)            | 0,51              |          | 6,84             |          |
| Normal (18,5-24,9)       | 0,50±0,07         | 0,629    | 2,45±0,56        | 0,256    |
| Hafif Şişman (25,0-29,9) | 0,51±0,19         |          | 2,66±1,73        |          |
| Şişman (≥30)             | 0,35              |          | LOQ<0,50         |          |

Bağımsız gruplarda t-testi, one-way ANOVA testi

#### 4.11. Anne Sütü Bisfenol A ve Nonilfenol Düzeyi ile Laktasyon Dönemindeki Anne Beslenmesinin İlişkisi

Anne sütü BPA ve NP düzeyleri LOQ düzeylerine göre gruplandırıldığında, annelerin günlük ortalama enerji, makro ve mikro besin ögeleri alım düzeyleri arasında farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Yalnızca anne sütü BPA konsantrasyona göre Grup 2’de (sırasıyla  $402,32 \pm 226,21 \mu\text{g}$ ), folat alımının Grup 1’e ( $262,66 \pm 169,66 \mu\text{g}$ ) göre daha yüksek olduğu ve farklılığın istatistiksel açıdan önemli olduğu belirlenmiştir (sırasıyla  $p=0,019$ ;  $p=0,048$ ) (Çizelge 4.17).

Çizelge 4.17. Anne sütü bisfenol A ve nonilfenol grupları ile annelerin günlük ortalama enerji, makro ve mikro besin öğeleri alım düzeylerinin karşılaştırılması

| Enerji ve Besin Öğeleri           | BPA (ng/mL)                      |                                  | p değeri      | NP (ng/mL)                       |                                  | p değeri |
|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------|----------------------------------|----------------------------------|----------|
|                                   | Grup 1<br>(<0,30 ng/mL;<br>n=23) | Grup 2<br>(≥0,30 ng/mL;<br>n=12) |               | Grup 1<br>(<0,50 ng/mL;<br>n=27) | Grup 2<br>(≥0,50 ng/mL;<br>n=8)  |          |
|                                   | Ortalama<br>( $\bar{X} \pm SS$ ) | Ortalama<br>( $\bar{X} \pm SS$ ) |               | Ortalama<br>( $\bar{X} \pm SS$ ) | Ortalama<br>( $\bar{X} \pm SS$ ) |          |
| Enerji (kkal)                     | 2143,97±965,99                   | 2511,61±1140,99                  | 0,322         | 2234,71±1067,90                  | 2389,18±934,87                   | 0,715    |
| Protein (g)                       | 77,36±56,30                      | 85,52±41,64                      | 0,661         | 77,75±52,98                      | 88,26±47,33                      | 0,618    |
| Protein (E %)                     | 13,96±4,68                       | 14,25±3,28                       | 0,848         | 13,85±4,41                       | 14,75±3,58                       | 0,603    |
| Yağ (g)                           | 93,57±47,31                      | 113,49±64,39                     | 0,304         | 97,36±55,14                      | 110,65±50,45                     | 0,546    |
| Yağ (E %)                         | 39,52±9,87                       | 38,25±8,13                       | 0,704         | 38,67±9,27                       | 40,50±9,46                       | 0,628    |
| Doymuş yağ asitleri (E %)         | 13,99±5,66                       | 12,06±3,71                       | 0,295         | 13,45±5,39                       | 12,92±4,24                       | 0,803    |
| Tekli doymamış yağ asitleri (E %) | 12,87±3,81                       | 13,89±3,39                       | 0,439         | 12,99±3,80                       | 13,98±3,20                       | 0,513    |
| Çoklu doymamış yağ asitleri (E %) | 9,23±4,41                        | 9,30±4,52                        | 0,964         | 8,93±4,26                        | 10,33±4,89                       | 0,436    |
| Kolesterol (mg)                   | 288,64±259,05                    | 393,89±270,85                    | 0,269         | 280,65±250,12                    | 473,47±271,18                    | 0,069    |
| Karbonhidrat (g)                  | 234,54±125,50                    | 282,17±114,19                    | 0,380         | 257,08±130,42                    | 255,80±92,16                     | 0,980    |
| Karbonhidrat (E %)                | 46,52±11,08                      | 47,67±7,70                       | 0,752         | 47,48±10,26                      | 45,00±9,15                       | 0,543    |
| Posa (g)                          | 20,79±13,46                      | 27,60±15,71                      | 0,188         | 23,60±15,84                      | 21,51±8,58                       | 0,725    |
| Çözünür Posa (g)                  | 6,49±4,50                        | 8,22±4,64                        | 0,293         | 7,23±4,99                        | 6,56±2,78                        | 0,720    |
| Çözünmez Posa (g)                 | 12,85±8,26                       | 18,91±11,62                      | 0,083         | 15,26±10,82                      | 13,81±5,62                       | 0,719    |
| A vitamini (µg)                   | 876,23±581,24                    | 934,99±461,03                    | 0,764         | 862,64±536,46                    | 1010,21±558,16                   | 0,503    |
| E vitamini (mg)                   | 25,22±17,05                      | 33,40±17,24                      | 0,189         | 26,43±17,38                      | 33,39±17,04                      | 0,325    |
| K vitamini (mg)                   | 89,64±130,97                     | 112,97±50,09                     | 0,558         | 97,39±120,86                     | 98,51±64,90                      | 0,980    |
| Tiamin (mg)                       | 0,89±0,53                        | 1,13±0,73                        | 0,273         | 0,98±0,65                        | 0,94±0,44                        | 0,888    |
| Riboflavin (mg)                   | 1,21±0,89                        | 1,50±0,73                        | 0,336         | 1,26±0,88                        | 1,48±0,71                        | 0,526    |
| Niasin (mg)                       | 14,81±13,91                      | 16,21±9,96                       | 0,759         | 14,99±13,36                      | 16,31±10,08                      | 0,798    |
| Pantotenik asit (mg)              | 5,41±2,99                        | 6,73±2,89                        | 0,221         | 5,62±2,95                        | 6,68±3,13                        | 0,385    |
| B <sub>6</sub> vitamini (mg)      | 1,24±0,78                        | 1,48±0,76                        | 0,388         | 1,28±0,81                        | 1,43±0,65                        | 0,640    |
| Biotin (µg)                       | 44,38±27,45                      | 63,14±22,68                      | 0,051         | 48,84±28,93                      | 57,46±19,97                      | 0,438    |
| B <sub>12</sub> vitamini (mg)     | 5,48±12,43                       | 5,29±4,36                        | 0,959         | 5,47±11,58                       | 5,22±4,22                        | 0,952    |
| Folat (µg)                        | 262,66±169,66                    | 402,32±226,21                    | <b>0,047*</b> | 307,84±214,21                    | 319,65±149,34                    | 0,886    |
| C vitamini (mg)                   | 110,78±127,88                    | 154,87±96,66                     | 0,303         | 118,69±117,28                    | 150,22±127,68                    | 0,517    |
| Kalsiyum (mg)                     | 777,49±476,33                    | 824,79±315,41                    | 0,759         | 816,92±465,37                    | 715,38±241,75                    | 0,559    |
| Magnezyum (mg)                    | 263,85±148,93                    | 342,01±192,57                    | 0,313         | 286,30±179,10                    | 278,33±113,42                    | 0,906    |
| Fosfor (mg)                       | 1159,53±640,34                   | 1365,89±652,87                   | 0,375         | 1225,72±677,02                   | 1245,65±551,02                   | 0,940    |
| Potasyum (mg)                     | 2508,25±1472,77                  | 2978,07±1220,31                  | 0,351         | 2629,24±1451,04                  | 2804,64±1248,29                  | 0,759    |
| Demir (mg)                        | 10,85±7,63                       | 12,93±6,36                       | 0,424         | 11,41±7,63                       | 12,08±5,91                       | 0,822    |
| Çinko (mg)                        | 10,63±12,60                      | 14,06±9,30                       | 0,412         | 11,57±12,23                      | 12,59±9,56                       | 0,831    |

\*Bağımsız gruplarda t testi

Anne sütü BPA ve NP düzeyi ile annelerin günlük ortalama enerji, makro ve mikro besin öğeleri alım düzeyleri arasındaki ilişki Çizelge 4.18’de gösterilmiştir. Anne sütü BPA konsantrasyonları ile annenin enerji ve besin ögesi alımı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Anne sütü NP konsantrasyonu ile E vitamini arasında yüksek derecede pozitif yönlü bir ilişki bulunmaktadır ( $r=0,786$ ). Tabloda yer alan enerji ve diğer besi öğeleri ile anne sütü NP konsantrasyonu arasında bir korelasyon bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Çizelge 4.18. Anne sütü bisfenol A ve nonilfenol düzeyi ile annelerin günlük ortalama enerji, makro ve mikro besin öğeleri alım düzeylerinin ilişkisi

| Enerji ve Besin Öğeleri           | BPA (ng/mL; n=12) |       | NP (ng/mL; n=8) |              |
|-----------------------------------|-------------------|-------|-----------------|--------------|
|                                   | r                 | p     | r               | p            |
| Enerji (kkal)                     | 0,133             | 0,680 | 0,286           | 0,493        |
| Protein (g)                       | 0,105             | 0,745 | 0,357           | 0,385        |
| Protein (E %)                     | -0,025            | 0,939 | -0,295          | 0,479        |
| Yağ (g)                           | 0,060             | 0,854 | 0,381           | 0,352        |
| Yağ (E %)                         | -0,049            | 0,879 | 0,024           | 0,955        |
| Doymuş yağ asitleri (E %)         | 0,063             | 0,845 | -0,456          | 0,256        |
| Tekli doymamış yağ asitleri (E %) | 0,490             | 0,106 | -0,296          | 0,476        |
| Çoklu doymamış yağ asitleri (E %) | -0,303            | 0,338 | 0,551           | 0,157        |
| Kolesterol (mg)                   | 0,116             | 0,721 | 0,452           | 0,260        |
| Karbonhidrat (g)                  | 0,088             | 0,787 | 0,500           | 0,207        |
| Karbonhidrat (E %)                | 0,137             | 0,672 | 0,072           | 0,866        |
| Posa (g)                          | 0,389             | 0,212 | -0,214          | 0,610        |
| Çözünür Posa (g)                  | 0,350             | 0,264 | -0,143          | 0,736        |
| Çözünmez Posa (g)                 | 0,305             | 0,336 | 0,071           | 0,867        |
| A vitamini (µg)                   | 0,312             | 0,324 | -0,024          | 0,955        |
| E vitamini (mg)                   | -0,126            | 0,696 | <b>0,786*</b>   | <b>0,021</b> |
| K vitamini (mg)                   | 0,049             | 0,880 | -0,214          | 0,610        |
| Tiamin(mg)                        | 0,361             | 0,249 | -0,048          | 0,911        |
| Riboflavin(mg)                    | 0,286             | 0,368 | 0,252           | 0,548        |
| Niasin (mg)                       | 0,231             | 0,470 | 0,214           | 0,610        |
| Pantotenik asit(mg)               | 0,130             | 0,688 | 0,143           | 0,736        |
| B <sub>6</sub> vitamini (mg)      | 0,261             | 0,412 | 0,048           | 0,911        |
| Biotin (µg)                       | 0,434             | 0,158 | 0,286           | 0,493        |
| B <sub>12</sub> vitamini (mg)     | 0,189             | 0,556 | 0,167           | 0,693        |
| Folat (µg)                        | 0,368             | 0,240 | -0,024          | 0,955        |
| C vitamini (mg)                   | 0,154             | 0,632 | -0,238          | 0,570        |
| Kalsiyum (mg)                     | 0,347             | 0,269 | 0,119           | 0,779        |
| Magnezyum (mg)                    | 0,434             | 0,158 | -0,262          | 0,531        |
| Fosfor (mg)                       | 0,329             | 0,296 | 0,286           | 0,493        |
| Potasyum (mg)                     | 0,263             | 0,409 | 0,190           | 0,651        |
| Demir (mg)                        | 0,287             | 0,365 | 0,024           | 0,955        |
| Çinko (mg)                        | 0,214             | 0,505 | 0,310           | 0,456        |

\*Pearson korelasyon testi,  $p<0,05$

Anne sütü BPA ve NP düzeyleri LOQ düzeylerine göre gruplandırıldığında, annelerin günlük ortalama besin gruplarının tüketim miktarlarının karşılaştırılması Çizelge 4.19’da gösterilmiştir. Annelerin günlük ortalama tahıl, margarin ve tereyağ tüketim miktarı anne sütü BPA Grup 2’de Grup 1’e göre daha yüksek miktardadır. Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p<0,05$ ). Annelerin çizelgede yer alan besin ve besin gruplarını tüketimi ile anne sütü NP grupları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Çizelge 4.19. Anne sütü bisfenol A ve nonilfenol grupları ile laktasyon döneminde çeşitli besin ve besin gruplarının tüketim miktarlarının karşılaştırılması

| Besin Grupları           | BPA (ng/mL)                         |                                         | p değeri      | NP (ng/mL)                          |                                         | p değeri |
|--------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------|---------------|-------------------------------------|-----------------------------------------|----------|
|                          | Grup 1<br>( $<0,30$ ng/mL;<br>n=23) | Grup 2<br>( $\geq 0,30$ ng/mL;<br>n=12) |               | Grup 1<br>( $<0,30$ ng/mL;<br>n=23) | Grup 2<br>( $\geq 0,30$ ng/mL;<br>n=12) |          |
|                          | Ortalama<br>( $\bar{X}\pm SS$ )     | Ortalama<br>( $\bar{X}\pm SS$ )         |               | Ortalama<br>( $\bar{X}\pm SS$ )     | Ortalama ( $\bar{X}\pm SS$ )            |          |
| <b>Süt ve ürünleri</b>   | 232,74 $\pm$ 297,44                 | 260,67 $\pm$ 183,03                     | 0,760         | 235,52 $\pm$ 281,23                 | 265,25 $\pm$ 192,42                     | 0,927    |
| Süt, yoğurt, ayran       | 156,00 $\pm$ 297,97                 | 182,75 $\pm$ 153,90                     | 0,506         | 155,33 $\pm$ 278,13                 | 198,38 $\pm$ 167,68                     | 0,698    |
| Peynir türleri           | 72,83 $\pm$ 67,40                   | 75,42 $\pm$ 68,67                       | 0,594         | 76,85 $\pm$ 62,93                   | 63,13 $\pm$ 82,59                       | 0,816    |
| <b>Et grubu</b>          | 261,39 $\pm$ 551,72                 | 311,42 $\pm$ 267,97                     | 0,650         | 268,52 $\pm$ 512,31                 | 312,38 $\pm$ 309,49                     | 0,956    |
| Kırmızı et               | 68,61 $\pm$ 269,47                  | 101,25 $\pm$ 125,05                     | 0,869         | 74,93 $\pm$ 249,50                  | 96,25 $\pm$ 149,54                      | 0,904    |
| Beyaz et                 | 112,13 $\pm$ 273,11                 | 121,25 $\pm$ 128,01                     | 0,611         | 115,15 $\pm$ 252,88                 | 115,63 $\pm$ 150,77                     | 0,938    |
| Balık                    | 8,70 $\pm$ 32,52                    | 0,00 $\pm$ 0,00                         | 0,061         | 7,41 $\pm$ 30,08                    | 0,00 $\pm$ 0,00                         | 0,159    |
| Yumurta                  | 35,61 $\pm$ 39,17                   | 65,58 $\pm$ 39,30                       | 0,242         | 36,74 $\pm$ 36,47                   | 76,75 $\pm$ 43,71                       | 0,878    |
| Kurubaklagil             | 24,87 $\pm$ 63,56                   | 3,75 $\pm$ 9,32                         | 0,264         | 20,63 $\pm$ 59,29                   | 7,50 $\pm$ 11,34                        | 0,542    |
| Yağlı tohumlar           | 4,48 $\pm$ 13,12                    | 8,83 $\pm$ 18,61                        | 0,426         | 5,11 $\pm$ 13,26                    | 8,88 $\pm$ 21,01                        | 0,544    |
| <b>Sebze ve meyve</b>    | 487,35 $\pm$ 388,78                 | 705,00 $\pm$ 337,47                     | 0,527         | 523,96 $\pm$ 395,98                 | 690,25 $\pm$ 317,18                     | 0,268    |
| Sebzeler                 | 250,04 $\pm$ 176,65                 | 465,92 $\pm$ 328,69                     | 0,389         | 276,30 $\pm$ 186,12                 | 485,25 $\pm$ 391,38                     | 0,296    |
| Meyveler                 | 237,30 $\pm$ 326,78                 | 239,08 $\pm$ 240,96                     | 0,437         | 247,67 $\pm$ 325,02                 | 205,00 $\pm$ 181,32                     | 0,127    |
| <b>Ekmek ve tahıllar</b> | 230,65 $\pm$ 146,40                 | 379,33 $\pm$ 193,53                     | 0,288         | 268,96 $\pm$ 157,20                 | 324,38 $\pm$ 237,97                     | 0,182    |
| Tahıllar                 | 45,13 $\pm$ 34,14                   | 115,58 $\pm$ 150,47                     | <b>0,002*</b> | 58,89 $\pm$ 99,79                   | 104,38 $\pm$ 77,61                      | 0,854    |
| Ekmek                    | 145,26 $\pm$ 130,75                 | 230,75 $\pm$ 164,27                     | 0,449         | 161,11 $\pm$ 133,38                 | 220,00 $\pm$ 187,71                     | 0,328    |
| <b>Toplam Yağ</b>        | 34,39 $\pm$ 26,06                   | 62,00 $\pm$ 57,55                       | 0,121         | 39,22 $\pm$ 43,77                   | 59,50 $\pm$ 26,80                       | 0,643    |
| Bitkisel sıvı yağlar     | 30,96 $\pm$ 24,18                   | 46,00 $\pm$ 34,46                       | 0,201         | 31,48 $\pm$ 28,46                   | 51,75 $\pm$ 24,25                       | 0,920    |
| Margarin                 | 1,61 $\pm$ 4,99                     | 8,50 $\pm$ 28,82                        | <b>0,020*</b> | 4,89 $\pm$ 19,55                    | 0,88 $\pm$ 1,81                         | 0,245    |
| Tereyağ                  | 1,83 $\pm$ 6,31                     | 7,50 $\pm$ 14,70                        | <b>0,013*</b> | 2,85 $\pm$ 9,92                     | 6,88 $\pm$ 10,99                        | 0,248    |

\*Bağımsız gruplarda t testi

Anne sütü BPA ve NP düzeyi ile annelerin günlük ortalama besin gruplarının tüketim miktarları arasındaki ilişki Çizelge 4.20’de gösterilmiştir. Toplam yağ ve bitkisel yağ tüketimi ile anne sütü NP konsantrasyonu arasında yüksek derecede pozitif yönlü bir ilişki bulunmaktadır (sırasıyla  $r=0,762$ ;  $r=0,833$ ). Annelerin çeşitli besin ve besin grupları tüketimi ile anne sütü BPA konsantrasyonu arasında bir ilişki bulunmamaktadır.

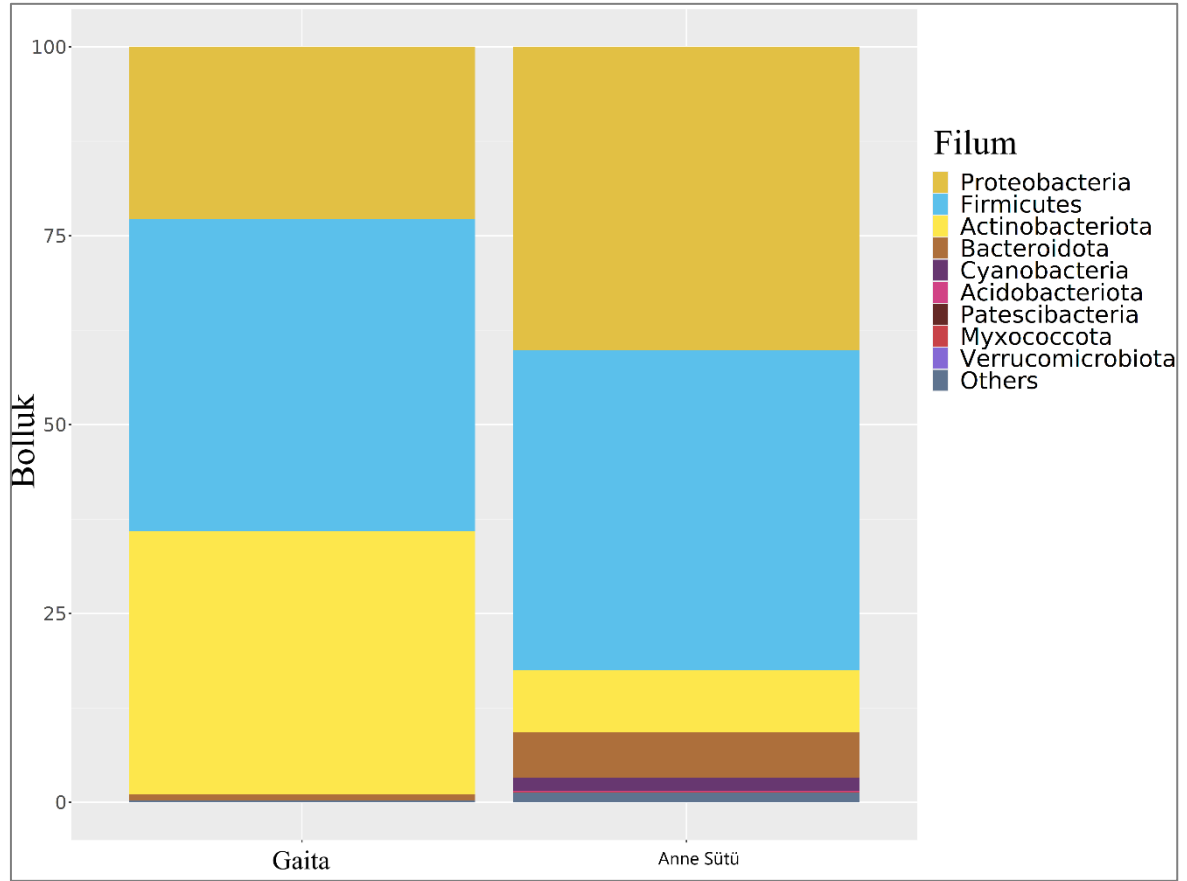
Çizelge 4.20. Anne sütü bisfenol A ve nonilfenol düzeyi ile laktasyon döneminde çeşitli besin ve besin gruplarının tüketim miktarlarının ilişkisi

| Çeşitli Besinler ve Besin Grupları | BPA (ng/mL; n=12) |       | NP (ng/mL; n=8) |              |
|------------------------------------|-------------------|-------|-----------------|--------------|
|                                    | r                 | p     | r               | p            |
| Süt ve ürünleri grubu              | 0,441             | 0,151 | 0,048           | 0,911        |
| Süt, yoğurt, ayran                 | 0,554             | 0,062 | 0,120           | 0,778        |
| Peynir türleri                     | -0,069            | 0,830 | -0,217          | 0,606        |
| Et grubu                           | 0,114             | 0,724 | -0,095          | 0,823        |
| Kırmızı et                         | 0,000             | 1,000 | -0,063          | 0,881        |
| Beyaz et                           | 0,026             | 0,935 | -0,431          | 0,286        |
| Balık                              | -                 | -     | -               | -            |
| Yumurta                            | 0,323             | 0,306 | 0,395           | 0,333        |
| Kurubaklagil                       | -0,059            | 0,854 | -0,260          | 0,534        |
| Yağlı tohumlar                     | 0,367             | 0,241 | -0,333          | 0,420        |
| Sebze ve meyveler grubu            | 0,413             | 0,182 | 0,143           | 0,736        |
| Sebzeler                           | 0,074             | 0,820 | -0,381          | 0,352        |
| Meyveler                           | 0,420             | 0,174 | 0,467           | 0,243        |
| Ekmek ve tahıllar grubu            | 0,147             | 0,648 | -0,024          | 0,955        |
| Tahıllar                           | -0,095            | 0,768 | 0,060           | 0,888        |
| Ekmek                              | 0,014             | 0,965 | -0,036          | 0,933        |
| Toplam yağ                         | 0,109             | 0,737 | <b>0,762*</b>   | <b>0,028</b> |
| Bitkisel sıvı yağlar               | 0,021             | 0,948 | <b>0,833*</b>   | <b>0,010</b> |
| Margarin                           | 0,382             | 0,220 | 0,265           | 0,526        |
| Tereyağ                            | 0,163             | 0,613 | -0,082          | 0,847        |

\*Pearson korelasyon testi,  $p < 0,05$

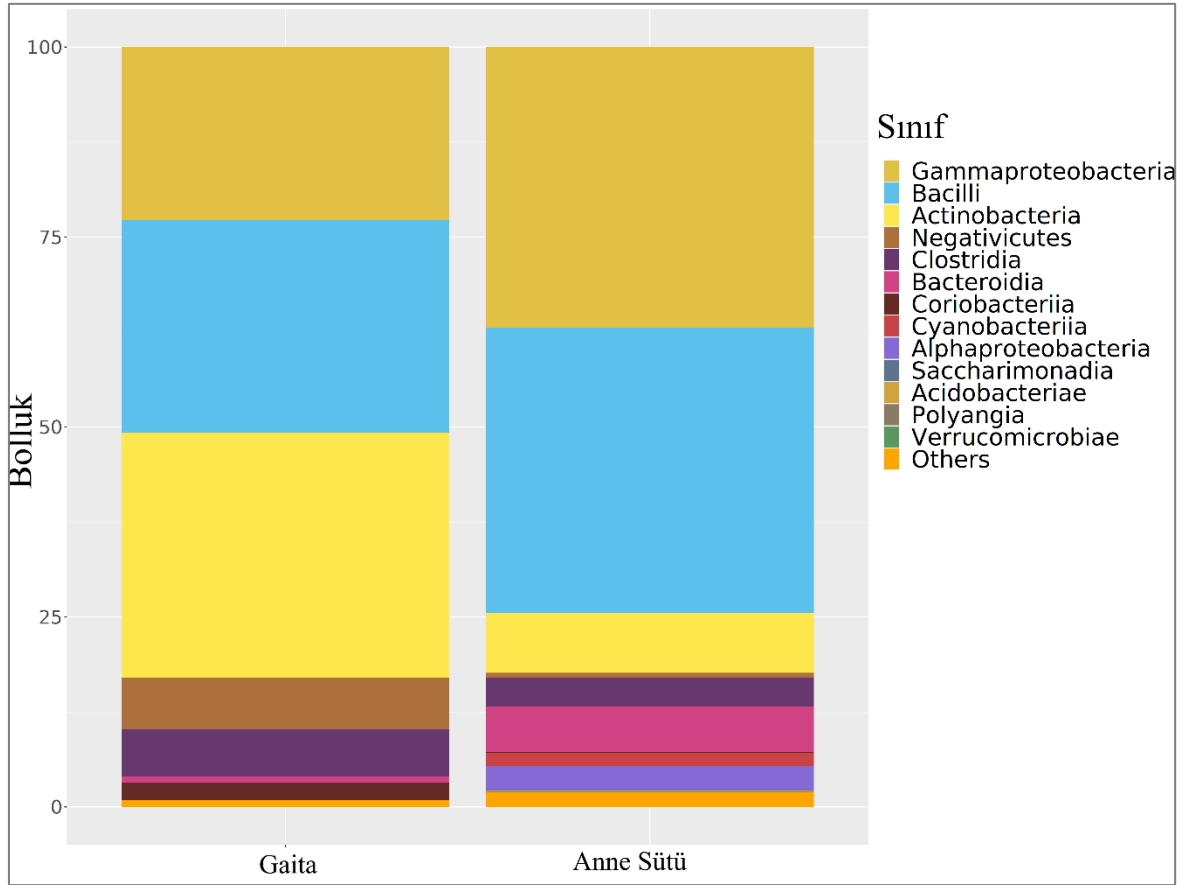
#### 4.12. Anne Sütü ve Bebek Bağırsak Mikrobiyotası

Anne sütü mikrobiyota bileşimi filum düzeyinde değerlendirildiğinde, örneklerin %43,26'sının *Proteobacteria*, %39,70'inin *Firmicutes*, %7,62'sinin *Actinobacteriota*, %7,34'ünün *Bacteriodata* ve %2,08'inin diğer filumlardan (*Verrucomicrobiota*, *Acidobacteriota*, *Patescibacteria*, *Fusobacteriota*, *Campilobacterota*, *Myxococcota*, *Chloroflexi*, *Cyanobacteria*, *Desulfobacterota*, vb.) olduğu saptanmıştır. Bebek bağırsak mikrobiyota bileşimi filum düzeyinde değerlendirildiğinde, örneklerin %41,91'inin *Firmicutes*, %34,88'inin *Actinobacteriota*, %22,19'unun *Proteobacteria*, %0,96'sinin *Bacteriodata*, ve %0,06'sinin diğer filumlardan (*Fusobacteriota*, *Desulfobacterota*, *Verrucomicrobiota*, *Patescibacteria*, *Campilobacterota*, vb.) olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.3).



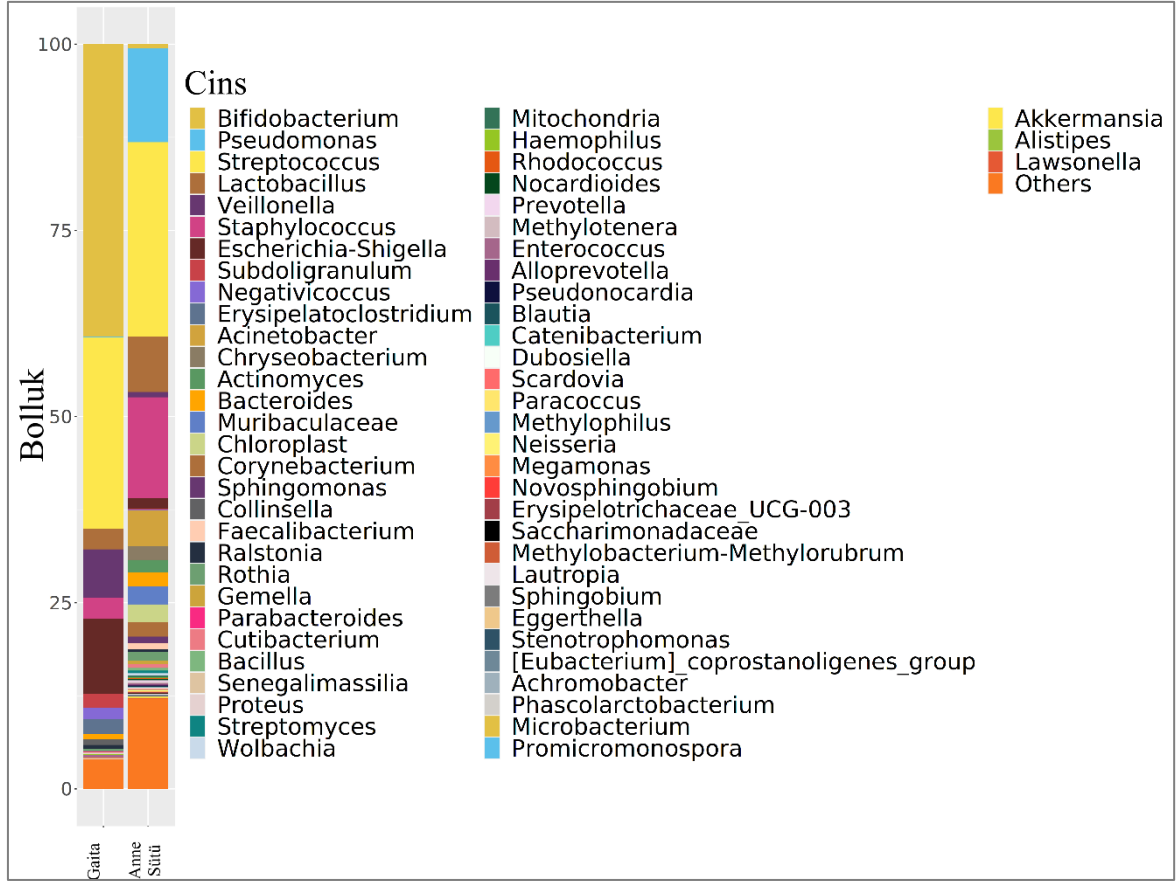
Şekil 4.3. Anne sütü ve bebek gaita örneklerinin mikrobiyota bileşiminin filum düzeyinde dağılımı

Anne sütü örneklerinde en fazla bulunan bakteri türleri sırasıyla *Gammaproteobacteria* (%40,77), *Bacilli* (%33,80), *Bacteroidia* (%7,34) ve *Actinobacteria* (%7,29) olarak belirlenmiştir. Bebek gaita örneklerinde ise sırasıyla *Actinobacteria* (%32,16), *Bacilli* (%28,01), *Gammaproteobacteria* (%22,16), *Negativicutes* (%7,10) ve *Clostridia* (%6,80) en fazla bulunan bakteri türleridir (Şekil 4.4).



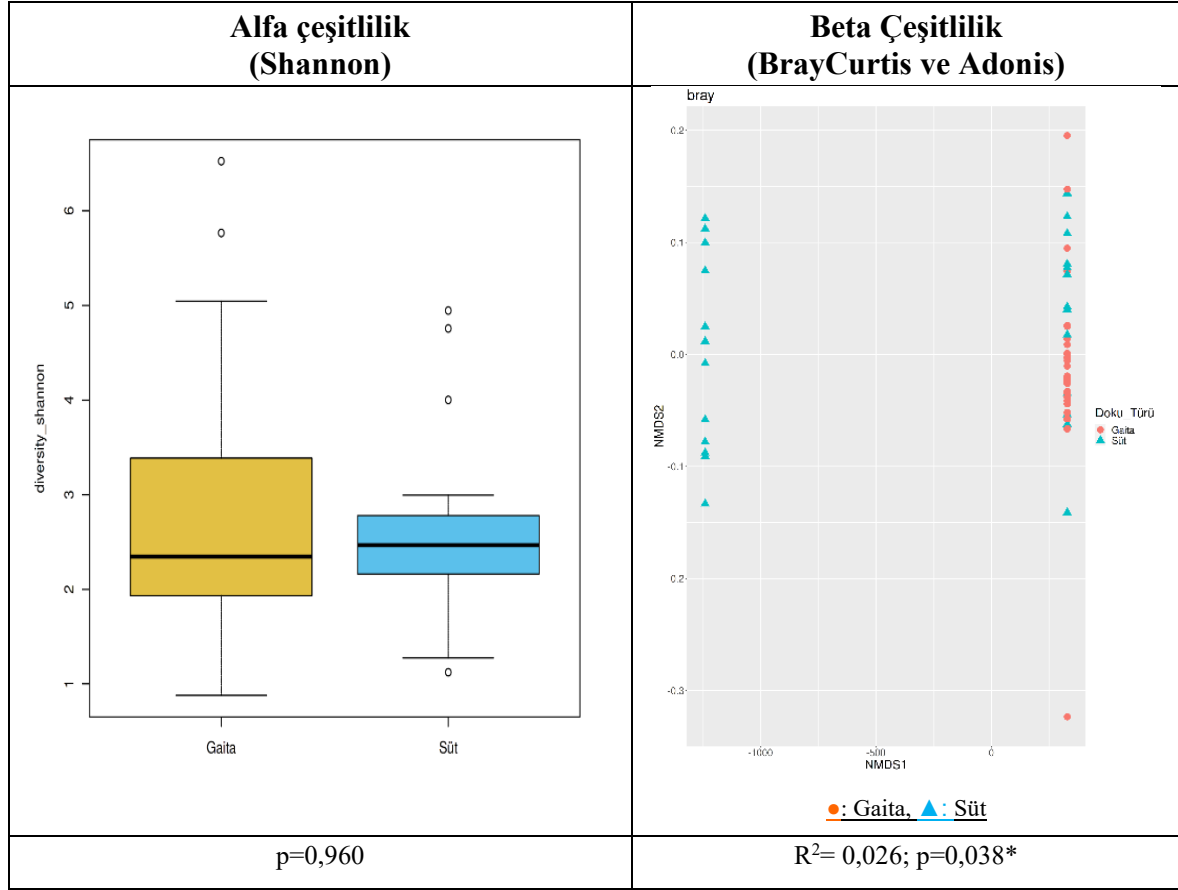
Şekil 4.4. Anne sütü ve bebek gaita örneklerinin mikrobiyota bileşiminin tür düzeyinde dağılımı

Anne sütü örneklerinde en fazla bulunan bakteri cinsleri sırasıyla *Streptococcus* (%23,78), *Staphylococcus* (%11,82), *Pseudomonas* (%11,99), *Acinetobacter* (%6,46) ve *Lactobacillus* (%5,98) olarak belirlenmiştir. Bebek gaita örneklerinde ise sırasıyla *Bifidobacterium* (%40,02), *Streptococcus* (%24,23), *Escherichia-Shigella* (%11,32) ve *Veillonella* (%6,32) en fazla bulunan bakteri cinsleridir (Şekil 4.5).



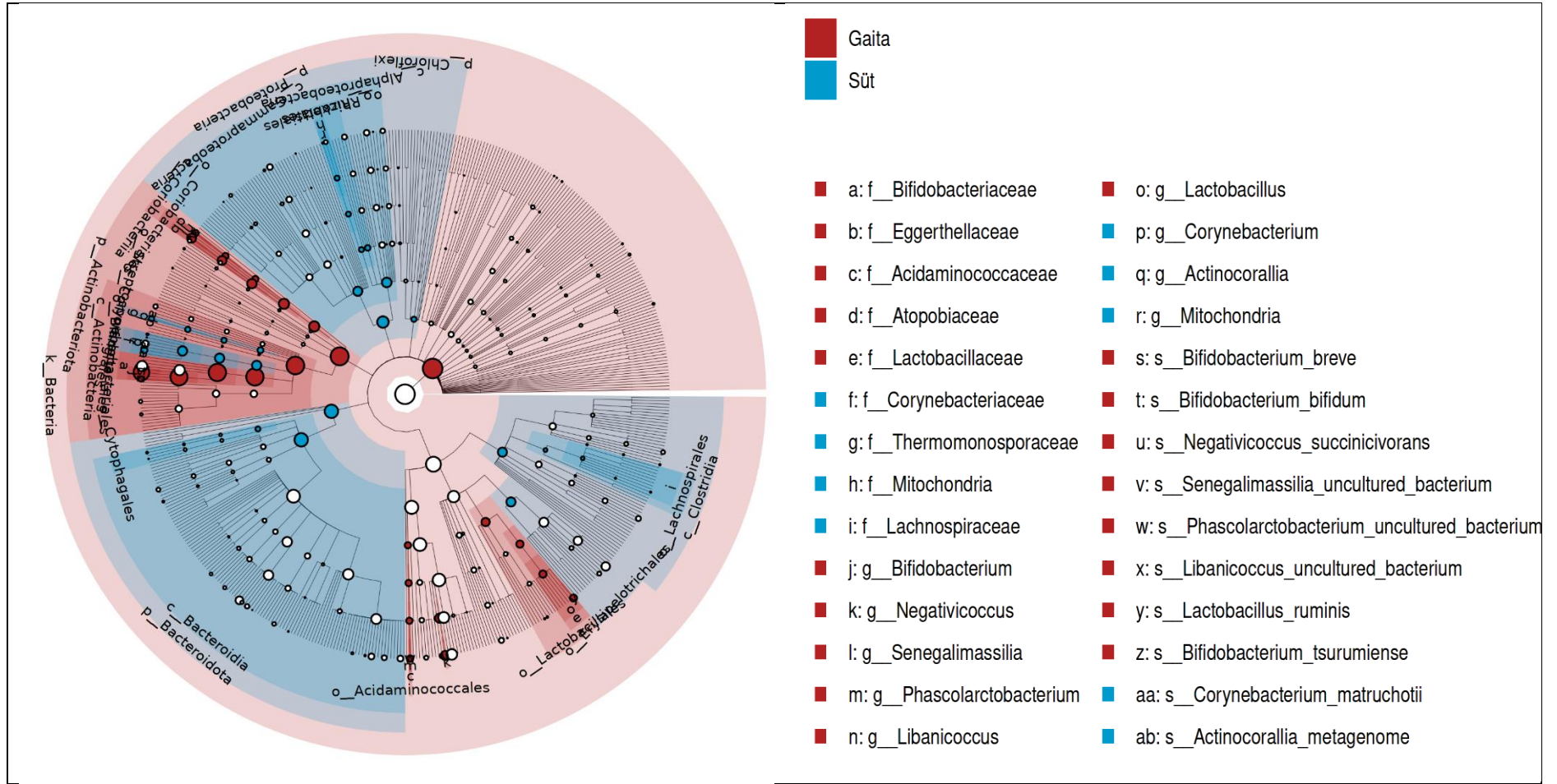
Şekil 4.5. Anne sütü ve bebek gaita örneklerinin mikrobiyota bileşiminin cins düzeyinde dağılımı

Anne sütü ve bebek bağırsak mikrobiyotası kompozisyonunun bakteri çeşitliliğinin ve yoğunluğunun alfa çeşitliliğe göre benzer olduğu belirlenmiştir ( $p=0,960$ ). Beta çeşitliliklerinin ise farklılık gösterdiği, anne sütü ve bebek bağırsak mikrobiyotası örneklerinin farklı bölgelerde yoğunlaştığı BrayCurtis ve Adonis değer ve grafikleri ile gösterilmektedir. Ancak regresyon katsayısının düşük olması, bu iki değişkenin iyi uyum sağlamadığını ifade etmektedir (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Anne sütü ve bebek gaita örneklerinin mikrobiyota bileşiminin alfa ve beta çeşitliliğinin dağılımı

Anne sütü ve bebek bağırsak mikrobiyotasına etki eden bakteriyel grupları belirlemek için LEfSe analizi ve LDA skorlaması yapılmıştır. Bebek bağırsak mikrobiyotasında *Firmicutes* filumunda yer alan *Negativicutes* ve *Bacilli*, *Actinobacteriota* filumunda yer alan *Coriobacteriia* ve *Actinobacteria*, anne sütü mikrobiyotasında *Firmicutes* filumunda yer alan *Bacilli* ve *Clostridia*, *Actinobacteriota* filumunda yer alan *Actinobacteria*, *Proteobacteria* filumunda yer alan *Gammaproteobacteria*, *Alphaproteobacteria* ve *Chloroflexi* bu iki farklı numune arasındaki farklılığı sağlamıştır ( $p<0,05$ ) (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Anne sütü ve bebek bağırsak mikrobiyota bileşimine etki eden bakteri gruplarının LefSe grafikleri

Anne sütü ve bebek bağırsak mikrobiyotası ile annelerin sigara ve probiyotik kullanımı, antibiyotik ve diş tedavisi görme durumları arasındaki korelasyonlar incelendiğinde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

#### 4.13. Bebek Bağırsak Mikrobiyotası Kompozisyonu ile Anne Sütü Mikrobiyotasının İlişkisi

Anne sütü mikrobiyotasında bulunan *Actinobacteriota* filumu ile bebek bağırsak mikrobiyotasında bulunan *Actinobacteriota* filumu arasında ve anne sütü mikrobiyotasında bulunan *Campilobacterota* filumu ile bebek bağırsak mikrobiyotasında bulunan *Campilobacterota* filumu arasında orta düzeyde pozitif ilişkili bulunmuştur (Çizelge 4.21).

Çizelge 4.21. Bebeğin bağırsak mikrobiyotası kompozisyonu (filum düzeyinde) ile anne sütü mikrobiyotası arasındaki ilişki

|                              | Anne Sütü Mikrobiyotası |                          |                          |
|------------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                              | Bakteri Filumu          | <i>Actinobacteriota</i>  | <i>Campilobacterota</i>  |
| Bebek Bağırsak Mikrobiyotası | <i>Actinobacteriota</i> | $r=0,406^*$<br>$p=0,036$ | -                        |
|                              | <i>Campilobacterota</i> | -                        | $r=0,486^*$<br>$p=0,010$ |

Anlamlı olmayan değişkenler çizelgede gösterilmemiştir. Spearman korelasyon \* $p<0,05$  \*\* $p<0,001$

Bakteri sınıfı düzeyinde değerlendirildiğinde anne sütü mikrobiyotasında bulunan *Clostridia* sınıfı ile bebek bağırsak mikrobiyotasında bulunan *Clostridia* yüksek düzeyde negatif, anne sütü mikrobiyotasında bulunan *Ignavibacteria* sınıfı ile bebek bağırsak mikrobiyotasında bulunan *Ignavibacteria* sınıfı ve anne sütü mikrobiyotasında bulunan *Nitrospiria* sınıfı ile bebek bağırsak mikrobiyotasında bulunan *Nitrospiria* sınıfı yüksek düzeyde pozitif ilişkilidir (Çizelge 4.22)

Çizelge 4.22. Bebeğin bağırsak mikrobiyotası kompozisyonu (sınıf düzeyinde) ile anne sütü mikrobiyotası arasındaki ilişki

|                              | Anne Sütü Mikrobiyotası |                              |                             |                             |
|------------------------------|-------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|                              | Bakteri Sınıfı          | <i>Clostridia</i>            | <i>Ignavibacteria</i>       | <i>Nitrospiria</i>          |
| Bebek Bağırsak Mikrobiyotası | <i>Clostridia</i>       | $r=-0,516^{**}$<br>$p=0,006$ | -                           | -                           |
|                              | <i>Ignavibacteria</i>   | -                            | $r=0,665^{**}$<br>$p<0,001$ | -                           |
|                              | <i>Nitrospiria</i>      | -                            | -                           | $r=0,529^{**}$<br>$p=0,005$ |

Anlamlı olmayan değişkenler çizelgede gösterilmemiştir. Spearman korelasyon \* $p<0,05$  \*\* $p<0,001$

#### 4.14. Anne Sütü Mikrobiyota Kompozisyonu ile Laktasyon Dönemindeki Beslenmenin İlişkisi

Çizelge 4.23'te anne sütü mikrobiyota kompozisyonu ile enerji ve besin ögeleri arasındaki ilişki gösterilmiştir. Enerjinin proteinden gelen yüzdesi ile *Verrucomicrobiota* filumu arasında, enerjinin yağdan gelen oranı ile *Deinococcota* filumu arasında orta derecede negatif yönlü bir ilişki bulunmaktadır. Doymuş yağ asitleri oranı ile *Proteobacteria* filumu arasında, tekli doymamış yağ asitleri oranı ile *Deinococcota* filumu arasında orta derecede negatif yönlü ilişki vardır. Diyet ile alınan çoklu doymamış yağ asitleri oranı ile *Planctomycetota* ve *Proteobacteria* filumu ile orta derecede pozitif yönlü ve *Desulfobacterota* filumu ile orta derecede negatif yönlü bir ilişki bulunmaktadır. Kolesterol alımı ile *Fusobacteriota* filumu orta derecede pozitif yönlü ilişkilidir. Diyet ile alınan karbonhidrat miktarı *Planctomycetota* ile, enerjinin karbonhidrattan gelen oranı *Deinococcota* ile orta derecede pozitif yönlü ilişkilidir. Diyet ile alınan posa ve çözünmez posa *Myxococcota*, *Planctomycetota* filumları ile, çözünür posa *Armatimonadota*, *Chloroflexi*, *Myxococcota*, *Planctomycetota* filumları ile orta derecede pozitif yönlü ilişkilidir.

Diyet ile alınan A vitamini *Desulfobacterota*, *Entothaeonellaeota*, *Methylomirabilota* ve *NB1j* filumları ile orta derecede pozitif ilişkilidir. E vitamini ile *Firmicutes* filumu arasında yüksek derecede negatif yönlü, *Myxococcota* ve *Planctomycetota* filumları arasında yüksek derecede pozitif yönlü, *Chloroflexi*, *Patescibacteria* ve *Proteobacteria* filumları arasında orta derecede pozitif yönlü ilişki bulunmaktadır. K vitamini ile *Actinobacteriota* ve *Armatimonadota* filumları orta derecede pozitif ilişkilidir. Diyet ile alınan tiamin ile *Chloroflexi* ve *Planctomycetota* arasında, riboflavin ile *Bacteroidota*, *Fusobacteriota* ve *Patescibacteria* arasında, B<sub>12</sub> vitamini *Fusobacteriota* ile orta derecede pozitif yönlü ilişki mevcuttur. Diyet ile alınan folat *Planctomycetota* ile yüksek derecede pozitif yönlü, *Actinobacteriota* ve *Chloroflexi* ile orta derecede pozitif yönlü ilişkilidir. C vitamini alımı ile *Patescibacteria* filumu yüksek derecede pozitif yönlü, *Actinobacteriota* ve *Armatimonadota* filumları orta derecede pozitif yönlü ilişkilidir.

Diyet ile alınan kalsiyum ile *Bdellovibrionota* filumları arasında orta derecede pozitif yönlü ilişki bulunmaktadır. Magnezyum alımı *Bacteroidota*, *Chloroflexi*, *Myxococcota* ve *Planctomycetota* filumları ile orta derecede pozitif yönlü ilişkilidir. Diyet ile alınan

potasyum *Planctomycetota* ile, demir alımı *Actinobacteriota*, *Bacteroidota*, *Chloroflexi* ve *Planctomycetota* ile, çinko alımı *Fusobacteriota* ile orta derecede pozitif yönlü ilişkilidir.

Çizelge 4.23. Anne sütü mikrobiyota kompozisyonu (filum düzeyinde) ile bazı besin öğelerinin ilişkisi

| Besin Öğeleri                     | Bakteri Filumu            | r        | p     |
|-----------------------------------|---------------------------|----------|-------|
| Protein (E %)                     | <i>Verrucomicrobiota</i>  | -0,456*  | 0,017 |
| Yağ (E %)                         | <i>Deinococcota</i>       | -0,464*  | 0,015 |
| Doymuş yağ asitleri (E %)         | <i>Proteobacteria</i>     | -0,396*  | 0,041 |
| Tekli doymamış yağ asitleri (E %) | <i>Deinococcota</i>       | -0,388*  | 0,045 |
| Çoklu doymamış yağ asitleri (E %) | <i>Desulfobacterota</i>   | -0,492** | 0,009 |
|                                   | <i>Planctomycetota</i>    | 0,445*   | 0,020 |
|                                   | <i>Proteobacteria</i>     | 0,388*   | 0,046 |
| Kolesterol (mg)                   | <i>Fusobacteriota</i>     | 0,403*   | 0,037 |
| Karbonhidrat (g)                  | <i>Planctomycetota</i>    | 0,388*   | 0,045 |
| Karbonhidrat (E %)                | <i>Deinococcota</i>       | 0,475*   | 0,012 |
| Posa (g)                          | <i>Myxococcota</i>        | 0,430*   | 0,025 |
|                                   | <i>Planctomycetota</i>    | 0,463*   | 0,015 |
|                                   | <i>Armatimonadota</i>     | 0,400*   | 0,038 |
| Çözünür Posa (g)                  | <i>Chloroflexi</i>        | 0,384*   | 0,048 |
|                                   | <i>Myxococcota</i>        | 0,447*   | 0,019 |
|                                   | <i>Planctomycetota</i>    | 0,438*   | 0,022 |
| Çözünmez Posa (g)                 | <i>Myxococcota</i>        | 0,435*   | 0,023 |
|                                   | <i>Planctomycetota</i>    | 0,463*   | 0,015 |
|                                   | <i>Desulfobacterota</i>   | 0,385*   | 0,047 |
| A vitamini (µg)                   | <i>Entothaeonellaeota</i> | 0,399*   | 0,039 |
|                                   | <i>Methylobacteriota</i>  | 0,453*   | 0,018 |
|                                   | <i>NCIJ</i>               | 0,400*   | 0,038 |
| E vitamini (mg)                   | <i>Chloroflexi</i>        | 0,409*   | 0,034 |
|                                   | <i>Firmicutes</i>         | -0,520** | 0,005 |
|                                   | <i>Myxococcota</i>        | 0,493**  | 0,009 |
|                                   | <i>Patescibacteria</i>    | 0,383*   | 0,048 |
|                                   | <i>Planctomycetota</i>    | 0,517**  | 0,006 |
| K vitamini (mg)                   | <i>Proteobacteria</i>     | 0,438*   | 0,022 |
|                                   | <i>Actinobacteriota</i>   | 0,422*   | 0,028 |
|                                   | <i>Armatimonadota</i>     | 0,418*   | 0,030 |
| Tiamin (mg)                       | <i>Chloroflexi</i>        | 0,392*   | 0,043 |
|                                   | <i>Planctomycetota</i>    | 0,387*   | 0,046 |
|                                   | <i>Bacteroidota</i>       | 0,487*   | 0,010 |
| Riboflavin (mg)                   | <i>Fusobacteriota</i>     | 0,388*   | 0,046 |
|                                   | <i>Patescibacteria</i>    | 0,404*   | 0,036 |
| B <sub>12</sub> vitamini (mg)     | <i>Fusobacteriota</i>     | 0,425*   | 0,027 |

Çizelge 4.23. (devam) Anne sütü mikrobiyota kompozisyonu (filum düzeyinde) ile bazı besin öğelerinin ilişkisi

| Besin Öğeleri   | Bakteri Filumu          | r       | p     |
|-----------------|-------------------------|---------|-------|
| Folat (µg)      | <i>Actinobacteriota</i> | 0,462*  | 0,015 |
|                 | <i>Chloroflexi</i>      | 0,458*  | 0,016 |
|                 | <i>Planctomycetota</i>  | 0,514** | 0,006 |
| C vitamini (mg) | <i>Actinobacteriota</i> | 0,474*  | 0,012 |
|                 | <i>Armatimonadota</i>   | 0,383*  | 0,049 |
|                 | <i>Patescibacteria</i>  | 0,535** | 0,004 |
| Kalsiyum (mg)   | <i>Bdellovibrionota</i> | 0,467*  | 0,014 |
|                 | <i>Bacteroidota</i>     | 0,468*  | 0,014 |
| Magnezyum (mg)  | <i>Chloroflexi</i>      | 0,393*  | 0,043 |
|                 | <i>Myxococcota</i>      | 0,427*  | 0,026 |
|                 | <i>Planctomycetota</i>  | 0,466*  | 0,014 |
| Potasyum (mg)   | <i>Planctomycetota</i>  | 0,411*  | 0,033 |
|                 | <i>Actinobacteriota</i> | 0,383*  | 0,048 |
| Demir (mg)      | <i>Bacteroidota</i>     | 0,391*  | 0,044 |
|                 | <i>Chloroflexi</i>      | 0,413*  | 0,032 |
|                 | <i>Planctomycetota</i>  | 0,415*  | 0,031 |
| Çinko (mg)      | <i>Fusobacteriota</i>   | 0,419*  | 0,030 |

Anlamli olmayan değişkenler çizelgede gösterilmemiştir. Spearman korelasyon \*p<0,05 \*\*p<0,001

Çizelge 4.24'te anne sütü mikrobiyotası (sınıf düzeyinde) ile laktasyon dönemindeki annelerin enerji ve besin öğelerinin ilişkisi yer almaktadır. Annenin enerji alımı ile *Kryptonia* ve *Latescibacteria* sınıfı arasında, günlük protein tüketimi ile *Latescibacteria* sınıfı arasında orta derecede pozitif yönlü ilişki bulunmaktadır. Enerjinin yağdan gelen oranı ve tekli doymamış yağ asitlerinin oranı ile *Dadabacteriia* arasında orta derecede negatif yönlü, doymuş yağ asitleri oranı ile *BD711* arasında orta derecede pozitif ve *Desulfuromonadia* arasında orta derecede negatif yönlü ilişki belirlenmiştir. Diyet ile alınan çoklu doymamış yağ asitleri ile *Aminicenantia*, *Desulfuromonadia*, *Leptospirae* ve *Lineage Ila* arasında orta derecede pozitif yönlü ve *Desulfitobacteriia*, *Kryptonia* ve *Latescibacterota* arasında orta derecede negatif yönlü ilişki bulunmaktadır. Kolesterol alımı ile *Desulfovibrionia* ve *Kryptonia* orta derecede pozitif yönlü ilişkilidir. Diyet ile alınan günlük karbonhidrat tüketimi ile *Lineage Ila* arasında, enerjinin karbonhidrattan gelen oranı ile *Actinobacteria* ve *Dadabacteriia* arasında orta derecede pozitif yönlü ilişki saptanmıştır. Posa tüketimi ile *Calditrichia* orta derecede negatif yönlü, *Lineage Ila* ve *Lineage I Ib* orta derecede pozitif yönlü ilişkilidir. Çözünür posa *Anaerolineae*, *Lineage Ila* ve *Lineage I Ib* sınıfı ile orta derecede pozitif, *Calditrichia* ile orta derecede negatif; çözünmez posa *Acidobacteriae*, *Lineage Ila* ve *Lineage I Ib* sınıfı ile orta derecede pozitif, *Calditrichia* sınıfı ile orta derecede negatif ilişkilidir.

Diyet ile alınan A vitamini *Desulfobacteria*, *Entothionella*, *Ignavibacteria*, *Kiritimatiellae* ve *Latescibacterota* sınıfları ile orta derecede pozitif, E vitamini *Abditibacteria*, *Fusobacteriia* ve *Linega Ila* sınıfları ile yüksek derecede pozitif, *Acidimicrobiia*, *Desulphuromonadia*, *Kapabacteria*, *Linega Iib* ve *MVP-15* ile orta derecede pozitif ve *BD7-11* ile orta derecede negatif ilişki bulunmaktadır. K vitamini ile *Acidobacteriae*, *Anaerolineae* ve *Latescibacteria* orta derecede pozitif ilişkilidir. Diyet ile alınan tiamin *Latescibacteria* ve *Linega Ila* sınıfları ile orta derecede pozitif, riboflavin *Kryptonion* ile yüksek derecede pozitif, *Abditibacteria*, *Babeliae*, *Desulfovibrionia*, *Latescibacteria* ve *MVP-15* sınıfı ile orta derecede pozitif ilişkilidir. Niasin alımı ile *Latescibacteria* orta derecede pozitif ilişkilidir. *Kryptonion* sınıfı ile pantotenik asit ve biotin arasında yüksek derecede pozitif, B<sub>6</sub> vitamini arasında orta derecede pozitif ilişki bulunmaktadır. *Latescibacteria* sınıfındaki suşlar ile pantotenik asit, B<sub>6</sub> vitamini ve biotin orta derecede pozitif ilişkilidir. Diyet ile alınan B<sub>12</sub> vitamini *Desulfovibrionia*, *Kryptonion* ve *Latescibacteria* sınıfı ile orta derecede pozitif; folat *Linega Ila* ile yüksek derecede pozitif, *Abditibacteria*, *Acidobacteriae*, *Clostridia*, *Kryptonion* ve *Latescibacteria* sınıfı ile orta derecede pozitif ilişkilidir. C vitamini *Abditibacteria* ve *MVP-15* ile yüksek derecede pozitif ilişkili, *Acidobacteriae*, *Anaerolineae*, *Entothionella*, *Fusobacteriia*, *Latescibacteria*, *MB-A2-108* ve *Parcubacteria* ile orta derecede pozitif ilişkilidir.

Diyet ile alınan kalsiyum, anne sütü mikrobiyotasında bulunan *Bacteroidia* ve *Entothionella* ile orta derecede pozitif, magnezyum *Abditibacteria*, *Babeliae*, *Ignavibacteria*, *Linega Ila*, *Linega Iib* ve *Rhodothermia* ile orta derecede pozitif ilişkilidir. Fosfor alımı ile *Kryptonion* ve *Latescibacteria* arasında orta derecede pozitif yönlü, potasyum alımı ile *Abditibacteria*, *Entothionella*, *Ignavibacteria*, *Latescibacteria* ve *Linega Ila* arasında orta derecede pozitif yönlü ilişki bulunmaktadır. Diyet ile alınan demir, anne sütü mikrobiyotasında bulunan *Babeliae*, *Clostridia*, *Kryptonion*, *Latescibacteria* ve *Linega Ila* ile orta derecede pozitif, çinko *Desulfovibrionia* ve *Latescibacteria* ile orta derecede pozitif ilişkilidir.

Çizelge 4.24. Anne sütü mikrobiyota kompozisyonu (sınıf düzeyinde) ile bazı besin öğelerinin ilişkisi

| Besin Öğeleri                     | Bakteri Sınıfı            | r       | p     |
|-----------------------------------|---------------------------|---------|-------|
| Enerji (kkal/gün)                 | <i>Kryptonita</i>         | 0,424*  | 0,027 |
|                                   | <i>Latescibacteria</i>    | 0,402*  | 0,038 |
| Protein (g/gün)                   | <i>Latescibacteria</i>    | 0,418*  | 0,030 |
| Yağ (E %)                         | <i>Dadabacteriia</i>      | -0,464* | 0,015 |
| Doymuş yağ asitleri (E %)         | <i>BD711</i>              | 0,413*  | 0,032 |
|                                   | <i>Desulfuromonadia</i>   | -0,437* | 0,023 |
| Tekli doymamış yağ asitleri (E %) | <i>Dadabacteriia</i>      | -0,388* | 0,045 |
| Çoklu doymamış yağ asitleri (E %) | <i>Aminicenantia</i>      | 0,417*  | 0,031 |
|                                   | <i>Desulfotobacteriia</i> | -0,429* | 0,026 |
|                                   | <i>Desulfuromonadia</i>   | 0,427*  | 0,026 |
|                                   | <i>Kryptonita</i>         | -0,452* | 0,018 |
|                                   | <i>Latescibacterota</i>   | -0,403* | 0,037 |
|                                   | <i>Leptospirae</i>        | 0,428*  | 0,026 |
|                                   | <i>Lineage_IIa</i>        | 0,448*  | 0,019 |
| Kolesterol (mg)                   | <i>Desulfovibrionia</i>   | 0,403*  | 0,037 |
|                                   | <i>Kryptonita</i>         | 0,467*  | 0,014 |
| Karbonhidrat (g)                  | <i>Lineage_IIa</i>        | 0,395*  | 0,041 |
| Karbonhidrat (E %)                | <i>Actinobacteria</i>     | 0,448*  | 0,019 |
|                                   | <i>Dadabacteriia</i>      | 0,475*  | 0,012 |
| Posa (g)                          | <i>Calditrichia</i>       | -0,419* | 0,029 |
|                                   | <i>Lineage_IIa</i>        | 0,467*  | 0,014 |
|                                   | <i>Lineage_IIb</i>        | 0,396*  | 0,041 |
| Çözünür Posa (g)                  | <i>Anaerolineae</i>       | 0,400*  | 0,038 |
|                                   | <i>Calditrichia</i>       | -0,449* | 0,019 |
|                                   | <i>Lineage_IIa</i>        | 0,440*  | 0,022 |
|                                   | <i>Lineage_IIb</i>        | 0,480*  | 0,011 |
| Çözünmez Posa (g)                 | <i>Acidobacteriae</i>     | 0,383*  | 0,049 |
|                                   | <i>Calditrichia</i>       | -0,449* | 0,019 |
|                                   | <i>Lineage_IIa</i>        | 0,467*  | 0,014 |
|                                   | <i>Lineage_IIb</i>        | 0,386*  | 0,047 |
|                                   | <i>Rhodothermia</i>       | 0,382*  | 0,049 |
| A vitamini (µg)                   | <i>Desulfobacteria</i>    | 0,327*  | 0,039 |
|                                   | <i>Entothionella</i>      | 0,448*  | 0,019 |
|                                   | <i>Ignavibacteria</i>     | 0,384*  | 0,048 |
|                                   | <i>Kiritimatiellae</i>    | 0,400*  | 0,038 |
|                                   | <i>Latescibacterota</i>   | 0,471*  | 0,013 |

Çizelge 4.24. (devam) Anne sütü mikrobiyota kompozisyonu (sınıf düzeyinde) ile bazı besin öğelerinin ilişkisi

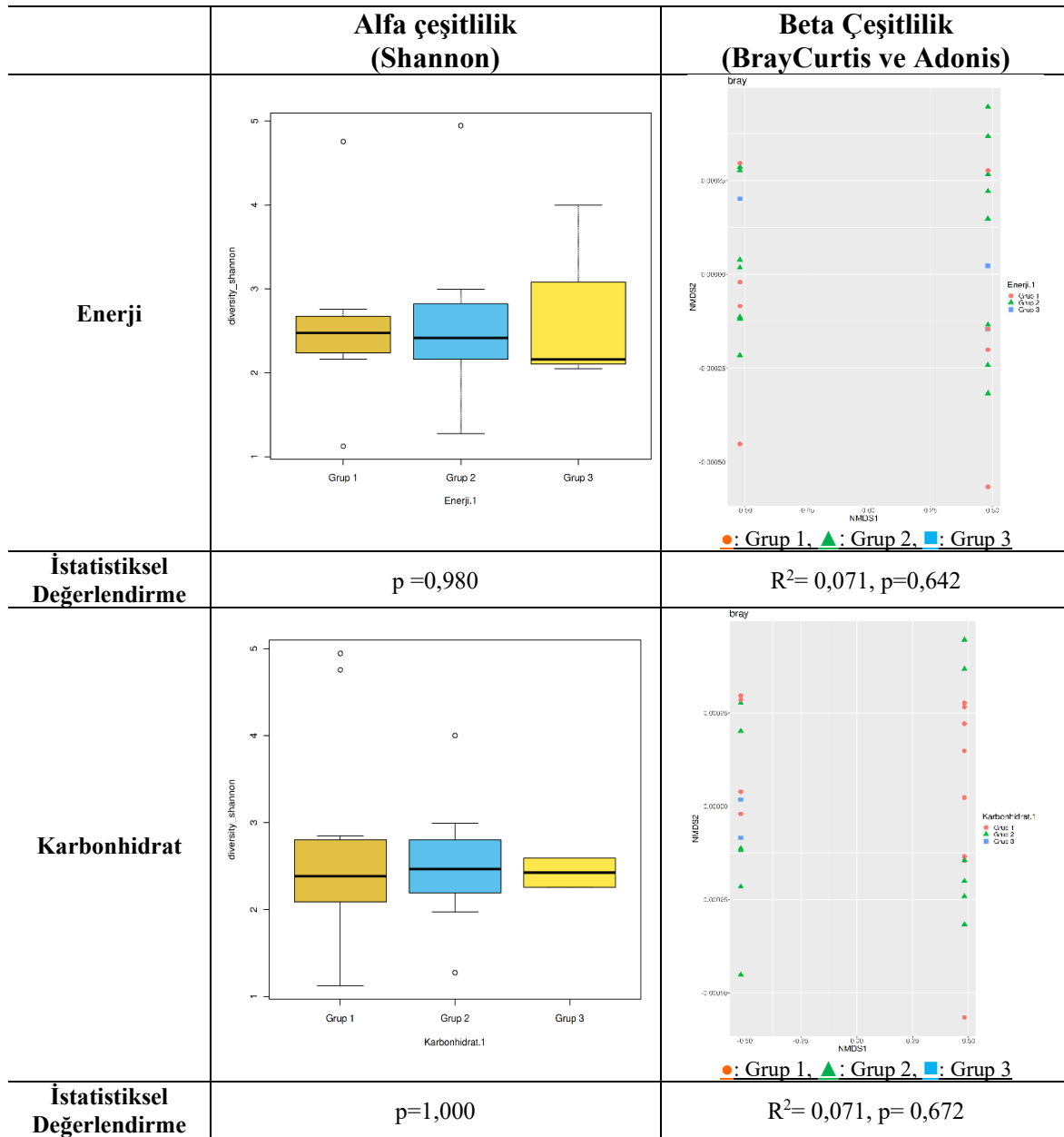
| Besin Öğeleri                 | Bakteri Sınıfı          | r       | p     |
|-------------------------------|-------------------------|---------|-------|
| E vitamini (mg)               | <i>Abditibacteria</i>   | 0,534** | 0,004 |
|                               | <i>Acidimicrobiia</i>   | 0,386*  | 0,047 |
|                               | <i>BD7-11</i>           | -0,462* | 0,015 |
|                               | <i>Desulfuromonadia</i> | 0,491** | 0,009 |
|                               | <i>Fusobacteriia</i>    | 0,512** | 0,006 |
|                               | <i>Kapabacteria</i>     | 0,472*  | 0,013 |
|                               | <i>Linea IIa</i>        | 0,507** | 0,007 |
|                               | <i>Linea IIb</i>        | 0,420*  | 0,029 |
|                               | <i>MVP-15</i>           | 0,383*  | 0,048 |
| K vitamini (mg)               | <i>Acidobacteriae</i>   | 0,419*  | 0,029 |
|                               | <i>Anaerolineae</i>     | 0,418*  | 0,030 |
|                               | <i>Latescibacteria</i>  | 0,453*  | 0,018 |
| Tiamin (mg)                   | <i>Latescibacteria</i>  | 0,384*  | 0,048 |
|                               | <i>Linea IIa</i>        | 0,391*  | 0,044 |
| Riboflavin (mg)               | <i>Abditibacteria</i>   | 0,387*  | 0,046 |
|                               | <i>Babeliae</i>         | 0,487*  | 0,010 |
|                               | <i>Desulfovibrionia</i> | 0,388*  | 0,046 |
|                               | <i>Kryptonia</i>        | 0,537** | 0,004 |
|                               | <i>Latescibacteria</i>  | 0,420*  | 0,029 |
|                               | <i>MVP-15</i>           | 0,404*  | 0,036 |
| Niasin (mg)                   | <i>Latescibacteria</i>  | 0,382*  | 0,049 |
| Pantotenik asit (mg)          | <i>Kryptonia</i>        | 0,590** | 0,001 |
|                               | <i>Latescibacteria</i>  | 0,437*  | 0,023 |
| B <sub>6</sub> vitamini (mg)  | <i>Kryptonia</i>        | 0,400*  | 0,039 |
|                               | <i>Latescibacteria</i>  | 0,401*  | 0,038 |
| Biotin (µg)                   | <i>Kryptonia</i>        | 0,489** | 0,010 |
|                               | <i>Latescibacteria</i>  | 0,402*  | 0,038 |
|                               | <i>Desulfovibrionia</i> | 0,425*  | 0,027 |
| B <sub>12</sub> vitamini (mg) | <i>Kryptonia</i>        | 0,394*  | 0,042 |
|                               | <i>Latescibacteria</i>  | 0,382*  | 0,049 |
|                               | <i>Abditibacteria</i>   | 0,459*  | 0,016 |
| Folat (µg)                    | <i>Acidobacteriae</i>   | 0,449*  | 0,019 |
|                               | <i>Clostridia</i>       | 0,426*  | 0,027 |
|                               | <i>Kryptonia</i>        | 0,403*  | 0,037 |
|                               | <i>Latescibacteria</i>  | 0,437*  | 0,023 |
|                               | <i>Linea IIa</i>        | 0,516** | 0,006 |
|                               | <i>Abditibacteria</i>   | 0,514** | 0,006 |
| C vitamini (mg)               | <i>Acidobacteriae</i>   | 0,441*  | 0,021 |
|                               | <i>Anaerolineae</i>     | 0,383*  | 0,049 |
|                               | <i>Entothionella</i>    | 0,398*  | 0,040 |
|                               | <i>Fusobacteriia</i>    | 0,418*  | 0,030 |
|                               | <i>Latescibacteria</i>  | 0,453*  | 0,018 |
|                               | <i>MB-A2-108</i>        | 0,451*  | 0,018 |
|                               | <i>MVP-15</i>           | 0,535** | 0,004 |
|                               | <i>Parcubacteria</i>    | 0,432*  | 0,025 |

Çizelge 4.24. (devam) Anne sütü mikrobiyota kompozisyonu (sınıf düzeyinde) ile bazı besin öğelerinin ilişkisi

| Besin Öğeleri  | Bakteri Sınıfı          | r      | p     |
|----------------|-------------------------|--------|-------|
| Kalsiyum (mg)  | <i>Bacteroidia</i>      | 0,397* | 0,040 |
|                | <i>Entothionella</i>    | 0,477* | 0,012 |
| Magnezyum (mg) | <i>Abditibacteria</i>   | 0,429* | 0,026 |
|                | <i>Babeliae</i>         | 0,468* | 0,014 |
|                | <i>Ignavibacteria</i>   | 0,384* | 0,048 |
|                | <i>Linea IIa</i>        | 0,469* | 0,014 |
|                | <i>Linea IIb</i>        | 0,386* | 0,047 |
|                | <i>Rhodothermia</i>     | 0,416* | 0,031 |
|                | <i>Kryptonita</i>       | 0,421* | 0,029 |
| Fosfor (mg)    | <i>Latescibacteria</i>  | 0,383* | 0,049 |
|                | <i>Abditibacteria</i>   | 0,406* | 0,036 |
| Potasyum (mg)  | <i>Entothionella</i>    | 0,401* | 0,038 |
|                | <i>Ignavibacteria</i>   | 0,384* | 0,048 |
|                | <i>Latescibacteria</i>  | 0,419* | 0,029 |
|                | <i>Linea IIa</i>        | 0,410* | 0,034 |
|                | <i>Babeliae</i>         | 0,391* | 0,044 |
|                | <i>Clostridia</i>       | 0,430* | 0,025 |
| Demir (mg)     | <i>Kryptonita</i>       | 0,396* | 0,041 |
|                | <i>Latescibacteria</i>  | 0,382* | 0,049 |
|                | <i>Linea IIa</i>        | 0,414* | 0,032 |
|                | <i>Desulfovibrionia</i> | 0,419* | 0,030 |
| Çinko (mg)     | <i>Latescibacteria</i>  | 0,417* | 0,031 |

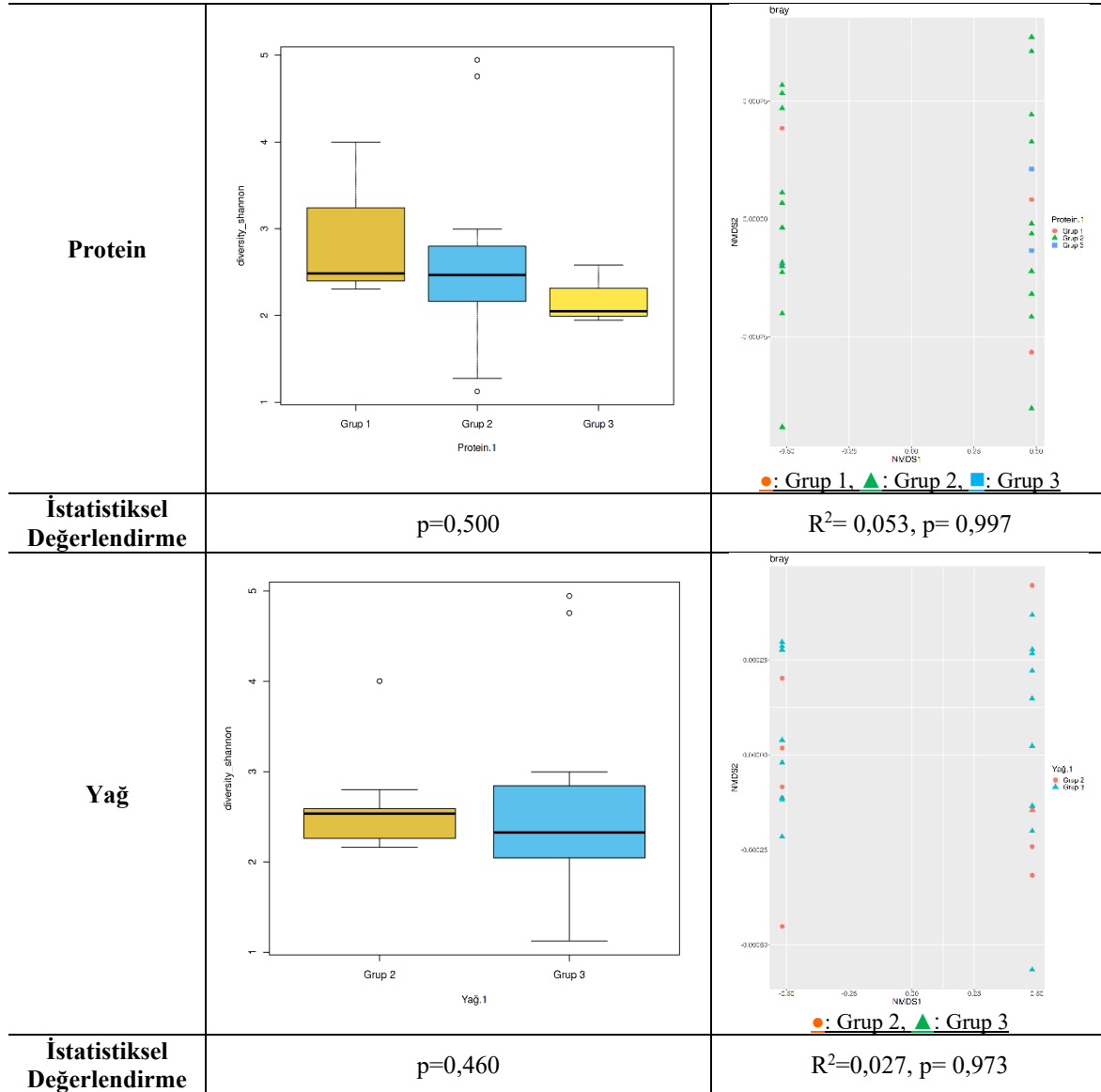
Anlamli olmayan değişkenler çizelgede gösterilmemiştir. Spearman korelasyon \*p<0,05 \*\*p<0,001

Laktasyon dönemindeki annelerin enerji ve makro besin öğelerinin yeterliliklerinin anne sütü mikrobiyotası ile ilişkisi Şekil 4.8’de gösterilmiştir. Enerji ve protein tüketimi için Grup 1’den Grup 3’e doğru, yağ tüketimi için Grup 2’den Grup 3’e doğru gittikçe alfa çeşitliliğin azaldığı, karbonhidrat tüketimi için ise her üç grupta benzer olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte enerji, karbonhidrat, protein ve yağ tüketimi yeterliliklerine göre gruplandırıldığında alfa çeşitliliklerinin istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermediği belirlenmiştir (p>0,05). Enerji, karbonhidrat, protein ve yağ tüketim yeterliliklerine göre gruplandırıldığında, anne sütü mikrobiyotasının beta çeşitliliğinin gruplar arasında benzer bir dağılım gösterdiği gösterilmiştir (p>0,05).



Grup 1: Yetersiz tüketim; Grup 2: Yeterli tüketim; Grup 3: Fazla tüketim

Şekil 4.8. Laktasyon dönemindeki annelerin enerji ve makro besin öğelerinin yeterliliklerinin anne sütü mikrobiyotası ile ilişkisi

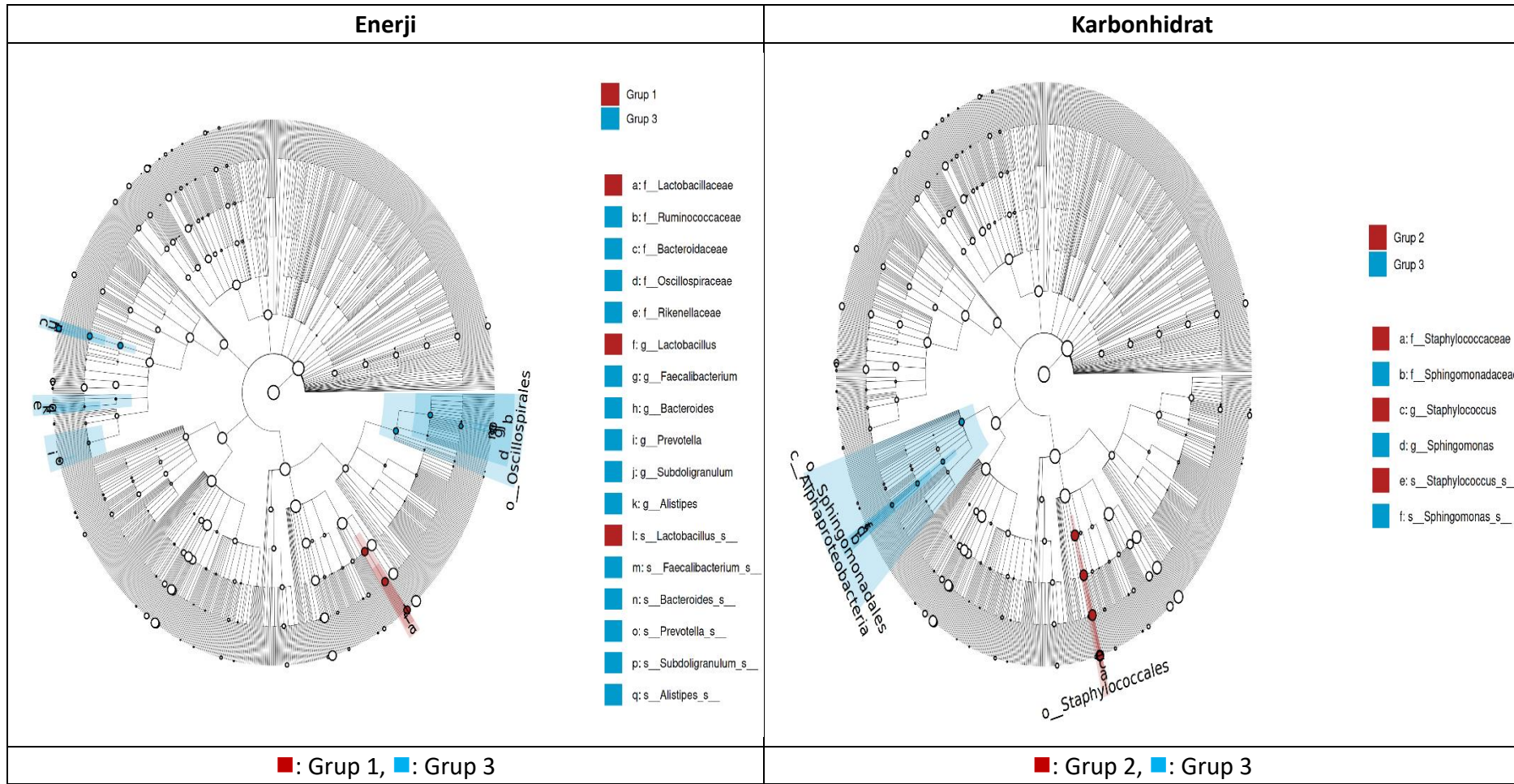


Grup 1: Yetersiz tüketim; Grup 2: Yeterli tüketim; Grup 3: Fazla tüketim

Şekil 4.8. (devam) Laktasyon dönemindeki annelerin enerji ve makro besin öğelerinin yeterliliklerinin anne sütü mikrobiyotası ile ilişkisi

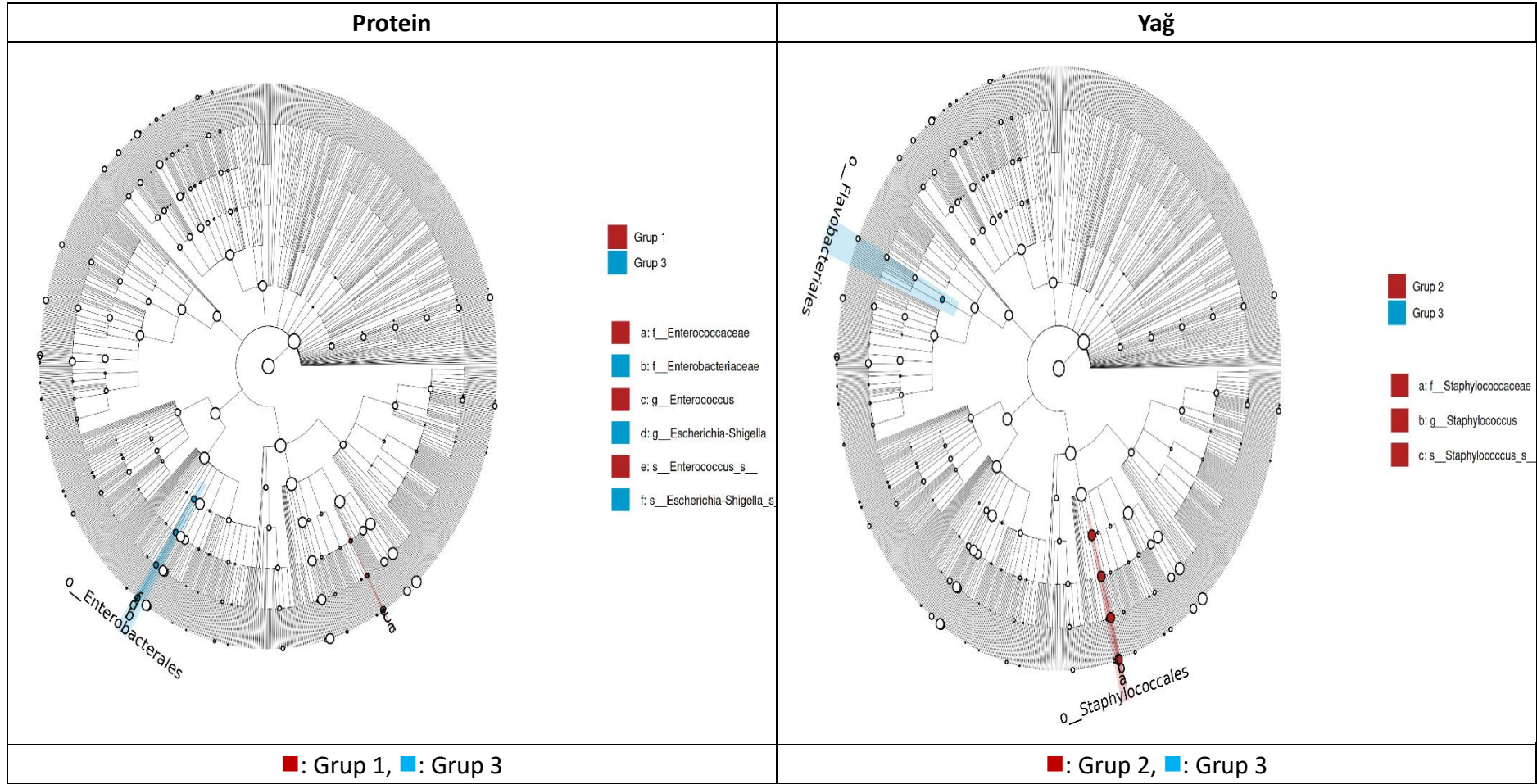
Laktasyon dönemindeki annelerin enerji ve makro besin öğelerinin yeterliliklerinin anne sütü mikrobiyotasına etki eden bakteri gruplarının LDA skorlarına göre belirlenen LEfSe grafikleri Şekil 4.9’da gösterilmiştir. Değerlendirmelerde “yetersiz”, “yeterli” ve “fazla” tüketim olmak üzere üç ayrı grup olsa da, LDA değeri 4’ten küçük olan gruplar (farklılık oluşturmadığı için), LEfSe grafiklerinde gri alanda yer alan türler içerisinde bulunmaktadır. Enerji alımı yeterliliğine göre gruplandırıldığında Grup 1’de yer alan örneklerde *Firmicutes* filumunda yer alan *Bacilli* sınıfında *Lactobacillaceae* ailesine ait bakteriler ile, Grup 3’te yer alan örneklerde *Firmicutes* filumunda yer alan *Clostridia* sınıfı ve *Bacteroidota* filumunda yer alan *Bacteroidia* sınıfında *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae* ve *Rikenellaceae* ailelerinde

yer alan bakteriler ile anlamlı ilişki olduğu belirlenmiştir ( $p<0,05$ ). Karbonhidrat alımı yeterliliğine göre gruplandırıldığında Grup 2’de yer alan örneklerde *Firmicutes* filumunda yer alan *Bacilli* sınıfında *Staphylococcales* takımına ait bakteriler ile, Grup 3’te yer alan örneklerde *Proteobacteria* filumunda yer alan *Alphaproteobacteria* sınıfında yer alan bakteriler (*Sphingomonadales* ve *Sphingomonas* türlerini de içeren) ile anlamlı düzeyde ilişkilidir ( $p<0,05$ ). Protein alımı yeterliliğine göre gruplandırıldığında Grup 1’de yer alan örneklerde *Firmicutes* filumunda yer alan *Bacilli* sınıfında *Enterococcaceae* ailesine ait bakteriler (özellikle *Enterococcus* spp.) ile, Grup 3’te yer alan örneklerde *Proteobacteria* filumunda yer alan *Gammaproteobacteria* sınıfında *Enterobacteriaceae* ailelerinde yer alan bakteriler (özellikle *Escherichia-Shigella*) ile anlamlı ilişki olduğu belirlenmiştir ( $p<0,05$ ). Yağ alımı yeterliliğine göre gruplandırıldığında Grup 2’de yer alan örneklerde *Firmicutes* filumunda yer alan *Bacilli* sınıfında *Staphylococcaceae* ailesine ait bakteriler ile, Grup 3’te yer alan örneklerde *Bacteroidota* filumunda yer alan *Bacteroidia* sınıfında *Flavobacteriales* takımında yer alan bakteriler ile anlamlı düzeyde ilişkilidir ( $p<0,05$ ).



Grup 1: Yetersiz tüketim; Grup 2: Yeterli tüketim; Grup 3: Fazla tüketim

Şekil 4.9. Laktasyon dönemindeki annelerin enerji ve makro besin ögesi yeterliliklerinin anne sütü mikrobiyotasına etki eden bakteri gruplarının LEfSe grafikleri



Grup 1: Yetersiz tüketim; Grup 2: Yeterli tüketim; Grup 3: Fazla tüketim

Şekil 4.9. (devam) Laktasyon dönemindeki annelerin enerji ve makro besin ögesi yeterliliklerinin anne sütü mikrobiyotasına etki eden bakteri gruplarının LefSe grafikleri

#### 4.14. Bebeğin Bağırsak Mikrobiyota Kompozisyonu ile Laktasyon Dönemindeki Anne Beslenmesinin İlişkisi

Bebeğin bağırsak mikrobiyotası kompozisyonuna filum düzeyinde laktasyon dönemindeki beslenmenin etkisi Çizelge 4.25'te yer almaktadır. Enerji alımı ile *Gemmatimonadota* filumu arasında orta derecede negatif yönlü, enerjinin proteinden gelen yüzdesi ile *Cyanobacteria* ve *Desulfobacterota* filumları arasında orta derecede pozitif yönlü bir ilişki mevcuttur. *Desulfobacterota* filumu ile doymuş yağ asitleri oranı orta derecede pozitif, tekli doymamış yağ asitleri ile orta derecede negatif ilişkilidir. Çoklu doymamış yağ asitleri oranı *Campilobacterota* filumu ile orta derecede negatif yönlü ilişkilidir. Karbonhidrat alımı ile *Acidobacteriota* filumu arasında orta derecede negatif yönlü, çözünür posa ile *Acidobacteriota* ve *Bacteroidota* filumu arasında orta derecede negatif yönlü, çözünmez posa ile *Proteobacteria* arasında orta derecede pozitif yönlü bir ilişki bulunmaktadır. *Gemmatimonadota* filumu niasin, magnezyum, fosfor, demir ve çinko ile orta derecede negatif yönlü ilişkilidir. Diyet ile alınan B<sub>12</sub> vitamini ile *Desulfobacterota* filumu, potasyum ile *Patescibacteria* filumu orta derecede pozitif yönlü ilişkilidir.

Çizelge 4.25. Bebek bağırsak mikrobiyota kompozisyonu (filum düzeyinde) ile laktasyon dönemindeki beslenmenin ilişkisi

| Besin Öğeleri                     | Bakteri Filumu          | r        | p     |
|-----------------------------------|-------------------------|----------|-------|
| Enerji (kkal/gün)                 | <i>Gemmatimonadota</i>  | -0,365*  | 0,031 |
| Protein (%)                       | <i>Cyanobacteria</i>    | 0,336*   | 0,049 |
|                                   | <i>Desulfobacterota</i> | 0,366*   | 0,031 |
| Doymuş yağ asitleri (E %)         | <i>Desulfobacterota</i> | 0,340*   | 0,046 |
| Tekli doymamış yağ asitleri (E %) | <i>Desulfobacterota</i> | -0,354*  | 0,037 |
| Çoklu doymamış yağ asitleri (E %) | <i>Campilobacterota</i> | -0,337*  | 0,048 |
| Karbonhidrat (g)                  | <i>Acidobacteriota</i>  | -0,466** | 0,005 |
| Çözünür posa (g)                  | <i>Acidobacteriota</i>  | -0,388*  | 0,021 |
|                                   | <i>Bacteroidota</i>     | -0,426*  | 0,011 |
| Çözünmez posa (g)                 | <i>Proteobacteria</i>   | 0,383*   | 0,023 |
| Niasin (mg)                       | <i>Gemmatimonadota</i>  | -0,341*  | 0,045 |
| B <sub>12</sub> vitamini (mg)     | <i>Desulfobacterota</i> | 0,440**  | 0,008 |
| Magnezyum (mg)                    | <i>Gemmatimonadota</i>  | -0,338*  | 0,047 |
| Fosfor (mg)                       | <i>Gemmatimonadota</i>  | -0,348*  | 0,041 |
| Potasyum (mg)                     | <i>Patescibacteria</i>  | 0,346*   | 0,042 |
| Demir (mg)                        | <i>Gemmatimonadota</i>  | -0,391*  | 0,020 |
| Çinko (mg)                        | <i>Gemmatimonadota</i>  | -0,381*  | 0,024 |

Anlamli olmayan değişkenler çizelgede gösterilmemiştir. Spearman korelasyon \*p<0,05 \*\*p<0,001

Bebegın bağırsak mikrobiyotası kompozisyonuna sınıf düzeyinde laktasyon dönemindeki beslenmenin etkisi Çizelge 4.26’da gösterilmiştir. Annelerin enerji alımı ile bebek bağırsak mikrobiyotasında yer alan *Acidobacteriae* ve günlük protein alımı ile *Gemmatimonadetes* arasında orta derecede negatif yönlü ilişki bulunmaktadır. Günlük yağ tüketimi ile *Acidimicrobiia* ve *Gemmatimonadetes* sınıfları arasında orta düzeyde negatif yönlü ve enerjinin yağdan gelen oranı ile *Acidimicrobiia* sınıfı arasında orta derecede negatif yönlü, *Campylobacteria* sınıfı arasında orta derecede pozitif yönlü ilişki belirlenmiştir. Tekli doymamış yağ asitleri oranı ile *Desulfovibrionia* arasında orta derecede negatif ve *Holophagae* arasında orta derecede pozitif yönlü ilişki, kolesterol alımı ile *Gemmatimonadetes* arasında orta derece negatif ilişki saptanmıştır. *Desulfovibrionia* sınıfı ile kısa ve orta zincirli yağ asitleri arasında orta derecede pozitif yönlü ilişki belirlenmiştir. Uzun zincirli yağ asiti ile *Acidimicrobiia* ve *Gemmatimonadetes* sınıfları orta derecede negatif ilişkilidir. Günlük karbonhidrat alımı ile *Acidobacteriae*, *Campylobacteria* ve *Gemmatimonadetes* arasında orta derecede negatif ve enerjinin karbonhidratlardan gelen oranı ile *Acidimicrobiia* sınıfı arasında orta derecede pozitif ilişki saptanmıştır. Çözünür posa ile *Bacteriodia* ve *Gemmatimonadetes* sınıfı arasında orta derecede negatif yönlü, çözünmez posa ile *Gammaproteobacteri* sınıfı arasında orta derecede pozitif yönlü ilişki belirlenmiştir.

Diyet ile alınan A vitamini, bebek bağırsak mikrobiyotasında yer alan *Acidimicrobiia* ve *Gemmatimonadetes* sınıfları ile orta derecede negatif ilişkilidir. *Gemmatimonadetes* sınıfının E vitamini, tiamin, pantotenik asit, biotin, kalsiyum ve magnezyum ile orta derecede negatif ilişkili olduğu belirlenmiştir. Riboflavin ile *Acidimicrobiia*, *Coriobacteriia* ve *Gemmatimonadetes* orta derecede negatif, niasin ve B<sub>6</sub> vitamini ile *Acidobacteriae* ve *Gemmatimonadetes* orta derecede negatif ilişkilidir. Annenin diyetindeki fosfor ve çinko alım düzeyi ile bebek bağırsak mikrobiyotasında bulunan *Acidobacteriae* ve *Gemmatimonadetes* sınıfları arasında, demir ile *Alphaproteobacteria* ve *Gemmatimonadetes* sınıfları arasında orta derecede negatif ilişki bulunmaktadır.

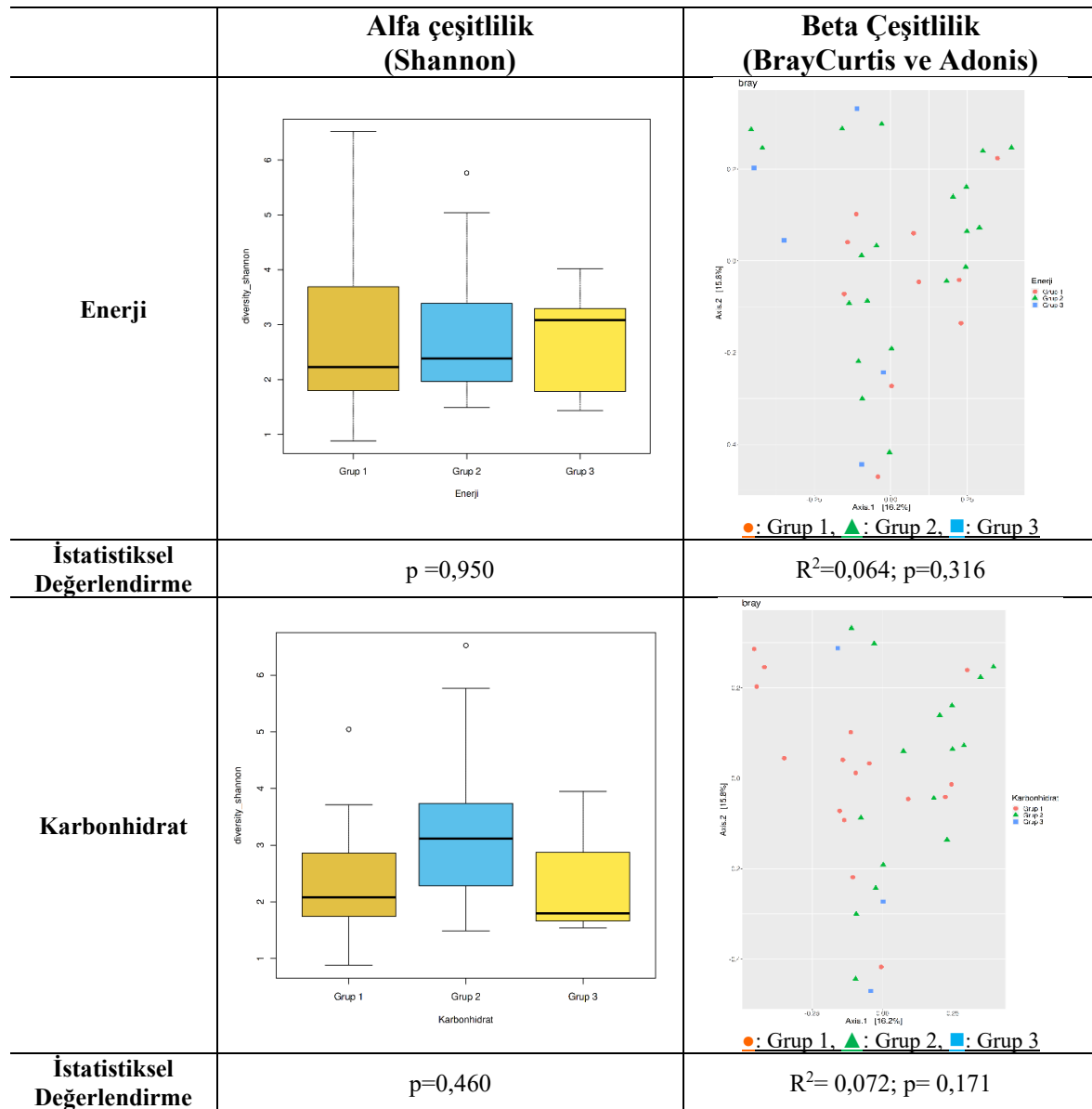
Çizelge 4.26. Bebek bağırsak mikrobiyota kompozisyonu (sınıf düzeyinde) ile laktasyon dönemindeki beslenmenin ilişkisi

| Besin Öğeleri                     | Bakteri Sınıf              | r        | p     |
|-----------------------------------|----------------------------|----------|-------|
| Enerji (kkal)                     | <i>Acidobacteriae</i>      | -0,342*  | 0,044 |
| Protein (g)                       | <i>Gemmatimonadetes</i>    | -0,400*  | 0,017 |
| Yağ (g)                           | <i>Acidimicrobiia</i>      | -0,366*  | 0,031 |
|                                   | <i>Gemmatimonadetes</i>    | -0,421*  | 0,012 |
| Yağ (E %)                         | <i>Acidimicrobiia</i>      | -0,403*  | 0,016 |
|                                   | <i>Campylobacteria</i>     | 0,355*   | 0,037 |
| Tekli doymamış yağ asitleri (E %) | <i>Desulfovibrionia</i>    | -0,405*  | 0,016 |
|                                   | <i>Holophagae</i>          | 0,379*   | 0,025 |
| Kolesterol (mg)                   | <i>Gemmatimonadetes</i>    | -0,369*  | 0,029 |
| Kısa zincirli yağ asitleri (g)    | <i>Desulfovibrionia</i>    | 0,357*   | 0,035 |
| Orta zincirli yağ asitleri (g)    | <i>Desulfovibrionia</i>    | 0,380*   | 0,024 |
| Uzun zincirli yağ asitleri (g)    | <i>Acidimicrobiia</i>      | -0,354*  | 0,037 |
|                                   | <i>Gemmatimonadetes</i>    | -0,358*  | 0,034 |
| Karbonhidrat (g)                  | <i>Acidobacteriae</i>      | -0,382*  | 0,023 |
|                                   | <i>Campylobacteria</i>     | -0,420*  | 0,012 |
|                                   | <i>Gemmatimonadetes</i>    | -0,428*  | 0,010 |
| Karbonhidrat (E %)                | <i>Acidimicrobiia</i>      | 0,391*   | 0,020 |
| Çözünür posa (g)                  | <i>Bacteriodia</i>         | -0,406*  | 0,016 |
|                                   | <i>Gemmatimonadetes</i>    | -0,366*  | 0,031 |
| Çözünmez posa (g)                 | <i>Gammaproteobacteri</i>  | 0,389*   | 0,021 |
| A vitamini (µg)                   | <i>Acidimicrobiia</i>      | -0,342*  | 0,044 |
|                                   | <i>Gemmatimonadetes</i>    | -0,346*  | 0,042 |
| E vitamini (mg)                   | <i>Gemmatimonadetes</i>    | -0,394*  | 0,019 |
| Tiamin (mg)                       | <i>Gemmatimonadetes</i>    | -0,417*  | 0,013 |
|                                   | <i>Acidimicrobiia</i>      | -0,342*  | 0,044 |
| Riboflavin(mg)                    | <i>Coriobacteriia</i>      | -0,369*  | 0,029 |
|                                   | <i>Gemmatimonadetes</i>    | -0,430** | 0,010 |
|                                   | <i>Acidobacteriae</i>      | -0,390*  | 0,020 |
| Niasin (mg)                       | <i>Gemmatimonadetes</i>    | -0,443** | 0,008 |
|                                   | <i>Gemmatimonadetes</i>    | -0,389*  | 0,021 |
| Pantotenik asit (mg)              | <i>Gemmatimonadetes</i>    | -0,389*  | 0,021 |
| B <sub>6</sub> vitamini (mg)      | <i>Acidobacteriae</i>      | -0,338*  | 0,047 |
|                                   | <i>Gemmatimonadetes</i>    | -0,424*  | 0,011 |
| Biotin (µg)                       | <i>Gemmatimonadetes</i>    | -0,338*  | 0,047 |
| Kalsiyum (mg)                     | <i>Gemmatimonadetes</i>    | -0,425*  | 0,011 |
| Magnezyum (mg)                    | <i>Gemmatimonadetes</i>    | -0,432** | 0,010 |
| Fosfor (mg)                       | <i>Acidimicrobiia</i>      | -0,342*  | 0,044 |
|                                   | <i>Gemmatimonadetes</i>    | -0,449*  | 0,007 |
| Demir (mg)                        | <i>Alphaproteobacteria</i> | -0,349*  | 0,040 |
|                                   | <i>Gemmatimonadetes</i>    | -0,488** | 0,003 |
| Çinko (mg)                        | <i>Acidimicrobiia</i>      | -0,354*  | 0,037 |
|                                   | <i>Gemmatimonadetes</i>    | -0,479** | 0,004 |

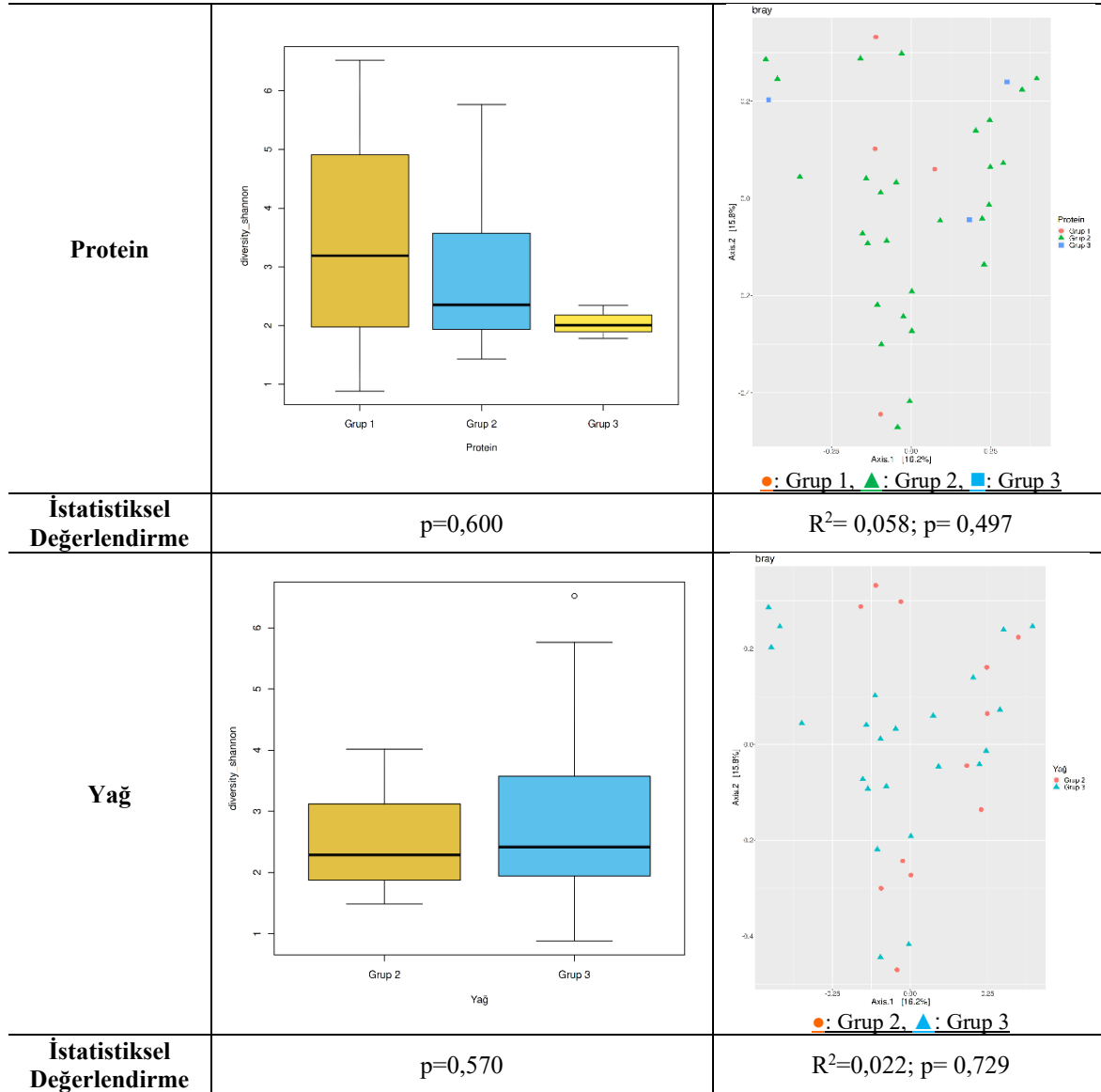
Anlamli olmayan değişkenler çizelgede gösterilmemiştir. Spearman korelasyon \*p<0,05 \*\*p<0,001

Laktasyon dönemindeki annelerin enerji ve makro besin öğelerinin yeterliliklerinin bebeğin mikrobiyotası ile ilişkisi Şekil 4.10'de gösterilmiştir. Enerji tüketimi için Grup 3'te,

karbonhidrat tüketimi için Grup 2’de alfa çeşitliliğin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte protein tüketimi için Grup 1’den Grup 3’e doğru gittikçe alfa çeşitliliğin azaldığı, yağ tüketimi için Grup 2’den Grup 3’e doğru gittikçe alfa çeşitliliğin arttığı belirlenmiştir. Ancak farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı değildir ( $p>0,05$ ). Beta çeşitliliğin enerji ve makro besin öğelerinin dağılımında önemli bir ayrım oluşturmadığı belirlenmiştir. Annelerin enerji, karbonhidrat, protein ve yağ tüketiminin yeterliliğinin bebeğin mikrobiyotasının alfa ve beta çeşitliliği üzerine bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir.



Şekil 4.10. Laktasyon dönemindeki annelerin enerji ve makro besin öğelerinin yeterliliklerinin bebeğin mikrobiyotası ile ilişkisi

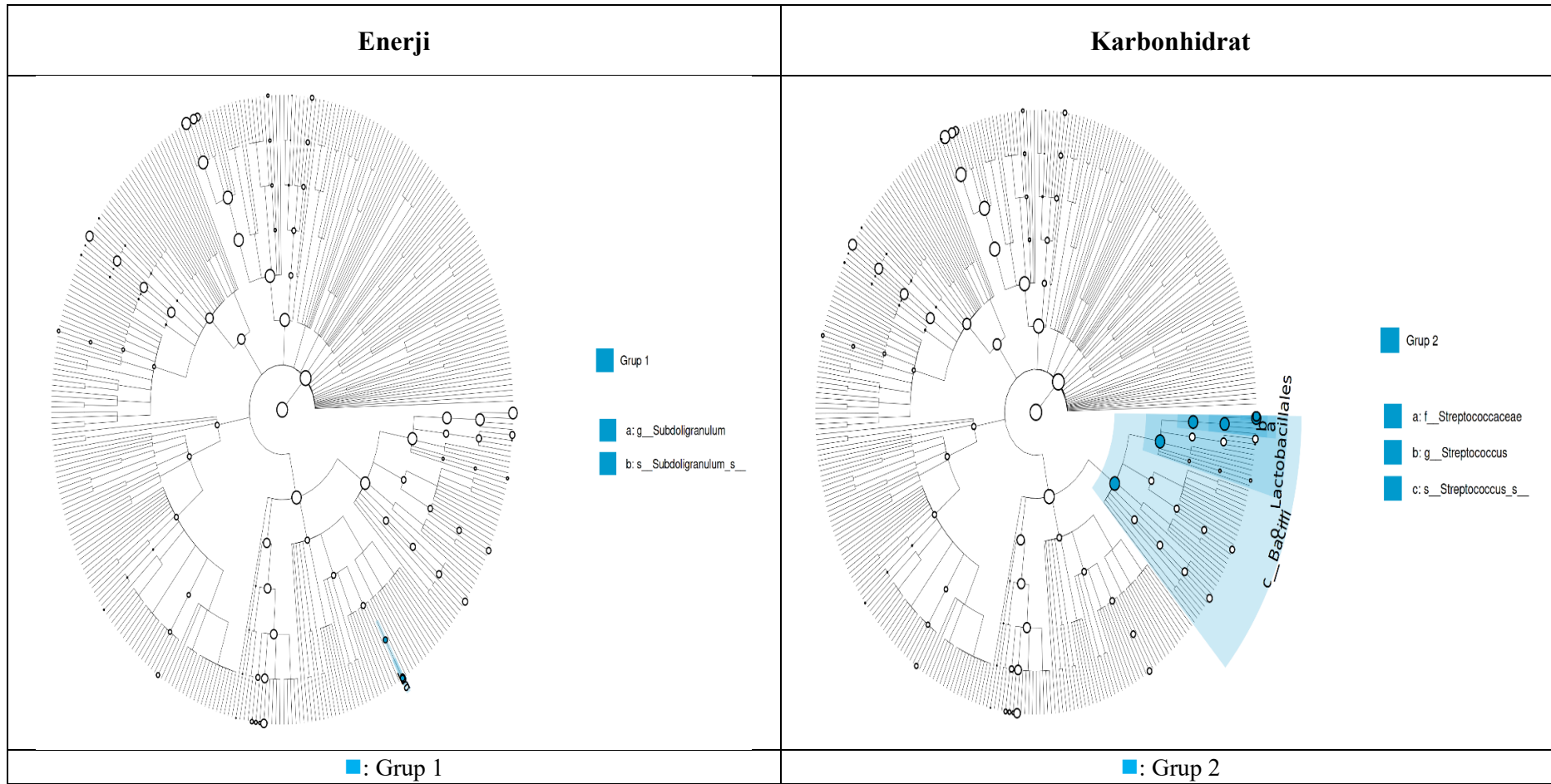


Grup 1: Yetersiz tüketim; Grup 2: Yeterli tüketim; Grup 3: Fazla tüketim

Şekil 4.10. (devam) Laktasyon dönemindeki annelerin enerji ve makro besin öğelerinin yeterliliklerinin bebeğin mikrobiyotası ile ilişkisi

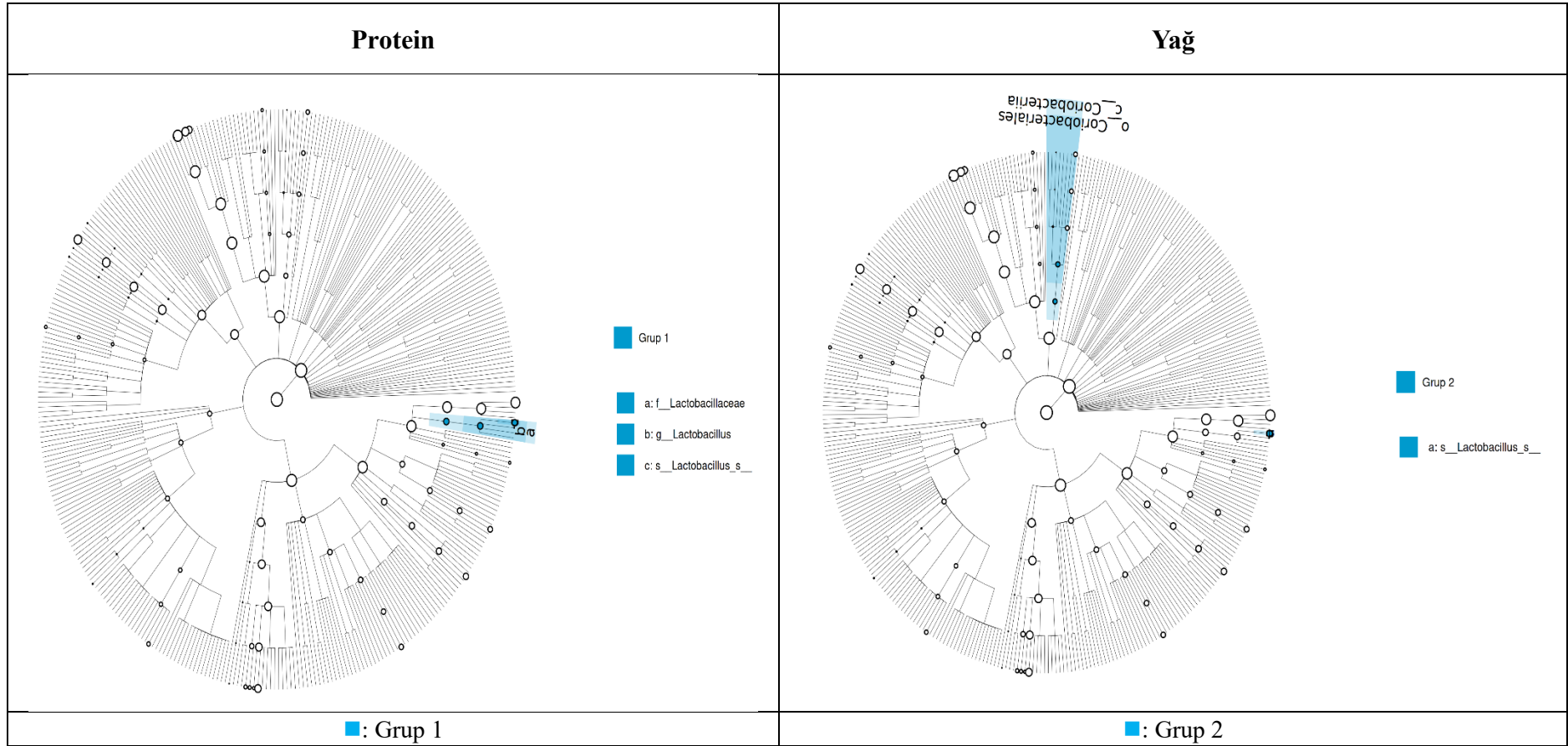
Laktasyon dönemindeki annelerin enerji ve makro besin öğeleri alım düzeyinin yeterliliklerinin, bebek bağırsak mikrobiyotasına etki eden bakteriyel grupları belirlemek için LEfSe analizi ve LDA skorlaması Şekil 4.11’de gösterilmiştir. LDA skoru 4’ten küçük olan gruplar farklılık oluşturmadığı için LEfSe analizinde gri renkteki dağılıma dahil olmuştur. Enerji alımı yetersiz olan laktasyon dönemindeki kadınların (Grup 1), bebeklerinin bağırsak mikrobiyotasında *Firmicutes* filumunda yer alan *Clostridia* sınıfına ait *Ruminococcaceae* ailesindeki bakteriler (*Subdoligranulum* ve *Subdoligranulum* dahil) ile, protein alımı yetersiz olan annelerin (Grup 1) bebeklerinin bağırsak mikrobiyotasında *Firmicutes* filumunda yer alan *Bacilli* sınıfına ait *Lactobacillaceae* ailesindeki bakteriler

anlamli olarak etki etmektedir ( $p<0,05$ ). Yeterli miktarda (Grup 2) yağ tüketen kadınların bebeklerinin bağırsak mikrobiyotasında *Firmicutes* filumunda yer alan *Bacilli* sınıfına ait *Lactobacillaceae* ailesindeki bakteriler ve *Actinobacteria* filumunda yer alan *Coriobacteriia* sınıfına ait bakteriler ile; yeterli miktarda (Grup 2) karbonhidrat tüketen kadınların *Firmicutes* filumunda yer alan *Bacilli* sınıfına ait bakteriler anlamli olarak etki etmektedir ( $p<0,05$ ) (Şekil 4.11)



Grup 1: Yetersiz tüketim; Grup 2: Yeterli tüketim; Grup 3: Fazla tüketim

Şekil 4.11. Laktasyon dönemindeki annelerin enerji ve makro besin öğelerinin yeterliliklerinin bebeğin bağırsak mikrobiyotasına etki eden bakteri gruplarının LEfSe grafikleri



Grup 1: Yetersiz tüketim; Grup 2: Yeterli tüketim; Grup 3: Fazla tüketim

Şekil 4.11. (devam) Laktasyon dönemindeki annelerin enerji ve makro besin öğelerinin yeterliliklerinin bebeğin bağırsak mikrobiyotasına etki eden bakteri gruplarının LefSe grafikleri

#### 4.16. Anne Sütü Bisfenol A ve Nonilfenol Düzeyinin Anne Sütü Mikrobiyota Kompozisyonu ile İlişkisi

Anne sütü BPA ve NP düzeylerinin anne sütü mikrobiyotası filumları ile ilişkisi Çizelge 4.27’de gösterilmiştir. BPA ile *Actinobacteriota* filumu arasında yüksek derecede negatif yönlü, NP ile *Chloroflexi* filumu arasında yüksek derecede pozitif yönlü bir ilişki bulunmaktadır.

Çizelge 4.27. Anne sütünün bisfenol A ve nonilfenol düzeyinin anne sütü mikrobiyotası (filum düzeyinde) ile ilişkisi

|            | Bakteri Filumu          | r       | p     |
|------------|-------------------------|---------|-------|
| Bisfenol A | <i>Actinobacteriota</i> | -0,693* | 0,026 |
| Nonilfenol | <i>Chloroflexi</i>      | 0,812*  | 0,050 |

Anlamli olmayan değişkenler çizelgede gösterilmemiştir. Spearman korelasyon \*p<0,05

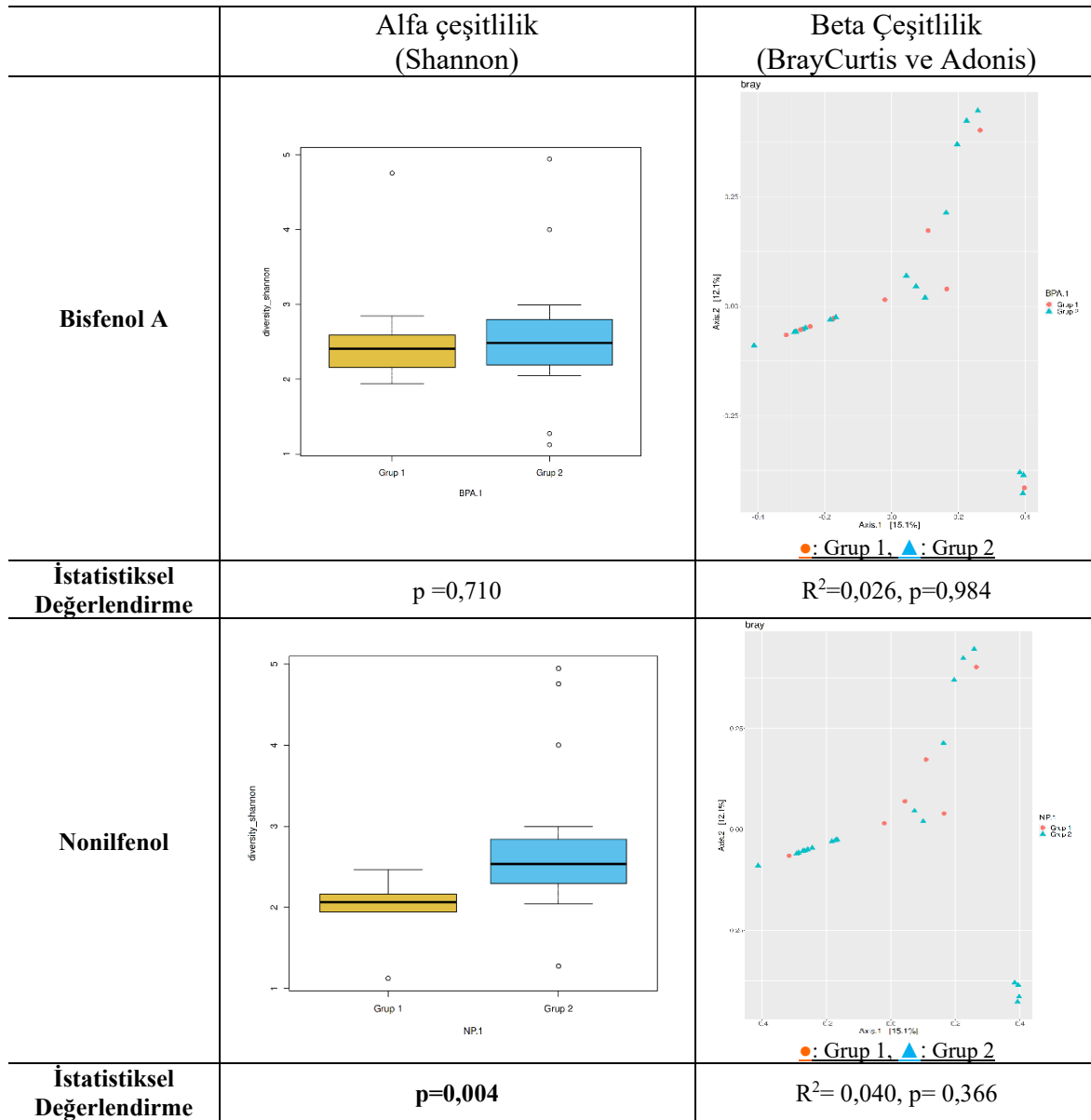
Anne sütü BPA konsantrasyonu ile *Acidobacteriae* sınıfı arasında yüksek derecede negatif yönlü, NP konsantrasyonu ile *Aminicenantia* sınıfı arasında yüksek derecede pozitif yönlü ilişki belirlenmiştir (Çizelge 4.28).

Çizelge 4.28. Anne sütünün bisfenol A ve nonilfenol düzeyinin anne sütü mikrobiyotası (sınıf düzeyinde) ile ilişkisi

|            | Bakteri Sınıfı        | r       | p     |
|------------|-----------------------|---------|-------|
| Bisfenol A | <i>Acidobacteriae</i> | -0,729* | 0,017 |
| Nonilfenol | <i>Aminicenantia</i>  | 0,845*  | 0,034 |

Anlamli olmayan değişkenler çizelgede gösterilmemiştir. Spearman korelasyon \*p<0,05

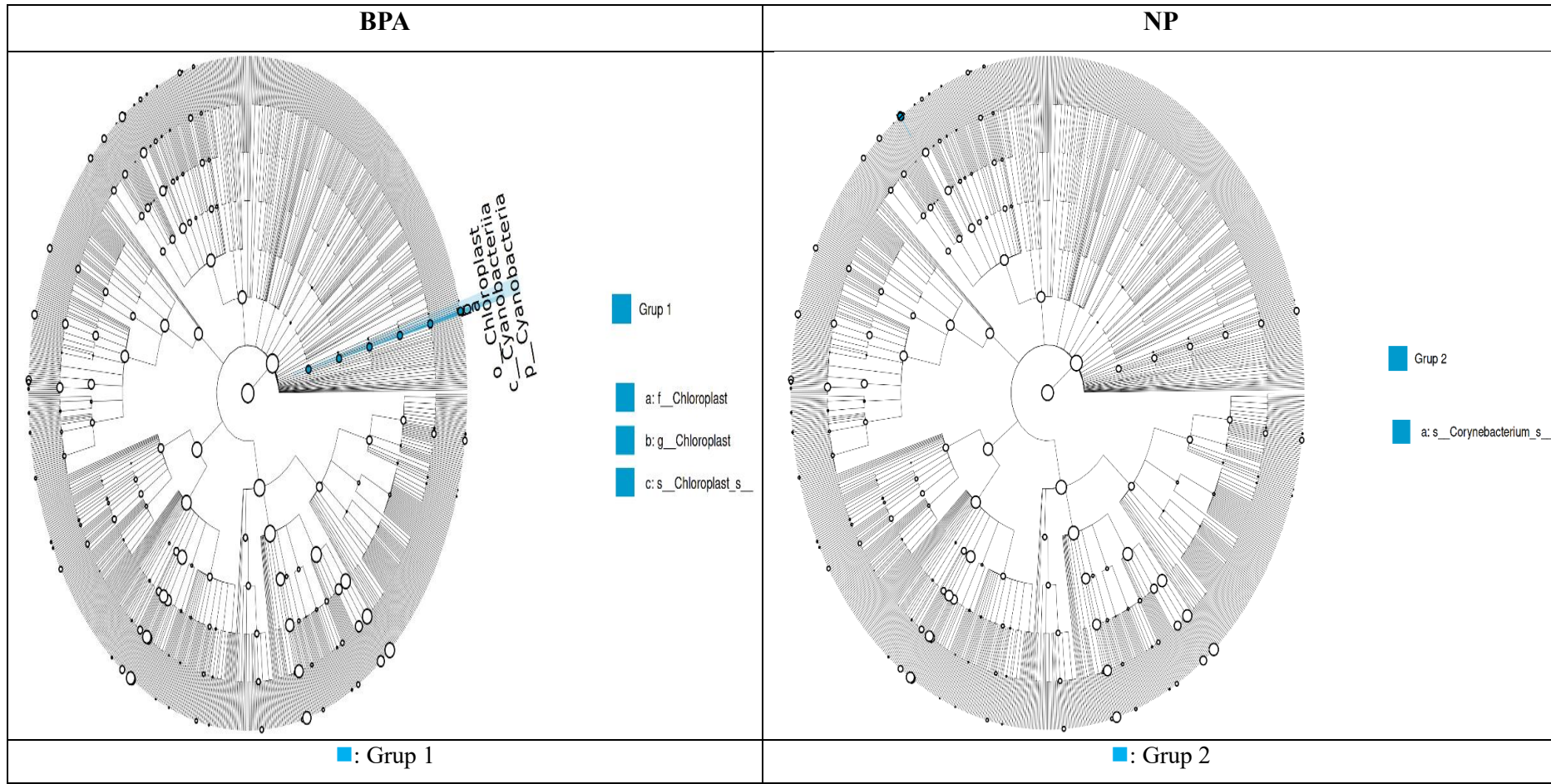
Anne sütü BPA ve NP düzeyinin anne sütü mikrobiyota kompozisyonu ile ilişkisi Şekil 4.13’te gösterilmiştir. Anne sütü BPA düzeyleri tayin limitlerine göre gruplandırıldığında anne sütü mikrobiyotasının alfa ve beta çeşitliliklerinin gruplar arasında benzer olduğu belirlenmiştir (p>0,05). Anne sütü NP düzeyleri tayin limitlerine göre gruplandırıldığında, Grup 2’de anne sütü alfa çeşitliliğinin Grup 1’den daha fazla olduğu saptanmıştır (p=0,004). Bununla birlikte beta çeşitlilikleri benzerdir (p>0,05).



BPA için Grup 1: LOQ<0,30 ng/mL; Grup 2: LOQ≥0,30 ng/mL; NP için Grup 1: LOQ<0,50 ng/mL; Grup 2: LOQ≥0,50 ng/mL

Şekil 4.12. Tayin sınırına göre gruplandırılan anne sütü bisfenol A ve nonilfenol düzeyinin anne sütünün mikrobiyotası ile ilişkisi

Anne sütü BPA ve NP düzeyi gruplarına göre anne sütü mikrobiyotasına etki eden bakteri gruplarının LEfSe analizleri değerlendirilmiş, LDA skoru etki dereceleri hesaplanmıştır. Anne sütü BPA düzeyi LOQ değerinden düşük olanlarda (Grup 1) *Cyanobacteria* filumunda yer alan bakteriler ile (başlıca *Cyanobacteriia* sınıfına olmak üzere), anne sütü NP düzeyi LOQ değerinden düşük olanlarda (Grup 2) *Actinobacteriota* filumunda yer alan *Actinobacteria* sınıfında yer alan *Corynebacterium sp.* ile anlamlı olarak bu gruplara etki ettiği belirlenmiştir ( $p < 0,05$ ) (Şekil 4.14)



BPA için Grup 1: LOQ<0,30 ng/mL; Grup 2: LOQ≥0,30 ng/mL; NP için Grup 1: LOQ<0,50 ng/mL; Grup 2: LOQ≥0,50 ng/mL

Şekil 4.13. Anne sütü bisfenol A ve nonilfenol düzeyi gruplarına göre anne sütü mikrobiyotasına etki eden bakteri gruplarının LefSe grafikleri

Anne sütü BPA tayin limitine göre gruplandırıldığında anne sütü mikrobiyotası ile annenin beslenme alışkanlıkları arasındaki ilişki Çizelge 4.29'da gösterilmiştir. Anne sütü BPA tayin limitine göre değerlendirildiğinde Grup 1'de ( $BPA < 0,30$  ng/mL) annenin enerji alımı ile anne sütü mikrobiyotasında bulunan *Deferribacterota* filumu ile yüksek derecede negatif, enerjinin proteinden gelen oranı ile *Verrucomicrobiota* filumu ile yüksek derecede negatif, Grup 2'de ( $BPA \geq 0,30$  ng/mL) annenin protein alımı ile *Desulfobacterota* filumu ile yüksek derecede pozitif, enerjinin proteinden gelen oranı ile *Cyanobacteria* filumu ile yüksek derecede negatif, *Fusobacteriota* filumu ile yüksek derecede pozitif ilişkilidir. Grup 2'de enerjinin yağdan gelen oranı ile *Myxococcota*, *Nitrospirota* ve *Patescibacteria* yüksek derecede pozitif ilişkilidir. Grup 1'de tekli doymamış yağ asitleri oranı ile *Bacteroidota* ve *Campilobacterota* arasında yüksek derecede pozitif yönlü ilişki belirlenmiştir. Grup 1'de çoklu doymamış yağ asitleri oranı ile *Myxococcota* ve *Planctomycetota* ile orta derecede pozitif, Grup 2'de *Desulfobacterota* ile yüksek derecede negatif ilişki saptanmıştır. Grup 1'de orta zincirli yağ asitleri ile *Verrucomicrobiota* yüksek derecede negatif ilişkilidir. Grup 1'de enerjinin karbonhidrattan gelen oranı ile *Actinobacteriota* ve *Deinococcota* arasında yüksek derecede pozitif, Grup 2'de ise *Desulfobacterota* ve *Patescibacteria* yüksek derecede negatif ilişki saptanmıştır. Grup 2'de posa alımı *Myxococcota*, *Nitrospirota* ve *Verrucomicrobiota* filumları ile yüksek derecede pozitif, çözünmez posa alımı *Chloroflexi*, *Myxococcota*, *Nitrospirota*, *Patescibacteria*, *Planctomycetota* ve *Verrucomicrobiota* filumları ile yüksek derecede pozitif, Grup 1'de çözünür posa alımı ile *Planctomycetota* filumu ile orta derecede pozitif koreledir.

A vitamini alımı ile anne sütü mikrobiyotasının filum düzeyinde ilişkisi değerlendirildiğinde Grup 1'de *Entothaeonellaeota* ve NB1j ile, Grup 2'de *Desulfobacterota* filumu ile yüksek derecede pozitif ilişkilidir. E vitamini Grup 1'de *Firmicutes* filumu ile yüksek derecede negatif, *Proteobacteria* filumu ile yüksek derecede pozitif, Grup 2'de *Acidobacteriota*, *Bacteroidota* ve *Chloroflexi* filumu ile yüksek derecede pozitif koreledir. Riboflavin *Bacteroidota* filumu ile orta derecede pozitif ilişki belirlenmiştir. Grup 2'de *Desulfobacterota* filumu pantotenik asit, fosfor ve potasyum ile yüksek derecede pozitif ilişkilidir. Grup 1'de folat *Actinobacteriota* filumu ile yüksek derecede pozitif, *Planctomycetota* orta derecede pozitif, Grup 2'de *Desulfobacterota* filumu ile yüksek derecede pozitif korelasyon saptanmıştır. C vitamini Grup 1'de *Firmicutes* filumu ile orta derecede negatif, Grup 2'de *Patescibacteria* filumu yüksek derecede pozitif ilişkilidir. Annenin kalsiyum alımı Grup 2'de *Myxococcota* filumu ile yüksek derecede pozitif ilişkili,

magnezyum alımı *Desulfobacterota* ve *Myxococcota* filumu arasında yüksek derecede pozitif ilişkili, Grup 1'de *Bacteroidota* ile orta derecede pozitif ilişkilidir.

Çizelge 4.29. Anne sütü bisfenol A tayin limitine göre gruplandırıldığında anne sütü mikrobiyotası ile annenin beslenme alışkanlıklarının ilişkisi

| Besin Ögesi                       | BPA (ng/mL)<br>Grup 1 (<0,30 ng/mL; n=23) |         |       | BPA (ng/mL)<br>Grup 2 (≥0,30 ng/mL; n=12) |          |       |
|-----------------------------------|-------------------------------------------|---------|-------|-------------------------------------------|----------|-------|
|                                   | Bakteri Filumu                            | r       | p     | Bakteri Filumu                            | r        | p     |
| Enerji (kkal)                     | <i>Deferribacterota</i>                   | -0,520* | 0,032 | -                                         | -        | -     |
| Protein (g)                       | -                                         | -       | -     | <i>Desulfobacterota</i>                   | 0,723*   | 0,018 |
| Protein (E %)                     | <i>Verrucomicrobiota</i>                  | -0,559* | 0,020 | <i>Cyanobacteria</i>                      | -0,829** | 0,003 |
|                                   |                                           |         |       | <i>Fusobacteriota</i>                     | 0,640*   | 0,046 |
|                                   |                                           |         |       | <i>Myxococcota</i>                        | 0,804**  | 0,005 |
| Yağ (E %)                         | -                                         | -       | -     | <i>Nitrospirota</i>                       | 0,732*   | 0,016 |
|                                   |                                           |         |       | <i>Patescibacteria</i>                    | 0,732*   | 0,016 |
| Tekli doymamış yağ asitleri (E %) | <i>Bacteroidota</i>                       | 0,505*  | 0,039 | -                                         | -        | -     |
|                                   | <i>Campilobacterota</i>                   | 0,541*  | 0,025 |                                           |          |       |
| Çoklu doymamış yağ asitleri (E %) | <i>Myxococcota</i>                        | 0,599*  | 0,011 | <i>Desulfobacterota</i>                   | -0,649*  | 0,042 |
|                                   | <i>Planctomycetota</i>                    | 0,530*  | 0,029 |                                           |          |       |
| Orta zincirli yağ asitleri (g)    | <i>Verrucomicrobiota</i>                  | -0,551* | 0,022 | -                                         | -        | -     |
| Karbonhidrat (E %)                | <i>Actinobacteriota</i>                   | 0,502*  | 0,040 | <i>Desulfobacterota</i>                   | -0,770** | 0,009 |
|                                   | <i>Deinococcota</i>                       | 0,506*  | 0,038 | <i>Patescibacteria</i>                    | -0,677*  | 0,032 |
| Posa (g)                          | -                                         | -       | -     | <i>Myxococcota</i>                        | 0,795**  | 0,006 |
|                                   |                                           |         |       | <i>Nitrospirota</i>                       | 0,637*   | 0,047 |
|                                   |                                           |         |       | <i>Verrucomicrobiota</i>                  | 0,650*   | 0,042 |
| Çözünür Posa (g)                  | <i>Planctomycetota</i>                    | 0,484*  | 0,049 | -                                         | -        | -     |
| Çözünmez Posa (g)                 | -                                         | -       | -     | <i>Chloroflexi</i>                        | 0,657*   | 0,039 |
|                                   |                                           |         |       | <i>Myxococcota</i>                        | 0,873**  | 0,001 |
|                                   |                                           |         |       | <i>Nitrospirota</i>                       | 0,692*   | 0,027 |
|                                   |                                           |         |       | <i>Patescibacteria</i>                    | 0,632*   | 0,050 |
|                                   |                                           |         |       | <i>Planctomycetota</i>                    | 0,666*   | 0,036 |
|                                   |                                           |         |       | <i>Verrucomicrobiota</i>                  | 0,657*   | 0,039 |

Çizelge 4.29. (devam) Anne sütü bisfenol A tayin limitine göre gruplandırıldığında anne sütü mikrobiyotası ile annenin beslenme alışkanlıklarının ilişkisi

| Besin Ögesi          | Anne Sütü BPA (ng/mL) Değeri<br>Grup 1 (<0,30 ng/mL; n=23) |         |       | Anne Sütü BPA (ng/mL) Değeri<br>Grup 2 (≥0,30 ng/mL; n=12) |         |       |
|----------------------|------------------------------------------------------------|---------|-------|------------------------------------------------------------|---------|-------|
|                      | Bakteri Filumu                                             | r       | p     | Bakteri Filumu                                             | r       | p     |
| A vitamini (µg)      | <i>Entothaeonellaeota</i>                                  | 0,559*  | 0,020 | <i>Desulfobacterota</i>                                    | 0,679*  | 0,031 |
|                      | <i>NBlj</i>                                                | 0,560*  | 0,019 |                                                            |         |       |
| E vitamini (mg)      | <i>Firmicutes</i>                                          | -0,578* | 0,015 | <i>Acidobacteriota</i>                                     | 0,832** | 0,003 |
|                      | <i>Proteobacteria</i>                                      | 0,547*  | 0,023 | <i>Bacteroidota</i>                                        | 0,794** | 0,006 |
|                      |                                                            |         |       | <i>Chloroflexi</i>                                         | 0,766** | 0,010 |
| Riboflavin (mg)      | <i>Bacteroidota</i>                                        | 0,630** | 0,007 | -                                                          | -       | -     |
| Pantotenik asit (mg) | -                                                          | -       | -     | <i>Desulfobacterota</i>                                    | 0,649*  | 0,042 |
| Folat (µg)           | <i>Actinobacteriota</i>                                    | 0,502*  | 0,040 | <i>Desulfobacterota</i>                                    | 0,723*  | 0,018 |
|                      | <i>Planctomycetota</i>                                     | 0,497*  | 0,042 |                                                            |         |       |
| C vitamini (mg)      | <i>Firmicutes</i>                                          | -0,488* | 0,047 | <i>Patescibacteria</i>                                     | 0,718*  | 0,019 |
| Kalsiyum (mg)        | -                                                          | -       | -     | <i>Myxococcota</i>                                         | 0,705*  | 0,023 |
| Magnezyum (mg)       | <i>Bacteroidota</i>                                        | 0,485*  | 0,048 | <i>Desulfobacterota</i>                                    | 0,679*  | 0,031 |
|                      |                                                            |         |       | <i>Myxococcota</i>                                         | 0,640*  | 0,046 |
| Fosfor (mg)          | -                                                          | -       | -     | <i>Desulfobacterota</i>                                    | 0,664*  | 0,036 |
| Potasyum (mg)        | -                                                          | -       | -     | <i>Desulfobacterota</i>                                    | 0,664*  | 0,036 |

Anlamli olmayan değişkenler çizelgede gösterilmemiştir. Spearman korelasyon \*p<0,05 \*\*p<0,001

Çizelge 4.30'da anne sütü NP tayin limitine göre gruplandırıldığında anne sütü mikrobiyotası ile annenin beslenme alışkanlıklarının ilişkisi yer almaktadır. Anne sütü NP tayin limitine göre Grup 1'de ( $NP < 0,50$  ng/mL) yer alan annelerin diyetindeki enerjinin proteinden gelen oranı ile *Verrucomicrobiota* filumu arasında ve enerjinin yağdan gelen oranı ile *Deinococcota* filumu arasında yüksek düzeyde negatif korelasyon belirlenmiştir. Doymuş yağ asitleri ile *Nitrospirota* orta düzeyde negatif ve *Verrucomicrobiota* yüksek düzeyde negatif, tekli doymamış yağ asitleri oranı ile *Bacteroidota* orta düzeyde pozitif, çoklu doymamış yağ asitleri oranı ile *Myxococcota* ve *Planctomycetota* arasında orta düzeyde pozitif ilişkilidir. Kısa zincirli yağ asitleri ile *Verrucomicrobiota* filumu orta düzeyde negatif, orta zincirli yağ asitleri ile *Verrucomicrobiota* filumu yüksek düzeyde negatif korelasyon göstermiştir. Enerjinin karbondihdrattan gelen oranı ile *Deinococcota* filumu yüksek düzeyde pozitif ilişkilidir. *Myxococcota* ve *Planctomycetota* filumları ile posa, çözünür ve çözünmez posa arasında orta düzeyde pozitif ilişki bulunmaktadır. Diyet ile sağlanan A vitamini ile *Entothionellaeota*, *NB1j* ve *Synergistota* filumları ile orta düzeyde pozitif, E vitamini *Firmicutes* filumu ile yüksek düzeyde negatif, *Myxococcota* ve *Proteobacteria* filumları ile yüksek düzeyde pozitif, *Planctomycetota* filumu ile orta düzeyde pozitif korelasyon göstermiştir. Riboflavin ile *Bacteroidota* filumu arasında yüksek düzeyde pozitif, folat ile *Actinobacteriota*, *Myxococcota* filumları ile orta düzeyde pozitif ve *Planctomycetota* filumu ile yüksek düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır. C vitamini ile *Firmicutes* filumu yüksek düzeyde negatif, ile *Actinobacteriota* ve *Patescibacteria* yüksek düzeyde pozitif, *Planctomycetota* ve *Synergistota* filumları orta düzeyde pozitif ilişkilidir. Magnezyum *Planctomycetota* filumu yüksek düzeyde pozitif, potasyum *Planctomycetota* filumu orta düzeyde pozitif, demir *Cyanobacteria* filumu orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır.

Grup 2'de ( $NP \geq 0,50$  ng/mL) yer alan annelerin diyetindeki protein ile *Actinobacteriota*, *Chloroflexi* ve *Fusobacteriota*, enerjinin proteinden gelen oranı ile *Fusobacteriota*, enerjinin yağdan gelen oranı ile *Bacteroidota*, *Campilobacterota*, *Desulfobacterota* ve *WPS2* filumları arasında yüksek düzeyde pozitif ilişki bulunmaktadır. Doymuş yağ asitleri oranı ile *Fusobacteriota* filumu yüksek derecede pozitif, tekli doymamış yağ asitleri oranı ile *Planctomycetota* ve *Spirochaetota* filumları yüksek derecede negatif, çoklu doymamış yağ asitleri oranı ile *Fusobacteriota* filumu yüksek derecede negatif, kısa ve orta zincirli yağ asitleri ile *Deferribacterota* ve *Myxococcota*, uzun zincirli yağ asitleri ile *Actinobacteriota* filumları yüksek düzeyde pozitif ilişkilidir. Karbondihidrat alımı ile *Actinobacteriota*,

*Chloroflexi* ve *Spirochaetota*, posa alımı ile *Fusobacteriota*, çözünür ve çözünmez posa ile *Actinobacteriota*, *Chloroflexi* ve *Fusobacteriota* arasında yüksek düzeyde pozitif korelasyon belirlenmiştir. A vitamini alımı ile *Actinobacteriota*, E vitamini ile *Planctomycetota* ve *Spirochaetota*, tiamin ile *Fusobacteriota*, riboflavin, niasin, B<sub>6</sub> vitamini, folat ve demir ile *Actinobacteriota*, *Chloroflexi* ve *Fusobacteriota* filumları arasında yüksek düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır. Pantotenik asit alımı ile *Actinobacteriota*, biotin ile *Actinobacteriota*, *Chloroflexi* ve *Spirochaetota*, B<sub>12</sub> vitamini alımı ile *Actinobacteriota* ve *Fusobacteriota*, C vitamini ve potasyum ile *Fusobacteriota*, kalsiyum alımı ile *Bdellovibrionota*, magnezyum alımı ile *Campilobacterota*, *Desulfobacterota* ve *Patescibacteria*, fosfor alımı ile *Chloroflexi* ve *Fusobacteriota* filumları arasında yüksek düzeyde pozitif ilişkilidir.

Çizelge 4.30. Anne sütü nonilfenol tayin limitine göre gruplandırıldığında anne sütü mikrobiyotası ile annenin beslenme alışkanlıklarının ilişkisi

| Besin Öğeleri                     | NP (ng/mL)<br>Grup 1 (<0,50 ng/mL; n=27) |          | NP (ng/mL)<br>Grup 2 (≥0,50 ng/mL; n=8) |                         |
|-----------------------------------|------------------------------------------|----------|-----------------------------------------|-------------------------|
|                                   | Bakteri Filumu                           | r        | p                                       | Bakteri Filumu          |
| Protein (g)                       | -                                        | -        | -                                       | <i>Actinobacteriota</i> |
|                                   |                                          |          |                                         | <i>Chloroflexi</i>      |
|                                   |                                          |          |                                         | <i>Fusobacteriota</i>   |
| Protein (E %)                     | <i>Verrucomicrobiota</i>                 | -0,533   | 0,013                                   | <i>Fusobacteriota</i>   |
| Yağ (E %)                         | <i>Deinococcota</i>                      | -0,572** | 0,007                                   | <i>Bacteroidota</i>     |
|                                   |                                          |          |                                         | <i>Campilobacterota</i> |
|                                   |                                          |          |                                         | <i>Desulfobacterota</i> |
|                                   |                                          |          |                                         | <i>WPS2</i>             |
|                                   |                                          |          |                                         |                         |
| Doymuş yağ asitleri (E %)         | <i>Nitrospirota</i>                      | -0,461*  | 0,036                                   | <i>Fusobacteriota</i>   |
|                                   | <i>Verrucomicrobiota</i>                 | -0,526*  | 0,014                                   |                         |
| Tekli doymamış yağ asitleri (E %) | <i>Bacteroidota</i>                      | 0,442*   | 0,045                                   | <i>Planctomycetota</i>  |
|                                   |                                          |          |                                         | <i>Spirochaetota</i>    |
| Çoklu doymamış yağ asitleri (E %) | <i>Myxococcota</i>                       | ,483*    | 0,027                                   | <i>Fusobacteriota</i>   |
|                                   | <i>Planctomycetota</i>                   | 0,443*   | 0,045                                   |                         |
| Kısa zincirli yağ asitleri (g)    | <i>Verrucomicrobiota</i>                 | -0,447   | 0,042                                   | <i>Deferribacterota</i> |
|                                   |                                          |          |                                         | <i>Myxococcota</i>      |
| Orta zincirli yağ asitleri (g)    | <i>Verrucomicrobiota</i>                 | -0,502   | 0,021                                   | <i>Deferribacterota</i> |
|                                   |                                          |          |                                         | <i>Myxococcota</i>      |
| Uzun zincirli yağ asitleri (g)    | -                                        | -        | -                                       | <i>Actinobacteriota</i> |
|                                   |                                          |          |                                         | <i>Actinobacteriota</i> |
|                                   |                                          |          |                                         | <i>Chloroflexi</i>      |
|                                   |                                          |          |                                         | <i>Spirochaetota</i>    |
| Karbonhidrat (g)                  | -                                        | -        | -                                       |                         |
| Karbonhidrat (E %)                | <i>Deinococcota</i>                      | 0,566**  | 0,007                                   | -                       |
|                                   | <i>Myxococcota</i>                       | 0,438    | 0,047                                   |                         |
|                                   | <i>Planctomycetota</i>                   | 0,479    | 0,028                                   | <i>Fusobacteriota</i>   |
| Çözünür Posa (g)                  | <i>Myxococcota</i>                       | 0,475    | 0,030                                   | <i>Actinobacteriota</i> |
|                                   | <i>Planctomycetota</i>                   | 0,470    | 0,032                                   | <i>Chloroflexi</i>      |
|                                   |                                          |          |                                         | <i>Fusobacteriota</i>   |

Çizelge 4.30. (devam) Anne sütü nonilfenol tayin limitine göre gruplandırıldığında anne sütü mikrobiyotası ile annenin beslenme alışkanlıklarının ilişkisi

| Besin Öğeleri                 | NP (ng/mL)<br>Grup 1 (<0,50 ng/mL; n=27) |          | NP (ng/mL)<br>Grup 2 (≥0,50 ng/mL; n=8) |                         |
|-------------------------------|------------------------------------------|----------|-----------------------------------------|-------------------------|
|                               | Bakteri Filumu                           | r        | p                                       | Bakteri Filumu          |
| Çözünmez Posa (g)             | <i>Myxococcota</i>                       | 0,459    | 0,036                                   | <i>Actinobacteriota</i> |
|                               | <i>Planctomycetota</i>                   | 0,460    | 0,036                                   | <i>Chloroflexi</i>      |
|                               |                                          |          |                                         | <i>Fusobacteriota</i>   |
| A vitamini (mg)               | <i>Entothaeonellaeota</i>                | 0,482    | 0,027                                   |                         |
|                               | <i>NB1j</i>                              | 0,484    | 0,026                                   | <i>Actinobacteriota</i> |
|                               | <i>Synergistota</i>                      | 0,464    | 0,034                                   |                         |
| E vitamini (mg)               | <i>Firmicutes</i>                        | -0,573** | 0,007                                   | <i>Planctomycetota</i>  |
|                               | <i>Myxococcota</i>                       | 0,582**  | 0,006                                   |                         |
|                               | <i>Planctomycetota</i>                   | 0,460    | 0,036                                   | <i>Spirochaetota</i>    |
|                               | <i>Proteobacteria</i>                    | 0,505    | 0,019                                   |                         |
| Tiamin (mg)                   | -                                        | -        | -                                       | <i>Fusobacteriota</i>   |
| Riboflavin (mg)               | <i>Bacteroidota</i>                      | 0,517    | 0,016                                   | <i>Actinobacteriota</i> |
|                               |                                          |          |                                         | <i>Chloroflexi</i>      |
|                               |                                          |          |                                         | <i>Fusobacteriota</i>   |
|                               |                                          |          |                                         | <i>Actinobacteriota</i> |
| Niasin (mg)                   | -                                        | -        | -                                       | <i>Chloroflexi</i>      |
|                               |                                          |          |                                         | <i>Fusobacteriota</i>   |
|                               |                                          |          |                                         | <i>Actinobacteriota</i> |
| Pantotenik asit (mg)          | -                                        | -        | -                                       | <i>Actinobacteriota</i> |
| B <sub>6</sub> vitamini (mg)  | -                                        | -        | -                                       | <i>Chloroflexi</i>      |
|                               |                                          |          |                                         | <i>Fusobacteriota</i>   |
|                               |                                          |          |                                         | <i>Actinobacteriota</i> |
|                               |                                          |          |                                         | <i>Chloroflexi</i>      |
| Biotin (mg)                   | -                                        | -        | -                                       | <i>Spirochaetota</i>    |
|                               |                                          |          |                                         | <i>Actinobacteriota</i> |
|                               |                                          |          |                                         | <i>Fusobacteriota</i>   |
| B <sub>12</sub> vitamini (mg) | -                                        | -        | -                                       | <i>Actinobacteriota</i> |
|                               |                                          |          |                                         | <i>Chloroflexi</i>      |
|                               |                                          |          |                                         | <i>Fusobacteriota</i>   |
| Folat (µg)                    | <i>Actinobacteriota</i>                  | 0,439    | 0,047                                   | <i>Actinobacteriota</i> |
|                               | <i>Myxococcota</i>                       | 0,469    | 0,032                                   | <i>Chloroflexi</i>      |
|                               | <i>Planctomycetota</i>                   | 0,586**  | 0,005                                   | <i>Fusobacteriota</i>   |

Çizelge 4.30. (devam) Anne sütü nonilfenol tayin limitine göre gruplandırıldığında anne sütü mikrobiyotası ile annenin beslenme alışkanlıklarının ilişkisi

| Besin Öğeleri   | NP (ng/mL)<br>Grup 1 (<0,50 ng/mL; n=27) |          | NP (ng/mL)<br>Grup 2 (≥0,50 ng/mL; n=8) |                         |
|-----------------|------------------------------------------|----------|-----------------------------------------|-------------------------|
|                 | Bakteri Filumu                           | r        | p                                       | Bakteri Filumu          |
| C vitamini (mg) | <i>Actinobacteriota</i>                  | 0,542    | 0,011                                   | <i>Fusobacteriota</i>   |
|                 | <i>Firmicutes</i>                        | -0,556** | 0,009                                   |                         |
|                 | <i>Patescibacteria</i>                   | 0,513    | 0,017                                   |                         |
|                 | <i>Planctomycetota</i>                   | 0,453    | 0,039                                   |                         |
|                 | <i>Synergistota</i>                      | 0,436    | 0,048                                   |                         |
| Kalsiyum (mg)   | -                                        | -        | -                                       | <i>Bdellovibrionota</i> |
| Magnezyum (mg)  | <i>Planctomycetota</i>                   | 0,519    | 0,016                                   | <i>Campilobacterota</i> |
|                 |                                          |          |                                         | <i>Desulfobacterota</i> |
|                 |                                          |          |                                         | <i>Patescibacteria</i>  |
|                 |                                          |          |                                         | <i>Chloroflexi</i>      |
| Fosfor (mg)     | -                                        | -        | -                                       | <i>Fusobacteriota</i>   |
| Potasyum (mg)   | <i>Planctomycetota</i>                   | 0,434    | 0,049                                   | <i>Fusobacteriota</i>   |
| Demir (mg)      | <i>Cyanobacteria</i>                     | 0,449    | 0,041                                   | <i>Actinobacteriota</i> |
|                 |                                          |          |                                         | <i>Chloroflexi</i>      |
|                 |                                          |          |                                         | <i>Fusobacteriota</i>   |

Anlamli olmayan değişkenler çizelgede gösterilmemiştir. Spearman korelasyon \*p<0,05 \*\*p<0,001

#### 4.17. Anne Sütü Bisfenol A ve Nonilfenol Düzeyinin Bebek Bağırsak Mikrobiyota Kompozisyonu ile İlişkisi

Çizelge 4.31’de anne sütü BPA ve NP konsantrasyonu ile bebek bağırsak mikrobiyotasının filum düzeyinde ilişkisi yer almaktadır. Anne sütünde belirlenen BPA ile *Campilobacterota* ve *Patescibacteria* filumları yüksek derecede pozitif yönlü ilişkilidir. Anne sütünde belirlenen NP konsantrasyonları ile bebek bağırsak mikrobiyotası filumları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır.

Çizelge 4.31. Anne sütü bisfenol A ve nonilfenol düzeyinin bebek bağırsak mikrobiyotası (filum düzeyinde) ile ilişkisi

|            | Bakteri Filumu          | r      | p     |
|------------|-------------------------|--------|-------|
| Bisfenol A | <i>Campilobacterota</i> | 0,592* | 0,042 |
|            | <i>Patescibacteria</i>  | 0,630* | 0,028 |
| Nonilfenol | -                       | -      | -     |

Anlamlı olmayan değişkenler çizelgede gösterilmemiştir. Spearman korelasyon \*p<0,05

Anne sütü BPA konsantrasyonu ile *Campylobacteria* ve *Thermodesulfovibrionia* sınıfları arasında yüksek derecede pozitif yönlü ilişki bulunmaktadır. Anne sütü NP konsantrasyonu ile *Coriobacteriia* sınıfı arasında ise yüksek derecede negatif yönlü ilişki mevcuttur (Çizelge 4.32).

Çizelge 4.32. Anne sütünün bisfenol A ve nonilfenol düzeyinin bebek bağırsak mikrobiyotası (sınıf düzeyinde) ile ilişkisi

|            | Bakteri Sınıfı                | r       | p     |
|------------|-------------------------------|---------|-------|
| Bisfenol A | <i>Campylobacteria</i>        | 0,592*  | 0,042 |
|            | <i>Thermodesulfovibrionia</i> | 0,652*  | 0,022 |
| Nonilfenol | <i>Coriobacteriia</i>         | -0,714* | 0,047 |

Anlamlı olmayan değişkenler çizelgede gösterilmemiştir. Spearman korelasyon \*p<0,05

Bebek bağırsak mikrobiyotasının alfa çeşitliliği incelendiğinde, BPA için Grup 2’de, NP için Grup 1’de çeşitlilik ve yoğunluk daha yüksektir. Anne sütü BPA ve NP konsantrasyonu tayin limitlerine göre gruplandırıldığında, bebek bağırsak mikrobiyotası alfa ve beta çeşitliliğinin gruplar arasında benzer olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.15). Anne sütü BPA ve NP düzeyleri tayin limitlerine göre gruplandırıldığında bebek bağırsak mikrobiyotasında LEfSe analizi ve LDA skorları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

|                                    | Alfa çeşitlilik<br>(Shannon) | Beta Çeşitlilik<br>(BrayCurtis ve Adonis) |
|------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Bisfenol A</b>                  |                              |                                           |
| <b>İstatistiksel Değerlendirme</b> | $p=0,620$                    | $R^2=0,021, p=0,786$                      |
| <b>Nonilfenol</b>                  |                              |                                           |
| <b>İstatistiksel Değerlendirme</b> | $p=0,690$                    | $R^2=0,020, p=0,829$                      |

Grup 1: Yetersiz tüketim; Grup 2: Yeterli tüketim; Grup 3: Fazla tüketim

Şekil 4.14. Tayin sınırına göre gruplandırılan anne sütü bisfenol A ve nonilfenol düzeyinin bebek bağırsak mikrobiyotası ile ilişkisi

Anne sütü BPA tayin limitine göre gruplandırıldığında bebek bağırsak mikrobiyotası ile annenin beslenme alışkanlıklarının ilişkisi Çizelge 4.33'te gösterilmiştir. Grup 2'de ( $BPA \geq 0,30$  ng/mL) annenin diyetinde yer alan doymuş yağ asitleri oranı ile *Cloacimonadia* filumu yüksek derecede pozitif, çoklu doymamış yağ asitleri oranı ile *Actinobacteria* filumu yüksek derecede pozitif ve *Cloacimonadia* filumu yüksek derecede negatif korelasyon göstermiştir. Bebek bağırsak mikrobiyotasında bulunan *Gemmatimonadota* filumunun Grup 1'de ( $BPA < 0,30$  ng/mL) yer alan annelerin enerji, protein, yağ, doymuş ve tekli doymamış yağ asitleri alımı ile orta derecede negatif ilişkilidir. Grup 1'de enerjinin proteinden gelen

oranı ile *Desulfobacterota* filumu orta derecede pozitif, *Firmicutes* filumu ile orta derecede negatif, enerjinin yağdan gelen oranı *Campilobacterota* filumu orta derecede pozitif korelasyona sahiptir. Diyet ile alınan doymuş yağ asitleri oranı ile *Planctomycetes* filumu orta derecede negatif, tekli doymamış yağ asitleri oranı ile *Aminicenantia* ve *Lineage IIb* filumları yüksek derecede pozitif, *Babeliae*, *Berkelbacteria*, *Chloroflexia* filumları yüksek derecede pozitif ve *Desulfobacteriia* filumu ile orta derecede pozitif ilişkilidir. Çoklu doymamış yağ asitleri oranı *Bdellovibrionia*, *Desulfuromonadia*, *Kapabacteria*, *Lineage IIa*, *Omnitrophia* filumları yüksek derecede pozitif, *Hydrogenedentia* ve *Lineage IIb* filumları ile orta derecede pozitif ilişkilidir. Grup 1’de günlük karbonhidrat alımı ile *Acidobacteriota* ve *Bacteroidota* filumları arasında orta düzeyde negatif, *Actinobacteriota* filumu arasında orta düzeyde pozitif, enerjinin karbonhidrattan gelen oranı ile *Campilobacterota* filumu arasında yüksek düzeyde negatif ilişki belirlenmiştir. *Acidobacteriota* ve *Bacteroidota* filumları ile posa ile orta derecede negatif ilişkili, çözüner posa ile yüksek derecede negatif ilişkili olduğu belirlenmiştir.

Grup 1’de E vitamini ile *Chloroflexi* orta düzeyde negatif, K vitamini ile *Proteobacteria* orta düzeyde pozitif ilişkilidir. Tiamin alımı ile *Actinobacteriota* yüksek düzeyde pozitif, *Gemmatimonadota* orta düzeyde negatif ilişkili, riboflavin alımı ile *Actinobacteriota* orta düzeyde pozitif, *Firmicutes* ve *Gemmatimonadota* orta düzeyde negatif ilişkilidir. Grup 1’de *Actinobacteriota* niasin, B<sub>6</sub> vitamini ve potasyum ile yüksek düzeyde pozitif ilişkili, biotin ile orta düzeyde pozitif ilişkili ve *Firmicutes* niasin ile yüksek düzeyde negatif, B<sub>6</sub> vitamini ve potasyum ile orta düzeyde negatif korelasyon belirlenmiştir. Grup 1’de B<sub>12</sub> vitamini alımı ile *Desulfobacterota* filumu arasında yüksek derecede pozitif korelasyon, *Firmicutes* filumu arasında orta derecede negatif korelasyon, folat alımı ile *Acidobacteriota* filumu arasında orta derecede negatif korelasyon mevcuttur. Grup 1’de kalsiyum alımı ile *Bdellovibrionota* filumu arasında orta derecede negatif korelasyon, *Gemmatimonadota* filumu arasında yüksek derecede negatif korelasyon belirlenmiştir. *Actinobacteriota* filumu magnezyum ve fosfor alımı ile orta derecede pozitif ilişkili, *Gemmatimonadota* filumu magnezyum ve fosfor alımı ile yüksek derecede negatif ilişki belirlenmiştir. Annenin demir alımı ile *Actinobacteriota* orta düzeyde pozitif, *Firmicutes* orta derecede negatif, *Gemmatimonadota* yüksek derecede negatif, çinko alımı ile *Bdellovibrionota* ve *Firmicutes* orta derecede negatif, *Gemmatimonadota* yüksek derecede negatif ilişkilidir.

Çizelge 4.33. Anne sütü bisfenol A tayin limitine göre gruplandırıldığında bebek bağırsak mikrobiyotası ile annenin beslenme alışkanlıklarının ilişkisi

| Besin Öğeleri                     | Bakteri Sınıfı            | BPA (ng/mL)<br>Grup 1 (<0,30 ng/mL; n=23) |       | Bakteri Sınıfı        | BPA (ng/mL)<br>Grup 2 (≥0,30 ng/mL; n=12) |       |
|-----------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------|-------|-----------------------|-------------------------------------------|-------|
|                                   |                           | r                                         | p     |                       | r                                         | p     |
| Enerji (kkal)                     | <i>Gemmatimonadota</i>    | -0,472*                                   | 0,023 | -                     | -                                         | -     |
| Protein (g)                       | <i>Gemmatimonadota</i>    | -0,453*                                   | 0,030 | -                     | -                                         | -     |
| Protein (E %)                     | <i>Desulfobacterota</i>   | 0,444*                                    | 0,034 | -                     | -                                         | -     |
|                                   | <i>Firmicutes</i>         | -0,478*                                   | 0,021 | -                     | -                                         | -     |
| Yağ (g)                           | <i>Gemmatimonadota</i>    | -0,483*                                   | 0,020 | -                     | -                                         | -     |
| Yağ (E %)                         | <i>Campilobacterota</i>   | 0,495*                                    | 0,016 | -                     | -                                         | -     |
| Doymuş yağ asitleri (E %)         | <i>Planctomycetes</i>     | -0,484*                                   | 0,049 | <i>Cloacimonadia</i>  | 0,718*                                    | 0,019 |
|                                   | <i>Aminicenantia</i>      | -0,585*                                   | 0,014 |                       |                                           |       |
|                                   | <i>Babeliae</i>           | 0,505*                                    | 0,039 |                       |                                           |       |
|                                   | <i>Berkelbacteria</i>     | 0,541*                                    | 0,025 |                       |                                           |       |
|                                   | <i>Chloroflexia</i>       | 0,569*                                    | 0,017 |                       |                                           |       |
| Tekli doymamış yağ asitleri (E %) | <i>Desulfotobacteriia</i> | 0,490*                                    | 0,046 |                       |                                           |       |
|                                   | <i>Lineage_IIb</i>        | -0,528*                                   | 0,029 |                       |                                           |       |
|                                   | <i>Bdellovibrionia</i>    | 0,509*                                    | 0,037 |                       |                                           |       |
|                                   | <i>Desulfuromonadia</i>   | 0,510*                                    | 0,037 | <i>Actinobacteria</i> | 0,636*                                    | 0,048 |
|                                   | <i>Hydrogenedentia</i>    | 0,496*                                    | 0,043 |                       |                                           |       |
| Çoklu doymamış yağ asiti (E %)    | <i>Kapabacteria</i>       | 0,511*                                    | 0,036 |                       |                                           |       |
|                                   | <i>Lineage_Ila</i>        | 0,530*                                    | 0,029 |                       |                                           |       |
|                                   | <i>Lineage_IIb</i>        | 0,488*                                    | 0,047 | <i>Cloacimonadia</i>  | -0,692*                                   | 0,027 |
|                                   | <i>Omnitrophia</i>        | 0,537*                                    | 0,026 |                       |                                           |       |
|                                   | <i>Cyanobacteria</i>      | 0,489*                                    | 0,018 |                       |                                           |       |
| Orta zincirli yağ asitleri (g)    | <i>Desulfobacterota</i>   | 0,449*                                    | 0,032 | -                     | -                                         | -     |
|                                   | <i>Acidobacteriota</i>    | -0,474*                                   | 0,022 |                       |                                           |       |
| Karbonhidrat (g)                  | <i>Actinobacteriota</i>   | 0,471*                                    | 0,023 | -                     | -                                         | -     |
|                                   | <i>Bacteroidota</i>       | -0,430*                                   | 0,041 |                       |                                           |       |
| Karbonhidrat (E %)                | <i>Campilobacterota</i>   | -0,507*                                   | 0,014 | -                     | -                                         | -     |

Çizelge 4.33. (devam) Anne sütü bisfenol A tayin limitine göre gruplandırıldığında bebek bağırsak mikrobiyotası ile annenin beslenme alışkanlıklarının ilişkisi

| Besin Öğeleri                 | BPA (ng/mL)<br>Grup 1 (<0,30 ng/mL; n=23) |          |       | BPA (ng/mL)<br>Grup 2 (≥0,30 ng/mL; n=12) |   |   |
|-------------------------------|-------------------------------------------|----------|-------|-------------------------------------------|---|---|
|                               | Bakteri Filumu                            | r        | p     | Bakteri Filumu                            | r | p |
| Posa (g)                      | <i>Acidobacteriota</i>                    | -0,455*  | 0,029 | -                                         | - | - |
|                               | <i>Bacteroidota</i>                       | -0,415*  | 0,049 |                                           |   |   |
| Çözünür Posa (g)              | <i>Acidobacteriota</i>                    | -0,504*  | 0,014 | -                                         | - | - |
|                               | <i>Bacteroidota</i>                       | -0,678** | 0,000 |                                           |   |   |
| E vitamini (mg)               | <i>Chloroflexi</i>                        | -0,456*  | 0,029 |                                           |   |   |
| K vitamini (mg)               | <i>Proteobacteria</i>                     | 0,455*   | 0,029 |                                           |   |   |
| Tiamin (mg)                   | <i>Actinobacteriota</i>                   | 0,512*   | 0,013 | -                                         | - | - |
|                               | <i>Gemmatimonadota</i>                    | -0,459*  | 0,028 |                                           |   |   |
| Riboflavin (mg)               | <i>Actinobacteriota</i>                   | 0,447*   | 0,032 | -                                         | - | - |
|                               | <i>Firmicutes</i>                         | -0,426*  | 0,043 |                                           |   |   |
|                               | <i>Gemmatimonadota</i>                    | -0,456*  | 0,029 |                                           |   |   |
| Niasin (mg)                   | <i>Actinobacteriota</i>                   | 0,565**  | 0,005 | -                                         | - | - |
|                               | <i>Firmicutes</i>                         | -0,559** | 0,006 |                                           |   |   |
| Pantotenik asit (mg)          | <i>Actinobacteriota</i>                   | 0,564**  | 0,005 | -                                         | - | - |
|                               | <i>Patescibacteria</i>                    | 0,445*   | 0,034 |                                           |   |   |
| B <sub>6</sub> vitamini (mg)  | <i>Actinobacteriota</i>                   | 0,575**  | 0,004 | -                                         | - | - |
|                               | <i>Firmicutes</i>                         | -0,466*  | 0,025 |                                           |   |   |
| Biotin (mg)                   | <i>Actinobacteriota</i>                   | 0,481*   | 0,020 | -                                         | - | - |
|                               | <i>Firmicutes</i>                         | -0,425*  | 0,043 |                                           |   |   |
| B <sub>12</sub> vitamini (mg) | <i>Desulfobacterota</i>                   | 0,548**  | 0,007 | -                                         | - | - |
|                               | <i>Firmicutes</i>                         | -0,421*  | 0,045 |                                           |   |   |
| Folat (µg)                    | <i>Acidobacteriota</i>                    | -0,420*  | 0,046 | -                                         | - | - |
| Kalsiyum (mg)                 | <i>Bdellovibrionota</i>                   | -0,414*  | 0,049 | -                                         | - | - |
|                               | <i>Gemmatimonadota</i>                    | -0,601** | 0,002 |                                           |   |   |
| Magnezyum (mg)                | <i>Actinobacteriota</i>                   | 0,416*   | 0,048 | -                                         | - | - |
|                               | <i>Gemmatimonadota</i>                    | -0,557** | 0,006 |                                           |   |   |

Çizelge 4.33. (devam) Anne sütü bisfenol A tayin limitine göre gruplandırıldığında bebek bağırsak mikrobiyotası ile annenin beslenme alışkanlıklarının ilişkisi

| Besin Öğeleri | BPA (ng/mL)<br>Grup 1 (<0,30 ng/mL; n=23) |          |       | BPA (ng/mL)<br>Grup 2 (≥0,30 ng/mL; n=12) |   |   |
|---------------|-------------------------------------------|----------|-------|-------------------------------------------|---|---|
|               | Bakteri Filumu                            | r        | p     | Bakteri Filumu                            | r | p |
| Fosfor (mg)   | <i>Actinobacteriota</i>                   | 0,446*   | 0,033 | -                                         | - | - |
|               | <i>Gemmatimonadota</i>                    | -0,535** | 0,009 | -                                         | - | - |
| Potasyum (mg) | <i>Actinobacteriota</i>                   | 0,533**  | 0,009 | -                                         | - | - |
|               | <i>Firmicutes</i>                         | -0,454*  | 0,030 | -                                         | - | - |
| Demir (mg)    | <i>Actinobacteriota</i>                   | 0,463*   | 0,026 | -                                         | - | - |
|               | <i>Firmicutes</i>                         | -0,431*  | 0,040 | -                                         | - | - |
|               | <i>Gemmatimonadota</i>                    | -0,522*  | 0,011 | -                                         | - | - |
| Çinko (mg)    | <i>Bdellovibrionota</i>                   | -0,438*  | 0,036 | -                                         | - | - |
|               | <i>Firmicutes</i>                         | -0,415*  | 0,049 | -                                         | - | - |
|               | <i>Gemmatimonadota</i>                    | -0,598** | 0,003 | -                                         | - | - |

Anlamli olmayan değişkenler çizelgede gösterilmemiştir. Spearman korelasyon \*p<0,05 \*\*p<0,001

Çizelge 4.34'te anne sütü NP tayin limitine göre gruplandırıldığında bebek bağırsak mikrobiyotası ile annenin beslenme alışkanlıklarının ilişkisi özetlenmiştir. Anne sütü NP tayin limitine göre Grup 1'de ( $NP < 0,50$  ng/mL) yer alan annelerin diyetindeki enerjinin proteinden gelen oranı ile *Verrucomicrobiota*, enerjinin yağdan gelen oranı ile *Deinococcota* filumları arasında yüksek düzeyde negatif bir ilişki bulunmaktadır. Doymuş yağ asitleri oranı ile *Desulfobacterota* orta düzeyde pozitif, tekli doymamış yağ asitleri oranı ile *Actinobacteriota* ve *Patescibacteria* orta düzeyde pozitif, *Desulfobacterota* orta derecede negatif ilişkilidir. Çoklu doymamış yağ asitleri oranı ile *Campilobacterota* orta düzeyde negatif yönlü, kısa zincirli yağ asitleri ile *Verrucomicrobiota* orta düzeyde negatif yönlü, orta zincirli yağ asitleri ile *Verrucomicrobiota* yüksek düzeyde negatif yönlü korelasyon göstermiştir. Enerjinin karbondihidrattan gelen oranı ile *Deinococcota* filumu arasında yüksek düzeyde pozitif korelasyon, posa, çözünür ve çözünmez posa ile *Myxococcota* ve *Planctomycetota* filumları arasında orta düzeyde pozitif korelasyon mevcuttur. Annenin diyet ile A vitamini alımı *Entothionellaeota*, *NB1j* ve *Synergistota* arasında orta düzeyde pozitif, E vitamini ile *Firmicutes* arasında yüksek düzeyde negatif, *Myxococcota* ve *Proteobacteria* arasında yüksek düzeyde pozitif, *Planctomycetota* arasında orta düzeyde pozitif ilişki belirlenmiştir. Riboflavin alımı ile *Bacteroidota* filumu yüksek düzeyde pozitif, folat alımı ile *Planctomycetota* filumu yüksek düzeyde pozitif, *Actinobacteriota* ve *Myxococcota* filumları orta düzeyde pozitif ilişki belirlenmiştir. C vitamini alımı ile *Firmicutes* filumu arasında yüksek düzeyde negatif, *Actinobacteriota* ve *Patescibacteria* filumları arasında yüksek düzeyde pozitif, *Planctomycetota* ve *Synergistota* filumları arasında orta düzeyde pozitif korelasyon belirlenmiştir. Magnezyum alımı ile *Planctomycetota* filumu arasında yüksek derecede pozitif, potasyum alımı ile *Planctomycetota* filumu arasında orta düzeyde pozitif ve demir alımı ile *Cyanobacteria* filumu arasında orta düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır.

Grup 2'de ( $NP \geq 0,50$  ng/mL) yer alan annelerin diyetindeki protein ile bebeğin bağırsak mikrobiyotasında yer alan *Actinobacteriota*, *Chloroflexi* ve *Fusobacteriota* filumları, enerjinin proteinden gelen oranı ile *Fusobacteriota* filumu, enerjinin yağdan gelen oranı ile *Bacteroidota*, *Campilobacterota*, *Desulfobacterota* ve *WPS2* filumları arasında yüksek düzeyde pozitif korelasyon belirlenmiştir. Tekli doymamış yağ asitlerinin alım oranı ile *Actinobacteriota* filumu arasında yüksek düzeyde negatif yönlü, kısa ve orta zincirli yağ asitleri ile *Deferribacterota* ve *Myxococcota* filumları arasında, uzun zincirli yağ asitleri ile *Actinobacteriota* filumları arasında yüksek düzeyde pozitif yönlü ilişki saptanmıştır.

Annenin karbonhidrat alımı ile *Actinobacteriota*, *Chloroflexi* ve *Spirochaetota* filumları arasında, posa alımı ile *Fusobacteriota* filumu arasında, çözünür ve çözünmez posa alımı ile *Actinobacteriota*, *Chloroflexi* ve *Fusobacteriota* filumları arasında yüksek düzeyde pozitif korelasyon bulunmuştur. A vitamini ve pantotenik asit alımı *Actinobacteriota* filumu ile, E vitamini *Planctomycetota* ve *Spirochaetota* filumu ile, tiamin alımı *Fusobacteriota* filumu ile pozitif ilişkilidir. Riboflavin, niasin, B<sub>6</sub> vitamini, folat, fosfor ve demir alımı *Actinobacteriota*, *Chloroflexi* ve *Fusobacteriota* filumları ile, pantotenik asit alımı *Actinobacteriota* filumu ile, biotin alımı *Actinobacteriota*, *Chloroflexi* ve *Spirochaetota* filumları ile, B<sub>12</sub> vitamini *Actinobacteriota* ve *Fusobacteriota* filumları ile yüksek düzeyde pozitif korelasyon belirlenmiştir. Kalsiyum alımı *Bdellovibrionota* filumu ile, magnezyum alımı *Campilobacterota*, *Desulfobacterota* ve *Patescibacteria* filumu ile, potasyum alımı *Fusobacteriota* filumu ile yüksek düzeyde pozitif korelasyon göstermektedir.

Çizelge 4.34. Anne sütü nonilfenol tayin limitine göre gruplandırıldığında bebek bağırsak mikrobiyotası ile annenin beslenme alışkanlıklarının ilişkisi

| Besin Ögesi                       | NP (ng/mL)<br>Grup 1 (<0,50 ng/mL; n=27) |          |       | NP (ng/mL)<br>Grup 2 (≥0,50 ng/mL; n=8) |         |       |
|-----------------------------------|------------------------------------------|----------|-------|-----------------------------------------|---------|-------|
|                                   | Bakteri Filumu                           | r        | p     | Bakteri Filumu                          | r       | p     |
| Protein (g)                       | -                                        | -        | -     | <i>Actinobacteriota</i>                 | 0,829*  | 0,042 |
|                                   |                                          |          |       | <i>Chloroflexi</i>                      | 0,812*  | 0,050 |
|                                   |                                          |          |       | <i>Fusobacteriota</i>                   | 0,820*  | 0,046 |
| Protein (E %)                     | <i>Verrucomicrobiota</i>                 | -0,533*  | 0,013 | <i>Fusobacteriota</i>                   | 0,844*  | 0,035 |
| Yağ (E %)                         | <i>Deinococcota</i>                      | -0,572** | 0,007 | <i>Bacteroidota</i>                     | 0,886*  | 0,019 |
|                                   |                                          |          |       | <i>Campilobacterota</i>                 | 0,880*  | 0,021 |
|                                   |                                          |          |       | <i>Desulfobacterota</i>                 | 0,880*  | 0,021 |
|                                   |                                          |          |       | <i>WPS2</i>                             | 0,845*  | 0,034 |
| Doymuş yağ asitleri (E %)         | <i>Desulfobacterota</i>                  | 0,397*   | 0,040 | -                                       | -       | -     |
| Tekli doymamış yağ asitleri (E %) | <i>Actinobacteriota</i>                  | 0,397*   | 0,040 | <i>Actinobacteriota</i>                 | -0,714* | 0,047 |
|                                   | <i>Desulfobacterota</i>                  | -0,390*  | 0,044 |                                         |         |       |
|                                   | <i>Patescibacteria</i>                   | 0,468*   | 0,014 |                                         |         |       |
| Çoklu doymamış yağ asitleri (E %) | <i>Campilobacterota</i>                  | -0,473*  | 0,013 | -                                       | -       | -     |
| Kısa zincirli yağ asitleri (g)    | <i>Verrucomicrobiota</i>                 | -0,447*  | 0,042 | <i>Deferribacterota</i>                 | 0,845*  | 0,034 |
|                                   |                                          |          |       | <i>Myxococcota</i>                      | 0,845*  | 0,034 |
| Orta zincirli yağ asitleri (g)    | <i>Verrucomicrobiota</i>                 | -0,502*  | 0,021 | <i>Deferribacterota</i>                 | 0,845*  | 0,034 |
|                                   |                                          |          |       | <i>Myxococcota</i>                      | 0,845*  | 0,034 |
| Uzun zincirli yağ asitleri (g)    | -                                        | -        | -     | <i>Actinobacteriota</i>                 | 0,829*  | 0,042 |
| Karbonhidrat (g)                  | -                                        | -        | -     | <i>Actinobacteriota</i>                 | 0,886*  | 0,019 |
|                                   |                                          |          |       | <i>Chloroflexi</i>                      | 0,928** | 0,008 |
|                                   |                                          |          |       | <i>Spirochaetota</i>                    | 0,828*  | 0,042 |
| Karbonhidrat (E %)                | <i>Deinococcota</i>                      | 0,566**  | 0,007 | -                                       | -       | -     |

Çizelge 4.34. (devam) Anne sütü nonilfenol tayin limitine göre gruplandırıldığında bebek bağırsak mikrobiyotası ile annenin beslenme alışkanlıklarının ilişkisi

| Besin Ögesi          | NP (ng/mL)<br>Grup 1 (<0,50 ng/mL; n=27) |          |       | NP (ng/mL)<br>Grup 2 (≥0,50 ng/mL; n=8) |         |       |
|----------------------|------------------------------------------|----------|-------|-----------------------------------------|---------|-------|
|                      | Bakteri Filumu                           | r        | p     | Bakteri Filumu                          | r       | p     |
| Posa (g)             | <i>Myxococcota</i>                       | 0,438*   | 0,047 | <i>Fusobacteriota</i>                   | 0,941** | 0,005 |
|                      | <i>Planctomycetota</i>                   | 0,479*   | 0,028 |                                         |         |       |
| Çözünür posa (g)     | <i>Myxococcota</i>                       | 0,475*   | 0,030 | <i>Actinobacteriota</i>                 | 0,943** | 0,005 |
|                      | <i>Planctomycetota</i>                   | 0,470*   | 0,032 | <i>Chloroflexi</i>                      | 0,812*  | 0,050 |
|                      |                                          |          |       | <i>Fusobacteriota</i>                   | 0,820*  | 0,046 |
| Çözünmez posa (g)    | <i>Myxococcota</i>                       | 0,459*   | 0,036 | <i>Actinobacteriota</i>                 | 0,829*  | 0,042 |
|                      | <i>Planctomycetota</i>                   | 0,460*   | 0,036 | <i>Chloroflexi</i>                      | 0,812*  | 0,050 |
|                      |                                          |          |       | <i>Fusobacteriota</i>                   | 0,820*  | 0,046 |
| A vitamini (mg)      | <i>Entothaeonellaeota</i>                | 0,482*   | 0,027 |                                         |         |       |
|                      | <i>NB1j</i>                              | 0,484*   | 0,026 | <i>Actinobacteriota</i>                 | 0,943** | 0,005 |
|                      | <i>Synergistota</i>                      | 0,464*   | 0,034 |                                         |         |       |
| E vitamini (mg)      | <i>Firmicutes</i>                        | -0,573** | 0,007 | <i>Planctomycetota</i>                  | 0,845*  | 0,034 |
|                      | <i>Myxococcota</i>                       | 0,582*   | 0,006 |                                         |         |       |
|                      | <i>Planctomycetota</i>                   | 0,460*   | 0,036 | <i>Spirochaetota</i>                    | 0,828*  | 0,042 |
|                      | <i>Proteobacteria</i>                    | 0,505*   | 0,019 |                                         |         |       |
| Tiamin (mg)          | -                                        | -        | -     | <i>Fusobacteriota</i>                   | 0,941** | 0,005 |
| Riboflavin (mg)      |                                          |          |       | <i>Actinobacteriota</i>                 | 0,829*  | 0,042 |
|                      | <i>Bacteroidota</i>                      | 0,517*   | 0,016 | <i>Chloroflexi</i>                      | 0,812*  | 0,050 |
|                      |                                          |          |       | <i>Fusobacteriota</i>                   | 0,820*  | 0,046 |
| Niasin (mg)          | -                                        | -        | -     | <i>Actinobacteriota</i>                 | 0,943** | 0,005 |
|                      |                                          |          |       | <i>Chloroflexi</i>                      | 0,812*  | 0,050 |
|                      |                                          |          |       | <i>Fusobacteriota</i>                   | 0,820*  | 0,046 |
| Pantotenik asit (mg) | -                                        | -        | -     | <i>Actinobacteriota</i>                 | 1,000** |       |

Çizelge 4.34. (devam) Anne sütü nonilfenol tayin limitine göre gruplandırıldığında bebek bağırsak mikrobiyotası ile annenin beslenme alışkanlıklarının ilişkisi

| Besin Ögesi                   | NP (ng/mL)<br>Grup 1 (<0,50 ng/mL; n=27) |          |       | NP (ng/mL)<br>Grup 2 (≥0,50 ng/mL; n=8) |         |       |
|-------------------------------|------------------------------------------|----------|-------|-----------------------------------------|---------|-------|
|                               | Bakteri Filumu                           | r        | p     | Bakteri Filumu                          | r       | p     |
| B <sub>6</sub> vitamini (mg)  | -                                        | -        | -     | <i>Actinobacteriota</i>                 | 0,829*  | 0,042 |
|                               |                                          |          |       | <i>Chloroflexi</i>                      | 0,812*  | 0,050 |
|                               |                                          |          |       | <i>Fusobacteriota</i>                   | 0,820*  | 0,046 |
| Biotin (mg)                   | -                                        | -        | -     | <i>Actinobacteriota</i>                 | 0,886*  | 0,019 |
|                               |                                          |          |       | <i>Chloroflexi</i>                      | 0,928** | 0,008 |
|                               |                                          |          |       | <i>Spirochaetota</i>                    | 0,828*  | 0,042 |
| B <sub>12</sub> vitamini (mg) | -                                        | -        | -     | <i>Actinobacteriota</i>                 | 0,829*  | 0,042 |
|                               |                                          |          |       | <i>Fusobacteriota</i>                   | 0,941** | 0,005 |
| Folat (µg)                    | <i>Actinobacteriota</i>                  | 0,439*   | 0,047 | <i>Actinobacteriota</i>                 | 0,943** | 0,005 |
|                               | <i>Myxococcota</i>                       | 0,469*   | 0,032 | <i>Chloroflexi</i>                      | 0,812*  | 0,050 |
|                               | <i>Planctomycetota</i>                   | 0,586**  | 0,005 | <i>Fusobacteriota</i>                   | 0,820*  | 0,046 |
| C vitamini (mg)               | <i>Actinobacteriota</i>                  | 0,542*   | 0,011 |                                         |         |       |
|                               | <i>Firmicutes</i>                        | -0,556** | 0,009 |                                         |         |       |
|                               | <i>Patescibacteria</i>                   | 0,513*   | 0,017 | <i>Fusobacteriota</i>                   | 0,880*  | 0,021 |
|                               | <i>Planctomycetota</i>                   | 0,453*   | 0,039 |                                         |         |       |
|                               | <i>Synergistota</i>                      | 0,436*   | 0,048 |                                         |         |       |
| Kalsiyum (mg)                 | -                                        | -        | -     | <i>Bdellovibrionota</i>                 | 0,845*  | 0,034 |
| Magnezyum (mg)                | <i>Planctomycetota</i>                   | 0,519*   | 0,016 | <i>Campilobacterota</i>                 | 0,880*  | 0,021 |
|                               |                                          |          |       | <i>Desulfobacterota</i>                 | 0,880*  | 0,021 |
|                               |                                          |          |       | <i>Patescibacteria</i>                  | 0,886*  | 0,019 |
|                               |                                          |          |       | <i>Actinobacteriota</i>                 | 0,943** | 0,005 |
| Fosfor (mg)                   | -                                        | -        | -     | <i>Chloroflexi</i>                      | 0,812*  | 0,050 |
|                               |                                          |          |       | <i>Fusobacteriota</i>                   | 0,820*  | 0,046 |
| Potasyum (mg)                 | <i>Planctomycetota</i>                   | 0,434*   | 0,049 | <i>Fusobacteriota</i>                   | 0,941** | 0,005 |
| Demir (mg)                    | <i>Cyanobacteria</i>                     | 0,449*   | 0,041 | <i>Actinobacteriota</i>                 | 0,943** | 0,005 |
|                               |                                          |          |       | <i>Chloroflexi</i>                      | 0,812*  | 0,050 |
|                               |                                          |          |       | <i>Fusobacteriota</i>                   | 0,820*  | 0,046 |

Anlamli olmayan değişkenler çizelgede gösterilmemiştir. Spearman korelasyon \*p<0,05 \*\*p<0,001

## 5. TARTIŞMA

Anne diyeti ve anne sütü mikrobiyotasının, BPA ve NP düzeyleri ile bebeklerin bağırsak mikrobiyotasına etkisini belirlemek amacıyla planlanan çalışmada, tartışma bölümü ana bulgular ile değerlendirilmiştir.

### 5.1. Annelerin Tanımlayıcı Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2018 verilerine göre ülkemizdeki kadınların 25-29 yaş aralığında doğurganlık hızı en yüksek, ortalanca doğum yaşı 23,3'tür (Batı Bölgesi'nde ortalanca doğum yaşı 24,0). Toplam doğurganlık hızı 2,3 çocuk (Batı Bölgesi'nde 2,0), halen evli olan kadınlar arasında ortalama yaşayan çocuk sayısı 2,29'dur [332]. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2019'a göre kadınların ortalama gebelik sayısı  $3,6 \pm 2,43$ 'tür [333]. Bu çalışmada, annelerin %51,4'ü 18-24 yaş aralığında ortalama yaşları  $25,54 \pm 5,20$  yıl olarak belirlenmiştir. Kadınların ortalama gebelik sayısı  $1,83 \pm 1,15$ , yaşayan çocuk sayısı  $1,71 \pm 0,89$ 'dur. Bu çalışmanın verileri, TNSA 2018 çalışmasının Batı Bölgesi sonuçları ile benzerdir.

TNSA 2018'e göre ülkemizde kadınların %41,1'i lise ve üzeri eğitime sahiptir [332]. İstanbul'da 0-6 aylık bebeklerin büyüme ve gelişmesini inceleyen bir çalışmanın sonuçlarına göre, laktasyon dönemindeki annelerin %44,5'inin ortaokul-lise düzeyinde eğitime sahip olduğu belirlenmiştir [334]. Yapılan benzer bir çalışmada annelerin %58,3'ünün üniversite ve üzeri, %31,7'sinin lise düzeyinde eğitime sahip olduğu saptanmıştır [335]. Bu çalışmada annelerin %45,7'si lise ve üzeri eğitime sahiptir, sonuçlar TNSA 2018 verileri ile tutarlıdır.

Annelerin alkol tüketiminin süt üretimini azaltabileceği gösterilmiştir. Aynı zamanda emziren annenin tükettiği alkolün bir kısmı sütüne geçerek, bebeğin uykusunu ve kaba motor gelişimini olumsuz yönde etkileyebilir ve alkol ile erken tanışmasını sağlayabilir [336]. Bu çalışmadaki laktasyon dönemindeki annelerin alkol tüketmiyor oluşu bebeğinin sağlığının sürdürülmesi ve emzirmenin devamlılığı açısından önemlidir. Yapılan bir çalışma, sigara kullanan kadınların anne sütü nikotin düzeyinin, plazma düzeylerinden üç kat daha yüksek olduğunu göstermiştir. Annenin sigara kullanımının süt hacmini azalttığı ve emzirme süresini kısalttığı bildirilmiştir [337]. Bu çalışmada annelerin daha yüksek bir kısmının

(%82,9) sigara kullanmadığı belirlenmiştir. Bu durumda annelerin eğitim düzeyinin yüksek olması etkili olabilir.

Emziren annelerde antibiyotik kullanımı oldukça yaygındır ve anne sütü aracılığı ile bebeğe geçme olasılığı bulunmaktadır. Emziren kadınların kullandıkları ilaçların çoğu bebekleri için güvenilir olarak tanımlansa da bazıları bebeklerde ciddi sonuçlara yol açabilmektedir. Annelerin ve bebeklerinin antibiyotik ve diğer ilaç maruziyetlerinin en aza indirilmesi önemlidir [338]. Bu çalışmada yaklaşık olarak her üç anneden biri antibiyotik tedavisi almıştır.

TNSA 2018 sonuçlarına göre 15-49 yaş arasındaki kadınların %37'si normal, %30'u şişman, %29'u fazla kilolu ve %4'ü zayıftır [332]. TBSA 2019 sonuçlarına göre 19-30 yaş arasındaki kadınların ortalama BKİ'lerinin  $24,2 \pm 5,27 \text{ kg/m}^2$ , 31-50 yaş arasındaki kadınların ortalama BKİ'lerinin  $29,5 \pm 6,37 \text{ kg/m}^2$  olduğu belirtilmiştir [333]. Türkiye'de yapılan bir araştırmada, annelerin gebelik öncesinde ortalama BKİ'sinin  $22,5 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$ , laktasyon döneminde  $25,8 \pm 2,8 \text{ kg/m}^2$  olduğu belirlenmiştir [335]. New Hampshire Doğum Kohort Çalışması'ndaki vajinal doğum yapan kadınların ortalama gebelik öncesi BKİ'leri  $26,0 \text{ kg/m}^2$ 'dir [339]. Türkiye'de yapılan bir çalışmaya göre term bebeği olan annelerin gebelikleri sırasında %35,0'ının 10,1-12 kg, %33,3'ünün 8,1-10 kg kazandıkları belirlenmiştir [335]. Bu çalışmaya katılan annelerin gebelik öncesi ortalama BKİ'lerinin  $23,49 \pm 3,66 \text{ kg/m}^2$ , laktasyon dönemindeki ortalama BKİ'leri  $25,05 \pm 3,24 \text{ kg/m}^2$ 'dir. Annelerin %65,7'si normal vücut ağırlığına sahiptir. Annelerin gebeliklerinde ortalama  $12,01 \pm 4,83 \text{ kg}$  ağırlık kazandıkları ve bu değerlerin IOM tarafından belirlenen ağırlık kazanımlarına göre normal olduğu, bununla birlikte annelerin %40,0'ı gebelikleri sırasında düşük vücut ağırlığı kazandığı gösterilmiştir.

## 5.2. Annelerin Enerji ve Besin Ögesi Alımlarının Değerlendirilmesi

Anne ve bebek sağlığı açısından hassas bir dönem olan laktasyon döneminde, emziren annenin sağlıklı beslenmesi hem annenin hem de bebeğinin optimum sağlığı için önemlidir. Enerji, makro ve mikro besin öğelerini yeterli miktarda içeren beslenme örüntüsünün anne için planlanması önemlidir [340]. Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) 2022'de laktasyon dönemindeki annelerin diyetlerinde enerjinin karbohidrattan gelen oranının %45-60, proteinden gelen oranının %12-20, yağdan gelen oranının %20-35 aralığında yer alması

önerilmektedir [35]. DRI'ya göre ise bu oranlar sırasıyla %45-65, %10-35 ve %20-35'tir [313,314]. TBSA 2019 sonuçlarına göre laktasyon dönemindeki annelerin günlük enerji alım ortalaması  $1928,2 \pm 637,91$  kkal, enerjinin %51,2 $\pm$ 8,56'sı karbonhidrattan, %14,2 $\pm$ 2,94'ü proteinden, %34,5 $\pm$ 8,11'i yağdan geldiği belirlenmiştir [333]. Bu çalışmada laktasyon dönemindeki annelerin ortalama enerji tüketimlerinin  $2270,02 \pm 1027,79$  kkal olduğu, enerjinin %46,91 $\pm$ 9,94'ünün karbonhidrattan, %14,06 $\pm$ 4,20'sinin proteinden, %39,09 $\pm$ 9,20'sinin yağdan sağlandığı belirlenmiştir. Bu veriler DRI ve TÜBER 2022 önerileri ile kıyaslandığında annelerin protein ve karbonhidrat tüketimlerinin yeterli düzeyde, yağ tüketimlerinin ise fazla tüketilmiştir. Bu durum Batı tarzı beslenme alışkanlıklarının toplumumuzda yaygınlaşması ile açıklanabilir. Annelerin ekmek ve tahıl tüketiminin artırılması, diyetteki toplam yağ miktarının azaltılması ile dengeli bir beslenme örüntüsü sağlanacaktır.

TÜBER 2022'de yetişkin bireylerde önerildiği gibi, laktasyon dönemindeki annelerin diyet ile 25 g posa alımı önerilmektedir [35]. DRI, laktasyon dönemindeki annelerin günlük 29 g posa alımını önermiştir [313,314]. TBSA 2019'da emziren annelerin posa alım ortalaması  $23.1 \pm 9.22$  g, suda çözünebilir posa alım ortalaması  $7.5 \pm 3.16$  g, suda çözünemeyen posa alım ortalaması  $15.1 \pm 6.49$  g'dır [333]. Bu çalışmaya katılan annelerin günlük posa alım ortalaması  $23,12 \pm 14,41$  g, çözünür posa alım ortalaması  $7,08 \pm 4,55$  g, çözünmez posa alım ortalaması  $14,93 \pm 9,82$  g'dır. Annelerin yarısından fazlası (%51,4) yeterli düzeyde posa tüketmektedir. Yeterli ve yüksek miktarda posa alımına sahip bireylerin olması özellikle bağırsak sağlığı açısından önemlidir. Çalışmanın sonuçları TBSA 2019 verileri ile uyumludur.

Ülkemiz genelinde laktasyon dönemindeki kadınların, ortalama doymuş yağ asiti alımı %11,3 $\pm$ 3,77, tekli doymamış yağ asiti alımı  $25,7 \pm 12,31$  g, çoklu doymamış yağ asiti alımı  $18,8 \pm 11,70$  g, kolesterol alımı  $252,1 \pm 154,66$  mg'dır [333]. Bu çalışmada laktasyon dönemindeki annelerin günlük ortalama yağ asitleri ve kolesterol alımları değerlendirildiğinde %13,33 $\pm$ 5,10 doymuş yağ asiti, %13,22 $\pm$ 3,65 tekli doymamış yağ asiti, %9,25 $\pm$ 4,38 çoklu doymamış yağ asiti ve  $324,72 \pm 264,06$  mg kolesterol alımına sahip oldukları saptanmıştır. Enerjinin yağdan gelen oranının yüksek olması, ortalama yağ asiti alım miktarlarının TBSA 2019'da yer alan ortalama yağ asiti tüketimlerinden daha yüksek olmasını açıklamaktadır. Doymuş yağ asiti ve kolesterol alımının azaltılması için hayvansal besin tüketiminin azaltılması önerilebilir.

Laktasyon dönemindeki anneler için TÜBER 2022’de günlük diyetle A vitamini 1300 µg, E vitamini 11 mg, tiamin 0,4 mg/1000 kkal, riboflavin 1,2 mg, niasin 6,6 mg/1000 kkal, B<sub>6</sub> vitamini 1,7 mg, folat 500 µg, B<sub>12</sub> vitamini 5 µg, C vitamini 155 mg alımı önerilmektedir [35]. DRI’da ise bu değerler sırasıyla 1300 µg, 19 mg, 1,4 mg, 1,6 mg, 17 mg, 2 mg, 500 µg, 2,8 mg ve 120 mg’dır [313,314]. Ülkemizde emziren annelerin günlük diyetle A vitamini alım ortalaması 1378,1±4763,41 µg, E vitamini alım ortalaması 20,1±12,31 mg, tiamin alım ortalaması 0,9±0,44 mg, riboflavin alım ortalaması 1,3±0,74 mg, niasin alım ortalaması 13,0±7,29 mg, B<sub>6</sub> vitamini alım ortalaması 1,2±0,50 mg, folat alım ortalaması 326,7±137,96 µg, B<sub>12</sub> vitamini alım ortalaması 4,2±6,09 µg, C vitamini alım ortalaması 124,7±116,49 mg’dır [333]. Bu çalışmada laktasyon dönemindeki annelerin ortalama 896,37±536,81 µg A vitamini, 28,03±17,31 mg E vitamini, 97,64±10,71 mg K vitamini, 0,97±0,60 mg tiamin, 1,31±0,84 mg riboflavin, 5,87±2,98 mg niasin, 5,87±2,98 mg pantotenik asit, 1,31±0,77 mg B<sub>6</sub> vitamini, 50,81±27,12 µg biotin, 5,41±10,30 mg B<sub>12</sub> vitamini, 310,54±199,26 µg folat ve 125,90±118,56 mg C vitamini alımı belirlenmiştir. Annelerin bazı vitamin alım miktarlarında yetersizlik riski olsa bile, TBSA 2019 verileri ile uyumludur. Et ve süt grubunda yer alan besinlerin tüketiminin düşük olması özellikle riboflavin, folat, B<sub>6</sub> ve B<sub>12</sub> vitamini yetersizliğini açıklayabilir. Bu besin öğelerinin uzun süreli yetersiz tüketimi anemi riskini artırmaktadır.

Mikro besin öğelerinin yeterli alım miktarları TÜBER 2022’ye göre, kalsiyum için 950-1000 mg, magnezyum için 300 mg, fosfor için 550 mg, potasyum için 4000 mg, demir için 16-27 mg ve çinko için 10,4-15,6 mg olduğu belirtilmiştir [35]. Bu değerler DRI’da sırasıyla 1000 mg, 310 mg, 700 mg, 2800 mg, 9 mg ve 12 mg’dır [313,314]. TBSA 2019 sonuçlarına göre emzirenlerin günlük diyetle kalsiyum alım ortalaması 834,4±317,72 mg, magnezyum alım ortalaması 295,9±107,66 mg, demir alım ortalaması 10,7±4,10 mg, çinko alım ortalaması 9,3±3,32 mg, potasyum alım ortalaması 2488,0±915,28 mg, fosfor alım ortalaması 1062,8±361,50 mg’dır [333]. Bu çalışmada laktasyon dönemindeki annelerin mineral alımları değerlendirildiğinde 793,71±423,69 mg kalsiyum, 284,48±164,89 mg magnezyum, 1230,28±642,72 mg fosfor, 2669,33±1391,58 mg potasyum, 11,56±7,20 mg demir ve 11,80±11,55 mg çinko alımı olduğu belirlenmiştir. Elde edilen veriler TBSA 2019 verileri, TÜBER 2022 ve DRI önerileri ile uyumludur. Kalsiyum, demir ve potasyumu yetersiz tüketen annelerin oranının yüksek olması osteoporoz ve anemi riskini artırabilir. Süt ve et grubunun, sebze ve meyvelerin yeterli tüketiminin artırılması önerilebilir.

Laktasyon dönemindeki annelerin TÜBER 2022'ye göre günlük 4-5 porsiyon süt ve ürünleri grubu, 4-5 porsiyon et grubu, 8-10 porsiyon ekmek ve tahıllar grubu, en az 5 porsiyon sebze ve meyveler grubunu tüketmeleri önerilmektedir [35]. TBSA 2019'un sonuçlarına göre emziren kadınların günlük ortalama  $183,9 \pm 136,39$  g süt ve ürünleri grubu,  $125,8 \pm 77,00$  g et grubu,  $268,6 \pm 142,69$  g ekmek ve tahıllar grubu,  $128,2 \pm 129,1$  g sebze ve meyveler grubu ve  $55,1 \pm 30,26$  g toplam yağ tükettiği belirlenmiştir [333]. Bu çalışmada laktasyon dönemindeki kadınlar ortalama  $242,31 \pm 261,28$  g süt ve ürünleri grubu,  $278,54 \pm 469,87$  g et grubu,  $561,97 \pm 381,62$  g sebze ve meyveler grubu,  $281,63 \pm 176,39$  g ekmek ve tahıllar grubu ve  $43,86 \pm 41,08$  g toplam yağ tüketmiştir. Sebze ve meyve grubunun tüketiminin DSÖ'nün önerilerine uygun olması ve TBSA 2019 verilerinden daha yüksek olması Ege Bölgesi'nde yabani otların, zeytinyağlı sebze yemeklerinin yaygın tüketimi ile açıklanabilir. Bununla birlikte diğer besin gruplarının tüketiminin TÜBER 2022 önerilerine göre düşük olduğu ve laktasyon dönemindeki kadınlar için artırılması gerektiği söylenebilir. Toplam yağ tüketiminin ise annelerin enerji gereksinimine ve beslenme alışkanlıklarına uygun olarak tüketilmesi önerilebilir.

### **5.3. Bebeklere Ait Tanımlayıcı Özelliklerin ve Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi**

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2022 yılı verilerine göre, ülkemizde doğan bebeklerin %51,3'ü erkek, %48,7'si kızdır [341]. Bu çalışmaya katılan bebeklerin cinsiyet dağılımları TÜİK 2022 verileri ile uyumludur. Bebeklerin gestasyonel yaşı, büyüme ve gelişmelerinde önemli bir faktördür [342,343]. İstanbul'da 0-6 aylık bebeklerin büyüme ve gelişmesini inceleyen bir çalışmadaki bebeklerin ortalama gestasyonel yaşı  $38,6 \pm 1,6$  hafta [334], Tuzla'da yapılan benzer bir çalışmada  $38,17 \pm 0,19$  hafta olarak bildirilmiştir [344]. Bir kohort çalışmasındaki bebeklerin ortalama gestasyonel yaşlarının  $39,3$  hafta olarak belirlenmiştir [350]. Bu çalışmada diğer çalışmalara benzer şekilde, bebeklerin ortalama gestasyonel yaşı  $39,31 \pm 0,99$  haftadır. DSÖ, doğumdan sonraki ilk bir saat içinde bebeklerin emzirilmesini ve ilk altı ay boyunca sadece anne sütü ile beslenmesini önermektedir [345]. TNSA 2018'e göre iki yaş altı çocukların %71'i doğumdan sonraki ilk bir saat içerisinde emzirilmiştir [332]. Türkiye'de yapılan bir çalışmaya göre, bebeklerin %70,1'inin doğumdan sonraki ilk saat içerisinde emzirildiği belirtilmiştir [334]. Bu çalışmada ilk bir saat içerisinde emzirmeye başlama oranı daha yüksektir. Bu durumda anne ve bebek dostu hastane uygulamalarının artmış olması, bebeklerin vajinal yol ile doğmaları etkili olabilir.

Bebeklerin antropometrik ölçümleri, büyüme için önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir [342]. Vücut ölçümlerinin z-skoru olarak ifade edilmesi, büyümenin yaş ve cinsiyetten bağımsız ifade edilebilmesi açısından önemlidir [334,346]. Neyzi ve ark. (2008), 0-5 yaş arası Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve baş çevresi ölçümleri için referans değerler geliştirmiştir. Kız ve erkek çocuklarında bu ölçümlerin 50. persentil değeri sırasıyla vücut ağırlığı için 3,29 kg ve 3,43 kg, boy uzunluğu için 49,4 cm ve 50,0 cm, baş çevresi için 34,3 cm ve 34,9 cm olarak belirlenmiştir [346]. İstanbul'da term bebeklerin vücut ağırlıklarının 2960-4010 g, boy uzunluklarının 46-54 cm, baş çevrelerinin 33-38 cm aralığında olduğu bildirilmiştir [347]. İspanya'da yapılan bir çalışmada bebeklerin doğumdaki ve bir aylık ortalama vücut ağırlığı z-skorları sırasıyla  $-0,37 \pm 0,95$  ve  $-0,47 \pm 0,93$ , boy uzunluğu z-skorları  $-0,44 \pm 1,16$  ve  $-0,25 \pm 1,27$ , boya göre z-skorları  $-0,13 \pm 0,95$  ve  $-0,44 \pm 1,32$  olduğu bildirilmiştir [348]. Bu çalışmadan elde edilen antropometrik indeksler DSÖ tarafından belirlenen z-skoru grafikleri ile uyumludur, bebekler normal aralıktadır. Aynı zamanda bebeklerin antropometrik ölçümleri, yapılan diğer çalışmalar ile benzerdir.

#### **5.4. Anne Sütü Bisfenol A Düzeyinin Değerlendirilmesi**

Anne sütü, bebeklerin ihtiyaç duyduğu besin ögelerini, büyüme faktörlerini ve antikorları sağlamaktadır ve en iyi beslenme kaynağı olarak bilinmektedir [23]. Bununla birlikte, emziren kadının vücudundan çevresel kirleticilerin atılması ve bebeğe iletilmesi için de bir araç olduğu düşünülmektedir [349,350]. Bu endokrin bozucu çevresel kirleticilere erken maruziyet, hormon dengesinin veya nörogelişimin olumsuz etkilenmesi ve obezite gibi bebek sağlığı üzerinde olumsuz etkiler oluşturabilecek hastalıklara sebep olma ihtimali hakkında endişeler dile getirilmiştir [351-353].

Doğumdan sonra östrojen seviyeleri düşmeye başlar ve bu durum emzirmenin devamlılığı için önemlidir [354]. BPA'nın östrojenik aktivite göstermesi sebebiyle, anne sütünde yüksek BPA seviyeleri emzirme engeli olarak ortaya çıkmaktadır [355]. Ek olarak gebelik sırasında BPA maruziyetinin erken doğuma sebep olabileceği [356], laktasyon için gerekli tiroit hormon seviyelerini etkileyebileceği [357,358], bebeğin nörolojik gelişimini etkileyerek bebeğin emme ve kavrama kabiliyetini azaltabileceği de belirtilmiştir [359]. Aynı zamanda altı aydan küçük bebeklerde BPA'nın metabolizmasında görev alan üridin difosfat glukuronoziltransferaz enzimi yeterli aktiviteye sahip değildir. [130,360].

Bisfenol A varlığını bebek formüllerinde gösteren çalışmalar daha uzun zamandır yapılsa da [361-363] anne sütünde gösteren çalışmaların sayısı giderek artmaktadır [16,20,363-366]. Ankara’da yapılan bir çalışmada anne sütü örneklerinin %92,5’inde BPA tespit edilmiştir. Ortalama BPA konsantrasyonunun  $0,587 \pm 0,289$  ng/mL olduğu bildirilmiştir [363]. Afyon’da yapılan çalışmada ise BPA konsantrasyonunun 0,36–16,34 ng/mL aralığında olduğu, ortalama BPA konsantrasyonunun  $1,82 \pm 0,22$  ng/mL olduğu belirlenmiştir [367]. Altı gönüllü emziren annenin dahil olduğu çalışmada, anne sütü örneklerinin iki tanesinde BPA (1,4-2,9 ng/mL) tespit edilmiştir [368]. Kim ve ark. (2020)’nın 221 anne sütü örneği ile yaptıkları çalışmada medyan BPA konsantrasyonunun LOD değerinin altında olduğu bildirilmiştir [369]. Anne sütünde bulunan BPA ile ilgili 2000-2020 yılları arasındaki çalışmaları inceleyip değerlendiren bir sistematik derleme ve metaanaliz çalışmasının sonuçlarına göre, ağırlıklandırılmış ortalama BPA konsantrasyonunun 1,4 ng/mL, ortalama BPA aralığının 0,1-3,9 ng/mL olduğu ve anne sütü BPA konsantrasyonunun önceki on yıla göre çok daha yüksek olduğu belirtilmiştir [79].

Anne sütü BPA konsantrasyonlarını belirlemek amacıyla yapılan çalışmalardan bazıları Çizelge 5.1’de gösterilmiştir. Bu çalışmada anne sütü total BPA ortalama değeri  $0,49 \pm 0,10$  ng/mL, ortanca değeri  $0,48 \pm 0,30$  ng/mL ve BPA aralığı  $<0,03-0,70$  ng/mL’dir. Bu çalışmanın sonuçları ile yapılan bazı çalışma sonuçları benzer iken [360,363,364], bazı çalışma sonuçlarına göre daha yüksek [3,7,16,20,79,128,178,366,370-373] veya daha düşük [2,127,179,365,374] sonuçlar belirlenmiştir. Ek olarak Türkiye’de yapılan diğer çalışmalar [2,360,363,367] ile bu çalışmanın minimum, maksimum, ortalama ve ortanca değerleri benzer aralıklardadır. Annenin beslenme alışkanlıkları ve diyeti BPA maruziyetini belirleyen temel faktör olduğu için, coğrafya ve kültürel alışkanlıklarının beslenme alışkanlıklarını değiştirmesi sebebiyle çalışmalarda BPA konsantrasyonları değişiklik gösterebilmektedir [360,375]. Aynı zamanda analiz yöntemlerinin farklı olması, annenin yaşı, sağlık durumu ve çevresel faktörler de bu değişiklikleri açıklamaktadır [376]. Bu çalışmada annelerin diyetlerindeki enerjinin yağdan gelen oranının yüksek ve BPA’nın yağda çözünen bir kirletici olması, ek olarak Çizelge 2.2’de gösterildiği gibi çeşitli besinlerde düşük düzeylerde de olsa BPA’nın bulunması anne sütünün BPA düzeyine katkı sağlamıştır. Ek olarak BPA’nın önemli kaynaklarından olan konserve besin tüketiminin düşük olması (%8,6), mutfakta kullanılan materyallerde BPA kaynağı olan plastik materyallerin kullanım oranlarının düşük olması bu çalışmada anne sütü BPA düzeyinin çoğunlukla LOQ değerinin altında (%65,7) olmasının sebebidir.

Çizelge 5.1. Anne sütü Bisfenol A düzeyini belirleyen bazı çalışmalar

| Yazar                                | Ülke    | Sayı | Birim | BPA     |             |       |             |
|--------------------------------------|---------|------|-------|---------|-------------|-------|-------------|
|                                      |         |      |       | Çeşit   | $\bar{X}$   | M     | Alt-Üst     |
| Otake ve ark. (2003) [365]           | Japonya | 3    | ng/g  | Serbest | 0,03±0,02   | 0,65  | <0,09-0,70  |
| Sun ve ark. (2004) [364]             | Japonya | 23   | ng/mL | Serbest | 0,61±0,21   | 0,61  | 0,28-0,97   |
| Ye ve ark. (2006) [366]              | ABD     | 20   | ng/mL | Serbest | 1,3         | 0,4   | <0,3-6,3    |
|                                      |         |      |       | Total   | 1,9         | 1,1   | <0,3-7,3    |
| Kuruto-Niwa ve ark. (2007) [128]     | Japonya | 101  | ng/mL | Total   | 3,41 ± 0,13 | -     | 1-7         |
| Ye ve ark. (2008) [370]              | ABD     | 4    | ng/mL | Serbest | 0,79        | 0,62  | 0,41-1,54   |
|                                      |         |      |       | Total   | 1,02        | 0,86  | 0,73-1,62   |
| Yi ve ark. (2010) [180]              | Kore    | 100  | ng/mL | Serbest | -           | 0,66  | 0,65-29,9   |
|                                      |         |      |       | Total   | -           | 10,4  | 0,65-42,6   |
| Caroit ve ark. (2012) [371]          | Fransa  | 3    | ng/mL | Total   | 2,39        | 3,07  | 0,80-3,29   |
| Migeot ve ark. (2013) [372]          | Fransa  | 21   | ng/mL | Serbest | 1,87±1,38   | 1,47  | <0,09-6,12  |
| Yi ve ark. (2013) [377]              | Kore    | 325  | ng/mL | Serbest | -           | <0,10 | <0,10-54,2  |
|                                      |         |      |       | Total   | -           | 7,8   | <0,10-57,3  |
| Mendonca ve ark. (2014) [16]         | ABD     | 23   | ng/mL | Serbest | 1,7         | <0,3  | <0,3-19     |
| Rodríguez-Gómez ve ark. (2014) [178] | İspanya | 10   | ng/mL | Serbest | 6,08        | 5,75  | <0,2-11,5   |
| Zimmers ve ark. (2014) [20]          | ABD     | 21   | ng/mL | Serbest | 3,13        | 0,68  | <0,22-10,8  |
| Deceuninck ve ark. (2015) [127]      | Fransa  | 30   | µg/kg | Total   | 0,23        | 0,11  | <0,05-1,16  |
| Cao ve ark. (2015) [179]             | Kanada  | 278  | ng/g  | Serbest | 0,11        | 0,10  | <0,036-2,3  |
|                                      |         |      |       | Total   | 0,13        | 0,11  | <0,036-2,5  |
| Niu ve ark. (2017) [374]             | Çin     | 20   | ng/mL | Serbest | 0,16        | 0,11  | <0,05-0,548 |
| Lee ve ark. (2018) [21]              | Kore    | 127  | ng/mL | Serbest | -           | 0,7   | <0,3-43,1   |
| Chang ve ark. (2019)[378]            | Tayvan  | 72   | ng/g  | Total   | -           | 1,41  | 0,42-112,44 |
| Dualde ve ark. (2019) [3]            | İspanya | 120  | ng/mL | Serbest | 1,1         | 0,10  | <0,1-41     |
| Martínez ve ark. (2019) [379]        | İspanya | 53   | ng/mL | Serbest | 0,26 ± 0,81 | -     | -           |
|                                      |         |      |       | Total   | 1,30 ± 4,24 | -     | -           |
| Sayıcı ve ark. (2019) [2]            | Türkiye | 40   | ng/mL | Serbest | 0,15        | 0,11  | 0,03-0,59   |
| Jin ve ark. (2020) [7]               | Çin     | 190  | ng/mL | Serbest | 2,5         | 0,21  | <0,20-15,00 |
| Çiftçi ve ark. (2021) [360]          | Türkiye | 80   | ng/mL | Serbest | 0,49±0,37   | 0,63  | <0,20-1,90  |
| Iribarne-Durán ve ark. (2022) [373]  | İspanya | 83   | ng/mL | Serbest | 0,72±1,31   | <0,14 | <0,14-8,73  |
| Yeşildemir ve ark. (2022) [363]      | Türkiye | 70   | ng/mL | Total   | 0,59 ± 0,29 | -     | <1,72-1,13  |

Türkiye’de yapılan bir çalışmada, besinleri saklamak amacıyla plastik kap tercih eden annelerin sütlerinde BPA konsantrasyonunun daha yüksek olduğu bir çalışmada gösterilmiştir [367]. Bir diğer çalışmada, plastik, teneke, metal gibi malzemelerden yapılmış ürünler ile anne sütü, anne ve bebek idrar BPA düzeyleri arasında ilişki olmadığı

bildirilmiştir [2]. Anne sütünün BPA düzeyleri ile kullanılan materyallerin ilişkili olmadığını destekleyen çalışmalar bulunmaktadır [360,380]. Bu çalışmada da anne sütü BPA düzeyi ile annelerin besin hazırlama, pişirme ve servis sırasında kullandıkları materyallerin ilişkisi bulunmamıştır. Bu durumda annelerin daha yüksek oranda metal, cam gibi BPA içermeyen materyalleri kullanıyor oluşu etkili olabilir.

Yapılan bir çalışmada anne sütünün BPA düzeyi ile annenin süt ürünleri tüketimi arasında pozitif yönlü bir ilişki belirlenmiştir [377]. Başka bir çalışmada annenin günde bir kez veya daha fazla ekmek tüketimi ve haftada bir kez veya daha fazla makarna tüketiminin anne sütünün BPA konsantrasyonunu artırdığı bildirilmiştir [373]. Bu çalışmada anne sütü BPA konsantrasyonları LOQ düzeylerine göre gruplandırıldığında, LOQ düzeyinden daha yüksek ( $>0,3$  ng/mL) BPA'ya sahip annelerin diyet ile folat alımının, tahıl, margarin ve tereyağ tüketiminin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ancak BPA konsantrasyonları ile annenin besin ögesi alımı ve besin grubu tüketimi arasında korelasyonlar incelendiğinde bu ilişki gözlenmemiştir. Annenin margarin, tereyağ gibi yağ tüketimi ile lipofilik bir kimyasal olan BPA arasındaki bu ilişki beklenen bir sonuçtur. Bununla birlikte özellikle uzak doğu ülkelerinde yapılan çalışmalarda tahıllarda BPA'nın yüksek konsantrasyonlarda olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç literatür ile uyumludur. Laktasyon dönemindeki annelerin büyük bir çoğunluğu (%68,6) diyet ile yetersiz folat almaktadır. Folat alımının BPA konsantrasyonu LOQ değerinin üzerinde olan grupta daha yüksek oluşu tesadüfi bir sonuçtur.

### 5.5. Anne Sütü Nonilfenol Düzeyinin Değerlendirilmesi

Bebekler için anne sütünün en önemli besin olması ve hem annenin hem de bebeğin maruziyetini ortaya koyması nedeniyle anne sütünde NP'nin varlığı ilgi görmektedir. Mevcut bilgilere göre, anne sütündeki NP seviyelerine ilişkin araştırmaların sayısı sınırlıdır [8,223,365,381,382]. İtalyan kadınlarla yapılan bir çalışmaya göre anne sütünde belirlenen ortalama NP konsantrasyonu  $32,00 \pm 16,2$  ng/mL ( $13,4-56,3$  ng/mL aralığında)'dır [8]. Afyon'da yapılan bir çalışmada anne sütü NP konsantrasyonunun ortalama  $10,10 \pm 0,98$  ng/mL olduğu,  $0,04-47,5$  ng/mL aralığında değiştiği bildirilmiştir [9]. Altı gönüllü emziren annenin dahil olduğu çalışmada, anne sütü örneklerinin iki tanesinde NP ( $1,2-5,6$  ng/mL) tespit edilmiştir [368]. Çizelge 5.2'de anne sütünün NP düzeyini belirleyen çalışmalar yer almaktadır.

Bu çalışmada anne sütünde ortalama NP konsantrasyonu  $3,08 \pm 1,82$  ng/mL olarak belirlenmiştir. Literatürdeki yayınlar ile karşılaştırıldığında benzer ölçüm düzeylerinde çalışmalar [223,381] bulunurken, aynı zamanda daha yüksek [8,9,382] veya düşük [209,211,365,383] ölçümleri içeren çalışmalar da mevcuttur. Sonuçlar arasındaki farklılıklar, beslenme alışkanlıklarının ve besin türlerinin ülkeler ve coğrafyalar arasında farklılık göstermesi ile ilişkilidir [382]. Ek olarak, NP birçok besinde bulunmasına rağmen en fazla su, balık ve diğer deniz ürünleri ile konserve besinlerle ilişkilendirilmektedir. Bu çalışmada balık tüketiminin ve konserve besin tüketim oranının düşük olması NP konsantrasyonunun düşük olmasında etkili olabilir. Analiz yöntemlerindeki farklılıklar da bu sonucu etkilemiştir.

Çizelge 5.2. Anne sütü Nonilfenol düzeyini belirleyen bazı çalışmalar

| Yazar                        | Ülke    | Sayı | Birim            | NP               |       |             |
|------------------------------|---------|------|------------------|------------------|-------|-------------|
|                              |         |      |                  | $\bar{X}$        | M     | Alt-Üst     |
| Gunter ve ark. (2002) [211]  | Almanya | 1    | ng/g             | 0,3              | -     | -           |
| Otake ve ark. (2003) [365]   | Japonya | 3    | ng/g             | $0,33 \pm 0,06$  | 1,1   | 0,65-1,40   |
| Yi ve ark. (2008) [383]      | Kore    | 325  | $\mu\text{g/L}$  | -                | <0,5  | <0,5-23,4   |
| Ademollo ve ark. (2008) [8]  | İtalya  | 10   | ng/mL            | $32,00 \pm 16,2$ | -     | 13,4-5 6,3  |
| Lin ve ark. (2009)           | Tayvan  | 20   | ng/g             | 4,4              |       | <1,20-11,6  |
| Chen ve ark. (2010) [381]    | Tayvan  | 59   | ng/g             | 4,47             |       | -           |
| Huang ve ark. (2010) [382]   | Tayvan  | 16   | ng/mL            | $36,8 \pm 38,1$  | -     | <1,87-160,1 |
| Raecker ve ark. (2011) [209] | Almanya | 2    | $\mu\text{g/kg}$ | 0,37             | -     | -           |
| Yi ve ark. (2013) [377]      | Kore    | 325  | ng/mL            | -                | <0,30 | <0,30-23,4  |
| Şişe ve Uğuz (2017) [9]      | Türkiye | 100  | ng/mL            | $10,10 \pm 0,98$ |       | 0,26-47,5   |

\*1  $\mu\text{g/L}$  = 1 ng/mL

Gebelikte tüketilen çeşitli besinlerin sıklığı ile anne sütü NP konsantrasyonu arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada anlamlı olmayan bir ilişki belirlenmiştir. Pirinç, erişte, süt, yumurta, sebze, meyve, balık ve deniz ürünlerinin birlikte tüketilmesi ile NP konsantrasyonu arasında ilişki belirlenmiştir [382]. Tayvan’da yapılan bir çalışmada pirinç, Tayvan’a özgü geleneksel su ürünleri, hayvansal ürünler, sebze ve meyve tüketimi ile NP düzeyi ilişkilendirilmiştir [216]. Bu çalışmada annelerin E vitamini alımı, toplam yağ ve bitkisel yağ tüketimi ile anne sütü NP konsantrasyonu arasında yüksek derecede pozitif bir

ilişki belirlenmiştir. Bitkisel yağların, aynı zamanda iyi birer E vitamini kaynağı olması, bu ilişkinin bitkisel yağlar ve NP arasında olduğunu düşündürmektedir.

Yapılan bir çalışmaya göre emziren annelerin yemeklik yağ tüketimi ile alkilfenol alımı arasında ilişki bulunmaktadır. Alkilfenollerden olan NP, besin zinciri aracılığıyla balık gibi lipidlerden zengin besinlerde depolanmaktadır. Annenin balık yağı kapsülü, işlenmiş balık, tatlı su balığı ve unlu besinlerin tüketimi ile anne sütü NP konsantrasyonu pozitif, deniz balığı tüketimi ile negatif ilişkilidir [381]. Bununla birlikte bu çalışmada balık ve diğer deniz ürünlerinin tüketiminin az olması ve kısıtlı bir örnekleme sahip olması nedeniyle balık ve diğer deniz ürünleri tüketimi ile anne sütü NP düzeyi arasında bir ilişki belirlenememiştir.

Yapılan bir çalışmada, bu çalışmaya benzer şekilde, annelerin besinleri hazırlama, pişirme ve servis sırasındaki kullandıkları materyaller ile anne sütünün NP düzeyi arasında ilişki belirlenememiştir [367]. Bu durum annelerin, plastik gibi NP bulunduran materyalleri daha az kullanıyor olmaları ile ilişkili olabilir. Bu çalışmada çeşme suyu tüketen annelerin NP konsantrasyonu, diğer içme sularını tüketenlerden anlamlı olmasa da daha yüksek olduğu belirlenmiştir. NP'nin ana kaynağının arıtılmış atık su olması bu süreçte etkilidir.

## 5.6. Anne Sütü Mikrobiyotasının Değerlendirilmesi

Anne sütü, bebekler için temel besin kaynağıdır [384,385] ve anne sütü mikrobiyotasının birçok mutualist, yararlı ve potansiyel probiyotik bakterilerin kaynağı olduğu öne sürülmüştür [386]. Çizelge 5.3'te anne sütünün mikrobiyota bileşimini filum düzeyinde araştıran bazı çalışmalar yer almaktadır. Bir sistematik derlemede, anne sütü ana filumu olarak *Firmicutes*, *Actinobacteria* ve *Proteobacteria* belirlenmiştir [387]. Browne ve ark. (2019), annelerden postpartum 2., 6. ve 12. haftalarda süt örnekleri toplamıştır. Postpartum 2. ve 12. haftada *Firmicutes*'in en baskın filum olduğu, ancak zamanla bolluğunun azaldığı belirtilmiştir. *Proteobacteria*'nın postpartum 2. haftada en çok bulunan ikinci filum olduğu ve zamanla bolluğunun arttığı belirlenmiştir. *Bacteroidata* ve *Actinobacteria*'nın nispi bolluklarının çok düşük olduğu tespit edilmiştir [388]. Bu çalışmada olgun anne sütünde bulunan baskın filumların diğer çalışmalara benzer şekilde *Proteobacteria* ve *Firmicutes* olduğu, *Actinobacteriota* ve *Bacteriodata* filumlarının da yaygın olarak bulunduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada anne sütü örnekleri Browne ve ark. (2019)'nın çalışmasına [388] benzer olarak postpartum 2. haftadan itibaren (16-40 gün) toplanmıştır, bu durum anne

sütündeki *Proteobacteria* filumunun *Firmicutes* filumundan daha bol bulunmasını açıklamaktadır. Bu çalışma sonuçları ile anne sütü mikrobiyotasının çekirdek bakteri hipotezine [264] uygun olduğu ve bebekler için faydalı olabilecek filumları içerdiği sonucuna varılmıştır.

Çizelge 5.3. Anne sütü mikrobiyota bileşimini filum düzeyinde araştıran bazı çalışmalar

| Yazar                           | Ülke                                   | Sayı | Baskın Filumlar                                                                          |
|---------------------------------|----------------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Jiménez ve ark. (2015) [267]    | İspanya                                | 20   | <i>Proteobacteria</i> , <i>Firmicutes</i> ve <i>Bacteriodata</i>                         |
| Kumar ve ark. (2016) [389]      | İspanya, Finlandiya, Güney Afrika, Çin | 80   | <i>Proteobacteria</i> ve <i>Firmicutes</i>                                               |
| Drago ve ark. (2017) [390]      | İtalya                                 | 40   | <i>Proteobacteria</i> ve <i>Firmicutes</i>                                               |
| Hermansson ve ark. (2019) [391] | Finlandiya                             | 84   | <i>Proteobacteria</i> ve <i>Firmicutes</i>                                               |
| Williams ve ark. (2017) [392]   | ABD                                    | 21   | <i>Firmicutes</i> , <i>Actinobacteria</i> , <i>Proteobacteria</i> ve <i>Bacteriodata</i> |
| Browne ve ark. (2019) [388]     | Hollanda                               | 51   | <i>Firmicutes</i> ve <i>Proteobacteria</i>                                               |
| Ede (2019) [277]                | Türkiye                                | 20   | <i>Firmicutes</i> ve <i>Proteobacteria</i>                                               |

Anne sütü örneklerinin sınıf bazında değerlendirildiği bir çalışmada *Bacilli*, *Actinobacteria*, *Negativicutes*, *Clostridia*, *Gammaproteobacteria* ve *Bacteroidia*'nın yaygın olarak bulunduğu ifade edilmiştir [392]. Bir diğer çalışmada anne sütünde en bol bulunan bakteri sınıfının *Bacilli* olduğu, *Actinobacteria* sınıfının da yaygın olarak bulunduğu belirtilmiştir [393]. Bu çalışmada anne sütü örneklerinde en fazla bulunan bakteri sınıfları sırasıyla *Gammaproteobacteria*, *Bacilli*, *Bacteroidia* ve *Actinobacteria* olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar literatürdeki çalışmalar ile benzerlikler göstermektedir.

Bir sistematik derlemeye göre, anne sütü mikrobiyotasında *Streptococcus* ve *Staphylococcus* cinslerinin baskın olduğu belirtilmiştir [387]. Bu iki türün, tüm anne sütü numunelerinde en yaygın bulunan bakteri popülasyonları olduğu kabul edilmektedir [394]. Yapılan bir çalışmada anne sütü örneklerinin tamamında *Streptococcus*, *Staphylococcus* ve *Propionibacterium*, %90'ından fazlasında *Pseudomonas*, *Veillonella*, *Pilobacter*, *Gemella*, *Bacteroides*, *Prevotella* ve *Corynebacterium* bulunduğu vurgulanmıştır [392]. Çizelge 5.4'te anne sütü mikrobiyotasında bulunan bakteri cinslerini inceleyen bazı çalışmalar yer almaktadır. Laktik asit bakterileri (*Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* vb.) bakteriyosin üreterek, patojen bakterilerin büyümesini baskılamaktadır. Bu yol aracılığı ile sağlık üzerine olumlu etkiler göstermektedir [395]. Bu çalışmada anne sütü örneklerinde en

fazla bulunan bakteri cinsleri sırasıyla anne sütünün çekirdek bakterilerinden olan *Streptococcus*, *Staphylococcus* ve *Pseudomonas* [264], normal floranın bir parçası olan *Acinetobacter* [396] ve patojenlere karşı koruyucu olan *Lactobacillus* [395] olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada, anne sütü mikrobiyotası diğer çalışmalarla uyumludur. Anne sütünde BPA ve NP düzeyinin düşük olması, mikrobiyotasının yararlı bakterileri içermesi anne sütünün bebeği için mucizevi bir besin olduğunu bir kez daha göstermektedir.

Çizelge 5.4. Anne sütü mikrobiyota bileşimini cins düzeyinde araştıran bazı çalışmalar

| Yazar                                 | Ülke                                      | Sayı | Baskın Cinsler                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------|-------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hunt ve ark. (2011) [264]             | İsrail                                    | 16   |                                                                                                                                                                                                                           |
| Jost ve ark. (2013) [397]             | İsviçre                                   | 21   | <i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> ,<br><i>Corynebacterium</i> , <i>Pseudomonas</i> ,<br><i>Propionibacterium</i> ve <i>Bifidobacterium</i>                                                                     |
| Kumar ve ark. (2016) [389]            | İspanya, Finlandiya,<br>Güney Afrika, Çin | 80   |                                                                                                                                                                                                                           |
| Cabrera-Rubio ve ark.<br>(2012) [275] | Finlandiya                                | 18   | <i>Weissella</i> , <i>Leuconostoc</i> , <i>Staphylococcus</i> ,<br><i>Streptococcus</i> ve <i>Lactococcus</i>                                                                                                             |
| Jiménez ve ark. (2015) [267]          | İspanya                                   | 20   | <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> ,<br><i>Bacteroides</i> , <i>Faecalibacterium</i> ,<br><i>Ruminococcus</i> , <i>Lactobacillus</i> ve<br><i>Propionibacterium</i>                                             |
| Damaceno ve ark. (2017)<br>[398]      | Brezilya                                  | 47   | <i>Lactobacillus</i> , <i>Staphylococcus</i> ,<br><i>Streptococcus</i>                                                                                                                                                    |
| Simpson ve ark. (2018)<br>[399]       | Norveç                                    | 415  | <i>Staphylococcus</i> ve <i>Streptococcus</i>                                                                                                                                                                             |
| Ding ve ark. (2019) [395]             | Çin                                       | 89   | <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> ve<br><i>Enterococcus</i>                                                                                                                                                    |
| Lyson ve ark. (2022) [400]            | İrlanda                                   | 80   | <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> ,<br><i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> ,<br><i>Bifidobacterium</i> , <i>Mesorhizobium</i> ,<br><i>Brevundimonas</i> , <i>Flavobacterium</i> ve<br><i>Rhodococcus</i> |

## 5.7. Bebek Bağırsak Mikrobiyotasının Değerlendirilmesi

Sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotasında yararlı mikroorganizmalar daha baskındır ve konakçının beslenmesine, enerji metabolizmasına, vitamin ve hormon sentezine katkı sağlama, patojenlerin aşırı büyümesine karşı koruma gibi çeşitli işlevlere sahiptir [401]. Bir araştırmaya göre yenidoğanın mekonyumunda *Firmicutes* filumunun, bebeklerin yaşamlarının ilk bir ayı boyunca *Proteobacteria* filumunun baskın olduğu bildirilmiştir [402]. Murphy ve ark. (2017), bebek bağırsak mikrobiyotasında *Firmicutes*'in baskın filum olduğunu, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* ve *Bacteroidata* filumlarının da bulunduğunu belirlemiştir [265]. Bu çalışmada bebek bağırsak mikrobiyotasında *Firmicutes*, *Actinobacteriota*, *Proteobacteria* filumlarının daha baskın olduğu belirlenmiştir. Sınıf

düzeyinde ise *Gammaproteobacteria* ve *Bacilli*'nin baskın olduğu, *Actinobacteria*, *Negativicutes* ve *Clostridia* sınıfına ait bakterilerin de yer aldığı belirlenmiştir.

Doğumdan sonra, yenidoğanın bağırsak mikrobiyotasına geçici olarak *Enterobacteriaceae* ve *Staphylococcus* hakimdir [403]. Anne sütü ile beslenmeye başlandığında, bebeğin bağırsak mikrobiyotasında yavaş yavaş *Bifidobacterium* ve bazı laktik asit bakterileri hakim olur [404]. “Bifidus florası” olarak adlandırılan *Bifidobacterium*'un baskın olduğu mikrobiyota, tamamlayıcı beslenmeye kadar korunmaktadır [296]. *Bifidobacterium* cinsinin probiyotik olduğu bilindiğinden, bağıışıklık ve gastrointestinal sistem sağlığı başta olmak üzere bireyin sağlığını geliştirdiği bildirilmektedir [405]. Bir kohort çalışmasına göre, bebek bağırsak mikrobiyotasında *Enterobacteriaceae*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides* ve *Streptococcus*'un baskın olduğu belirlenmiştir [339]. Yapılan bir çalışmada, bir aylık bebeklerin bağırsak mikrobiyotalarında *Streptococcus* bolluğunun yüksek olduğu, yüksek alfa (OTU) ve beta (PCoA, weighted UniFrac) çeşitliliğe sahip olduğu bildirilmiştir. Bu bebekler dört yaşına geldiklerinde ise mikrobiyota alfa ve beta çeşitliliklerinin annelerinin gebeliklerinin birinci trimesterindeki mikrobiyotaları ile benzer olduğu sonucuna ulaşılmıştır [406]. Bu çalışmada bebek bağırsak mikrobiyotasında sırasıyla *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Escherichia-Shigella* ve *Veillonella* en fazla bulunan bakteri cinsleridir. *Actinobacteriota* filumunda yer alan *Bifidobacterium* bebeklik döneminde sarılık ve enfeksiyon hastalıklarından, yetişkinlik döneminde belirli kronik hastalıklardan korunmada etkilidir [407]. Safra asitleri bağırsak mikrobiyotasını düzenler ve bağırsakta *Escherichia coli* ve *Enterococcus faecalis* gibi zararlı bakterilerin çoğalmasını engeller. Bebeklerde karaciğer olgunlaştıktan sonra safra seviyelerinin normale dönmesi sebebiyle *Escherichia-Shigella* cinsinin miktarı bebeklerde yüksek olabilir. Mevcut çalışmada bebek bağırsak mikrobiyotasının dağılımı literatür ile uyumludur. Bu durumda bebeklerin vajinal yol ile doğması, sadece anne sütü ile beslenmesi etkili olabilir. Bununla birlikte bebek bağırsak mikrobiyotasındaki değişimi daha iyi değerlendirebilmek için uzunlamasına çalışmaların planlanması önemlidir.

## **5.8. Anne Sütü Mikrobiyotası ile Bebek Bağırsak Mikrobiyotasının İlişkisinin Değerlendirilmesi**

Bağırsakta mikrobiyal kolonizasyon doğum öncesinde başlamakta [282,283], doğumda annenin vajinasındaki mikrobiyota aracılığıyla şekillenmekte, annenin derisindeki

mikroorganizmalar ve emzirme yoluyla da gelişmektedir [228,408]. Anne sütü, bebeğin bağışıklık sisteminin gelişimi ve patojenlere karşı savunması için çok önemli olan *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* gibi faydalı bakterilerin kaynağıdır [408,409]. Bu mikroorganizmaların potansiyel olarak patojenik organizmaların büyümesini inhibe etme, serum kolesterol seviyelerini düşürme ve bağışıklık sistemini modüle etme gibi yararlı etkileri bildirilmiştir [409]. Anne sütü, bebeğin gastrointestinal kolonizasyonuna ve bağışıklık olgunlaşmasına katkıda bulunabilecek bakteriler dahil olmak üzere biyoaktif bileşenlerin kaynağıdır [405].

Anne sütü ve bebek bağırsak mikrobiyotasında bildirilen bakteri türlerinde bazı benzerlikler bildirilmiştir [410,411]. Benito ve ark. (2015), altı anne-bebek çiftinde hem anne sütü hem de bebek bağırsak mikrobiyotasında *S. aureus* belirlemiş, bunların dördünde ise anneden bebeğe anne sütü aracılığıyla geçtiğini Darbe Alanı Jel Elektroforezi (PFGE: Pulsed-Field Gel Electrophoresis) ile saptamıştır [412]. *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve* ve *Bifidobacterium longum*, anne sütü ve bebek bağırsak mikrobiyotasında ortak bulunan türlerdir [413]. Yapılan bir diğer araştırmada ise anne sütünün mikrobiyotasının bebeğin bağırsak mikrobiyotasına katkısının %27,7 olduğu bildirilmiştir [414]. Pannaraj ve ark. (2017), anne sütü ve bebek bağırsak mikrobiyotası bileşiminin farklı olduğunu bildirmiştir [17]. Anne sütündeki laktik asit bakterileri (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Staphylococcus* vb.), bebeklerin bağırsak mikrobiyotasının oluşmasını sağlamaktadır [415]. Jimenez ve ark. (2008), anne sütü ve bebek bağırsak mikrobiyotasında *Staphylococcus*'un baskın tür olduğunu belirlemiştir [416]. *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus* ve *Bifidobacterium* türlerinin anne sütü ve bebek bağırsak mikrobiyotasında bulunan ortak olduğu belirtilmiştir [250,410,417-420]. Bu çalışmada anne sütü ve bebek bağırsak mikrobiyotasında *Actinobacteriota* ve *Campilobacterota* filumlarının, *Clostridia*, *Ignavibacteria* ve *Nitrospiria* sınıflarının ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu ilişki anne sütü ile alınan bu bakteri gruplarının bebek bağırsağına yerleşerek, bu türlerin bağırsaktaki bolluğunu artırması ile ilişkilidir. İlişkinin sadece bu bakteri grupları ile gözlenmesi ise *Actinobacteriota* filumunun kısa zincirli yağ asiti üretimini sağlaması gibi bakterilerin spesifik özellikleri ile ilişkili olabilir.

### **5.9. Anne Sütü Mikrobiyotasına Laktasyon Dönemindeki Beslenmenin İlişkisinin Değerlendirilmesi**

Diyetin bağırsak mikrobiyotası üzerinde güçlü bir etkisi olduğu gösterilmiştir [389]. Bu çalışmada laktasyon dönemindeki beslenme ile anne sütü mikrobiyotası arasında çok fazla anlamlı ilişki belirlenmiştir ( $p<0,05$ ). Bu sebeple anne sütü mikrobiyotası ile yüksek düzeyde ilişki gösteren besin ögeleri arasındaki ilişki tartışılmıştır. Çizelge 5.5'te yapılan birçok çalışmaya göre enerji ve çeşitli besin ögelerinin tüketimi ile anne sütü mikrobiyotası arasındaki ilişkiler özetlenmiştir.

Çizelge 5.5. Anne sütü mikrobiyotası ile laktasyon döneminde beslenmenin ilişkisini değerlendiren çeşitli çalışmalar

| Besin Ögesi                 | Baskın Filum/Sınıf/Cins                   | İlişkinin Yönü | Yazar                                |
|-----------------------------|-------------------------------------------|----------------|--------------------------------------|
| Enerji                      | <i>Firmicutes-Gemella</i>                 | Pozitif        | Williams ve ark. (2017) [392]        |
|                             | <i>Firmicutes-Bacilli</i>                 | Pozitif        | Ede (2019) [277]                     |
| Protein                     | <i>Firmicutes-Gemella</i>                 | Pozitif        | Williams ve ark. (2017) [392]        |
|                             | <i>Proteobacteria-Gammaproteobacteria</i> | Negatif        | Ede (2019) [277]                     |
|                             | <i>Firmicutes-Staphylococcus</i>          | Negatif        | Cortes-Macias ve ark. (2021) [421]   |
|                             | <i>Firmicutes-Streptococcus</i>           | Pozitif        | Cortes-Macias ve ark. (2021) [421]   |
| Yağ                         | <i>Proteobacteria-Gammaproteobacteria</i> | Negatif        | Ede (2019) [277]                     |
| Doymuş yağ asitleri         | <i>Firmicutes-Streptococcus</i>           | Negatif        | Kumar ve ark. (2016) [389]           |
|                             | <i>Proteobacteria-Acinetobacter</i>       | Negatif        | Kumar ve ark. (2016) [389]           |
|                             | <i>Proteobacteria-Pseudomonas</i>         | Pozitif        | Kumar ve ark. (2016) [389]           |
| Tekli doymamış yağ asitleri | <i>Firmicutes-Lactobacillus</i>           | Negatif        | Kumar ve ark. (2016) [389]           |
|                             | <i>Firmicutes-Staphylococcus</i>          | Negatif        | Kumar ve ark. (2016) [389]           |
|                             | <i>Proteobacteria</i>                     | Negatif        | Kumar ve ark. (2016) [389]           |
|                             | <i>Proteobacteria-Acinetobacter</i>       | Pozitif        | Sanjulián ve ark. (2021) [422]       |
|                             | <i>Firmicutes-Gemella</i>                 | Pozitif        | Sanjulián ve ark. (2021) [422]       |
|                             | <i>Actinobacteria-Bifidobacterium</i>     | Negatif        | LeMay-Nedjelski ve ark. (2021) [423] |
| Çoklu doymamış yağ asitleri | <i>Actinobacteria-Bifidobacterium</i>     | Negatif        | LeMay-Nedjelski ve ark. (2021) [423] |
|                             | <i>Firmicutes-Lactobacillus</i>           | Negatif        | Kumar ve ark. (2016) [389]           |
|                             | <i>Proteobacteria-Acinetobacter</i>       | Pozitif        | Kumar ve ark. (2016) [389]           |
|                             | <i>Proteobacteria-Acinetobacter</i>       | Pozitif        | Sanjulián ve ark. (2021) [422]       |
| Kısa zincirli yağ asiti     | <i>Corynebacterium</i>                    | Negatif        | Williams ve ark. (2017) [392]        |
| Orta zincirli yağ asiti     | <i>Corynebacterium</i>                    | Negatif        | Williams ve ark. (2017) [392]        |
| Uzun zincirli yağ asiti     | <i>Firmicutes-Gemella</i>                 | Pozitif        | Williams ve ark. (2017) [392]        |
| Karbonhidrat                | <i>Firmicutes</i>                         | Negatif        | Williams ve ark. (2017) [392]        |
|                             | <i>Bacteroidetes</i>                      | Pozitif        | Williams ve ark. (2017) [392]        |
|                             | <i>Firmicutes-Gemella</i>                 | Pozitif        | Williams ve ark. (2017) [392]        |
|                             | <i>Firmicutes-Staphylococcus</i>          | Pozitif        | Cortes-Macias ve ark. (2021) [421]   |
|                             | <i>Actinobacteria-Bifidobacterium</i>     | Pozitif        | LeMay-Nedjelski ve ark. (2021) [423] |
|                             | <i>Actinobacteria-Bifidobacterium</i>     | Pozitif        | LeMay-Nedjelski ve ark. (2021) [423] |
| Posa                        | <i>Firmicutes-Bacilli</i>                 | Pozitif        | Ede (2019) [277]                     |
|                             | <i>Proteobacteria-Betaproteobacteria</i>  | Negatif        | Ede (2019) [277]                     |
|                             | <i>Proteobacteria-Acinetobacter</i>       | Pozitif        | Sanjulián ve ark. (2021) [422]       |
|                             | <i>Firmicutes-Streptococcus</i>           | Negatif        | Sanjulián ve ark. (2021) [422]       |
|                             | <i>Firmicutes-Gemella</i>                 | Negatif        | Sanjulián ve ark. (2021) [422]       |
|                             | <i>Firmicutes-Gemella</i>                 | Negatif        | Sanjulián ve ark. (2021) [422]       |

Mevcut çalışmada laktasyon dönemindeki annelerin enerji ve besin ögesi alımları, olgun anne sütü mikrobiyota kompozisyonunda yer alan başlıca *Planctomycetota*, *Myxococcota* ve *Firmicutes* filumları ile yüksek derecede korelasyon göstermiştir (bkz. Çizelge 4.23).

*Myxococcota* filumu polisakkarit, protein, amino asit ve lipit metabolizmasında görev almaktadır [424]. *Myxococcota* filumu, yağ asitlerini beta oksidasyon ile enerji üretimi için kullanmaktadır. Ek olarak yapılan bir çalışmada *Patescibacteria*, *Dependentiae*, *Myxococcota* ve *Planctomycetota* filumlarının glukoz ve lipit metabolizmasında yer alan genlerle ilişkili olduğu belirtilmiştir [425]. Bu çalışmadaki *Myxococcota* ve *Planctomycetota* filumları ile annenin çoklu doymamış yağ asitleri alımı arasındaki ilişkiyi bu sonuçlar desteklemektedir. *Firmicutes* filumu oksidatif stresi ve antioksidanların seviyesini etkileyerek bağırsak mikrobiyotasını düzenlemektedir. *Firmicutes* filumu, antioksidan bir vitamin olan E vitaminini kullanmaktadır [426]. Yapılan bir çalışmaya göre düşük düzeyde E vitamininin bağırsaktaki *Firmicutes* filumu sayısını artırabileceği belirtilmiştir [427]. Mevcut çalışmanın sonuçları ile bu veriler uyumludur.

Mevcut çalışmada laktasyon dönemindeki annelerin enerji ve besin ögesi alımları ile olgun anne sütünün mikrobiyota kompozisyonunda yer alan başlıca *Abditibacteria*, *Linea Ila*, *Desulphuromonadia*, *Kryptonia*, *Fusobacteriia* ve *MVP-15* sınıfları ile yüksek korelasyonlar belirlenmiştir (bkz. Çizelge 4.24). *Abditibacteria* ve *Linea Ila* sınıfındaki bakteriler yeni tanımlanmıştır, henüz çok az bilgiye sahip olunan bir gruptur. Bununla birlikte *Abditibacteria*, *Firmicutes* filumunda yer alan bir bakteri sınıfıdır. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, standart bir demir takviyesi yerine, demir ile birlikte yapılan E vitamini takviyesinin *Firmicutes* bolluğunu anlamlı düzeyde artırdığını belirtmiştir [428]. *Desulphuromonadia* sınıfı anaerobik kükürt döngüsünde görevlidir [429], ancak E vitamini ile ilişkisi literatürde henüz belirlenmemiştir. Bununla birlikte *Desulphuromonadia* sınıfı, *Proteobacteria* filumunun bir üyesidir. Yapılan bir çalışmaya göre yüksek düzeyde E vitamininin *Proteobacteria* filumu sayısını artırabileceği belirtilmiştir [427]. Ek olarak E vitamini alımı, *Proteobacteria* filumunun kompozisyonunu etkilemektedir [426,427]. Bir diğer çalışmada ise E vitamini alımındaki bir birimlik artışın *Proteobacteria* filumu sayısını diğer bakterilere göre 3,75 kat, doymuş yağ asiti alımındaki bir birimlik artışın *Proteobacteria* filumu sayısını diğer bakterilere göre 38,8 kat ve kolesterol alımındaki bir birimlik artışın diğer bakterilerin sayısını *Proteobacteria* filumuna göre 5,33 kat artırdığı ortaya konulmuştur [430]. Belirtilen ilişkiler, bu çalışmadan elde edilen *Proteobacteria* filumunda yer alan *Desulphuromonadia* sınıfı ile doymuş yağ asitlerinin negatif yönlü, yine aynı filumunda yer alan *Desulfovibrionia* sınıfı ile kolesterol alımının pozitif yönlü ilişkisini desteklemektedir. Literatürde *Kryptonia* ile riboflavin arasında bir ilişki bulunmamaktadır. Yapılan bir çalışmaya göre *Fusobacteriia* ile E vitamini pozitif korelasyon göstermiştir

[431]. MVP-15 ile karnitin arasında pozitif ilişki belirlenirken [432], C vitamini ile ilişkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır.

Williams ve ark.'nın (2017) [392] çalışmasına göre annenin diyetinde çoklu doymamış yağ asitleri alımı ile anne sütü mikrobiyotasında yer alan *Proteobacteria* filumu, riboflavin alımı ile *Bacteroidota* ve *Fusobacteriota* filumları, B<sub>12</sub> vitamini alımı ile *Fusobacteriota* filumu, C vitamini alımı ile *Actinobacteriota* filumu, magnezyum alımı ile *Bacteroidota* filumu, demir alımı ile *Actinobacteriota* ve *Bacteroidota* filumları arasında pozitif yönlü ve enerjinin yağdan gelen oranı ile *Verrucomicrobiota* filumu arasında negatif yönlü anlamlı olmayan ilişkiler belirlenmiştir. Bu sonuçlar ile mevcut çalışmada orta düzeyde anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Yapılan bir diğer çalışmada *Firmicutes* filumu (*Bacillales incertae sedis* ailesi) ile tiamin, folik asit ve demir alımı orta, C vitamini ve magnezyum alımı iyi derecede pozitif korelasyon göstermiştir [277]. Anne sütü mikrobiyotasında bulunan *Streptococcus* ile daha yüksek çinko alımı ilişkilendirilmiştir [421]. Anne sütü *Clostridia* sınıfı ile folat, *Actinobacteria* sınıfı ile enerjinin karbonhidrattan gelen oranı ve *Bacteroidia* sınıfı ile kalsiyum pozitif yönlü anlamlı olmayan ilişkilere sahiptir [392]. Bu değişkenler ile mevcut çalışmada orta düzeyde pozitif ilişki belirlenmiştir.

#### **5.10. Bebek Bağırsak Mikrobiyotasına Laktasyon Dönemindeki Beslenmenin İlişkisinin Değerlendirilmesi**

Anne sütü ile beslenen bir aylık bebeklerin bağırsak mikroorganizmalarının dörtte birinden fazlasının anne sütünden kaynaklandığı bildirilmektedir [17]. Laktasyon dönemindeki kadınların makro ve mikro besin ögesi alımı ile bebek bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı literatür bulunmaktadır [433]. Bu alt başlıkta, annenin enerji ve besin ögeleri alımı ile bağırsak mikrobiyota bileşimi arasındaki yüksek derecede önemli ilişkiler tartışılmıştır.

Bu çalışmada, laktasyon dönemindeki annelerin enerji ve besin ögesi alımları bebek bağırsak mikrobiyota kompozisyonunda yer alan başlıca *Acidobacteriota* ve *Desulfobacterota* filumları, *Gemmatimonadetes* sınıfı ile koreledir (bkz. Çizelge 4.25, Çizelge 4.26). *Desulfobacterota* filumu, anoksik ortamda sülfat, sülfid, tiyosülfat, elementel kükürt veya demiri kullanarak kükürt döngüsünde ve sülfatın metabolizmasında yer almaktadır [434]. Sülfidler, tiamin, askorbik asit, B<sub>12</sub> vitamini ve K vitamini ile reaksiyona girmektedir. Kobalaminler (B<sub>12</sub> vitamini), sülfidler, sülfatlara oksidasyonunu katalize etmektedir [435].

B<sub>12</sub> vitamini bağırsak mikrobiyomunun modülatörü olarak bilinmektedir [427]. *Acidobacteriota*, genellikle kitin veya selüloz gibi polisakkaritler dahil olmak üzere çeşitli karbonhidratları kullanan aerobik heterotroflar olarak bilinmektedir. Bazı *Acidobacteriota*, demiri indirgeme veya termofilik yaşam tarzları sergileme gibi benzersiz fizyolojik özelliklere sahiptir. Sülfat çökeltielerde bol miktarda bulunur ve sülfid/sülfat indirgeyen mikroorganizmalar tarafından anaerobik solunum için bir elektron alıcısı olarak kullanılır [436]. *Acidobacteriota*'nın kompleks karbonhidratları polimerlerine ayrıştırabildiği bildirilmektedir [437]. *Gemmatimonadetes* sınıfının lipit metabolizmasında görev aldığı [438], diyet çinko alımı ile negatif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir [439]. *Gemmatimonadetes* sınıfının diğer besin öğeleri ile ilişkisini içeren yayınlara rastlanmamıştır [440].

Doymuş yağ asiti ve hayvansal protein içeriği yüksek batı tarzı diyet modellerinin bakteriyel bolluğu azalttığı gösterilmiştir [441]. Laktasyon dönemindeki annenin yüksek yağlı beslenmesi ile postpartum 4-6. haftalarda bebeğin bağırsak mikrobiyotasının doğumdaki kompozisyonuna göre değiştiği belirlenmiştir. Annenin yüksek yağlı beslenmesi *Enterococcus* miktarının artışı, *Bacteroides* miktarının azalması ile ilişkilendirilmiştir [442]. Bir çalışmaya göre maternal diyetin, özellikle yağ alımının (kısa zincirli yağ asiti ve tekli doymamış yağ asiti), yenidoğanın bağırsak mikrobiyotasını değiştirdiği bildirilmiştir [443]. Pirimat çalışmalarında gebelikte yüksek yağlı diyet tüketen annelerin yavrularında *Campylobacter*'lerin azaldığı belirlenmiştir [444]. Kemirgenlerle de yapılan çalışmalarda yüksek yağlı diyetlerin (%40-60'ı doymuş yağ asitlerinden gelen) kontrol diyetlerine göre yavruların bağırsak mikrobiyotasını değiştirdiği bildirilmiştir [445,446]. Yapılan bir çalışmada *Desulfobacterota* filumunun bolluğunun doymuş, tekli ve çoklu doymamış yağ asitlerini daha fazla tüketenlerde daha fazla olduğu ortaya konulmuştur [447]. Bu sonuçlar mevcut çalışmadaki doymuş yağ asitleri ile *Desulfobacterota* filumu arasındaki ilişki ile uyumludur.

Posa içeriği bakımından zengin diyet modellerinin, kısa zincirli yağ asiti miktarını artırarak bağırsak bakteri bolluğunu artırdığı bilinmektedir [448]. Laktasyon dönemindeki annelerin protein ve posa alımı ile bebek bağırsak mikrobiyotasında yer alan *Actinobacteria* filumu (*Propionibacteriaceae* ailesi) arasında, enerjinin yağdan gelen yüzdesi ile *Firmicutes* filumu (*Streptococcaceae* ailesi) arasında orta derecede negatif ilişki belirlenmiştir [277]. Yapılan bir çalışmada annenin posa alımı ile bebeklerin mikrobiyotası arasında bir ilişki

belirlenmemiştir [442]. *Gemmatimonadetes* sınıfına ait bakteriler karbonhidratları metabolize eden enzimlere ve hücre dışı peptidazlara aittir [440].

Mikrobesin ögeleri çocukların büyüme ve gelişmesinde kritik bir rol oynamaktadır [449]. Çinko, demir ve A vitamini gibi bazı mikro besin ögeleri eksikliğinin bebeklerde ve küçük çocuklarda büyüme geriliğine yol açabileceği bilinmektedir [450]. *Firmicutes* filumu (*Lactobacillaceae* ailesi) A vitamini alımı ile orta derecede ve K vitamini alımı ile iyi derecede pozitif ilişki bulunmuştur. Annenin günlük potasyum ve magnezyum alımı ile *Bacteroidetes* filumu (*Tannerellaceae* ailesi) arasında, çinko alımı ile *Actinobacteria* filumu (*Propionibacteriaceae* ailesi) arasında orta derecede negatif korelasyon saptanmıştır [277]. Bu çalışmanın sonuçlarına göre özellikle *Gemmatimonadota* filumu ve *Gemmatimonadetes* sınıfının özellikle bebek bağırsak mikrobiyotası ile ilişkisi belirlenmiştir. *Gemmatimonadota* filumunun biyokimyasal döngülerde önemli rol oynadığı düşünülmektedir [451]. Özellikle biyosentez süreçlerinde görevli olduğu için (B<sub>6</sub> vitamini gibi) çeşitli mikrobesein ögelerine gereksinimi azaltıyor olabilir.

#### **5.11. Anne Sütü Bisfenol A ve Nonilfenol Düzeyleri ile Anne Sütü ve Bebek Bağırsak Mikrobiyotası İlişkisinin Değerlendirilmesi**

Endokrin bozucu bileşikler, mikrobiyota bozucu kimyasallar olarak kabul edilmektedir [452,453]. Çevrede yaygın kullanımı olan BPA'nın ortamdaki uzaklaştırılması konusunda küresel bir endişe bulunmaktadır [454,455]. Birçok çalışmada bakteri, mantar, alg ve bitkiler gibi çeşitli organizmalar aracılığı ile biyolojik olarak BPA'nın ortamdaki uzaklaştırılabileceği belirlenmiştir [456,457]. *Bacillus spp.* gibi bazı mikroorganizmaların BPA'nın bozunma kabiliyetlerine etkisi çevresel ve biyolojik iyileşme kaynağı olarak değerlendirilmiştir [458]. BPA toleransı bulunan (BPA'yı tolere edebilen veya biyolojik olarak parçalayabilen) çocuklarda *Firmicutes* en yaygın bulunan filumdur. *Proteobacteria* ve *Actinobacteria*'da bulunan diğer filumlardandır [459]. *Lactococcus lactis*'in BPA'yı adsorbe ettiği ancak yapısını bozmadığı belirlenmiştir [459]. *Actinobacteria* ve *Alcaligenes* gibi bakteri cinslerinin BPA'yı parçalayan bakterilerin bolluğunu düzenlediği bildirilmiştir [460].

BPA maruziyetinin, bağırsak mikrobiyotasında BPA ile parçalanabilen (BPA toleransı bulunmayan) bakteri bolluğunu artırdığı belirlenmiştir [460]. Birçok çalışma BPA metabolizması ile ortamdaki bazı mikroorganizmalar arasında ilişkiyi belirlemiştir [460-

462]. Yapılan bir çalışmada BPA'ya maruz kaldıktan sonra bağırsak mikrobiyotasında cins bolluğunda (*Lactobacillus*, *Acidovorax*, *Stenotrophomonas*, *Megasphaera*, *Microbacterium* ve *Alcaligenes* gibi) birkaç belirgin değişikliğin gözlemlendiği, *Lactobacillus* bolluğunun arttığı belirlenmiştir [460]. *Lactobacillus* artışının BPA'nın emilimini azaltarak, vücuttan atılımına yardımcı olabileceği daha önceki bir çalışmada gösterilmiştir [463]. *Proteobacteria* filumunda yer alan *Acidovorax* ve *Stenotrophomonas* türlerinin, endokrin bozucu bileşiklerle (BPA, NP gibi) kirlenmiş bir ortamda bolluklarının azalabileceği kanıtlanmıştır [464-466]. McCormick ve ark. (2011), *Actinobacteria* filumunda yer alan *Mycobacterium* cinslerinin BPA'yı O-metilasyonla değiştirebileceği ve bu durumun toksisiteye neden olabileceği, ayrıca *Proteobacteria* filumunda yer alan *Alcaligenes* cinslerinin de BPA'yı doğal olarak parçalayabilen bir enzim veya mekanizmaya sahip olduğunu göstermiştir [467]. BPA maruziyetinin *Proteobacteria* filumunda yer alan *Delftia* bolluğunun azalması ve *Firmicutes* filumunda yer alan *Bilophila* bolluğunun artmasıyla ilişkilendirilmiştir [460]. Çocuklarla yapılan bir çalışmada en baskın BPA toleranslı türlerin, *Enterococcus* sp., *Bacillus* sp., *Escherichia* sp., *Staphylococcus* sp. olduğu belirtilmiştir [453]. İnsan bağırsak mikrobiyotasından yüksek BPA toleransı [ $>20$  ppm] olan *Firmicutes* filumunda (*Bacillus* spp., *Clostridium* spp., *Paenibacillus* sp., *Paraclostridium* sp.) yer alan 43 spor oluşturan bakteri izolatu belirlenmiştir [453]. *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Paenibacillus* ve *Turicibacter* türlerinin BPA'ya dirençli olduğu belirlenmiştir [453].

BPA maruziyetinin bağırsak bakteri bileşimini değiştirdiği gösterilmiştir [468,469]. Diyet ile BPA alımı, bağırsak mikrobiyotasında tür çeşitliliğinin azalmasına neden olmaktadır. BPA alımı ile *Proteobacteria* ve *Helicobacteraceae* bolluğu desteklenirken, *Clostridia* bolluğunun azaldığı bildirilmiştir [468]. Bir çalışmaya göre BPA maruziyetiyle, kısa zincirli yağ asitlerinin ve onları üreten *Oscillospira* ve *Ruminococcaceae* gibi bakterilerin seviyeleri azalmış ve lipopolisakkarit konsantrasyonları artmıştır [470]. Yüksek yağlı diyet ve yüksek şekerli diyet tüketen farelerin bağırsak mikrobiyotalarının alfa ve beta çeşitliliklerinin benzer olduğu belirlenmiştir. BPA ile beslenen farelerde *Helicobacteraceae* familyasının büyümesi desteklenirken, *Firmicutes* ve *Clostridia* popülasyonlarının azaldığı gözlemlenmiştir. Yüksek şekerli diyet ve BPA gruplarının ağırlıklandırılmış UniFrac görünümünün (beta çeşitlilik) yakın ilişkili olduğu, yani diyet ile BPA'ya maruziyet ile yüksek şekerli diyet tüketiminin bağırsak mikrobiyotasını benzer bir şekilde değiştirebileceğini düşündürmüştür. Yüksek yağlı diyet grubu ile BPA gruplarının her

ikisinde de *Proteobacteria* filumunun benzer şekilde arttığı, bakteriyel çeşitliliğin ise azaldığı bildirilmiştir [468].

BPA, NP gibi çevresel kirleticilerin bağırsak mikrobiyal topluluğu üzerindeki etkisi hakkında çok az şey bilinmektedir [468]. NP'nin aerobik ortamlarda bakteriyel bozunması gösterilmiştir [471,472]. Çoğunlukla NP'yi enerji ve karbon kaynağı olarak kullanan [471] *Acidovorax* [473], *Pseudomonas* [473,474], *Bacillus* [475], *Stenotrophomonas* [476], *Sphingomonas* [477] ve *Sphingobium* [478] gibi bakteriler NP'yi indirgemektedir. *Gammaproteobacteria*, *Alphaproteobacteria* ve *Bacteroidetes* NP indirgeyen nehir tortusundaki en büyük bakteri grupları olduğu, *Brevundimonas*, *Flavobacterium*, *Lysobacter* ve *Rhodobacter* bakteri cinslerinden mikroorganizmaların, nehir tortusunda NP bozulmasına dahil olabileceği bildirilmiştir [465]. Bu çalışmada anne sütü ve bebek bağırsak mikrobiyotasında bulunan çeşitli bakteriler anne sütü BPA ve NP düzeyi ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Çizelge 4.27, Çizelge 4.28, Çizelge 4.31, Çizelge 4.32). BPA ve *Actinobacteriota* arasındaki ilişki literatür ile desteklenmektedir. Ancak diğer ilişkilere dair mevcut verilere rastlanmamıştır.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma laktasyon döneminde beslenmenin, anne sütü mikrobiyotasının ve anne sütünde tespit edilen çevresel kirlletici ve endokrin bozuculardan olan BPA ve NP düzeylerinin bebeklerin bağırsak mikrobiyotalarına etkisini belirlemek amacıyla yürütülmüştür. Hipotezler doğrultusunda bu çalışmadan elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:

1. Bu çalışma 35 sağlıklı, vajinal yol ile doğan, term bebek ve onların anneleri ile yürütülmüştür.
2. Anne sütü örneklerinin %34,3'ünde LOQ seviyesinden yüksek BPA bileşiği belirlenmiştir. Anne sütü BPA miktarının 0,33-0,70 ng/mL aralığında, ortalama düzeyinin  $0,49 \pm 0,10$  ng/mL olduğu belirlenmiştir.
3. Laktasyon dönemindeki annelerin folat alımı, tahıl, margarin ve tereyağı tüketimi, anne sütü BPA düzeyi tayin limitinin üzerinde olanlarda ( $\geq 0,30$  ng/mL) daha yüksektir ( $p < 0,05$ ). Bu sonuç birinci hipotezi desteklemektedir.
4. Anne sütü örneklerinin %22,9'unda LOQ seviyesinden yüksek NP bileşiği belirlenmiştir. Anne sütü 4-NP miktarının 0,69-6,84 ng/mL aralığında, ortalama düzeyinin  $3,08 \pm 1,82$  ng/mL olduğu belirlenmiştir.
5. Laktasyon dönemindeki annelerin E vitamini alımı, yağ grubu ve bitkisel sıvı yağ tüketimi ile anne sütünün NP düzeyi pozitif ilişkilidir ( $p < 0,05$ ). Bu sonuç ikinci hipotezi desteklemektedir.
6. Anne sütü örneklerinde *Proteobacteria* ve *Firmicutes* filumları baskınken, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* ve *Lactobacillus* baskın bakteri cinsleridir.
7. Bebek bağırsak mikrobiyota kompozisyonunda *Firmicutes*, *Actinobacteriota* ve *Proteobacteria* baskın filumlardır. *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Escherichia-Shigella* ve *Veillonella* baskın bakteri cinsleridir.
8. Anne sütü mikrobiyotasında yer alan *Actinobacteriota* ve *Campilobacterota* filumlarının bebek bağırsak mikrobiyotasında yer alan aynı filumlar ile pozitif ilişkili olduğu belirlenmiştir ( $p < 0,05$ ). Bu sonuç üçüncü hipotezi desteklemektedir.
9. Laktasyon dönemindeki annelerin enerji ve besin ögesi alımları ile olgun anne sütünün mikrobiyota kompozisyonunda yer alan başlıca *Planctomycetota*, *Myxococcota* ve *Firmicutes* filumları ile koreledir ( $p < 0,05$ ). Bu sonuç dördüncü hipotezi desteklemektedir.

10. Laktasyon dönemindeki annelerin enerji ve besin ögesi alımları ile olgun anne sütünün mikrobiyota kompozisyonunda yer alan başlıca *Abditibacteria*, *Kapabacteria*, *Linega Ila*, *Desulfuromonadia*, *Kryptonina*, *Fusobacteriia* ve *MVP-15* sınıfları ile koreledir ( $p<0,05$ ). Bu sonuç dördüncü hipotezi desteklemektedir.
11. Laktasyon dönemindeki annelerin enerji ve besin ögesi alımları ile bebek bağırsak mikrobiyota kompozisyonunda yer alan başlıca *Acidobacteriota* ve *Desulfobacterota* filumları korelasyon göstermiştir ( $p<0,05$ ). Bu sonuç beşinci hipotezi desteklemektedir.
12. Laktasyon dönemindeki annelerin enerji ve besin ögesi alımları ile bebek bağırsak mikrobiyota kompozisyonunda yer alan başlıca *Gemmatimonadetes* sınıfı koreledir ( $p<0,05$ ). Bu sonuç beşinci hipotezi desteklemektedir.
13. Anne sütü BPA düzeyi ile anne sütü mikrobiyota kompozisyonunda yer alan *Actinobacteriota* filumunun ve *Acidobacteriae* sınıfının negatif ilişkili olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). Bu sonuç altıncı hipotezi desteklemektedir.
14. Anne sütü NP düzeyi ile anne sütü mikrobiyota kompozisyonunda yer alan *Chloroflexi* filumunun ve *Aminicenantia* sınıfının pozitif ilişkili olduğu belirlenmiştir ( $p<0,05$ ). Bu sonuç yedinci hipotezi çürütmektedir.
15. Anne sütü BPA düzeyi ile bebek bağırsak mikrobiyota kompozisyonunda yer alan *Campilobacterota* ve *Patescibacteria* filumlarının ve *Campylobacteria* ve *Thermodesulfovibrionia* sınıflarının pozitif ilişkili olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). Bu sonuç sekizinci hipotezi çürütmektedir.
16. Anne sütünün NP düzeyi ile anne sütü mikrobiyota kompozisyonunda yer alan *Coriobacteriia* sınıfının negatif ilişkili olduğu belirlenmiştir ( $p<0,05$ ). Bu sonuç dokuzuncu hipotezi desteklemektedir.

Bu sonuçlara göre;

- Laktasyon dönemindeki annelerin makro ve mikro besin ögesi alımlarının dağılımı, anne sütünün içeriğini belirlemesi bakımından önemlidir. Diyetisyen/Beslenme uzmanı tarafından hazırlanmış laktasyon dönemine özgü, bireysel sağlıklı beslenme programlarının takip edilmesi annelere önerilmelidir.
- Anne sütü hem annenin hem de bebeğinin sağlığı hakkında bilgi verdiği için biyoizleme çalışmalarında önemlidir. Bununla birlikte anne sütünde çevresel kirleticiler olsa bile emzirmenin desteklenmesi ve kirletici düzeylerinin izlenmesi önerilmektedir. Ayrıca BPA ve NP dışındaki çevresel kirleticilerin de izlenmesi önemlidir.

- Çevresel kirletici ve endokrin bozucu kimyasallardan olan BPA ve NP'nin anne sütünde bulunduğu, bu çalışma ile bir kez daha gösterilmiştir. Laktasyon dönemindeki annelerin BPA ve NP maruziyetini en aza indirmek için bu kirleticileri içeren materyallerin kullanımının azaltılması (özellikle plastik ambalajlı), besinsel kaynağı olarak adlandırabileceğimiz konserve ve paketlenmiş hazır besinlerin tüketiminin sınırlandırılması önerilmelidir. Annelerin mevsiminde, taze olan besinleri tüketmesi tavsiye edilmelidir.
- Anne ve bebeklerin BPA ve NP gibi çevresel kirletici yüklerinin azaltılması için bakanlıklar tarafından politikaların ve eylem planlarının oluşturulması gerekmektedir.
- Laktasyon dönemindeki annelerin makro ve mikro besin ögesi alımlarının hem anne sütünün mikrobiyotasını hem de bebek bağırsak mikrobiyotasını güçlü bir şekilde etkilediği belirlenmiştir. Bu sonuçlar laktasyon dönemindeki annelerin sağlıklı beslenmesinin önemine dikkat çekmektedir. Annenin sağlıklı beslenmesi hem kendisinin hem de bebeğinin sağlığını olumlu etkileyecektir.
- Mikrobiyota ile laktasyon dönemindeki annelerin enerji ve besin ögelerinin ilişkisini daha iyi gözleyebilmek için, uzunlamasına çalışmaların planlanmasına ihtiyaç vardır.
- Anne sütünde bulunabilecek olası çevresel kirleticilerin anne ve bebek mikrobiyotasına etkisini araştırarak çalışmaların planlanmasına ihtiyaç bulunmaktadır.



## KAYNAKLAR

1. Erick, M. (2018). Breast milk is conditionally perfect. *Medical hypotheses*, 111, 82-89.
2. Sayıcı, I. U., Simsek Orhon, F., Topçu, S., Ulukol, B., and Baskan, S. (2019). Preliminary study on bisphenol A levels and possible exposure history of mother and exclusively breastfed infant pairs. *European Journal of Pediatrics*, 178, 541-550.
3. Dualde, P., Pardo, O., F. Fernández, S., Pastor, A., and Yusà, V. (2019). Determination of four parabens and bisphenols A, F and S in human breast milk using QuEChERS and liquid chromatography coupled to mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 1114-1115, 154-166. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2019.03.004>
4. Rautava, S. (2016). Early microbial contact, the breast milk microbiome and child health. *Journal of developmental origins of health and disease*, 7(1), 5-14.
5. Jacobsen, P. R., Christiansen, S., Boberg, J., Nellemann, C., and Hass, U. (2010). Combined exposure to endocrine disrupting pesticides impairs parturition, causes pup mortality and affects sexual differentiation in rats. *International Journal of Andrology*, 33(2), 434-442.
6. Dualde, P., Pardo, O., Corpas-Burgos, F., Kuligowski, J., Gormaz, M., Vento, M., Pastor, A., and Yusà, V. (2019). Biomonitoring of bisphenols A, F, S in human milk and probabilistic risk assessment for breastfed infants. *Science of the Total Environment*, 668, 797-805.
7. Jin, H., Xie, J., Mao, L., Zhao, M., Bai, X., Wen, J., Shen, T., and Wu, P. (2020). Bisphenol analogue concentrations in human breast milk and their associations with postnatal infant growth. *Environmental Pollution*, 259, 113779. doi:<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113779>
8. Ademollo, N., Ferrara, F., Delise, M., Fabietti, F., and Funari, E. (2008). Nonylphenol and octylphenol in human breast milk. *Environment international*, 34(7), 984-987.
9. Sise, S., and Uguz, C. (2017). Nonylphenol in human breast milk in relation to sociodemographic variables, diet, obstetrics histories and lifestyle habits in a Turkish population. *Iranian Journal of Public Health*, 46(4), 491.
10. Boix-Amorós, A., Martinez-Costa, C., Querol, A., Collado, M. C., and Mira, A. (2017). Multiple approaches detect the presence of fungi in human breastmilk samples from healthy mothers. *Scientific reports*, 7(1), 1-13.
11. Dogra, S., Sakwinska, O., Soh, S.-E., Ngom-Bru, C., Brück, W. M., Berger, B., Brüssow, H., Lee, Y. S., Yap, F., and Chong, Y.-S. (2015). Dynamics of infant gut microbiota are influenced by delivery mode and gestational duration and are associated with subsequent adiposity. *mBio*, 6(1), 10.1128/mbio.02419-02414.
12. Gosalbes, M. J., Compte, J., Moriano-Gutierrez, S., Vallès, Y., Jiménez-Hernández, N., Pons, X., Artacho, A., and Francino, M. P. (2019). Metabolic adaptation in the human gut microbiota during pregnancy and the first year of life. *EBioMedicine*, 39, 497-509.

13. Selimoğlu, M. A. (2013). Anne ve bebek sağlığı açısından emziren anne beslenmesinin önemi. *Türk Pediatri Arşivi*, 48(3), 183-187.
14. Mutic, A. D., Jordan, S., Edwards, S. M., Ferranti, E. P., Thul, T. A., and Yang, I. (2017). The postpartum maternal and newborn microbiomes. *MCN. The American journal of maternal child nursing*, 42(6), 326.
15. Iozzo, P., and Sanguinetti, E. (2018). Early dietary patterns and microbiota development: still a way to go from descriptive interactions to health-relevant solutions. *Frontiers in nutrition*, 5, 5.
16. Mendonca, K., Hauser, R., Calafat, A., Arbuckle, T., and Duty, S. (2014). Bisphenol A concentrations in maternal breast milk and infant urine. *International archives of occupational and environmental health*, 87, 13-20.
17. Pannaraj, P. S., Li, F., Cerini, C., Bender, J. M., Yang, S., Rollie, A., Adisetiyo, H., Zabih, S., Lincez, P. J., and Bittinger, K. (2017). Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. *JAMA pediatrics*, 171(7), 647-654.
18. Gomez-Gallego, C., Garcia-Mantrana, I., Salminen, S., and Collado, M. C. (2016). *The human milk microbiome and factors influencing its composition and activity*. Paper presented at the Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.
19. Kordy, K., Gaufin, T., Mwangi, M., Li, F., Cerini, C., Lee, D. J., Adisetiyo, H., Woodward, C., Pannaraj, P. S., and Tobin, N. H. (2020). Contributions to human breast milk microbiome and enteromammary transfer of Bifidobacterium breve. *PLoS One*, 15(1), e0219633.
20. Zimmers, S. M., Browne, E. P., O'Keefe, P. W., Anderton, D. L., Kramer, L., Reckhow, D. A., and Arcaro, K. F. (2014). Determination of free Bisphenol A (BPA) concentrations in breast milk of US women using a sensitive LC/MS/MS method. *Chemosphere*, 104, 237-243.
21. Lee, J., Choi, K., Park, J., Moon, H.-B., Choi, G., Lee, J. J., Suh, E., Kim, H.-J., Eun, S.-H., and Kim, G.-H. (2018). Bisphenol A distribution in serum, urine, placenta, breast milk, and umbilical cord serum in a birth panel of mother–neonate pairs. *Science of the Total Environment*, 626, 1494-1501.
22. Fields, D. A., George, B., Williams, M., Whitaker, K., Allison, D. B., Teague, A., and Demerath, E. W. (2017). Associations between human breast milk hormones and adipocytokines and infant growth and body composition in the first 6 months of life. *Pediatric obesity*, 12, 78-85.
23. Shah, R., Sabir, S., and Alhawaj, A. (2020). Physiology, Breast Milk. StatPearls. *StatPearls Publishing*.
24. Andreas, N. J., Kampmann, B., and Le-Doare, K. M. (2015). Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. *Early Human Development*, 91(11), 629-635.
25. Hennet, T., and Borsig, L. (2016). Breastfed at Tiffany's. *Trends in Biochemical Sciences*, 41(6), 508-518.

26. Ballard, O., and Morrow, A. L. (2013). Human Milk Composition: Nutrients and Bioactive Factors. *Pediatric Clinics of North America*, 60(1), 49-74. doi:https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.10.002
27. santé, O. m. d. l., Organization, W. H., Staff, W. H. O., and UNICEF. (2003). *Global strategy for infant and young child feeding*: World Health Organization.
28. Cheng, L., Akkerman, R., Kong, C., Walvoort, M. T., and de Vos, P. (2021). More than sugar in the milk: human milk oligosaccharides as essential bioactive molecules in breast milk and current insight in beneficial effects. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 61(7), 1184-1200.
29. Mosca, F., and Gianni, M. L. (2017). Human milk: composition and health benefits. *Pediatrica Medica e Chirurgica*, 39(2), 47-52.
30. Bardanzellu, F., Peroni, D. G., and Fanos, V. (2020). Human breast milk: bioactive components, from stem cells to health outcomes. *Current Nutrition Reports*, 9, 1-13.
31. Ayer,  .,  eker Arı, P. E., and Sağdı oğlu Celep, G. A Brief Overview: Breast Milk Colostrum Bioactives. *Journal of Gazi University Health Sciences Institute*, 5(1), 49-58.
32. Castellote, C., Casillas, R., Ramírez-Santana, C., Pérez-Cano, F. J., Castell, M., Moretones, M. G., López-Sabater, M. C., and Franch, A. (2011). Premature delivery influences the immunological composition of colostrum and transitional and mature human milk. *The Journal of nutrition*, 141(6), 1181-1187.
33.  akır, U. (2017). Olgun anne sütünün  zellikleri. *Türk Dünyası Uygulama ve Araştırma Merkezi Yenidoğan Dergisi*, 2(2), 258-274.
34. Lyons, K. E., Ryan, C. A., Dempsey, E. M., Ross, R. P., and Stanton, C. (2020). Breast milk, a source of beneficial microbes and associated benefits for infant health. *Nutrients*, 12(4), 1039.
35. Sağlık Bakanlığı. (2022). *Türkiye Beslenme Rehberi (T BER) 2022*. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel M d rl ğ , Sağlık Bakanlığı Yayın No:1031, Ankara 2022
36. Sauer, C. W., Boutin, M. A., and Kim, J. H. (2017). Wide variability in caloric density of expressed human milk can lead to major underestimation or overestimation of nutrient content. *Journal of Human Lactation*, 33(2), 341-350.
37. Fujita, M., Roth, E., Lo, Y. J., Hurst, C., Vollner, J., and Kendell, A. (2012). In poor families, mothers' milk is richer for daughters than sons: A test of Trivers–Willard hypothesis in agropastoral settlements in Northern Kenya. *American journal of physical anthropology*, 149(1), 52-59.
38. Hinde, K., and German, J. B. (2012). Food in an evolutionary context: insights from mother's milk. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 92(11), 2219-2223.

39. Morrow, A. L., Ruiz-Palacios, G. M., Altaye, M., Jiang, X., Guerrero, M. L., Meinzen-Derr, J. K., Farkas, T., Chaturvedi, P., Pickering, L. K., and Newburg, D. S. (2004). Human milk oligosaccharides are associated with protection against diarrhea in breast-fed infants. *The Journal of pediatrics*, 145(3), 297-303.
40. Leelahakul, V., Tanaka, F., Sinsuksai, N., Vichitsukon, K., Pinyopasakul, W., Kido, N., and Inukai, S. (2009). Comparison of the protein composition of breast milk and the nutrient intake between Thai and Japanese mothers. *Nursing & Health Sciences*, 11(2), 180-184. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1442-2018.2009.00445.x>
41. Erçin, E., and Aydenk Köseoğlu, S. Z. (2022). Güncel bilgilerle laktasyon dönemi ve etkileyen faktörler. *İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4(2), 94-99.
42. Nakul, K., Nakul, K. P., and Jayashree, M. (2018). Effect of maternal nutritional status on the human milk composition. *J. Pediatr. Assoc. India*, 7, 94.
43. Bode, L. (2012). Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*, 22(9), 1147-1162.
44. Triantis, V., Bode, L., and Van Neerven, R. J. (2018). Immunological effects of human milk oligosaccharides. *Frontiers in pediatrics*, 6, 190.
45. Newburg, D. S., Ko, J. S., Leone, S., and Nanthakumar, N. N. (2016). Human milk oligosaccharides and synthetic galactosyloligosaccharides contain 3'-, 4-, and 6'-galactosyllactose and attenuate inflammation in human T84, NCM-460, and H4 cells and intestinal tissue ex vivo. *The Journal of nutrition*, 146(2), 358-367.
46. Laucirica, D. R., Triantis, V., Schoemaker, R., Estes, M. K., and Ramani, S. (2017). Milk oligosaccharides inhibit human rotavirus infectivity in MA104 cells. *The Journal of nutrition*, 147(9), 1709-1714.
47. Lönnerdal, B., Erdmann, P., Thakkar, S. K., Sauser, J., and Destailats, F. (2017). Longitudinal evolution of true protein, amino acids and bioactive proteins in breast milk: a developmental perspective. *The Journal of nutritional biochemistry*, 41, 1-11. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.06.001>
48. Lönnerdal, B. (2003). Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. *The American journal of clinical nutrition*, 77(6), 1537S-1543S.
49. Lönnerdal, B. (2013). Bioactive proteins in breast milk. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 49, 1-7.
50. de Wolf, J. R., Lenferink, A., Lenferink, A., Otto, C., and Bosschaart, N. (2021). Evaluation of the changes in human milk lipid composition and conformational state with Raman spectroscopy during a breastfeed. *Biomedical Optics Express*, 12(7), 3934-3947. doi:[10.1364/BOE.427646](https://doi.org/10.1364/BOE.427646)
51. Lopez, C. (2011). Milk fat globules enveloped by their biological membrane: Unique colloidal assemblies with a specific composition and structure. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 16(5), 391-404. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cocis.2011.05.007>

52. Yao, Y., Zhao, G., Yan, Y., Mu, H., Jin, Q., Zou, X., and Wang, X. (2016). Milk fat globules by confocal Raman microscopy: Differences in human, bovine and caprine milk. *Food Research International*, 80, 61-69. doi:<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2015.12.017>
53. Veenstra, C., Lenferink, A., Petersen, W., Steenbergen, W., and Bosschaart, N. (2019). Optical properties of human milk. *Biomedical Optics Express*, 10(8), 4059-4074. doi:10.1364/BOE.10.004059
54. da Cunha, J., Macedo da Costa, T. H., and Ito, M. K. (2005). Influences of maternal dietary intake and suckling on breast milk lipid and fatty acid composition in low-income women from Brasilia, Brazil. *Early Human Development*, 81(3), 303-311. doi:<https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2004.08.004>
55. Lauritzen, L. a., Hansen, H., Jørgensen, M., and Michaelsen, K. (2001). The essentiality of long chain n-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. *Progress in lipid research*, 40(1-2), 1-94.
56. Gopalakrishna, K. P., and Hand, T. W. (2020). Influence of maternal milk on the neonatal intestinal microbiome. *Nutrients*, 12(3), 823.
57. Ren, X., Yang, Z., Shao, B., Yin, S.-a., and Yang, X. (2015). B-vitamin levels in human milk among different lactation stages and areas in China. *PLoS One*, 10(7), e0133285.
58. Hernell, O., and Lönnerdal, B. (2002). Iron status of infants fed low-iron formula: no effect of added bovine lactoferrin or nucleotides. *The American journal of clinical nutrition*, 76(4), 858-864.
59. Gila-Diaz, A., Arribas, S. M., Algara, A., Martín-Cabrejas, M. A., López de Pablo, Á. L., Saenz de Pipaon, M., and Ramiro-Cortijo, D. (2019). A review of bioactive factors in human breastmilk: a focus on prematurity. *Nutrients*, 11(6), 1307.
60. Haschke, F., Haiden, N., and Thakkar, S. K. (2017). Nutritive and bioactive proteins in breastmilk. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 69(Suppl. 2), 16-26.
61. Ballard, O., and Morrow, A. L. (2013). Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatric Clinics*, 60(1), 49-74.
62. Brenmoehl, J., Ohde, D., Wirthgen, E., and Hoefflich, A. (2018). Cytokines in milk and the role of TGF-beta. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 32(1), 47-56.
63. Eriksen, K. G., Christensen, S. H., Lind, M. V., and Michaelsen, K. F. (2018). Human milk composition and infant growth. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 21(3), 200-206.
64. Ustundag, B., Yilmaz, E., Dogan, Y., Akarsu, S., Canatan, H., Halifeoglu, I., Cikim, G., and Aygun, A. D. (2005). Levels of cytokines (IL-1  $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) and trace elements (Zn, Cu) in breast milk from mothers of preterm and term Infants. *Mediators of inflammation*, 2005, 331-336.

65. Chatmethakul, T., Schmelzel, M. L., Johnson, K. J., Walker, J. R., Santillan, D. A., Colaizy, T. T., and Roghair, R. D. (2022). Postnatal leptin levels correlate with breast milk leptin content in infants born before 32 weeks gestation. *Nutrients*, 14(24), 5224.
66. Brunner, S., Schmid, D., Zang, K., Much, D., Knoefel, B., Kratzsch, J., Amann-Gassner, U., Bader, B., and Hauner, H. (2015). Breast milk leptin and adiponectin in relation to infant body composition up to 2 years. *Pediatric obesity*, 10(1), 67-73.
67. Choi, H. M., Doss, H. M., and Kim, K. S. (2020). Multifaceted physiological roles of adiponectin in inflammation and diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(4), 1219.
68. Mazzocchi, A., Gianni, M. L., Morniroli, D., Leone, L., Roggero, P., Agostoni, C., De Cosmi, V., and Mosca, F. (2019). Hormones in breast milk and effect on infants' growth: A systematic review. *Nutrients*, 11(8), 1845.
69. Valleau, J. C., and Sullivan, E. L. (2014). The impact of leptin on perinatal development and psychopathology. *Journal of chemical neuroanatomy*, 61, 221-232.
70. Cali , M. L., Mosini, A. C., Marinho, D. S., Salles, G. N., Massinhani, F. H., Ko, G. M., and Porcionatto, M. A. (2021). Leptin enhances adult neurogenesis and reduces pathological features in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of disease*, 148, 105219.
71. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü  ocuk ve Ergen Sağlığı Dairesi Bağkanlığı. (2018). Emzirme Danığmanlığı Uygulayıcı Kitabı. Yayın No: 1110, Ankara, 2018.
72. Samur, G. (2008). Anne sütü, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, 1. Baskı, Ankara, Klasmat Matbaacılık(s 19).
73.  akmak, S., and Dengi, A. S. D. (2019). Postpartum dönemdeki annelerin emzirme ve anne sütünün önemi hakkındaki bilgilerinin değerlendirilmesi. *Türk Aile Hek Derg*, 23(1), 9-19.
74. Hancıoğlu Aytaç, S., and Yazıcı, S. Doğum Sonu Dönemde Emzirmenin  nemi ve Geleneksel Uygulamalar. *Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 3(1), 21-26.
75. Suzuki, T., Hidaka, T., Kumagai, Y., and Yamamoto, M. (2020). Environmental pollutants and the immune response. *Nature Immunology*, 21(12), 1486-1495. doi:10.1038/s41590-020-0802-6
76. Fakhri, Y., Rahmani, J., Oliveira, C. A. F., Franco, L. T., Corassin, C. H., Saba, S., Rafique, J., and Khaneghah, A. M. (2019). Aflatoxin M1 in human breast milk: a global systematic review, meta-analysis, and risk assessment study (Monte Carlo simulation). *Trends in food science & technology*, 88, 333-342.
77. Ercan, O., and Tarcin, G. (2022). Overview on Endocrine disruptors in food and their effects on infant's health. *Global Pediatrics*, 2, 100019.

78. Płotka-Wasyłka, J., Mulkiewicz, E., Lis, H., Godlewska, K., Kurowska-Susdorf, A., Sajid, M., Lambropoulou, D., and Jatkowska, N. (2023). Endocrine disrupting compounds in the baby's world - A harmful environment to the health of babies. *Science of the Total Environment*, 881, 163350. doi:<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.163350>
79. Iribarne-Durán, L., Peinado, F., Freire, C., Castellero-Rosales, I., Artacho-Cordón, F., and Olea, N. (2022). Concentrations of bisphenols, parabens, and benzophenones in human breast milk: A systematic review and meta-analysis. *Science of the Total Environment*, 806, 150437.
80. Hu, L., Luo, D., Wang, L., Yu, M., Zhao, S., Wang, Y., Mei, S., and Zhang, G. (2021). Levels and profiles of persistent organic pollutants in breast milk in China and their potential health risks to breastfed infants: A review. *Science of the Total Environment*, 753, 142028.
81. Dinleyici, M., Kılıç Yıldırım, G., Aydemir, Ö., Barsan Kaya, T., and Çarman, K. B. (2023). Anne Sütü Aflatoksin M1 (AFM1) Düzeyleri ve Annenin Beslenme Alışkanlıkları ile İlişisinin Değerlendirilmesi. 40. doi:<https://dergipark.org.tr/en/pub/otd/issue/38946/432659>
82. Yang, J., Shin, D., Park, S., Chang, Y., Kim, D., and Ikonomou, M. G. (2002). PCDDs, PCDFs, and PCBs concentrations in breast milk from two areas in Korea: body burden of mothers and implications for feeding infants. *Chemosphere*, 46(3), 419-428.
83. Aysal, H. (2013). Bitlis yöresindeki anne sütü ve inek sütünde ağır metal (As, Cd, Pb, Zn) iyonlarının tayini. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Van*, 56s.
84. Samiee, F., Vahidinia, A., Javad, M. T., and Leili, M. (2019). Exposure to heavy metals released to the environment through breastfeeding: A probabilistic risk estimation. *Science of the Total Environment*, 650, 3075-3083.
85. Rebelo, F. M., and Caldas, E. D. (2016). Arsenic, lead, mercury and cadmium: Toxicity, levels in breast milk and the risks for breastfed infants. *Environmental research*, 151, 671-688.
86. Javad, M. T., Vahidinia, A., Samiee, F., Elaridi, J., Leili, M., Faradmali, J., and Rahmani, A. (2018). Analysis of aluminum, minerals and trace elements in the milk samples from lactating mothers in Hamadan, Iran. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 50, 8-15.
87. Anand, N., Chakraborty, P., and Ray, S. (2021). Human exposure to organochlorine, pyrethroid and neonicotinoid pesticides: Comparison between urban and semi-urban regions of India. *Environmental Pollution*, 270, 116156.
88. Kuang, L., Hou, Y., Huang, F., Hong, H., Sun, H., Deng, W., and Lin, H. (2020). Pesticide residues in breast milk and the associated risk assessment: A review focused on China. *Science of the Total Environment*, 727, 138412.

89. Ennaceur, S., and Driss, M. R. (2013). Time course of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in breast-feeding mothers throughout the first 10 months of lactation in Tunisia. *Environmental Monitoring and Assessment*, 185(2), 1977-1984. doi:10.1007/s10661-012-2681-2
90. Barut Uyar, B. (2013). Anne Sütündeki Aflatoksin M1 ve Okratoksin A Miktarları ile Annenin Beslenme Durumu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.
91. Yurdakök, K. (2015). Lead, mercury, and cadmium in breast milk. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)*, 4(2), e040223-e040223.
92. Çoşkun, T., and ŞANLI, T. (2016). Süt ve süt ürünlerinde kalıntılar. *Akademik Gıda*, 14(1), 67-74.
93. Çok, I., Mazmanci, B., Mazmanci, M. A., Turgut, C., Henkelmann, B., and Schramm, K.-W. (2012). Analysis of human milk to assess exposure to PAHs, PCBs and organochlorine pesticides in the vicinity Mediterranean city Mersin, Turkey. *Environment international*, 40, 63-69.
94. Kınık, Ö. (2002). Süt ve Ürünlerinde Pestisitler, TMMOB. *Gıda Mühendisliği Dergisi*, 6, 31-38.
95. Naqvi, A., Qadir, A., Mahmood, A., Baqar, M., Aslam, I., Jamil, N., Mumtaz, M., Saeed, S., and Zhang, G. (2020). Screening of human health risk to infants associated with the polychlorinated biphenyl (PCB) levels in human milk from Punjab Province, Pakistan. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(7), 6837-6850. doi:10.1007/s11356-019-07126-2
96. Memiş, E. Y. (2018). Anne Sütü Mikotoksin Düzeyinin Belirlenmesi ve Bebek Uyku ile Ağlama Özellikleri Üzerine Etkisi.
97. Beser, M. I., Pardo, O., Beltrán, J., and Yusà, V. (2019). Determination of 21 perfluoroalkyl substances and organophosphorus compounds in breast milk by liquid chromatography coupled to orbitrap high-resolution mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, 1049, 123-132.
98. Romano, M. E., Xu, Y., Calafat, A. M., Yolton, K., Chen, A., Webster, G. M., Eliot, M. N., Howard, C. R., Lanphear, B. P., and Braun, J. M. (2016). Maternal serum perfluoroalkyl substances during pregnancy and duration of breastfeeding. *Environmental research*, 149, 239-246.
99. Guzmán, M. M., Clementini, C., Pérez-Cárceles, M. D., Rejón, S. J., Cascone, A., Martellini, T., Guerranti, C., and Cincinelli, A. (2016). Perfluorinated carboxylic acids in human breast milk from Spain and estimation of infant's daily intake. *Science of the Total Environment*, 544, 595-600.
100. Lee, S., Kim, S., Park, J., Kim, H.-J., Choi, G., Choi, S., Kim, S., Kim, S. Y., Kim, S., and Choi, K. (2018). Perfluoroalkyl substances (PFASs) in breast milk from Korea: time-course trends, influencing factors, and infant exposure. *Science of the Total Environment*, 612, 286-292.

101. İnternet: The European Parliament and The Council of the European Union. (2006). Directive 2006/122/EC of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 amending for the 30th time Council Directive 76/769/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to restrictions on the marketing and use of certain dangerous substances and preparations (perfluorooctane sulfonates) (Text with EEA relevance). Web: <http://data.europa.eu/eli/dir/2006/122/oj> adresinden 8 Mayıs 2023'te alınmıştır.
102. Fei, C., McLaughlin, J. K., Lipworth, L., and Olsen, J. (2010). Maternal concentrations of perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) and duration of breastfeeding. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 413-421.
103. Guerranti, C., Perra, G., Corsolini, S., and Focardi, S. E. (2013). Pilot study on levels of perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) in selected foodstuffs and human milk from Italy. *Food Chemistry*, 140(1), 197-203. doi:<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.12.066>
104. Kılıç, Ö., Dinçer, E. A., and Erbaş, M. (2017). Gıdalarda polisiklik aromatik hidrokarbon bileşiklerinin bulunuşu ve sağlık üzerine etkileri. *Gıda*, 42(2), 127-135.
105. Alver, E., Demirci, A., and Özçimder, M. (2012). Polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve sağlığa etkileri. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 3(1), 45-52.
106. Santonicola, S., De Felice, A., Cobellis, L., Passariello, N., Peluso, A., Murru, N., Ferrante, M. C., and Mercogliano, R. (2017). Comparative study on the occurrence of polycyclic aromatic hydrocarbons in breast milk and infant formula and risk assessment. *Chemosphere*, 175, 383-390. doi:<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.02.084>
107. Acharya, N., Gautam, B., Subbiah, S., Rogge, M. M., Anderson, T. A., and Gao, W. (2019). Polycyclic aromatic hydrocarbons in breast milk of obese vs normal women: Infant exposure and risk assessment. *Science of the Total Environment*, 668, 658-667. doi:<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.02.381>
108. Oliveira, M., Duarte, S., Delerue-Matos, C., Pena, A., and Morais, S. (2020). Exposure of nursing mothers to polycyclic aromatic hydrocarbons: Levels of un-metabolized and metabolized compounds in breast milk, major sources of exposure and infants' health risks. *Environmental Pollution*, 266, 115243. doi:<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115243>
109. Wang, L., Liu, A., Zhao, Y., Mu, X., Huang, T., Gao, H., and Ma, J. (2018). The levels of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in human milk and exposure risk to breastfed infants in petrochemical industrialized Lanzhou Valley, Northwest China. *Environmental Science and Pollution Research*, 25(17), 16754-16766.
110. Fabietti, F., Ambrozzi, A., Delise, M., and Sprechini, M. R. (2004). Monitoring of the benzene and toluene contents in human milk. *Environment international*, 30(3), 397-401. doi:<https://doi.org/10.1016/j.envint.2003.09.007>

111. Kim, S. R., Halden, R. U., and Buckley, T. J. (2007). Volatile Organic Compounds in Human Milk: Methods and Measurements. *Environmental science & technology*, 41(5), 1662-1667. doi:10.1021/es062362y
112. Blount, B. C., McElprang, D. O., Chambers, D. M., Waterhouse, M. G., Squibb, K. S., and LaKind, J. S. (2010). Methodology for collecting, storing, and analyzing human milk for volatile organic compounds. *Journal of Environmental Monitoring*, 12(6), 1265-1273. doi:10.1039/B927022A
113. Coppa, C. F. S. C., Khaneghah, A. M., Alvito, P., Assunção, R., Martins, C., Eş, I., Gonçalves, B. L., de Neeff, D. V., Sant'Ana, A. S., and Corassin, C. H. (2019). The occurrence of mycotoxins in breast milk, fruit products and cereal-based infant formula: A review. *Trends in food science & technology*, 92, 81-93.
114. Cengiz, M. (2015). Beslenme Alışkanlıklarının Anne Sütündeki Aflatoksin M1 Varlığı Üzerine Etkisi. (Yüksek Lisans Tezi). Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
115. Kılıç Altun, S., Gürbüz, S., and Ayağ, E. (2017). Aflatoxin M1 in human breast milk in southeastern Turkey. *Mycotoxin Research*, 33(2), 103-107.
116. Govaris, A., Roussi, V., Koidis, P., and Botsoglou, N. (2002). Distribution and stability of aflatoxin M1 during production and storage of yoghurt Part A Chemistry, analysis, control, exposure & risk assessment. *Food Additives & Contaminants*, 19(11), 1043-1050.
117. Iha, M. H., Barbosa, C. B., Heck, A. R., and Trucksess, M. W. (2014). Aflatoxin M1 and ochratoxin A in human milk in Ribeirão Preto-SP, Brazil. *Food Control*, 40, 310-313.
118. Dehghan, P., Pakshir, K., Rafiei, H., Chadeganipour, M., and Akbari, M. (2014). Prevalence of ochratoxin A in human milk in the Khorrambid Town, Fars Province, south of Iran. *Jundishapur journal of microbiology*, 7(7).
119. Afshar, P., Shokrzadeh, M., Kalhori, S., Babae, Z., and Saravi, S. S. (2013). Occurrence of Ochratoxin A and Aflatoxin M1 in human breast milk in Sari, Iran. *Food Control*, 31(2), 525-529.
120. Ma, Y., Liu, H., Wu, J., Yuan, L., Wang, Y., Du, X., Wang, R., Marwa, P. W., Petlulu, P., Chen, X., and Zhang, H. (2019). The adverse health effects of bisphenol A and related toxicity mechanisms. *Environmental research*, 176, 108575.
121. Muhamad, M. S., Salim, M. R., Lau, W. J., and Yusop, Z. (2016). A review on bisphenol A occurrences, health effects and treatment process via membrane technology for drinking water. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(12), 11549-11567.
122. Chapin, R. E., Adams, J., Boekelheide, K., Gray Jr, L. E., Hayward, S. W., Lees, P. S., McIntyre, B. S., Portier, K. M., Schnorr, T. M., and Selevan, S. G. (2008). NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of bisphenol A. *Birth defects research. Part B, Developmental and reproductive toxicology*, 83(3), 157-395.

123. Völkel, W., Colnot, T., Csanády, G. A., Filser, J. G., and Dekant, W. (2002). Metabolism and kinetics of bisphenol A in humans at low doses following oral administration. *Chemical research in toxicology*, 15(10), 1281-1287.
124. Jing, X., Bing, S., XiaoYan, W., XiaoJie, S., and YongNing, W. (2011). A study on bisphenol A, nonylphenol, and octylphenol in human urine amples detected by SPE-UPLC-MS. *Biomedical and Environmental Sciences*, 24(1), 40-46.
125. Zemheri, F., and Cevdet, U. (2018). Endokrin bozucu kimyasallar: Nonilfenol ve Bisfenol A. *Marmara Fen Bilimleri Dergisi*, 30(1), 71-76.
126. Rodríguez-Gómez, R., Jiménez-Díaz, I., Zafra-Gómez, A., Ballesteros, O., and Navalón, A. (2014). A multiresidue method for the determination of selected endocrine disrupting chemicals in human breast milk based on a simple extraction procedure. *Talanta*, 130, 561-570.
127. Deceuninck, Y., Bichon, E., Marchand, P., Boquien, C.-Y., Legrand, A., Boscher, C., Antignac, J. P., and Le Bizec, B. (2015). Determination of bisphenol A and related substitutes/analogues in human breast milk using gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 407, 2485-2497.
128. Kuruto-Niwa, R., Tateoka, Y., Usuki, Y., and Nozawa, R. (2007). Measurement of bisphenol A concentrations in human colostrum. *Chemosphere*, 66(6), 1160-1164.
129. Vandenberg, L. N., Chahoud, I., Heindel, J. J., Padmanabhan, V., Paumgarten, F. J., and Schoenfelder, G. (2010). Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. *Environ Health Perspect*, 118(8), 1055-1070. doi:10.1289/ehp.0901716
130. Hengstler, J., Foth, H., Gebel, T., Kramer, P.-J., Lilienblum, W., Schweinfurth, H., Völkel, W., Wollin, K.-M., and Gundert-Remy, U. (2011). Critical evaluation of key evidence on the human health hazards of exposure to bisphenol A. *Critical reviews in toxicology*, 41(4), 263-291.
131. Lang, I. A., Galloway, T. S., Scarlett, A., Henley, W. E., Depledge, M., Wallace, R. B., and Melzer, D. (2008). Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *Jama*, 300(11), 1303-1310.
132. Mornagui, B., Rezg, R., Repond, C., and Pellerin, L. (2019). Effects of bisphenol S, a major substitute of bisphenol A, on neurobehavioral responses and cerebral monocarboxylate transporters expression in mice. *Food and Chemical Toxicology*, 132, 110670.
133. Weihrauch-Blüher, S., and Wiegand, S. (2018). Risk factors and implications of childhood obesity. *Current obesity reports*, 7, 254-259.
134. Martínez, M. Á., Blanco, J., Rovira, J., Kumar, V., Domingo, J. L., and Schuhmacher, M. (2020). Bisphenol A analogues (BPS and BPF) present a greater obesogenic capacity in 3T3-L1 cell line. *Food and Chemical Toxicology*, 140, 111298.

135. Costa, E. M. F., Spritzer, P. M., Hohl, A., and Bachega, T. A. (2014). Effects of endocrine disruptors in the development of the female reproductive tract. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 58, 153-161.
136. Osborne, G., Rudel, R., and Schwarzman, M. (2015). Evaluating chemical effects on mammary gland development: A critical need in disease prevention. *Reproductive toxicology*, 54, 148-155.
137. Kabir, E. R., Rahman, M. S., and Rahman, I. (2015). A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environmental toxicology and pharmacology*, 40(1), 241-258.
138. Ejaredar, M., Lee, Y., Roberts, D. J., Sauve, R., and Dewey, D. (2017). Bisphenol A exposure and children's behavior: A systematic review. *Journal of exposure science & environmental epidemiology*, 27(2), 175-183.
139. Wang, T., Li, M., Chen, B., Xu, M., Xu, Y., Huang, Y., Lu, J., Chen, Y., Wang, W., and Li, X. (2012). Urinary bisphenol A (BPA) concentration associates with obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(2), E223-E227.
140. Aalto-Korte, K., Alanko, K., Henriks-Eckerman, M. L., Estlander, T., and Jolanki, R. (2003). Allergic contact dermatitis from bisphenol A in PVC gloves. *Contact Dermatitis*, 49(4), 202-205.
141. CLARITY-BPA Research Program. (2021). NTP Research Report on the Consortium Linking Academic and Regulatory Insights on Bisphenol A Toxicity (CLARITY-BPA): A Compendium of Published Findings: Research Report 18 [Internet].
142. Beausoleil, C., Emond, C., Cravedi, J.-P., Antignac, J.-P., Applanat, M., Appenzeller, B. R., Beaudouin, R., Belzunces, L. P., Canivenc-Lavier, M.-C., and Chevalier, N. (2018). Regulatory identification of BPA as an endocrine disruptor: Context and methodology. *Molecular and cellular endocrinology*, 475, 4-9.
143. World Health Organization. (2002). Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. *International Program on Chemical Safety*.
144. Rochester, J. R. (2013). Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reproductive toxicology*, 42, 132-155.
145. Tyl, R. W., Myers, C. B., Marr, M. C., Sloan, C. S., Castillo, N. P., Veselica, M. M., Seely, J. C., Dimond, S. S., Van Miller, J. P., and Shiotsuka, R. N. (2008). Two-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD-1 (Swiss) mice. *Toxicological Sciences*, 104(2), 362-384.
146. Chou, W.-C., Chen, J.-L., Lin, C.-F., Chen, Y.-C., Shih, F.-C., and Chuang, C.-Y. (2011). Biomonitoring of bisphenol A concentrations in maternal and umbilical cord blood in regard to birth outcomes and adipokine expression: a birth cohort study in Taiwan. *Environmental health*, 10, 1-10.

147. İnternet: U.S. Environmental Protection Agency. (2013). America's Children and the Environment. Web: <https://www.epa.gov/americaschildrenenvironment> adresinden 8 Mayıs 2023'te alınmıştır
148. Alonso-Magdalena, P., Vieira, E., Soriano, S., Menes, L., Burks, D., Quesada, I., and Nadal, A. (2010). Bisphenol A exposure during pregnancy disrupts glucose homeostasis in mothers and adult male offspring. *Environmental Health Perspectives*, 118(9), 1243-1250.
149. Takayanagi, S., Tokunaga, T., Liu, X., Okada, H., Matsushima, A., and Shimohigashi, Y. (2006). Endocrine disruptor bisphenol A strongly binds to human estrogen-related receptor  $\gamma$  (ERR $\gamma$ ) with high constitutive activity. *Toxicology letters*, 167(2), 95-105.
150. İnternet: U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA). (1988). *Integrated Risk Information System (IRIS) toxicological review of Bisphenol A; chemical assessment summary of Bisphenol A; CASRN 80-05-7*. Web: [https://iris.epa.gov/static/pdfs/0356\\_summary.pdf](https://iris.epa.gov/static/pdfs/0356_summary.pdf) adresinden 8 Mayıs 2023'te alınmıştır
151. EFSA Panel on Food Contact Materials, E., Flavourings, and Aids, P. (2015). Scientific opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. *EFSA Journal*, 13(1), 3978.
152. World Health Organization. (2011). *Toxicological and health aspects of bisphenol A. Report of Joint FAO/WHO Expert Meeting, 2-5 November 2010 and Report of Stakeholder Meeting on Bisphenol A, 1 November 2010, Ottawa, Canada*. Paper presented at the Toxicological and health aspects of bisphenol A. Report of Joint FAO/WHO Expert Meeting, 2-5 November 2010 and Report of Stakeholder Meeting on Bisphenol A, 1 November 2010, Ottawa, Canada.
153. İnternet: European Commission. (2011a). Regulation (EU) No. 10/2011 of 14 January 2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food. Web: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=celex%3A32011R0010> adresinden 8 Mayıs 2023'te alınmıştır
154. European Food Safety Authority. (2023). Plain Language Summary. *EFSA Journal*, 21(4), p210401. doi:<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.p210401>
155. EFSA Panel on Food Contact Materials, E., Aids, P., Lambré, C., Barat Baviera, J. M., Bolognesi, C., Chesson, A., Cocconcelli, P. S., Crebelli, R., Gott, D. M., Grob, K., Lampi, E., Mengelers, M., Mortensen, A., Rivière, G., Silano, V., Steffensen, I.-L., Tlustos, C., Vernis, L., Zorn, H., Batke, M., Bignami, M., Corsini, E., FitzGerald, R., Gundert-Remy, U., Halldorsson, T., Hart, A., Ntzani, E., Scanziani, E., Schroeder, H., Ulbrich, B., Waalkens-Berendsen, D., Woelfle, D., Al Harraq, Z., Baert, K., Carfi, M., Castoldi, A. F., Croera, C., and Van Loveren, H. (2023). Re-evaluation of the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. *EFSA Journal*, 21(4), e06857.
156. China National Standardization Management Committee. (2008). Hygienic standards for uses of additives in food containers and packaging materials. *GB9685-2008, Beijing: Standards Press of China*.

157. Türk Gıda Kodeksi Gıda Maddeleri İle Temasta Bulunan Plastik Madde ve Malzemeler Tebliğinde Değişiklik Yapılması Hakkında Tebliğ, (2011).
158. Matuszczak, E., Komarowska, M. D., Debek, W., and Hermanowicz, A. (2019). The Impact of Bisphenol A on Fertility, Reproductive System, and Development: A Review of the Literature. *International Journal of Endocrinology*, 2019, 4068717.
159. Komarowska, M. D., Hermanowicz, A., Czyzewska, U., Milewski, R., Matuszczak, E., Milyk, W., and Debek, W. (2015). Serum bisphenol a level in boys with cryptorchidism: a step to male infertility? *International Journal of Endocrinology*, 2015.
160. Pinney, S. E., Mesaros, C. A., Snyder, N. W., Busch, C. M., Xiao, R., Aijaz, S., Ijaz, N., Blair, I. A., and Manson, J. M. (2017). Second trimester amniotic fluid bisphenol A concentration is associated with decreased birth weight in term infants. *Reproductive toxicology*, 67, 1-9.
161. Huang, M., Liu, S., Fu, L., Jiang, X., and Yang, M. (2020). Bisphenol A and its analogues bisphenol S, bisphenol F and bisphenol AF induce oxidative stress and biomacromolecular damage in human granulosa KGN cells. *Chemosphere*, 253, 126707.
162. Manoli, E., and Voutsas, D. (2019). Food containers and packaging materials as possible source of hazardous chemicals to food. *Hazardous Chemicals Associated with Plastics in the Marine Environment*, 19-50.
163. Geens, T., Apelbaum, T. Z., Goeyens, L., Neels, H., and Covaci, A. (2010). Intake of bisphenol A from canned beverages and foods on the Belgian market. *Food additives and contaminants*, 27(11), 1627-1637.
164. Pacyga, D. C., Sathyanarayana, S., and Strakovsky, R. S. (2019). Dietary predictors of phthalate and bisphenol exposures in pregnant women. *Advances in Nutrition*, 10(5), 803-815.
165. Rudel, R. A., Gray, J. M., Engel, C. L., Rawsthorne, T. W., Dodson, R. E., Ackerman, J. M., Rizzo, J., Nudelman, J. L., and Brody, J. G. (2011). Food packaging and bisphenol A and bis (2-ethyhexyl) phthalate exposure: findings from a dietary intervention. *Environmental Health Perspectives*, 119(7), 914-920.
166. Chang, W.-H., Liu, S.-C., Chen, H.-L., and Lee, C.-C. (2019). Dietary intake of 4-nonylphenol and bisphenol A in Taiwanese population: Integrated risk assessment based on probabilistic and sensitive approach. *Environmental Pollution*, 244, 143-152.
167. Sungur, Ş., Köroğlu, M., and Özkan, A. (2014). Determination of bisphenol a migrating from canned food and beverages in markets. *Food Chemistry*, 142, 87-91.
168. Bolognesi, C., Castle, L., Cravedi, J.-P., Engel, K.-H., Fowler, P. A. F., Franz, R., Grob, K., Gürtler, R., Husøy, T., and Mennes, W. (2015). Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: Executive summary. *EFSA Journal*.

169. He, D., Ye, X., Xiao, Y., Zhao, N., Long, J., Zhang, P., Fan, Y., Ding, S., Jin, X., Tian, C., Xu, S., and Ying, C. (2015). Dietary exposure to endocrine disrupting chemicals in metropolitan population from China: A risk assessment based on probabilistic approach. *Chemosphere*, 139, 2-8.
170. Lu, J., Wu, J., Stoffella, P. J., and Wilson, P. C. (2013). Analysis of Bisphenol A, Nonylphenol, and Natural Estrogens in Vegetables and Fruits Using Gas Chromatography–Tandem Mass Spectrometry. *Journal of agricultural and food chemistry*, 61(1), 84-89.
171. Chen, W.-Y., Shen, Y.-P., and Chen, S.-C. (2016). Assessing bisphenol A (BPA) exposure risk from long-term dietary intakes in Taiwan. *Science of the Total Environment*, 543, 140-146.
172. Bemrah, N., Jean, J., Rivière, G., Sanaa, M., Leconte, S., Bachelot, M., Deceuninck, Y., Bizec, B. L., Dauchy, X., Roudot, A.-C., Camel, V., Grob, K., Feidt, C., Picard-Hagen, N., Badot, P.-M., Foures, F., and Leblanc, J.-C. (2014). Assessment of dietary exposure to bisphenol A in the French population with a special focus on risk characterisation for pregnant French women. *Food and Chemical Toxicology*, 72, 90-97.
173. Shao, B., Han, H., Hu, J., Zhao, J., Wu, G., Xue, Y., Ma, Y., and Zhang, S. (2005). Determination of alkylphenol and bisphenol A in beverages using liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, 530(2), 245-252.
174. Shao, B., Han, H., Li, D., Ma, Y., Tu, X., and Wu, Y. (2007). Analysis of alkylphenol and bisphenol A in meat by accelerated solvent extraction and liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Food Chemistry*, 105(3), 1236-1241.
175. Shao, B., Han, H., Tu, X., and Huang, L. (2007). Analysis of alkylphenol and bisphenol A in eggs and milk by matrix solid phase dispersion extraction and liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 850(1), 412-416.
176. Gyllenhammar, I., Glynn, A., Darnerud, P. O., Lignell, S., van Delft, R., and Aune, M. (2012). 4-Nonylphenol and bisphenol A in Swedish food and exposure in Swedish nursing women. *Environment international*, 43, 21-28.
177. Esteban, M., and Castaño, A. (2009). Non-invasive matrices in human biomonitoring: a review. *Environment international*, 35(2), 438-449.
178. Rodríguez-Gómez, R., Zafra-Gómez, A., Camino-Sánchez, F., Ballesteros, O., and Navalón, A. (2014). Gas chromatography and ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry methods for the determination of selected endocrine disrupting chemicals in human breast milk after stir-bar sorptive extraction. *Journal of Chromatography A*, 1349, 69-79.
179. Cao, X.-L., Popovic, S., Arbuckle, T. E., and Fraser, W. D. (2015). Determination of free and total bisphenol A in human milk samples from Canadian women using a sensitive and selective GC-MS method. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 32(1), 120-125.

180. Yi, B., Kim, C., and Yang, M. (2010). Biological monitoring of bisphenol A with HPLC/FLD and LC/MS/MS assays. *Journal of Chromatography B*, 878(27), 2606-2610.
181. İnternet: America's Children and the Environment. (2022). Data Tables - Biomonitoring - Bisphenol A. Web: <https://www.epa.gov/americaschildrenenvironment/data-tables-biomonitoring-bisphenol> adresinden 8 Mayıs 2023'te alınmıştır
182. İnternet: Health Canada. (2021). Bisphenol A (BPA) in Canadians. Web: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/environmental-workplace-health/reports-publications/environmental-contaminants/human-biomonitoring-resources/bisphenol-a-canadians.html> adresinden 8 Mayıs 2023'te alınmıştır
183. Miyagawa, S., Sato, T., and Iguchi, T. (2021). Subchapter 129A - Nonylphenol. In H. Ando, K. Ukena, and S. Nagata (Eds.), *Handbook of Hormones (Second Edition)* (pp. 999-1000). San Diego: Academic Press.
184. Anadón, A., Martínez-Larrañaga, M. R., Ares, I., Castellano, V., and Martínez, M. A. (2017). Chapter 5 - Drugs and Chemical Contaminants in Human Breast Milk. In R. C. Gupta (Ed.), *Reproductive and Developmental Toxicology (Second Edition)* (pp. 67-98): Academic Press.
185. Grelska, A., and Noszczyńska, M. (2020). White rot fungi can be a promising tool for removal of bisphenol A, bisphenol S, and nonylphenol from wastewater. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(32), 39958-39976.
186. Sharma, V. K., Anquandah, G. A., Yngard, R. A., Kim, H., Fekete, J., Bouzek, K., Ray, A. K., and Golovko, D. (2009). Nonylphenol, octylphenol, and bisphenol-A in the aquatic environment: a review on occurrence, fate, and treatment. *Journal of Environmental Science and Health Part A*, 44(5), 423-442.
187. Chang, H. C., Churchwell, M. I., Delclos, K. B., Newbold, R. R., and Doerge, D. R. (2000). Mass spectrometric determination of Genistein tissue distribution in diet-exposed Sprague-Dawley rats. *The Journal of nutrition*, 130(8), 1963-1970.
188. Müller, S., Schmid, P., and Schlatter, C. (1998). Pharmacokinetic behavior of 4-nonylphenol in humans. *Environmental toxicology and pharmacology*, 5(4), 257-265.
189. Daidoji, T., Ozawa, M., Sakamoto, H., Sako, T., Inoue, H., Kurihara, R., Hashimoto, S., and Yokota, H. (2006). Slow elimination of nonylphenol from rat intestine. *Drug metabolism and disposition*, 34(1), 184-190.
190. Sakamoto, H., Yokota, H., Kibe, R., Sayama, Y., and Yuasa, A. (2002). Excretion of bisphenol A-glucuronide into the small intestine and deconjugation in the cecum of the rat. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1573(2), 171-176.
191. Belibağlı, P., and Uysal, Y. Çevrede Nonilfenol; Oluşumu, Akıbeti, Toksisitesi ve Atıksularda Arıtımı Nonylphenol in the Environment: Occurrence, Fate, Toxicity and Treatment Methods from Wastewater.

192. Lu, D., Yu, L., Li, M., Zhai, Q., Tian, F., and Chen, W. (2021). Behavioral disorders caused by nonylphenol and strategies for protection. *Chemosphere*, 275, 129973.
193. Wang, Y., Hu, H., Zhao, M., Zhao, J., Yin, D., Sun, X., Liu, S., Gao, Q., Yu, L., and Hao, L. (2013). Nonylphenol disrupts the cardio-protective effects of 17 $\beta$ -estradiol on ischemia/reperfusion injury in isolated hearts of guinea pig. *The Journal of Toxicological Sciences*, 38(5), 731-740.
194. Yu, J., Yang, X., Yang, X., Yang, M., Wang, P., Yang, Y., Yang, J., Li, W., and Xu, J. (2018). Nonylphenol aggravates non-alcoholic fatty liver disease in high sucrose-high fat diet-treated rats. *Scientific reports*, 8(1), 3232.
195. Jie, X., Yang, W., Jie, Y., Hashim, J. H., Liu, X. Y., Fan, Q. Y., and Yan, L. (2010). Toxic effect of gestational exposure to nonylphenol on F1 male rats. *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*, 89(5), 418-428.
196. Hong, Y., Feng, C., Yan, Z., Wang, Y., Liu, D., Liao, W., and Bai, Y. (2020). Nonylphenol occurrence, distribution, toxicity and analytical methods in freshwater. *Environmental Chemistry Letters*, 18, 2095-2106.
197. Jie, X., JianMei, L., Zheng, F., Lei, G., Biao, Z., and Jie, Y. (2013). Neurotoxic effects of nonylphenol: a review. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 125.
198. Yang, J., Yu, J., Wang, P., Luo, Y., Yang, X., Yang, X., Li, W., and Xu, J. (2017). The adverse effects of perinatal exposure to nonylphenol on carbohydrate metabolism in male offspring rats. *International Journal of Environmental Health Research*, 27(5), 368-376.
199. Tanaka, T., Ono, Y., Hikihara, N., Yoshida, A., Yamada, H., Higaki, S., Nishie, T., Tooyama, I., Iida, K., Hirasawa, A., and Takada, T. (2019). Transcriptome analysis revealed bisphenol A and nonylphenol affect reproduction. *Reproductive toxicology*, 88, 39-47.
200. Rosenfeld, C. S., and Cooke, P. S. (2019). Endocrine disruption through membrane estrogen receptors and novel pathways leading to rapid toxicological and epigenetic effects. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 187, 106-117.
201. Baravalle, R., Ciaramella, A., Baj, F., Di Nardo, G., and Gilardi, G. (2018). Identification of endocrine disrupting chemicals acting on human aromatase. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*, 1866(1), 88-96.
202. Lyons, R., Van de Bittner, K., and Morgan-Jones, S. (2014). Deposition patterns and transport mechanisms for the endocrine disruptor 4-nonylphenol across the Sierra Nevada Mountains, California. *Environ Pollut*, 195, 123-132. doi:10.1016/j.envpol.2014.08.006
203. İnternet: European Parliament Council of the European Union. (December, 2020). Directive (EU) 2020/2184 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2020 on the quality of water intended for human consumption (recast) (Text with EEA relevance). Web: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32020L2184> adresinden 8 Mayıs 2023'te alınmıştır.

204. Vargas-Berrones, K., Bernal-Jácome, L., Díaz de León-Martínez, L., and Flores-Ramírez, R. (2020). Emerging pollutants (EPs) in Latin América: A critical review of under-studied EPs, case of study -Nonylphenol. *Science of the Total Environment*, 726, 138493.
205. Ladefoged, O., and Jernes, J. E. Toxicological Evaluation and Limit Values for Nonylphenol, Nonylphenol Ethoxylates, Tricresyl, Phosphates and Benzoic Acid. 1-43.
206. Miyagawa, S., Sato, T., and Iguchi, T. (2016). Subchapter 101A - Nonylphenol. In Y. Takei, H. Ando, and K. Tsutsui (Eds.), *Handbook of Hormones* (pp. 573-574). San Diego: Academic Press.
207. Li, X., Ying, G.-G., Zhao, J.-L., Chen, Z.-F., Lai, H.-J., and Su, H.-C. (2013). 4-Nonylphenol, bisphenol-A and triclosan levels in human urine of children and students in China, and the effects of drinking these bottled materials on the levels. *Environment international*, 52, 81-86.
208. Balakrishnan, B., Thorstensen, E., Ponnampalam, A., and Mitchell, M. (2011). Passage of 4-nonylphenol across the human placenta. *Placenta*, 32(10), 788-792.
209. Raecker, T., Thiele, B., Boehme, R. M., and Guenther, K. (2011). Endocrine disrupting nonyl- and octylphenol in infant food in Germany: considerable daily intake of nonylphenol for babies. *Chemosphere*, 82(11), 1533-1540.
210. Jeong, S.-H., Jang, J.-H., Cho, H.-Y., and Lee, Y.-B. (2022). Human risk assessment of 4-n-nonylphenol (4-n-NP) using physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling: analysis of gender exposure differences and application to exposure analysis related to large exposure variability in population. *Archives of Toxicology*, 96(10), 2687-2715. doi:10.1007/s00204-022-03328-9
211. Guenther, K., Heinke, V., Thiele, B., Kleist, E., Prast, H., and Raecker, T. (2002). Endocrine disrupting nonylphenols are ubiquitous in food. *Environmental science & technology*, 36(8), 1676-1680.
212. Cacho, J., Campillo, N., Vinas, P., and Hernández-Córdoba, M. (2012). Determination of alkylphenols and phthalate esters in vegetables and migration studies from their packages by means of stir bar sorptive extraction coupled to gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1241, 21-27.
213. Dodgen, L., Li, J., Parker, D., and Gan, J. (2013). Uptake and accumulation of four PPCP/EDCs in two leafy vegetables. *Environmental Pollution*, 182, 150-156.
214. Hao, Z., Xiao, Y., Jiang, L., Bai, W., Huang, W., and Yuan, L. (2018). Simultaneous determination of bisphenol A, bisphenol F, 4-nonylphenol, 4-n-nonylphenol, and octylphenol in grease-rich food by carb/PSA solid-phase extraction combined with high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Food analytical methods*, 11, 589-597.
215. Ferrara, F., Ademollo, N., Orrù, M. A., Silvestroni, L., and Funari, E. (2011). Alkylphenols in adipose tissues of Italian population. *Chemosphere*, 82(7), 1044-1049.

216. Lu, Y.-Y., Chen, M.-L., Sung, F.-C., Wang, P. S.-G., and Mao, I.-F. (2007). Daily intake of 4-nonylphenol in Taiwanese. *Environment international*, 33(7), 903-910.
217. Lin, H.-C., Li, H.-Y., Wu, Y.-T., Tsai, Y.-L., Chuang, C.-Y., Lin, C.-H., and Chen, W.-Y. (2020). Bayesian inference of nonylphenol exposure for assessing human dietary risk. *Science of the Total Environment*, 713, 136710.
218. Al Rashed, N., and Guenther, K. (2022). Determination of endocrine-disrupting nonylphenols and nonylphenol carboxylates by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry: levels in German food after restriction. *Analytical Letters*, 55(4), 634-647.
219. Lee, S. M., Cheong, D., Kim, M., and Kim, Y.-S. (2023). Analysis of Endocrine Disrupting Nonylphenols in Foods by Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *Foods*, 12(2), 269.
220. Li, C.-T., Cheng, C.-Y., and Ding, W.-H. (2008). Determination of alkylphenol residues in baby-food purees by steam distillation extraction and gas chromatography–mass spectrometry. *Food and Chemical Toxicology*, 46(2), 803-807.
221. Chung, S. W. (2021). The development of isomer-specific analysis of branched 4-nonylphenol in food for dietary exposure-a critical review of analytical methods and occurrence in foodstuffs. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 38(5), 842-855.
222. Niu, Y., Zhang, J., Duan, H., Wu, Y., and Shao, B. (2015). Bisphenol A and nonylphenol in foodstuffs: Chinese dietary exposure from the 2007 total diet study and infant health risk from formulas. *Food Chemistry*, 167, 320-325.
223. Lin, W.-C., Wang, S.-L., Cheng, C.-Y., and Ding, W.-H. (2009). Determination of alkylphenol residues in breast and commercial milk by solid-phase extraction and gas chromatography–mass spectrometry. *Food Chemistry*, 114(2), 753-757.
224. Velagapudi, V. R., Hezaveh, R., Reigstad, C. S., Gopalacharyulu, P., Yetukuri, L., Islam, S., Felin, J., Perkins, R., Borén, J., Oresic, M., and Bäckhed, F. (2010). The gut microbiota modulates host energy and lipid metabolism in mice. *J Lipid Res*, 51(5), 1101-1112.
225. Rea, D., Coppola, G., Palma, G., Barbieri, A., Luciano, A., Del Prete, P., Rossetti, S., Berretta, M., Facchini, G., Perdonà, S., Caterina Turco, M., and Arra, C. (2018). Microbiota effects on cancer: from risks to therapies. *Oncotarget*, 9(25).
226. Chiu, K., Warner, G., Nowak, R. A., Flaws, J. A., and Mei, W. (2020). The Impact of Environmental Chemicals on the Gut Microbiome. *Toxicol Sci*, 176(2), 253-284.
227. Bergmann, H., Rodríguez, J. M., Salminen, S., and Szajewska, H. (2014). Probiotics in human milk and probiotic supplementation in infant nutrition: a workshop report. *British Journal of Nutrition*, 112(7), 1119-1128.
228. Mueller, N. T., Bakacs, E., Combellick, J., Grigoryan, Z., and Dominguez-Bello, M. G. (2015). The infant microbiome development: mom matters. *Trends in molecular medicine*, 21(2), 109-117.

229. Hansen, T. H., Gøbel, R. J., Hansen, T., and Pedersen, O. (2015). The gut microbiome in cardio-metabolic health. *Genome medicine*, 7(1), 1-16.
230. Laterza, L., Rizzatti, G., Gaetani, E., Chiusolo, P., and Gasbarrini, A. (2016). The Gut Microbiota and Immune System Relationship in Human Graft-versus-Host Disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 8(1), e2016025. doi:10.4084/mjhid.2016.025
231. Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Le Paslier, D., Yamada, T., Mende, D. R., Fernandes, G. R., Tap, J., Bruls, T., Batto, J. M., Bertalan, M., Borruel, N., Casellas, F., Fernandez, L., Gautier, L., Hansen, T., Hattori, M., Hayashi, T., Kleerebezem, M., Kurokawa, K., Leclerc, M., Levenez, F., Manichanh, C., Nielsen, H. B., Nielsen, T., Pons, N., Poulain, J., Qin, J., Sicheritz-Ponten, T., Tims, S., Torrents, D., Ugarte, E., Zoetendal, E. G., Wang, J., Guarner, F., Pedersen, O., de Vos, W. M., Brunak, S., Doré, J., Antolín, M., Artiguenave, F., Blottiere, H. M., Almeida, M., Brechot, C., Cara, C., Chervaux, C., Cultrone, A., Delorme, C., Denariáz, G., Dervyn, R., Foerstner, K. U., Friss, C., van de Guchte, M., Guedon, E., Haimet, F., Huber, W., van Hylckama-Vlieg, J., Jamet, A., Juste, C., Kaci, G., Knol, J., Lakhdari, O., Layec, S., Le Roux, K., Maguin, E., Mérieux, A., Melo Minardi, R., M'Rini, C., Muller, J., Oozeer, R., Parkhill, J., Renault, P., Rescigno, M., Sanchez, N., Sunagawa, S., Torrejon, A., Turner, K., Vandemeulebrouck, G., Varela, E., Winogradsky, Y., Zeller, G., Weissenbach, J., Ehrlich, S. D., and Bork, P. (2011). Enterotypes of the human gut microbiome. *nature*, 473(7346), 174-180.
232. Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G. A. D., Gasbarrini, A., and Mele, M. C. (2019). What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*, 7(1), 14.
233. Eckburg, P. B., Bik, E. M., Bernstein, C. N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., Gill, S. R., Nelson, K. E., and Relman, D. A. (2005). Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*, 308(5728), 1635-1638.
234. Walker, A. W., Ince, J., Duncan, S. H., Webster, L. M., Holtrop, G., Ze, X., Brown, D., Stares, M. D., Scott, P., and Bergerat, A. (2011). Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *The ISME journal*, 5(2), 220-230.
235. Batur, T. (2021). Obez kadın hastalarda akupunktur terapisiyle kilo kaybının fekal mikrobiyota kompozisyonu üzerine etkisi.
236. Underwood, M. A., Mukhopadhyay, S., Lakshminrusimha, S., and Bevins, C. L. (2020). Neonatal intestinal dysbiosis. *Journal of Perinatology*, 40(11), 1597-1608. doi:10.1038/s41372-020-00829-2
237. Lau, W. L., and Vaziri, N. D. (2019). Gut microbial short-chain fatty acids and the risk of diabetes. *Nature Reviews Nephrology*, 15(7), 389-390.
238. Litvak, Y., Byndloss, M. X., Tsolis, R. M., and Bäumler, A. J. (2017). Dysbiotic Proteobacteria expansion: a microbial signature of epithelial dysfunction. *Current opinion in microbiology*, 39, 1-6.

239. Canfora, E. E., Meex, R. C., Venema, K., and Blaak, E. E. (2019). Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(5), 261-273.
240. Dalile, B., Van Oudenhove, L., Vervliet, B., and Verbeke, K. (2019). The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 16(8), 461-478.
241. Parada Venegas, D., De la Fuente, M. K., Landskron, G., González, M. J., Quera, R., Dijkstra, G., Harmsen, H. J., Faber, K. N., and Hermoso, M. A. (2019). Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Frontiers in Immunology*, 277.
242. Agostoni, C., Braegger, C., Decsi, T., Kolacek, S., Koletzko, B., Michaelsen, K. F., Mihatsch, W., Moreno, L. A., Puntis, J., and Shamir, R. (2009). Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 49(1), 112-125.
243. Civardi, E., Garofoli, F., Tzialla, C., Paolillo, P., Bollani, L., and Stronati, M. (2013). Microorganisms in human milk: lights and shadows. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 26(sup2), 30-34.
244. Fernández, L., Langa, S., Martín, V., Jiménez, E., Martín, R., and Rodríguez, J. (2013). The microbiota of human milk in healthy women. *Cellular and Molecular Biology*, 59(1), 31-42.
245. Aakko, J., Kumar, H., Rautava, S., Wise, A., Autran, C., Bode, L., Isolauri, E., and Salminen, S. (2017). Human milk oligosaccharide categories define the microbiota composition in human colostrum. *Beneficial microbes*, 8(4), 563-567.
246. Jeurink, P. V., Van Bergenhenegouwen, J., Jiménez, E., Knippels, L., Fernández, L., Garssen, J., Knol, J., Rodríguez, J., and Martin, R. (2013). Human milk: a source of more life than we imagine. *Beneficial microbes*, 4(1), 17-30.
247. Fernández, L., Langa, S., Martín, V., Maldonado, A., Jiménez, E., Martín, R., and Rodríguez, J. M. (2013). The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacological research*, 69(1), 1-10.
248. Hayes, K., Danks, D. M., Gibas, H., and Jack, I. (1972). Cytomegalovirus in Human Milk. *New England Journal of Medicine*, 287(4), 177-178.
249. Ziegler, J., Johnson, R., Cooper, D., and Gold, J. (1985). Postnatal transmission of aids-associated retrovirus from mother to infant. *The Lancet*, 325(8434), 896-898.
250. Martín, R., Langa, S., Reviriego, C., Jiménez, E., Marín, M. L., Xaus, J., Fernández, L., and Rodríguez, J. M. (2003). Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *The Journal of pediatrics*, 143(6), 754-758.
251. Heikkilä, M. P., and Saris, P. E. J. (2003). Inhibition of *Staphylococcus aureus* by the commensal bacteria of human milk. *Journal of Applied Microbiology*, 95(3), 471-478.

252. Beasley, S. S., and Saris, P. E. J. (2004). Nisin-Producing *Lactococcus lactis* Strains Isolated from Human Milk. *Applied and environmental microbiology*, 70(8), 5051-5053.
253. Martín, R., Olivares, M., Marín, M. L., Fernández, L., Xaus, J., and Rodríguez, J. M. (2005). Probiotic Potential of 3 *Lactobacilli* Strains Isolated From Breast Milk. *Journal of Human Lactation*, 21(1), 8-17. doi:10.1177/0890334404272393
254. Martín, R., Jiménez, E., Olivares, M., Marín, M. L., Fernández, L., Xaus, J., and Rodríguez, J. M. (2006). *Lactobacillus salivarius* CECT 5713, a potential probiotic strain isolated from infant feces and breast milk of a mother–child pair. *International Journal of Food Microbiology*, 112(1), 35-43.
255. Olivares, M., Díaz-Ropero, M. P., Martín, R., Rodríguez, J. M., and Xaus, J. (2006). Antimicrobial potential of four *Lactobacillus* strains isolated from breast milk. *Journal of Applied Microbiology*, 101(1), 72-79.
256. Rodríguez, J. M. (2014). The origin of human milk bacteria: is there a bacterial entero-mammary pathway during late pregnancy and lactation? *Advances in Nutrition*, 5(6), 779-784.
257. LaTuga, M. S., Stuebe, A., and Seed, P. C. (2014). *A review of the source and function of microbiota in breast milk*. Paper presented at the Seminars in reproductive medicine.
258. Bode, L., McGuire, M., Rodriguez, J. M., Geddes, D. T., Hassiotou, F., Hartmann, P. E., and McGuire, M. K. (2014). It's alive: microbes and cells in human milk and their potential benefits to mother and infant. *Advances in Nutrition*, 5(5), 571-573.
259. Perez, P. F., Dore, J., Leclerc, M., Levenez, F., Benyacoub, J., Serrant, P., Segura-Roggero, I., Schiffrin, E. J., and Donnet-Hughes, A. (2007). Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? *Pediatrics*, 119(3), e724-e732.
260. Zhou, X., Voigt, A., Paveglio, S., Weinstock, G., Matson, A., and Davidovics, Z. (2017). Similar bacterial signatures in intestinal tissues, milk, and dendritic cells of lactating mice suggest a possible entero-mammary pathway. *Gastroenterology*, 152(5), S172.
261. Jost, T., Lacroix, C., Braegger, C. P., and Chassard, C. (2012). New insights in gut microbiota establishment in healthy breast fed neonates.
262. Ruiz, L., Bacigalupe, R., García-Carral, C., Boix-Amoros, A., Argüello, H., Silva, C. B., de los Angeles Checa, M., Mira, A., and Rodríguez, J. M. (2019). Microbiota of human precolostrum and its potential role as a source of bacteria to the infant mouth. *Scientific reports*, 9(1), 1-13.
263. Coppa, G. V., Bruni, S., Morelli, L., Soldi, S., and Gabrielli, O. (2004). The first prebiotics in humans: human milk oligosaccharides. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 38, S80-S83.

264. Hunt, K. M., Foster, J. A., Forney, L. J., Schütte, U. M., Beck, D. L., Abdo, Z., Fox, L. K., Williams, J. E., McGuire, M. K., and McGuire, M. A. (2011). Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *PLoS One*, 6(6), e21313.
265. Murphy, K., Curley, D., O'Callaghan, T. F., O'Shea, C. A., Dempsey, E. M., O'Toole, P. W., Ross, R. P., Ryan, C. A., and Stanton, C. (2017). The Composition of Human Milk and Infant Faecal Microbiota Over the First Three Months of Life: A Pilot Study. *Sci Rep*, 7, 40597.
266. Urbaniak, C., Angelini, M., Gloor, G. B., and Reid, G. (2016). Human milk microbiota profiles in relation to birthing method, gestation and infant gender. *Microbiome*, 4, 1-9.
267. Jiménez, E., de Andrés, J., Manrique, M., Pareja-Tobes, P., Tobes, R., Martínez-Blanch, J. F., Codoñer, F. M., Ramón, D., Fernández, L., and Rodríguez, J. M. (2015). Metagenomic analysis of milk of healthy and mastitis-suffering women. *Journal of Human Lactation*, 31(3), 406-415.
268. Ojo-Okunola, A., Nicol, M., and Du Toit, E. (2018). Human breast milk bacteriome in health and disease. *Nutrients*, 10(11), 1643.
269. Ward, T. L., Hosid, S., Ioshikhes, I., and Altosaar, I. (2013). Human milk metagenome: a functional capacity analysis. *BMC microbiology*, 13(1), 116.
270. Moossavi, S., Sepehri, S., Robertson, B., Bode, L., Goruk, S., Field, C. J., Lix, L. M., de Souza, R. J., Becker, A. B., and Mandhane, P. J. (2019). Composition and variation of the human milk microbiota are influenced by maternal and early-life factors. *Cell host & microbe*, 25(2), 324-335. e324.
271. Fitzstevens, J. L., Smith, K. C., Hagadorn, J. I., Caimano, M. J., Matson, A. P., and Brownell, E. A. (2017). Systematic Review of the Human Milk Microbiota. *Nutr Clin Pract*, 32(3), 354-364.
272. Jost, T., Lacroix, C., Braegger, C., and Chassard, C. (2015). Impact of human milk bacteria and oligosaccharides on neonatal gut microbiota establishment and gut health. *Nutrition reviews*, 73(7), 426-437.
273. Ruiz, L., García-Carral, C., and Rodriguez, J. M. (2019). Unfolding the human milk microbiome landscape in the omics era. *Frontiers in microbiology*, 10, 1378.
274. McGuire, M. K., and McGuire, M. A. (2017). Got bacteria? The astounding, yet not-so-surprising, microbiome of human milk. *Current opinion in biotechnology*, 44, 63-68.
275. Cabrera-Rubio, R., Collado, M. C., Laitinen, K., Salminen, S., Isolauri, E., and Mira, A. (2012). The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *The American journal of clinical nutrition*, 96(3), 544-551.
276. Alsharairi, N. A. (2020). The Infant Gut Microbiota and Risk of Asthma: The Effect of Maternal Nutrition during Pregnancy and Lactation. *Microorganisms*, 8(8), 1119.

277. Ede, G. (2019). *Anne Sütünün ve Yenidoğanın İntestinal Mikrobiyotasının Maternal Beslenme ile İlişkisi*. (Doktora Tezi). Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
278. Dinleyici, M. (2020). Anne Sütü Mikrobiyotası. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 25-29.
279. Munblit, D., Peroni, D. G., Boix-Amorós, A., Hsu, P. S., Land, B. V. t., Gay, M. C. L., Kolotilina, A., Skevaki, C., Boyle, R. J., Collado, M. C., Garssen, J., Geddes, D. T., Nanan, R., Slupsky, C., Wegienka, G., Kozyrskyj, A. L., and Warner, J. O. (2017). Human Milk and Allergic Diseases: An Unsolved Puzzle. *Nutrients*, 9(8), 894.
280. Berger, B., Porta, N., Foata, F., Grathwohl, D., Delley, M., Moine, D., Charpagne, A., Siegwald, L., Descombes, P., Alliet, P., Puccio, G., Steenhout, P., Mercenier, A., and Sprenger, N. (2020). Linking Human Milk Oligosaccharides, Infant Fecal Community Types, and Later Risk To Require Antibiotics. *mBio*, 11(2), e03196-03119.
281. Güney, R., and Çınar, N. (2017). Anne sütü ve mikrobiyota gelişimi. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 1, 17-24.
282. Koleva, P. T., Kim, J. S., Scott, J. A., and Kozyrskyj, A. L. (2015). Microbial programming of health and disease starts during fetal life. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*, 105(4), 265-277.
283. Dominguez-Bello, M. G., Costello, E. K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., and Knight, R. (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(26), 11971-11975.
284. Aagaard, K., Ma, J., Antony, K. M., Ganu, R., Petrosino, J., and Versalovic, J. (2014). The placenta harbors a unique microbiome. *Science translational medicine*, 6(237), 237ra265-237ra265.
285. Sakarya, E., Sanlier, N. T., and Sanlier, N. (2021). The relationship between human milk, a functional nutrient, and microbiota. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1-13.
286. Yatsunenکو, T., Rey, F. E., Manary, M. J., Trehan, I., Dominguez-Bello, M. G., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Baldassano, R. N., and Anokhin, A. P. (2012). Human gut microbiome viewed across age and geography. *nature*, 486(7402), 222-227.
287. Yatsunenکو, T., Rey, F., Manary, M., Trehan, I., Dominguez-Bello, M., and Contreras, M. & Heath AC (2012). *Human gut microbiome viewed across age and geography*. *nature*, 486(7402), 222.
288. Rodríguez, J. M., Murphy, K., Stanton, C., Ross, R. P., Kober, O. I., Juge, N., Avershina, E., Rudi, K., Narbad, A., and Jenmalm, M. C. (2015). The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microbial ecology in health and disease*, 26(1), 26050.

289. Koenig, J. E., Spor, A., Scalfone, N., Fricker, A. D., Stombaugh, J., Knight, R., Angenent, L. T., and Ley, R. E. (2011). Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(supplement\_1), 4578-4585.
290. Milani, C., Duranti, S., Bottacini, F., Casey, E., Turrone, F., Mahony, J., Belzer, C., Delgado Palacio, S., Arbolea Montes, S., and Mancabelli, L. (2017). The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 81(4), e00036-00017.
291. Kirmiz, N., and Mills, D. A. (2016). Chapter 5 - Intestinal Microbiota in Breast-Fed Infants: Insights into Infant-Associated Bifidobacteria and Human Milk Glycans. In R. R. Watson and V. R. Preedy (Eds.), *Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics* (pp. 59-73): Academic Press.
292. Mariat, D., Firmesse, O., Levenez, F., Guimarães, V., Sokol, H., Doré, J., Corthier, G., and Furet, J. (2009). The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC microbiology*, 9(1), 1-6.
293. Claesson, M. J., Cusack, S., O'Sullivan, O., Greene-Diniz, R., de Weerd, H., Flannery, E., Marchesi, J. R., Falush, D., Dinan, T., and Fitzgerald, G. (2011). Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(supplement\_1), 4586-4591.
294. Ferretti, P., Pasolli, E., Tett, A., Asnicar, F., Gorfer, V., Fedi, S., Armanini, F., Truong, D. T., Manara, S., and Zolfo, M. (2018). Mother-to-infant microbial transmission from different body sites shapes the developing infant gut microbiome. *Cell host & microbe*, 24(1), 133-145. e135.
295. Stewart, C. J., Ajami, N. J., O'Brien, J. L., Hutchinson, D. S., Smith, D. P., Wong, M. C., Ross, M. C., Lloyd, R. E., Doddapaneni, H., and Metcalf, G. A. (2018). Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *nature*, 562(7728), 583-588.
296. Vallès, Y., Artacho, A., Pascual-García, A., Ferrús, M. L., Gosalbes, M. J., Abellán, J. J., and Francino, M. P. (2014). Microbial Succession in the Gut: Directional Trends of Taxonomic and Functional Change in a Birth Cohort of Spanish Infants. *PLOS Genetics*, 10(6), e1004406.
297. Mastromarino, P., Capobianco, D., Campagna, G., Laforgia, N., Drimaco, P., Dileone, A., and Baldassarre, M. E. (2014). Correlation between lactoferrin and beneficial microbiota in breast milk and infant's feces. *BioMetals*, 27(5), 1077-1086.
298. Brink, L. R., Mercer, K. E., Piccolo, B. D., Chintapalli, S. V., Elolimy, A., Bowlin, A. K., Matazel, K. S., Pack, L., Adams, S. H., Shankar, K., Badger, T. M., Andres, A., and Yeruva, L. (2020). Neonatal diet alters fecal microbiota and metabolome profiles at different ages in infants fed breast milk or formula. *The American journal of clinical nutrition*, 111(6), 1190-1202.

299. Penders, J., Thijs, C., Vink, C., Stelma, F. F., Snijders, B., Kummeling, I., van den Brandt, P. A., and Stobberingh, E. E. (2006). Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*, 118(2), 511-521.
300. Fallani, M., Young, D., Scott, J., Norin, E., Amarri, S., Adam, R., Aguilera, M., Khanna, S., Gil, A., and Edwards, C. A. (2010). Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 51(1), 77-84.
301. Madan, J. C., Hoen, A. G., Lundgren, S. N., Farzan, S. F., Cottingham, K. L., Morrison, H. G., Sogin, M. L., Li, H., Moore, J. H., and Karagas, M. R. (2016). Association of cesarean delivery and formula supplementation with the intestinal microbiome of 6-week-old infants. *JAMA pediatrics*, 170(3), 212-219.
302. Van den Elsen, L. W., Garssen, J., Burcelin, R., and Verhasselt, V. (2019). Shaping the gut microbiota by breastfeeding: the gateway to allergy prevention? *Frontiers in pediatrics*, 47.
303. Özdemir, A., and Demirel, Z. B. (2017). Beslenme ve mikrobiyota ilişkisi. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 1, 25-33.
304. Sela, D. A., and Mills, D. A. (2010). Nursing our microbiota: molecular linkages between bifidobacteria and milk oligosaccharides. *Trends in Microbiology*, 18(7), 298-307.
305. Musilova, S., Rada, V., Vlkova, E., and Bunesova, V. (2014). Beneficial effects of human milk oligosaccharides on gut microbiota. *Beneficial microbes*, 5(3), 273-283.
306. Guaraldi, F., and Salvatori, G. (2012). Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 2, 94.
307. İnternet: İzmir Ticaret Odası. (Ocak, 2023). Sanayi. Web: <https://www.izto.org.tr/tr/tg/sanayi> adresinden 8 Şubat 2023'te alınmıştır.
308. Rakıcıoğlu, N., Acar Tek, N., Ayaz, A., and Pekcan, G. (2017). Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu. Ölçü ve Miktarlar, yenilenmiş.
309. Merdol, T. (2014). Toplu beslenme servisi yapılan kurumlar için standart yemek tarifeleri (Beşinci Baskı). In: Ankara: Hatiboğlu Yayınları.
310. Baysal, A. (1993). *Türk mutfağından örnekler* (Vol. 56): TC Kültür Bakanlığı.
311. TC Sağlık Bakanlığı. (2020). Toplu Beslenme Sistemleri (Toplu Tüketim Yerleri) için Ulusal Menü Planlama ve Uygulama Rehberi. *Ankara: Anıl Reklam Matbaa*, 540, 101-121.
312. BeBiS. Versiyon 8. Ebispro for Windows, Stuttgart, Germany; Turkish version BeBiS, Versiyon 8; Data bases 2010. Bundeslebensmittelschlüssel (BLS), 11.3 and other sources. In.

313. Medicine, I. o. (2011). *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: The National Academies Press.
314. National Academies of Sciences, E., and Medicine. (2023). *Dietary Reference Intakes for Energy*. Washington, DC: The National Academies Press.
315. Lohman, T. G., Roche, A. F., and Martorell, R. (1988). *Anthropometric standardization reference manual*: Human kinetics books.
316. Organization, W. H. (2003). *Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation* (Vol. 916): World Health Organization.
317. National Research Council Committee to Reexamine IOMPWG. (2010). Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines.
318. Pekcan, G. (2008). Diyet El Kitabı. Beslenme Durumunun Saptanması. *Ankara: Hatipoğlu Yayınevi*, 12-15.
319. Karatepe, T. (2001). *Bazı antropometrik ölçümlerle büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesi*. Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
320. World Health Organization. (2011). WHO Anthro (version 3.2. 2, January 2011) and macros. In.
321. Bolyen, E., Rideout, J. R., Dillon, M. R., Bokulich, N. A., Abnet, C. C., Al-Ghalith, G. A., Alexander, H., Alm, E. J., Arumugam, M., Asnicar, F., Bai, Y., Bisanz, J. E., Bittinger, K., Brejnrod, A., Brislawn, C. J., Brown, C. T., Callahan, B. J., Caraballo-Rodríguez, A. M., Chase, J., Cope, E. K., Da Silva, R., Diener, C., Dorrestein, P. C., Douglas, G. M., Durall, D. M., Duvallet, C., Edwardson, C. F., Ernst, M., Estaki, M., Fouquier, J., Gauglitz, J. M., Gibbons, S. M., Gibson, D. L., Gonzalez, A., Gorlick, K., Guo, J., Hillmann, B., Holmes, S., Holste, H., Huttenhower, C., Huttley, G. A., Janssen, S., Jarmusch, A. K., Jiang, L., Kaehler, B. D., Kang, K. B., Keefe, C. R., Keim, P., Kelley, S. T., Knights, D., Koester, I., Kosciulek, T., Kreps, J., Langille, M. G. I., Lee, J., Ley, R., Liu, Y.-X., Loftfield, E., Lozupone, C., Maher, M., Marotz, C., Martin, B. D., McDonald, D., McIver, L. J., Melnik, A. V., Metcalf, J. L., Morgan, S. C., Morton, J. T., Naimey, A. T., Navas-Molina, J. A., Nothias, L. F., Orchanian, S. B., Pearson, T., Peoples, S. L., Petras, D., Preuss, M. L., Priesse, E., Rasmussen, L. B., Rivers, A., Robeson, M. S., Rosenthal, P., Segata, N., Shaffer, M., Shiffer, A., Sinha, R., Song, S. J., Spear, J. R., Swafford, A. D., Thompson, L. R., Torres, P. J., Trinh, P., Tripathi, A., Turnbaugh, P. J., Ul-Hasan, S., van der Hooft, J. J. J., Vargas, F., Vázquez-Baeza, Y., Vogtmann, E., von Hippel, M., Walters, W., Wan, Y., Wang, M., Warren, J., Weber, K. C., Williamson, C. H. D., Willis, A. D., Xu, Z. Z., Zaneveld, J. R., Zhang, Y., Zhu, Q., Knight, R., and Caporaso, J. G. (2019). Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2. *Nature Biotechnology*, 37(8), 852-857.
322. Callahan, B. J., McMurdie, P. J., Rosen, M. J., Han, A. W., Johnson, A. J. A., and Holmes, S. P. (2016). DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data. *Nature Methods*, 13(7), 581-583.

323. Werner, J. J., Koren, O., Hugenholtz, P., DeSantis, T. Z., Walters, W. A., Caporaso, J. G., Angenent, L. T., Knight, R., and Ley, R. E. (2012). Impact of training sets on classification of high-throughput bacterial 16s rRNA gene surveys. *The ISME journal*, 6(1), 94-103.
324. Schloss, P. D. (2021). Amplicon Sequence Variants Artificially Split Bacterial Genomes into Separate Clusters. *mSphere*, 6(4), e00191-00121. doi:Schloss,doi:10.1128/mSphere.00191-21
325. McMurdie, P. J., and Holmes, S. (2013). phyloseq: An R Package for Reproducible Interactive Analysis and Graphics of Microbiome Census Data. *PLoS One*, 8(4), e61217.
326. İnternet: Team, R. C. (2016). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <http://www.R-project.org/>. Web: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1574231874043578752> adresinden 18 Mayıs 2023'te alınmıştır.
327. Kruskal, W. H., and Wallis, W. A. (1952). Use of Ranks in One-Criterion Variance Analysis. *Journal of the American Statistical Association*, 47(260), 583-621.
328. Love, M. I., Huber, W., and Anders, S. (2014). Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. *Genome Biology*, 15(12), 550.
329. Segata, N., Izard, J., Waldron, L., Gevers, D., Miropolsky, L., Garrett, W. S., and Huttenhower, C. (2011). Metagenomic biomarker discovery and explanation. *Genome Biology*, 12(6), R60.
330. Milani, C., Duranti, S., Bottacini, F., Casey, E., Turrone, F., Mahony, J., Belzer, C., Palacio, S. D., Montes, S. A., Mancabelli, L., Lugli, G. A., Rodriguez, J. M., Bode, L., Vos, W. d., Gueimonde, M., Margolles, A., Sinderen, D. v., and Ventura, M. (2017). The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 81(4), e00036-00017.
331. IBM Corp Ibm, S. (2017). statistics for windows, version 25.0. *Armonk, NY: IBM Corp.*
332. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. (2019). *2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması*. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye.
333. TC Sağlık Bakanlığı. (2019). Türkiye beslenme ve sağlık araştırması (TBSA). *Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu*. Sağlık Bakanlığı Yayın (931).
334. Yoldaş, H., Dinçer, T., and Garipağaoğlu, M. (2021). 0-6 Aylık bebeklerin büyüme gelişme ve beslenme özelliklerinin değerlendirilmesi. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*, 8(1), 29-35.
335. Pulat Demir, H., Bayram, H. M., and Akgöz, H. F. (2020). Term ve Preterm Doğan Bebekler ile Annelerinin Antropometrik Ölçümlerinin Karşılaştırılması. *İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*.

336. Mennella, J. (2001). Alcohol's effect on lactation. *Alcohol Res Health*, 25(3), 230-234.
337. Napierala, M., Mazela, J., Merritt, T. A., and Florek, E. (2016). Tobacco smoking and breastfeeding: Effect on the lactation process, breast milk composition and infant development. A critical review. *Environmental research*, 151, 321-338.
338. Mathew, J. L. (2004). Effect of maternal antibiotics on breast feeding infants. *Postgraduate Medical Journal*, 80(942), 196-200. doi:10.1136/pgmj.2003.011973
339. Lundgren, S. N., Madan, J. C., Emond, J. A., Morrison, H. G., Christensen, B. C., Karagas, M. R., and Hoen, A. G. (2018). Maternal diet during pregnancy is related with the infant stool microbiome in a delivery mode-dependent manner. *Microbiome*, 6, 1-11.
340. Uçar, Z., and Ongün Yılmaz, H. (2020). Laktasyon döneminde beslenme: Enerji ve makro besin öğeleri. *Sağlık Profesyonelleri Araştırma Dergisi*, 2(1), 37-46.
341. İnternet: Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). (2023). İstatistiklerle Çocuk, 2022. Web: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=İstatistiklerle-Cocuk-2022-49674> adresinden 18 Mayıs 2023'te alınmıştır.
342. Mohamed Ahmed Ayed, M., Mohamed Gad El-Bastwese, R., Mohamed Mahmoud, T., Mohamed Thabet, A., and Farouk Mohamed, M. (2021). The Relation between Gestational Age and Anthropometric Measurements among Newborns. *Egyptian Journal of Health Care*, 12(1), 404-417.
343. Oluwafemi, O., Njokanma, F., Disu, E., and Ogunlesi, T. (2013). The current pattern of gestational age-related anthropometric parameters of term Nigerian neonates. *South African Journal of Child Health*, 7(3), 100-104.
344. Uysal, G., Beydağ, K. D., and Düzkaya, D. S. (2019). 0-12 aylık bebeği olan ebeveynlerin bebek bakımına ilişkin geleneksel uygulamaları. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*(2), 211-217.
345. UNICEF. (2016). From the first hour of life: making the case for improved infant and young child feeding everywhere. *New York: UNICEF*, 8.
346. Neyzi, O., Günöz, H., Furman, A., Bundak, R., Gökçay, G., and Darendeliler, F. (2008). Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 51(1), 1-14.
347. Pulat Demir, H., Bayram, H. M., and Akgöz, H. F. (2020). Term ve Preterm Doğan Bebekler ile Annelerinin Antropometrik Ölçümlerinin Karşılaştırılması. *İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*(10), 19-33.
348. González, S., Selma-Royo, M., Arboleya, S., Martínez-Costa, C., Solís, G., Suárez, M., Fernández, N., de los Reyes-Gavilán, C. G., Díaz-Coto, S., Martínez-Cambor, P., Collado, M. C., and Gueimonde, M. (2021). Levels of Predominant Intestinal Microorganisms in 1 Month-Old Full-Term Babies and Weight Gain during the First Year of Life. *Nutrients*, 13(7), 2412.

349. Mondal, D., Weldon, R. H., Armstrong, B. G., Gibson, L. J., Lopez-Espinosa, M.-J., Shin, H.-M., and Fletcher, T. (2014). Breastfeeding: a potential excretion route for mothers and implications for infant exposure to perfluoroalkyl acids. *Environmental Health Perspectives*, 122(2), 187-192.
350. LaKind, J. S., Berlin, C. M., and Naiman, D. Q. (2001). Infant exposure to chemicals in breast milk in the United States: what we need to learn from a breast milk monitoring program. *Environmental Health Perspectives*, 109(1), 75-88.
351. Zhang, C., Wu, X.-c., Li, S., Dou, L.-j., Zhou, L., Wang, F.-h., Ma, K., Huang, D., Pan, Y., and Gu, J.-j. (2021). Perinatal low-dose bisphenol AF exposure impairs synaptic plasticity and cognitive function of adult offspring in a sex-dependent manner. *Science of the Total Environment*, 788, 147918.
352. Ruiz-Pino, F., Miceli, D., Franssen, D., Vazquez, M. J., Farinetti, A., Castellano, J. M., Panzica, G., and Tena-Sempere, M. (2019). Environmentally relevant perinatal exposures to bisphenol A disrupt postnatal Kiss1/NKB neuronal maturation and puberty onset in female mice. *Environmental Health Perspectives*, 127(10), 107011.
353. Brulport, A., Le Corre, L., Maquart, G., Barbet, V., Dastugue, A., Severin, I., Vaiman, D., and Chagnon, M.-C. (2021). Multigenerational study of the obesogen effects of bisphenol S after a perinatal exposure in C57BL6/J mice fed a high fat diet. *Environmental Pollution*, 270, 116243.
354. Wagner, C. L., Baatz, J. E., Newton, D., and Hollis, B. W. (2018). Analytical considerations and general diagnostic and therapeutic ramifications of milk hormones during lactation. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 32(1), 5-16.
355. Kasper, N., Peterson, K. E., Zhang, Z., Ferguson, K. K., Sánchez, B. N., Cantoral, A., Meeker, J. D., Téllez-Rojo, M. M., Pawlowski, C. M., and Ettinger, A. S. (2016). Association of bisphenol A exposure with breastfeeding and perceived insufficient milk supply in Mexican women. *Maternal and child health journal*, 20, 1713-1719.
356. Cantonwine, D., Meeker, J. D., Hu, H., Sánchez, B. N., Lamadrid-Figueroa, H., Mercado-García, A., Fortenberry, G. Z., Calafat, A. M., and Téllez-Rojo, M. M. (2010). Bisphenol a exposure in Mexico City and risk of prematurity: a pilot nested case control study. *Environmental health*, 9, 1-7.
357. Meeker, J. D., and Ferguson, K. K. (2011). Relationship between urinary phthalate and bisphenol A concentrations and serum thyroid measures in US adults and adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007–2008. *Environmental Health Perspectives*, 119(10), 1396-1402.
358. Neville, M. C., McFadden, T. B., and Forsyth, I. (2002). Hormonal regulation of mammary differentiation and milk secretion. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 7(1), 49-66.

359. Nakagami, A., Negishi, T., Kawasaki, K., Imai, N., Nishida, Y., Ihara, T., Kuroda, Y., Yoshikawa, Y., and Koyama, T. (2009). Alterations in male infant behaviors towards its mother by prenatal exposure to bisphenol A in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) during early suckling period. *Psychoneuroendocrinology*, 34(8), 1189-1197.
360. Çiftçi, S., Yalçın, S. S., and Samur, G. (2021). Bisphenol A exposure in exclusively breastfed infants and lactating women: an observational cross-sectional study. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 13(4), 375.
361. Ackerman, L. K., Noonan, G. O., Heiserman, W. M., Roach, J. A., Limm, W., and Begley, T. H. (2010). Determination of bisphenol A in US infant formulas: updated methods and concentrations. *Journal of agricultural and food chemistry*, 58(4), 2307-2313.
362. Cao, X.-L., Dufresne, G., Belisle, S., Clement, G., Falicki, M., Beraldin, F., and Rulibikiye, A. (2008). Levels of bisphenol A in canned liquid infant formula products in Canada and dietary intake estimates. *Journal of agricultural and food chemistry*, 56(17), 7919-7924.
363. Yesildemir, O., Akdevelioglu, Y., Duyan Camurdan, A., Cuhaci Cakir, B., Erdemli Kose, S. B., Arca Cakir, D., Yirun, A., Balci Ozyurt, A., Sabuncuoglu, S., and Erkekoglu, P. (2022). Estimated exposure to bisphenol A in breastfed and breastfed plus formula-fed infants in Turkey: a comparison study. *Drug and Chemical Toxicology*, 1-11.
364. Sun, Y., Irie, M., Kishikawa, N., Wada, M., Kuroda, N., and Nakashima, K. (2004). Determination of bisphenol A in human breast milk by HPLC with column-switching and fluorescence detection. *Biomedical Chromatography*, 18(8), 501-507.
365. Otaka, H., Yasuhara, A., and Morita, M. (2003). Determination of bisphenol A and 4-nonylphenol in human milk using alkaline digestion and cleanup by solid-phase extraction. *Analytical sciences*, 19(12), 1663-1666.
366. Ye, X., Kuklenyik, Z., Needham, L. L., and Calafat, A. M. (2006). Measuring environmental phenols and chlorinated organic chemicals in breast milk using automated on-line column-switching-high performance liquid chromatography-isotope dilution tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 831(1-2), 110-115.
367. Şişe, Ş. (2011). Anne sütünde nonilfenol ve bisfenol A düzeylerinin belirlenmesi.
368. Azzouz, A., Rascón, A. J., and Ballesteros, E. (2016). Simultaneous determination of parabens, alkylphenols, phenylphenols, bisphenol A and triclosan in human urine, blood and breast milk by continuous solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 119, 16-26.
369. Kim, J. H., Kim, D., Moon, S.-M., and Yang, E. J. (2020). Associations of lifestyle factors with phthalate metabolites, bisphenol A, parabens, and triclosan concentrations in breast milk of Korean mothers. *Chemosphere*, 249, 126149.

370. Ye, X., Bishop, A. M., Needham, L. L., and Calafat, A. M. (2008). Automated on-line column-switching HPLC-MS/MS method with peak focusing for measuring parabens, triclosan, and other environmental phenols in human milk. *Analytica Chimica Acta*, 622(1), 150-156.
371. Cariot, A., Dupuis, A., Albouy-Llaty, M., Legube, B., Rabouan, S., and Migeot, V. (2012). Reliable quantification of bisphenol A and its chlorinated derivatives in human breast milk using UPLC-MS/MS method. *Talanta*, 100, 175-182.
372. Migeot, V., Dupuis, A., Cariot, A., Albouy-Llaty, M., Pierre, F., and Rabouan, S. (2013). Bisphenol A and its chlorinated derivatives in human colostrum. *Environmental science & technology*, 47(23), 13791-13797.
373. Iribarne-Durán, L. M., Serrano, L., Peinado, F. M., Peña-Caballero, M., Hurtado, J. A., Vela-Soria, F., Fernández, M. F., Freire, C., Artacho-Cordón, F., and Olea, N. (2022). Biomonitoring bisphenols, parabens, and benzophenones in breast milk from a human milk bank in Southern Spain. *Science of the Total Environment*, 830, 154737.
374. Niu, Y., Wang, B., Zhao, Y., Zhang, J., and Shao, B. (2017). Highly sensitive and high-throughput method for the analysis of bisphenol analogues and their halogenated derivatives in breast milk. *Journal of agricultural and food chemistry*, 65(48), 10452-10463.
375. Del Gobbo, L. C., Khatibzadeh, S., Imamura, F., Micha, R., Shi, P., Smith, M., Myers, S. S., and Mozaffarian, D. (2015). Assessing global dietary habits: a comparison of national estimates from the FAO and the Global Dietary Database. *The American journal of clinical nutrition*, 101(5), 1038-1046.
376. Mercogliano, R., and Santonicola, S. (2018). Investigation on bisphenol A levels in human milk and dairy supply chain: A review. *Food and Chemical Toxicology*, 114, 98-107.
377. Yi, B., Kim, C., Park, M., Han, Y., Park, J. Y., and Yang, M. (2013). Association between Endocrine Disrupting Phenols in Colostrums and Maternal and Infant Health. *International Journal of Endocrinology*, 2013, 282381. doi:10.1155/2013/282381
378. Chang, C.-H., Huang, Y.-F., Wang, P.-W., Lai, C.-H., Huang, L.-W., Chen, H.-C., Lin, M.-H., Yang, W., Mao, I.-F., and Chen, M.-L. (2019). Associations between prenatal exposure to bisphenol a and neonatal outcomes in a Taiwanese cohort study: Mediated through oxidative stress? *Chemosphere*, 226, 290-297.
379. Martínez, M. Á., Castro, I., Rovira, J., Ares, S., Rodríguez, J. M., Cunha, S. C., Casal, S., Fernandes, J. O., Schuhmacher, M., and Nadal, M. (2019). Early-life intake of major trace elements, bisphenol A, tetrabromobisphenol A and fatty acids: Comparing human milk and commercial infant formulas. *Environmental research*, 169, 246-255.
380. Yeşildemir, Ö., and Akdevelioğlu, Y. (2022). *Anne Sütü veya Bebek Formülü ile Beslenen Bebeklerde Bisfenol A (BPA) Maruziyetine Genel Bakış*. (Doktora Tezi). Gazi Üniversitesi,

381. Chen, G.-W., Ding, W.-H., Ku, H.-Y., Chao, H.-R., Chen, H.-Y., Huang, M.-C., and Wang, S.-L. (2010). Alkylphenols in human milk and their relations to dietary habits in central Taiwan. *Food and Chemical Toxicology*, 48(7), 1939-1944.
382. Huang, Y.-F., Wang, P.-W., Huang, L.-W., Yang, W., Yu, C.-J., Yang, S.-H., Chiu, H.-H., and Chen, M.-L. (2014). Nonylphenol in pregnant women and their matching fetuses: Placental transfer and potential risks of infants. *Environmental research*, 134, 143-148.
383. Yi, B., Kim, C., Park, M., Han, Y., Lee, S., and Yan, M. (2008). Exposure Monitoring of Nonylphenol in Preterm Breast milk in Seoulers. *J Environ Toxicol*, 23(2), 113-117.
384. Liu, W., Chen, M., Duo, L., Wang, J., Guo, S., Sun, H., Menghe, B., and Zhang, H. (2020). Characterization of potentially probiotic lactic acid bacteria and bifidobacteria isolated from human colostrum. *Journal of dairy science*, 103(5), 4013-4025.
385. Seki, D., Errerd, T., and Hall, L. J. (2023). The role of human milk fats in shaping neonatal development and the early life gut microbiota.
386. McGuire, M. K., and McGuire, M. A. (2015). Human milk: mother nature's prototypical probiotic food? *Advances in Nutrition*, 6(1), 112-123.
387. Edwards, C. A., Van Loo-Bouwman, C., Van Diepen, J., Schoemaker, M., Ozanne, S., Venema, K., Stanton, C., Marinello, V., Rueda, R., and Flourakis, M. (2022). A systematic review of breast milk microbiota composition and the evidence for transfer to and colonisation of the infant gut. *Beneficial microbes*, 13(5), 365-381.
388. Browne, P. D., Aparicio, M., Alba, C., Hechler, C., Beijers, R., Rodríguez, J. M., Fernández, L., and de Weerth, C. (2019). Human Milk Microbiome and Maternal Postnatal Psychosocial Distress. *Frontiers in microbiology*, 10.
389. Kumar, H., Du Toit, E., Kulkarni, A., Aakko, J., Linderborg, K. M., Zhang, Y., Nicol, M. P., Isolauri, E., Yang, B., and Collado, M. C. (2016). Distinct patterns in human milk microbiota and fatty acid profiles across specific geographic locations. *Frontiers in microbiology*, 7, 1619.
390. Drago, L., Toscano, M., De Grandi, R., Grossi, E., Padovani, E. M., and Peroni, D. G. (2017). Microbiota network and mathematic microbe mutualism in colostrum and mature milk collected in two different geographic areas: Italy versus Burundi. *The ISME journal*, 11(4), 875-884.
391. Hermansson, H., Kumar, H., Collado, M. C., Salminen, S., Isolauri, E., and Rautava, S. (2019). Breast milk microbiota is shaped by mode of delivery and intrapartum antibiotic exposure. *Frontiers in nutrition*, 6, 4.
392. Williams, J. E., Carrothers, J. M., Lackey, K. A., Beatty, N. F., York, M. A., Brooker, S. L., Shafii, B., Price, W. J., Settles, M. L., and McGuire, M. A. (2017). Human milk microbial community structure is relatively stable and related to variations in macronutrient and micronutrient intakes in healthy lactating women. *The Journal of nutrition*, 147(9), 1739-1748.

393. Pärnänen, K., Karkman, A., Hultman, J., Lyra, C., Bengtsson-Palme, J., Larsson, D. G. J., Rautava, S., Isolauri, E., Salminen, S., Kumar, H., Satokari, R., and Virta, M. (2018). Maternal gut and breast milk microbiota affect infant gut antibiotic resistome and mobile genetic elements. *Nature communications*, 9(1), 3891. doi:10.1038/s41467-018-06393-w
394. Obermajer, T., Lipoglavšek, L., Tompa, G., Treven, P., Lorbeg, P. M., Matijašić, B. B., and Rogelj, I. (2015). Colostrum of healthy Slovenian mothers: microbiota composition and bacteriocin gene prevalence. *PLoS One*, 10(4), e0123324.
395. Ding, M., Qi, C., Yang, Z., Jiang, S., Bi, Y., Lai, J., and Sun, J. (2019). Geographical location specific composition of cultured microbiota and *Lactobacillus* occurrence in human breast milk in China. *Food & function*, 10(2), 554-564.
396. Wang, K., Xia, X., Sun, L., Wang, H., Li, Q., Yang, Z., and Ren, J. (2023). Microbial Diversity and Correlation between Breast Milk and the Infant Gut. *Foods*, 12(9), 1740.
397. Jost, T., Lacroix, C., Braegger, C., and Chassard, C. (2013). Assessment of bacterial diversity in breast milk using culture-dependent and culture-independent approaches. *British Journal of Nutrition*, 110(7), 1253-1262.
398. Damaceno, Q. S., Souza, J. P., Nicoli, J. R., Paula, R. L., Assis, G. B., Figueiredo, H. C., Azevedo, V., and Martins, F. S. (2017). Evaluation of Potential Probiotics Isolated from Human Milk and Colostrum. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 9(4), 371-379. doi:10.1007/s12602-017-9270-1
399. Simpson, M. R., Avershina, E., Storrø, O., Johnsen, R., Rudi, K., and Øien, T. (2018). Breastfeeding-associated microbiota in human milk following supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus acidophilus* La-5, and *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* Bb-12. *Journal of dairy science*, 101(2), 889-899.
400. Lyons, K. E., Shea, C.-A. O., Grimaud, G., Ryan, C. A., Dempsey, E., Kelly, A. L., Ross, R. P., and Stanton, C. (2022). The human milk microbiome aligns with lactation stage and not birth mode. *Scientific reports*, 12(1), 5598.
401. Korpela, K., Salonen, A., Vepsäläinen, O., Suomalainen, M., Kolmeder, C., Varjosalo, M., Miettinen, S., Kukkonen, K., Savilahti, E., and Kuitunen, M. (2018). Probiotic supplementation restores normal microbiota composition and function in antibiotic-treated and in caesarean-born infants. *Microbiome*, 6(1), 1-11.
402. Derrien, M., Alvarez, A.-S., and de Vos, W. M. (2019). The gut microbiota in the first decade of life. *Trends in Microbiology*, 27(12), 997-1010.
403. Matsuki, T., Yahagi, K., Mori, H., Matsumoto, H., Hara, T., Tajima, S., Ogawa, E., Kodama, H., Yamamoto, K., and Yamada, T. (2016). A key genetic factor for fucosyllactose utilization affects infant gut microbiota development. *Nature communications*, 7(1), 11939.
404. Mitsuoka, T. (2014). Development of functional foods. *Bioscience of Microbiota, Food and Health*, 33(3), 117-128.

405. Eshaghi, M., Bibalan, M. H., Rohani, M., Esghaei, M., Douraghi, M., Talebi, M., and Pourshafie, M. R. (2017). Bifidobacterium obtained from mother's milk and their infant stool; A comparative genotyping and antibacterial analysis. *Microbial pathogenesis*, 111, 94-98.
406. Koren, O., Goodrich, J. K., Cullender, T. C., Spor, A., Laitinen, K., Bäckhed, H. K., Gonzalez, A., Werner, J. J., Angenent, L. T., and Knight, R. (2012). Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*, 150(3), 470-480.
407. Isolauri, E. (2012). Development of healthy gut microbiota early in life. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 48, 1-6.
408. Tanaka, M., and Nakayama, J. (2017). Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int*, 66(4), 515-522.
409. Pires, V., Ribeiro, S. C., Silva, S. P., Juraskova, D., and Silva, C. C. (2023). Probiotic, technological and health-related characteristics of lactobacilli isolated from breast milk. *Journal of Applied Microbiology*, 1xad122.
410. Martín, V., Maldonado-Barragán, A., Moles, L., Rodríguez-Baños, M., Campo, R. d., Fernández, L., Rodríguez, J. M., and Jimenez, E. (2012). Sharing of bacterial strains between breast milk and infant feces. *Journal of Human Lactation*, 28(1), 36-44.
411. Martin, C. R., and Mayer, E. A. (2017). Gut-Brain Axis and Behavior. In E. Isolauri, P. M. Sherman, and W. A. Walker (Eds.), *Intestinal Microbiome: Functional Aspects in Health and Disease: 88th Nestlé Nutrition Institute Workshop, Playa del Carmen, September 2016* (Vol. 88, pp. 0): S.Karger AG.
412. Benito, D., Lozano, C., Jiménez, E., Albújar, M., Gómez, A., Rodríguez, J. M., and Torres, C. (2015). Characterization of Staphylococcus aureus strains isolated from faeces of healthy neonates and potential mother-to-infant microbial transmission through breastfeeding. *FEMS Microbiology Ecology*, 91(3).
413. Makino, H., Martin, R., Ishikawa, E., Gawad, A., Kubota, H., Sakai, T., Oishi, K., Tanaka, R., Ben-Amor, K., Knol, J., and Kushihiro, A. (2015). Multilocus sequence typing of bifidobacterial strains from infant's faeces and human milk: are bifidobacteria being sustainably shared during breastfeeding? *Beneficial microbes*, 6(4), 563-572. doi:10.3920/bm2014.0082
414. Langille, M. G. I., Zaneveld, J., Caporaso, J. G., McDonald, D., Knights, D., Reyes, J. A., Clemente, J. C., Burkepile, D. E., Vega Thurber, R. L., Knight, R., Beiko, R. G., and Huttenhower, C. (2013). Predictive functional profiling of microbial communities using 16S rRNA marker gene sequences. *Nature Biotechnology*, 31(9), 814-821.
415. Kang, W., Pan, L., Peng, C., Dong, L., Cao, S., Cheng, H., Wang, Y., Zhang, C., Gu, R., and Wang, J. (2020). Isolation and characterization of lactic acid bacteria from human milk. *Journal of dairy science*, 103(11), 9980-9991.

416. Jiménez, E., Delgado, S., Maldonado, A., Arroyo, R., Albújar, M., García, N., Jarrod, M., Fernández, L., Gómez, A., and Rodríguez, J. M. (2008). *Staphylococcus epidermidis*: a differential trait of the fecal microbiota of breast-fed infants. *BMC microbiology*, 8(1), 1-11.
417. Grönlund, M. M., Gueimonde, M., Laitinen, K., Kociubinski, G., Grönroos, T., Salminen, S., and Isolauri, E. (2007). Maternal breast-milk and intestinal bifidobacteria guide the compositional development of the Bifidobacterium microbiota in infants at risk of allergic disease. *Clinical & Experimental Allergy*, 37(12), 1764-1772.
418. Solís, G., de Los Reyes-Gavilan, C., Fernández, N., Margolles, A., and Gueimonde, M. (2010). Establishment and development of lactic acid bacteria and bifidobacteria microbiota in breast-milk and the infant gut. *Anaerobe*, 16(3), 307-310.
419. Albesharat, R., Ehrmann, M. A., Korakli, M., Yazaji, S., and Vogel, R. F. (2011). Phenotypic and genotypic analyses of lactic acid bacteria in local fermented food, breast milk and faeces of mothers and their babies. *Systematic and Applied Microbiology*, 34(2), 148-155.
420. Jost, T., Lacroix, C., Braegger, C. P., Rochat, F., and Chassard, C. (2014). Vertical mother–neonate transfer of maternal gut bacteria via breastfeeding. *Environmental Microbiology*, 16(9), 2891-2904.
421. Cortes-Macías, E., Selma-Royo, M., García-Mantrana, I., Calatayud, M., González, S., Martínez-Costa, C., and Collado, M. C. (2021). Maternal Diet Shapes the Breast Milk Microbiota Composition and Diversity: Impact of Mode of Delivery and Antibiotic Exposure. *The Journal of nutrition*, 151(2), 330-340.
422. Sanjulián, L., Lamas, A., Barreiro, R., Cepeda, A., Fente, C. A., and Regal, P. (2021). Bacterial Diversity of Breast Milk in Healthy Spanish Women: Evolution from Birth to Five Years Postpartum. *Nutrients*, 13(7), 2414.
423. LeMay-Nedjelski, L., Asbury, M. R., Butcher, J., Ley, S. H., Hanley, A. J., Kiss, A., Unger, S., Copeland, J. K., Wang, P. W., Stintzi, A., and O'Connor, D. L. (2021). Maternal Diet and Infant Feeding Practices Are Associated with Variation in the Human Milk Microbiota at 3 Months Postpartum in a Cohort of Women with High Rates of Gestational Glucose Intolerance. *The Journal of nutrition*, 151(2), 320-329.
424. Murphy, C. L., Yang, R., Decker, T., Cavalliere, C., Andreev, V., Bircher, N., Cornell, J., Dohmen, R., Pratt, C. J., Grinnell, A., Higgs, J., Jett, C., Gillett, E., Khadka, R., Mares, S., Meili, C., Liu, J., Mukhtar, H., Elshahed, M. S., and Youssef, N. H. (2021). Genomes of Novel *Myxococcota* Reveal Severely Curtailed Machineries for Predation and Cellular Differentiation. *Applied and environmental microbiology*, 87(23), e01706-01721. doi:doi:10.1128/AEM.01706-21
425. Yang, L., Liu, M., Zhao, M., Zhi, S., Zhang, W., Qu, L., Xiong, J., Yan, X., Qin, C., Nie, G., and Wang, S. (2023). Dietary Bile Acid Supplementation Could Regulate the Glucose, Lipid Metabolism, and Microbiota of Common Carp (*Cyprinus carpio* L.) Fed with a High-Lipid Diet. *Aquaculture Nutrition*, 2023, 9953927. doi:10.1155/2023/9953927

426. Ciarcià, G., Bianchi, S., Tomasello, B., Acquaviva, R., Malfa, G. A., Naletova, I., La Mantia, A., and Di Giacomo, C. (2022). Vitamin E and Non-Communicable Diseases: A Review. *Biomedicines*, 10(10), 2473.
427. Choi, Y., Lee, S., Kim, S., Lee, J., Ha, J., Oh, H., Lee, Y., Kim, Y., and Yoon, Y. (2020). Vitamin E ( $\alpha$ -tocopherol) consumption influences gut microbiota composition. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 71(2), 221-225. doi:10.1080/09637486.2019.1639637
428. Tang, M., Frank, D. N., Sherlock, L., Ir, D., Robertson, C. E., and Krebs, N. F. (2016). Effect of vitamin E with therapeutic iron supplementation on iron repletion and gut microbiome in US iron deficient infants and toddlers: a randomized control trial. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 63(3), 379.
429. Miranda, K., Weigel, B. L., Fogarty, E. C., Veseli, I. A., Giblin, A. E., Eren, A. M., and Pfister, C. A. (2022). The Diversity and Functional Capacity of Microbes Associated with Coastal Macrophytes. *MSystems*, 7(5), e00592-00522. doi:doi:10.1128/msystems.00592-22
430. Mandal, S., Godfrey, K. M., McDonald, D., Treuren, W. V., Bjørnholt, J. V., Midtvedt, T., Moen, B., Rudi, K., Knight, R., Brantsæter, A. L., Peddada, S. D., and Eggesbø, M. (2016). Fat and vitamin intakes during pregnancy have stronger relations with a pro-inflammatory maternal microbiota than does carbohydrate intake. *Microbiome*, 4(1), 55. doi:10.1186/s40168-016-0200-3
431. Hussan, H., Clinton, S. K., Roberts, K., and Bailey, M. T. (2017). Fusobacterium's link to colorectal neoplasia sequenced: A systematic review and future insights. *World J Gastroenterol*, 23(48), 8626-8650. doi:10.3748/wjg.v23.i48.8626
432. Yu, X., Zheng, Q., He, Y., Yu, D., Chang, G., Chen, C., Bi, L., Lv, J., Zhao, M., and Lin, X. (2022). Associations of gut microbiota and fatty metabolism with immune thrombocytopenia. *Frontiers in Medicine*, 9, 810612.
433. Maher, S. E., O'Brien, E. C., Moore, R. L., Byrne, D. F., Geraghty, A. A., Saldova, R., Murphy, E. F., Van Sinderen, D., Cotter, P. D., and McAuliffe, F. M. (2023). The association between the maternal diet and the maternal and infant gut microbiome: A systematic review. *British Journal of Nutrition*, 129(9), 1491-1499.
434. Murphy, C. L., Biggerstaff, J., Eichhorn, A., Ewing, E., Shahan, R., Soriano, D., Stewart, S., VanMol, K., Walker, R., Walters, P., Elshahed, M. S., and Youssef, N. H. (2021). Genomic characterization of three novel Desulfobacterota classes expand the metabolic and phylogenetic diversity of the phylum. *Environmental Microbiology*, 23(8), 4326-4343.
435. Güneş, F. E. (2014). Sülfidler ve aşırı duyarlılık reaksiyonları. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 4(3), 173-181.
436. Flieder, M., Buongiorno, J., Herbold, C. W., Hausmann, B., Rattei, T., Lloyd, K. G., Loy, A., and Wasmund, K. (2021). Novel taxa of Acidobacteriota implicated in seafloor sulfur cycling. *The ISME journal*, 15(11), 3159-3180. doi:10.1038/s41396-021-00992-0

437. Zhang, Q., Wei, P., Banda, J. F., Ma, L., Mao, W., Li, H., Hao, C., and Dong, H. (2021). Succession of Microbial Communities in Waste Soils of an Iron Mine in Eastern China. *Microorganisms*, 9(12), 2463.
438. Li, S., Chi, S., Lin, C., Cai, C., Yang, L., Peng, K., Huang, X., and Liu, J. (2022). Combination of biochar and AMF promotes phosphorus utilization by stimulating rhizosphere microbial co-occurrence networks and lipid metabolites of *Phragmites*. *Science of the Total Environment*, 845, 157339.
439. Yang, R., Ma, G., Liu, C., Wang, C., Kang, X., Wu, M., and Zhang, B. (2023). Effects of different heavy metal pollution levels on microbial community structure and risk assessment in Zn-Pb mining soils. *Environmental Science and Pollution Research*, 30(18), 52749-52761. doi:10.1007/s11356-023-26074-6
440. Li, M., Jain, S., and Dick, G. J. (2016). Genomic and transcriptomic resolution of organic matter utilization among deep-sea bacteria in guaymas basin hydrothermal plumes. *Frontiers in microbiology*, 7, 1125.
441. Singh, R. K., Chang, H.-W., Yan, D., Lee, K. M., Ucmak, D., Wong, K., Abrouk, M., Farahnik, B., Nakamura, M., and Zhu, T. H. (2017). Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of translational medicine*, 15(1), 1-17.
442. Chu, D. M., Antony, K. M., Ma, J., Prince, A. L., Showalter, L., Moller, M., and Aagaard, K. M. (2016). The early infant gut microbiome varies in association with a maternal high-fat diet. *Genome medicine*, 8(1), 1-12.
443. Selma-Royo, M., García-Mantrana, I., Calatayud, M., Parra-Llorca, A., Martínez-Costa, C., and Collado, M. C. (2021). Maternal diet during pregnancy and intestinal markers are associated with early gut microbiota. *European Journal of Nutrition*, 60(3), 1429-1442.
444. Ma, J., Prince, A. L., Bader, D., Hu, M., Ganu, R., Baquero, K., Blundell, P., Alan Harris, R., Frias, A. E., and Grove, K. L. (2014). High-fat maternal diet during pregnancy persistently alters the offspring microbiome in a primate model. *Nature communications*, 5(1), 3889.
445. Babu, S. T., Niu, X., Raetz, M., Savani, R. C., Hooper, L. V., and Mirpuri, J. (2018). Maternal high-fat diet results in microbiota-dependent expansion of ILC3s in mice offspring. *JCI Insight*, 3(19).
446. Bhagavata Srinivasan, S. P., Raipuria, M., Bahari, H., Kaakoush, N. O., and Morris, M. J. (2018). Impacts of diet and exercise on maternal gut microbiota are transferred to offspring. *Frontiers in endocrinology*, 9, 716.
447. Xu, A. A., Kennedy, L. K., Hoffman, K., White, D. L., Kanwal, F., El-Serag, H. B., Petrosino, J. F., and Jiao, L. (2022). Dietary Fatty Acid Intake and the Colonic Gut Microbiota in Humans. *Nutrients*, 14(13), 2722.

448. LeBlanc, J. G., Chain, F., Martín, R., Bermúdez-Humarán, L. G., Courau, S., and Langella, P. (2017). Beneficial effects on host energy metabolism of short-chain fatty acids and vitamins produced by commensal and probiotic bacteria. *Microbial cell factories*, 16(1), 1-10.
449. Best, C., Neufingerl, N., Del Rosso, J. M., Transler, C., van den Briel, T., and Osendarp, S. (2011). Can multi-micronutrient food fortification improve the micronutrient status, growth, health, and cognition of schoolchildren? A systematic review. *Nutrition reviews*, 69(4), 186-204.
450. Black, R. E., Allen, L. H., Bhutta, Z. A., Caulfield, L. E., de Onis, M., Ezzati, M., Mathers, C., and Rivera, J. (2008). Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet*, 371(9608), 243-260.
451. Zheng, X., Dai, X., Zhu, Y., Yang, J., Jiang, H., Dong, H., and Huang, L. (2022). (Meta) Genomic Analysis Reveals Diverse Energy Conservation Strategies Employed by Globally Distributed Gemmatimonadota. *MSystems*, 7(4), e00228-00222.
452. Aguilera, M., Gálvez-Ontiveros, Y., and Rivas, A. (2020). Endobolome, a new concept for determining the influence of microbiota disrupting chemicals (MDC) in relation to specific endocrine pathogenesis. *Frontiers in microbiology*, 11, 578007.
453. Moreno, A. L., Ruiz-Moreno, Á., Pardo, J., Cerk, K., Torres-Sánchez, A., Ortiz, P., Úbeda, M., and Aguilera, M. (2021). Human Gut Microbial Taxa Metabolizing Dietary Obesogens: A BPA 1 directed-culturing and Bioinformatics Combined Approach.
454. Louati, I., Dammak, M., Nasri, R., Belbahri, L., Nasri, M., Abdelkafi, S., and Mechichi, T. (2019). Biodegradation and detoxification of bisphenol A by bacteria isolated from desert soils. 3 *Biotech*, 9, 1-11.
455. Gálvez-Ontiveros, Y., Moscoso-Ruiz, I., Rodrigo, L., Aguilera, M., Rivas, A., and Zafra-Gómez, A. (2021). Presence of parabens and bisphenols in food commonly consumed in Spain. *Foods*, 10(1), 92.
456. Suyamud, B., Thiravetyan, P., Gadd, G. M., Panyapinyopol, B., and Inthorn, D. (2020). Bisphenol A removal from a plastic industry wastewater by *Dracaena sanderiana* endophytic bacteria and *Bacillus cereus* NI. *International journal of phytoremediation*, 22(2), 167-175.
457. Vijayalakshmi, V., Senthilkumar, P., Mophin-Kani, K., Sivamani, S., Sivarajasekar, N., and Vasantharaj, S. (2018). Bio-degradation of Bisphenol A by *Pseudomonas aeruginosa* PAb1 isolated from effluent of thermal paper industry: Kinetic modeling and process optimization. *Journal of radiation research and applied sciences*, 11(1), 56-65.
458. Das, R., Liang, Z., Li, G., Mai, B., and An, T. (2019). Genome sequence of a spore-laccase forming, BPA-degrading *Bacillus* sp. GZB isolated from an electronic-waste recycling site reveals insights into BPA degradation pathways. *Archives of microbiology*, 201, 623-638.

459. López-Moreno, A., Torres-Sánchez, A., Acuña, I., Suárez, A., and Aguilera, M. (2021). Representative *Bacillus* sp. AM1 from gut microbiota harbor versatile molecular pathways for Bisphenol A biodegradation. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4952.
460. Wang, Y., Rui, M., Nie, Y., and Lu, G. (2018). Influence of gastrointestinal tract on metabolism of bisphenol A as determined by in vitro simulated system. *Journal of hazardous materials*, 355, 111-118.
461. Eio, E. J., Kawai, M., Tsuchiya, K., Yamamoto, S., and Toda, T. (2014). Biodegradation of bisphenol A by bacterial consortia. *International Biodeterioration & Biodegradation*, 96, 166-173.
462. Zhang, W., Yin, K., and Chen, L. (2013). Bacteria-mediated bisphenol A degradation. *Applied microbiology and biotechnology*, 97, 5681-5689.
463. Oishi, K., Sato, T., Yokoi, W., Yoshida, Y., Ito, M., and Sawada, H. (2008). Effect of probiotics, *Bifidobacterium breve* and *Lactobacillus casei*, on bisphenol A exposure in rats. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 72(6), 1409-1415.
464. Yang, Y., Wang, Z., and Xie, S. (2014). Aerobic biodegradation of bisphenol A in river sediment and associated bacterial community change. *Science of the Total Environment*, 470-471, 1184-1188.
465. Wang, Z., Yang, Y., Sun, W., Xie, S., and Liu, Y. (2014). Nonylphenol biodegradation in river sediment and associated shifts in community structures of bacteria and ammonia-oxidizing microorganisms. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 106, 1-5.
466. Li, Z., Nandakumar, R., Madayiputhiya, N., and Li, X. (2012). Proteomic Analysis of 17 $\beta$ -Estradiol Degradation by *Stenotrophomonas maltophilia*. *Environmental science & technology*, 46(11), 5947-5955.
467. McCormick, J. M., Es, T. V., Cooper, K. R., White, L. A., and Häggblom, M. M. (2011). Microbially Mediated O-Methylation of Bisphenol a Results in Metabolites with Increased Toxicity to the Developing Zebrafish (*Danio rerio*) Embryo. *Environmental science & technology*, 45(15), 6567-6574.
468. Lai, K.-P., Chung, Y.-T., Li, R., Wan, H.-T., and Wong, C. K.-C. (2016). Bisphenol A alters gut microbiome: comparative metagenomics analysis. *Environmental Pollution*, 218, 923-930.
469. Javurek, A. B., Spollen, W. G., Johnson, S. A., Bivens, N. J., Bromert, K. H., Givan, S. A., and Rosenfeld, C. S. (2016). Effects of exposure to bisphenol A and ethinyl estradiol on the gut microbiota of parents and their offspring in a rodent model. *Gut microbes*, 7(6), 471-485.
470. Reddivari, L., Veeramachaneni, D. N. R., Walters, W. A., Lozupone, C., Palmer, J., Hewage, M. K. K., Bhatnagar, R., Amir, A., Kennett, M. J., Knight, R., and Vanamala, J. K. P. (2017). Perinatal Bisphenol A Exposure Induces Chronic Inflammation in Rabbit Offspring via Modulation of Gut Bacteria and Their Metabolites. *MSystems*, 2(5), 10.1128/msystems.00093-00017.

471. De Weert, J., Viñas, M., Grotenhuis, T., Rijnaarts, H., and Langenhoff, A. (2010). Aerobic nonylphenol degradation and nitro-nonylphenol formation by microbial cultures from sediments. *Applied microbiology and biotechnology*, 86, 761-771.
472. Toyama, T., Murashita, M., Kobayashi, K., Kikuchi, S., Sei, K., Tanaka, Y., Ike, M., and Mori, K. (2011). Acceleration of nonylphenol and 4-tert-octylphenol degradation in sediment by *Phragmites australis* and associated rhizosphere bacteria. *Environmental science & technology*, 45(15), 6524-6530.
473. Watanabe, W., Hori, Y., Nishimura, S., Takagi, A., Kikuchi, M., and Sawai, J. (2012). Bacterial degradation and reduction in the estrogen activity of 4-nonylphenol. *Biocontrol science*, 17(3), 143-147.
474. Yuan, S., Yu, C., and Chang, B. (2004). Biodegradation of nonylphenol in river sediment. *Environmental Pollution*, 127(3), 425-430.
475. Chang, B., Liu, C., Yuan, S., Cheng, C., and Ding, W. (2008). Biodegradation of nonylphenol in mangrove sediment. *International Biodeterioration & Biodegradation*, 61(4), 325-330.
476. Soares, A., Guieysse, B., Delgado, O., and Mattiasson, B. (2003). Aerobic biodegradation of nonylphenol by cold-adapted bacteria. *Biotechnology Letters*, 25, 731-738.
477. Corvini, P., Elend, M., Hollender, J., Ji, R., Preiss, A., Vinken, R., and Schäffer, A. (2005). Metabolism of a nonylphenol isomer by *Sphingomonas* sp. strain TTNP3. *Environmental Chemistry Letters*, 2, 185-189.
478. Gabriel, F. L., Giger, W., Guenther, K., and Kohler, H.-P. E. (2005). Differential degradation of nonylphenol isomers by *Sphingomonas xenophaga* Bayram. *Applied and environmental microbiology*, 71(3), 1123-1129.



**EKLER**

## EK-1. Etik Kurul Onay Belgesi

| GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU<br>GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                  |                                                                                                              |                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ                                                                     | ETİK KURULUNUN ADI                                                                                                                                                                                                                                                                       | Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                  |                                                                                                              |                                       |
|                                                                                                   | AÇIK ADRES                                                                                                                                                                                                                                                                               | Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                  |                                                                                                              |                                       |
|                                                                                                   | TELEFON                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0312 202 69 58                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                  |                                                                                                              |                                       |
|                                                                                                   | FAKS                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 0312 202 46 73                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                  |                                                                                                              |                                       |
|                                                                                                   | E-POSTA                                                                                                                                                                                                                                                                                  | tipetikkurul@gazi.edu.tr                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                  |                                                                                                              |                                       |
| BAŞVURU BİLGİLERİ                                                                                 | ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI                                                                                                                                                                                                                                                                    | Laktasyon Döneminde Beslenme, Anne Sütü Mikrobiyotası, Bisfenol A ve Nonilfenol Düzeylerinin Bebeklerin Bağırsak Mikrobiyotası ile İlişkisi                                                                                                                                                                                                |                                                  |                                                                                                              |                                       |
|                                                                                                   | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI                                                                                                                                                                                                                                        | Prof. Dr. A. Gülçin SADIÇOĞLU CELEP                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                  |                                                                                                              |                                       |
|                                                                                                   | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ                                                                                                                                                                                                                        | Sağlık Bilimleri Fakültesi/ GÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                  |                                                                                                              |                                       |
|                                                                                                   | YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR                                                                                                                                                                                                                                                                  | Doç. Dr. Yekta Öncel, Doç. Dr. Defne Engür, Arş. Gör. Dr. Çağla Ayer                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                  |                                                                                                              |                                       |
|                                                                                                   | ARAŞTIRMANIN TÜRÜ                                                                                                                                                                                                                                                                        | Anket Çalışmaları-Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar- Antropometrik ölçümlere dayalı olarak yapılan araştırmalar-Doktora Tezi |                                                  |                                                                                                              |                                       |
|                                                                                                   | ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER                                                                                                                                                                                                                                                            | TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | ÇOK MERKEZLİ <input checked="" type="checkbox"/> | ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>                                                                   | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> |
| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER                                                                          | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                | Tarihi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ver.No                                           | Dili                                                                                                         |                                       |
|                                                                                                   | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ                                                                                                                                                                                                                                                                      | 10.08.2023                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2                                                | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |                                       |
|                                                                                                   | AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                 | 10.08.2023                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2                                                | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |                                       |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER                                                                    | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                  | Açıklama                                                                                                     |                                       |
|                                                                                                   | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ                                                                                                                                                                                                                                                                        | <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                  |                                                                                                              |                                       |
|                                                                                                   | BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU                                                                                                                                                                                                                                                        | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                  |                                                                                                              |                                       |
|                                                                                                   | DİĞER                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                  |                                                                                                              |                                       |
| KARAR BİLGİLERİ                                                                                   | Karar No: 699                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Toplantı tarihi: 04.09.2023                      |                                                                                                              |                                       |
|                                                                                                   | Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri incelenmiş ve 12.04.2021 tarihli toplantıda 372 sayı ile uygun bulunmuştur. Proje yürütücüsünün 10.08.2023 tarih ile kurulumuza sunmuş olduğu bildiriminde; |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                  |                                                                                                              |                                       |
|                                                                                                   | 1-Çalışma konu başlığının "Laktasyon Döneminde Beslenme, Anne Sütü Mikrobiyotası, Bisfenol A ve Nonilfenol Düzeylerinin Bebeklerin Bağırsak Mikrobiyotası ile İlişkisi" olarak değiştirilmesi talebi,                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                  |                                                                                                              |                                       |
|                                                                                                   | Etik Kurulumuzda incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                  |                                                                                                              |                                       |
|                                                                                                   | Ekler:<br>Ek 1-Etik Kurul Düzeltme /Değişiklik Formu (10.08.2023 tarih ve imzalı)<br>Ek 2-Sorumlu araştırmacının ve ilgili Anabilim Dalı Başkanlarının, Etik Kurul Başkanlığı'na bilgilendirme dilekçesi (imzalı)<br>Ek 3- Güncellenmiş Başvuru formu, BGOF                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                  |                                                                                                              |                                       |
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                          | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu                                                                                                                                                                                                                                       |                                                  |                                                                                                              |                                       |

## EK-1. (devam) Etik Kurul Onay Belgesi

| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI                              |                                                 | Prof. Dr Ebru ARHAN                                   |                                       |                                       |                            |                                       |                                       |                                       |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Unvanı/Adı/Soyadı                                           | Uzmanlık Alanı                                  | Kurumu                                                | Cinsiyet                              |                                       | Araştırmayla İlişkisi      |                                       | Katılım                               |                                       |
| Prof. Dr. Ebru ARHAN<br>BAŞKAN                              | Çocuk Sağ.ve Hast.<br>AD. Nöroloji BD           | GÜTF                                                  | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |
| Doç. Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN<br>BAŞKAN YARD.          | Tıbbi Farmakoloji<br>Anabilim Dalı              | GÜTF                                                  | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |
| Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL<br>BİLDİRİMLERDEN SORUMLU ÜYE | Tıbbi Biyokimya<br>AD.                          | GÜTF                                                  | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |
| Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU<br>ÜYE                           | Tıp Tarihi ve Etik<br>Anabilim Dalı             | GÜTF                                                  | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |
| Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN<br>ÜYE                           | Tıbbi Genetik<br>Anabilim Dalı                  | GÜTF                                                  | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |
| Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU<br>ÜYE                        | Genel Cerrahi<br>Anabilim Dalı                  | GÜTF                                                  | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |
| Prof. Dr. Çiğdem ÖZER<br>ÜYE                                | Fizyoloji AD.                                   | GÜTF                                                  | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |
| Prof. Dr. Çiğdem ATAMAN<br>HATİPOĞLU<br>ÜYE                 | Enfeksiyon Hast ve<br>Klinik Mik Kliniği<br>AD. | Sağ.Bil.Üniv.<br>Ankara Egt<br>Araştırma<br>Hastanesi | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |
| Prof. Dr. Müge AYDOĞDU<br>ÜYE                               | Göğüs Hastalıkları<br>AD.                       | GÜTF                                                  | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |
| Doç. Dr. Hamit KÜÇÜK<br>ÜYE                                 | İç Hastalıkları AD<br>Romatoloji BD             | GÜTF                                                  | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |
| Doç. Dr. Halit Nahit ŞENDUR<br>ÜYE                          | Radyoloji AD.                                   | GÜTF                                                  | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |
| Doç. Dr. İrem EKMEKÇİ ERTEK<br>ÜYE                          | Psikiyatri AD.                                  | GÜTF                                                  | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |
| Öğr. Gör. Dr. Cansu ÖZBAŞ<br>ÜYE                            | Halk Sağlığı                                    | GÜTF                                                  | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |
| Av.İlknur YILDIZ<br>ÜYE                                     | Hukukçu                                         | Ankara<br>İ. Barosu                                   | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |
| Nejla CAN GÜLER<br>ÜYE                                      | Sivil Temsilci                                  | Sağ.Bak.<br>Avrupa<br>Birl. ve Dış<br>İliş.Gn.Md.     | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |

## EK-2. Anket Formu

**ANNELERİN DİYETLERİNİN VE ANNE SÜTÜNÜN MİKROBİYOTASININ, BİSFENOL A VE NONİLFENOL DÜZEYİNİN BEBEKLERİN BÜYÜMELERİNE VE MİKROBİYOTALARINA ETKİSİ**

Anket uygulandığı tarih .../.../2021

Anket No.....

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                |            |  |                    |              |            |             |         |           |               |  |  |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--|--------------------|--------------|------------|-------------|---------|-----------|---------------|--|--|
| <b>A. ANNEYE AİT GENEL ÖZELLİKLER</b> |                                                                                                                                                                                                                                |            |  |                    |              |            |             |         |           |               |  |  |
| Doğum Tarihi:                         | / /                                                                                                                                                                                                                            |            |  |                    |              |            |             |         |           |               |  |  |
| Yaşadığı İlçe (İzmir):                |                                                                                                                                                                                                                                |            |  |                    |              |            |             |         |           |               |  |  |
| Eğitim Durumu                         | <table border="1"> <tr> <td>1. Okuryazar değil</td> <td>2. Okuryazar</td> <td>3. İlkokul</td> </tr> <tr> <td>4. Ortaokul</td> <td>5. Lise</td> <td>6. Lisans</td> </tr> <tr> <td colspan="3">7. Lisansüstü</td> </tr> </table> |            |  | 1. Okuryazar değil | 2. Okuryazar | 3. İlkokul | 4. Ortaokul | 5. Lise | 6. Lisans | 7. Lisansüstü |  |  |
| 1. Okuryazar değil                    | 2. Okuryazar                                                                                                                                                                                                                   | 3. İlkokul |  |                    |              |            |             |         |           |               |  |  |
| 4. Ortaokul                           | 5. Lise                                                                                                                                                                                                                        | 6. Lisans  |  |                    |              |            |             |         |           |               |  |  |
| 7. Lisansüstü                         |                                                                                                                                                                                                                                |            |  |                    |              |            |             |         |           |               |  |  |
| Çalışma Durumu                        | 1. Evet<br>2. Hayır                                                                                                                                                                                                            |            |  |                    |              |            |             |         |           |               |  |  |
| Alkol kullanıyor musunuz?             | 1. Evet .....miktar/sıklık<br>2. Hayır<br>3. Bıraktım (.....ne kadar süredir)                                                                                                                                                  |            |  |                    |              |            |             |         |           |               |  |  |
| Sigara kullanıyor musunuz?            | 1. Evet .....miktar/sıklık<br>2. Hayır<br>3. Bıraktım (.....ne kadar süredir)                                                                                                                                                  |            |  |                    |              |            |             |         |           |               |  |  |

|                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |  |               |           |          |                            |                            |                            |                  |          |  |            |            |            |         |         |                      |               |  |  |            |            |                |               |               |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--|---------------|-----------|----------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------|----------|--|------------|------------|------------|---------|---------|----------------------|---------------|--|--|------------|------------|----------------|---------------|---------------|--|
| <b>B. GEBELİK VE SAĞLIK BİLGİSİ</b>                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |  |               |           |          |                            |                            |                            |                  |          |  |            |            |            |         |         |                      |               |  |  |            |            |                |               |               |  |
| Bebek sayısı                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |  |               |           |          |                            |                            |                            |                  |          |  |            |            |            |         |         |                      |               |  |  |            |            |                |               |               |  |
| Gebelik sırası                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |  |               |           |          |                            |                            |                            |                  |          |  |            |            |            |         |         |                      |               |  |  |            |            |                |               |               |  |
| Daha önce ölü doğum veya düşük yaptınız mı?                                          | 1. Evet<br>2. Hayır                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |  |               |           |          |                            |                            |                            |                  |          |  |            |            |            |         |         |                      |               |  |  |            |            |                |               |               |  |
| Gebelik başlangıç ağırlığınız ne kadardı?                                            | .....kg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                            |  |               |           |          |                            |                            |                            |                  |          |  |            |            |            |         |         |                      |               |  |  |            |            |                |               |               |  |
| Gebelik döneminde ne kadar kilo aldınız?                                             | .....kg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                            |  |               |           |          |                            |                            |                            |                  |          |  |            |            |            |         |         |                      |               |  |  |            |            |                |               |               |  |
| Gebeliğinizin kaçuncu haftasında doğum yaptınız?                                     | ..... hafta                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |  |               |           |          |                            |                            |                            |                  |          |  |            |            |            |         |         |                      |               |  |  |            |            |                |               |               |  |
| Doktor tarafından tanımlanmış herhangi bir sağlık sorunuz var mı?                    | 1. Hayır<br>2. Evet (.....)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |  |               |           |          |                            |                            |                            |                  |          |  |            |            |            |         |         |                      |               |  |  |            |            |                |               |               |  |
| Gebeliğinizde herhangi bir sağlık sorunuz (doktor tarafından tanımlanmış) var mıydı? | 1. Hayır<br>2. Evet (.....)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |  |               |           |          |                            |                            |                            |                  |          |  |            |            |            |         |         |                      |               |  |  |            |            |                |               |               |  |
| Gebeliğiniz sırasında veya doğum sonrasında probiyotik kullandınız mı?               | 1. Evet<br>2. Bazen<br>3. Hayır                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |  |               |           |          |                            |                            |                            |                  |          |  |            |            |            |         |         |                      |               |  |  |            |            |                |               |               |  |
| Cevabınız evet veya bazen ise ne sıklıkla/miktarda, ne amaçla kullanıyorsunuz?       | Adı:.....<br>Kullanım Şekli:<br><table border="1"> <tr> <td>1. Şurup/sıvı</td> <td>2. Tablet</td> <td>3. Ampul</td> </tr> </table> Başlama dönemi:<br><table border="1"> <tr> <td>1. 0-3 ay<br/>(1.trimester)</td> <td>2. 3-6 ay<br/>(2.trimester)</td> <td>3. 7-9 ay<br/>(3.trimester)</td> </tr> <tr> <td>4. Doğum sonrası</td> <td colspan="2">Diğer...</td> </tr> </table> Tüketim Süre :<br><table border="1"> <tr> <td>1. 1 hafta</td> <td>2. 2 hafta</td> <td>3. 3 hafta</td> </tr> <tr> <td>4. 1 ay</td> <td>5. 2 ay</td> <td>6. Hamilelik boyunca</td> </tr> <tr> <td colspan="3">7. Diğer.....</td> </tr> </table> Tüketim sıklığı :<br><table border="1"> <tr> <td>1. Her gün</td> <td>2. Günaşın</td> <td>3. Haftada 1-2</td> </tr> <tr> <td>4. 15 günde 1</td> <td colspan="2">5. Diğer.....</td> </tr> </table> |                            |  | 1. Şurup/sıvı | 2. Tablet | 3. Ampul | 1. 0-3 ay<br>(1.trimester) | 2. 3-6 ay<br>(2.trimester) | 3. 7-9 ay<br>(3.trimester) | 4. Doğum sonrası | Diğer... |  | 1. 1 hafta | 2. 2 hafta | 3. 3 hafta | 4. 1 ay | 5. 2 ay | 6. Hamilelik boyunca | 7. Diğer..... |  |  | 1. Her gün | 2. Günaşın | 3. Haftada 1-2 | 4. 15 günde 1 | 5. Diğer..... |  |
| 1. Şurup/sıvı                                                                        | 2. Tablet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 3. Ampul                   |  |               |           |          |                            |                            |                            |                  |          |  |            |            |            |         |         |                      |               |  |  |            |            |                |               |               |  |
| 1. 0-3 ay<br>(1.trimester)                                                           | 2. 3-6 ay<br>(2.trimester)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 3. 7-9 ay<br>(3.trimester) |  |               |           |          |                            |                            |                            |                  |          |  |            |            |            |         |         |                      |               |  |  |            |            |                |               |               |  |
| 4. Doğum sonrası                                                                     | Diğer...                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            |  |               |           |          |                            |                            |                            |                  |          |  |            |            |            |         |         |                      |               |  |  |            |            |                |               |               |  |
| 1. 1 hafta                                                                           | 2. 2 hafta                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 3. 3 hafta                 |  |               |           |          |                            |                            |                            |                  |          |  |            |            |            |         |         |                      |               |  |  |            |            |                |               |               |  |
| 4. 1 ay                                                                              | 5. 2 ay                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 6. Hamilelik boyunca       |  |               |           |          |                            |                            |                            |                  |          |  |            |            |            |         |         |                      |               |  |  |            |            |                |               |               |  |
| 7. Diğer.....                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |  |               |           |          |                            |                            |                            |                  |          |  |            |            |            |         |         |                      |               |  |  |            |            |                |               |               |  |
| 1. Her gün                                                                           | 2. Günaşın                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 3. Haftada 1-2             |  |               |           |          |                            |                            |                            |                  |          |  |            |            |            |         |         |                      |               |  |  |            |            |                |               |               |  |
| 4. 15 günde 1                                                                        | 5. Diğer.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |  |               |           |          |                            |                            |                            |                  |          |  |            |            |            |         |         |                      |               |  |  |            |            |                |               |               |  |
| Gebeliğiniz süresince veya doğumdan sonra antibiyotik kullandınız mı?                | 1. Evet (Kaç kez kullandınız:.....)<br>2. Hayır                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |  |               |           |          |                            |                            |                            |                  |          |  |            |            |            |         |         |                      |               |  |  |            |            |                |               |               |  |

## EK-2. (devam) Anket Formu

|                                                                                 |                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Gebelik ve/veya doğum sonrası dönemlerde herhangi bir diş tedavisi gördünüz mü? | 1. Evet<br>2. Hayır                                                                   |
| Cevabınız 'EVET' ise hangi tedaviyi gördünüz?                                   | 1. Diş dolgusu<br>2. İmplant<br>3. Diş temizliği<br>4. Kanal tedavisi<br>5. Diğer.... |

| <b>C. BESLENME ALIŞKANLIKLARI</b>                                                                       |                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Günde kaç öğün beslenirsiniz?                                                                           | Ana Öğün Sayısı.....<br>Ana Öğün Sayısı.....                       |
| Gebelik ve/veya emzicilik döneminde beslenme ile ilişkili herhangi bir bilgilendirme/egitim aldınız mı? | 1. Evet<br>2. Hayır                                                |
| Genelde ne tip yemek yiyorsunuz?                                                                        | 1. Evde hazırlanmış yemekler yiyorum.<br>2. Hazır gıdalar yiyorum. |
| Günlük su tüketiminiz ne kadardır?<br>(1 su bardağı= 200 mL)                                            | 1. 8 su bardağından daha az<br>2. 8 su bardağı ve daha fazla       |
| Günlük çay tüketimi miktarınız nedir?                                                                   | 1. Evet/ Bazen (.....bardak/fincan)<br>2. İçmem                    |
| Günlük bitki çayı tüketimi miktarınız nedir?<br>(Tüketilen bitki çayı:.....)                            | 1. Evet/ Bazen (.....bardak/fincan)<br>2. İçmem                    |
| Günlük kahve tüketimi miktarınız nedir?<br>(Tüketilen kahve türü:.....)                                 | 1. Evet/ Bazen (.....bardak/fincan)<br>2. İçmem                    |

| <b>D. MUTFAKTA GÜNLÜK HAYATTA KULLANILAN MATERYALLER HAKKINDA BİLGİ</b>                                         |                                                                                                  |                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Evde veya dışarda konserve (ton balığı, et, çorba, mısır, bezelye, nohut, fasulye vs.) besin tüketiyor musunuz? | 1. Evet<br>2. Hayır                                                                              |                           |
| Evde veya dışarda teneke kutuda içecek (kola, fanta, bira) tüketiyor musunuz?                                   | 1. Evet<br>2. Hayır                                                                              |                           |
| Evde besinleri ısıtırken hangi araçları kullanıyorsunuz?                                                        | 1. Mikrodalga<br>2. Ocak                                                                         | 3. Fırın                  |
| Evde besinleri ısıtırken hangi kapların içinde ısıtıyorsunuz?                                                   | 1. Plastik<br>2. Çelik                                                                           | 3. Teflon<br>4. Alüminyum |
| Mutfakta suyu ısıtmak için hangi aleti kullanıyorsunuz?                                                         | 1. Çelik çaydanlık<br>2. Çelik kettle                                                            | 3. Plastik kettle         |
| Türk kahvesini pişirirken ne tür cezve kullanıyorsunuz?                                                         | 1. Çelik<br>2. Plastik Elektrikli Cezve<br>3. Metal Elektrikli Cezve                             |                           |
| Turşu, salça gibi besinlerinizi ne tür kaplarda muhafaza ediyorsunuz?                                           | 1. Metal<br>2. Plastik<br>3. Cam                                                                 | 4. Seramik<br>5. Toprak   |
| Besinleri keserken ne tür kesme yüzeyi kullanıyorsunuz?                                                         | 1. Plastik<br>2. Cam<br>3. Tahta                                                                 |                           |
| Besinleri pişirirken karıştırmak, tutmak, toplamak için ne tür kepçe, maşa, spatül kullanıyorsunuz?             | 1. Metal<br>2. Tahta                                                                             | 3. Silikon<br>4. Plastik  |
| Evde suyunuz ne tür bir sürahide bulunuyor?                                                                     | 1. Plastik<br>2. Cam                                                                             | 3. Toprak                 |
| Kek gibi hamur işi pişirirken ne tür kalıp kullanıyorsunuz?                                                     | 1. Kağıt<br>2. Silikon<br>3. Plastik                                                             | 4. Cam<br>5. Metal        |
| Evde ne tür su içiyorsunuz?                                                                                     | 1. Hazır su/damacana su<br>2. Kaynatılmış çeşme suyu<br>3. Çeşme suyu<br>4. Arıtılmış çeşme suyu |                           |

## EK-2. (devam) Anket Formu

| <b>E. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER</b> |  |
|----------------------------------|--|
| Vücut Ağırlığı (kg)              |  |
| Boy Uzunluğu (cm)                |  |

| <b>F. BEBEĞE AİT BİLGİLER</b>                                                    |                                                                                  |                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Bebeğin doğum tarihi                                                             |                                                                                  |                                 |
| Bebeğin cinsiyeti nedir?                                                         | 1. Kız<br>2. Erkek                                                               |                                 |
| Doğum Ağırlığı (kg)                                                              |                                                                                  |                                 |
| Doğum Boy Uzunluğu (cm)                                                          |                                                                                  |                                 |
| Doğum Baş Çevresi (cm)                                                           |                                                                                  |                                 |
| Şu anki ağırlığı (kg)                                                            |                                                                                  |                                 |
| Şu anki boy uzunluğu (cm)                                                        |                                                                                  |                                 |
| Şu anki baş çevresi (cm)                                                         |                                                                                  |                                 |
| Doğum sonrasında ilk emzirme zamanınız nedir?                                    | 1.0-1 saatte<br>2.2-4 saatte                                                     | 3.5-12 saatte<br>4.12-24 saatte |
| Bebeğin tek memede kalma süresine kadardır?                                      | 1.10 dakikadan az<br>2.15-30 dakika<br>3. 30 dakikadan fazla                     |                                 |
| Bir günde bebeği kaç kere emzirirsiniz?                                          | 1. Her ağladığında (.....dk'da 1)<br>2. 8-9 kez<br>3. 6-7 kez<br>4. 5 kereden az |                                 |
| Bebeğinize anne sütü haricinde herhangi bir besin/mama/sıvı/su verdiniz mi?      | 1. Evet .....<br>2. Hayır                                                        |                                 |
| Emzirme döneminde herhangi bir sorun yaşadınız mı?                               | 1. Evet .....<br>2. Hayır                                                        |                                 |
| Bebeğiniz bu süreçte herhangi bir ilaç kullandı mı?                              | 1. Evet .....<br>2. Hayır                                                        |                                 |
| Bebeğiniz bu süreçte herhangi bir besin takviyesi (vitamin/mineral) kullandı mı? | 1. Evet .....<br>2. Hayır                                                        |                                 |

## EK-2. (devam) Anket Formu

## I. BESİN TÜKETİM KAYDI

| ÖĞÜNLER                                                                        | HANGİ BESİNLERİ/ YEMEKLERİ YEDİ? | HAZIRLARKEN İÇİNE KONAN MALZEMELER VE YAĞ ÇEŞİDİ | MİKTAR |         |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------|--------|---------|
|                                                                                |                                  |                                                  | Ölçü   | Ağırlık |
| <u>SABAH</u> kahvaltısını<br><br><i>Saat kaçta yediniz?</i><br>.....           |                                  |                                                  |        |         |
| Sabah ve öğle yemeği arasında<br><br><i>Saat kaçta yediniz?</i><br>.....       |                                  |                                                  |        |         |
| <u>ÖĞLE</u> yemeğini<br><br><i>Saat kaçta yediniz?</i><br>.....                |                                  |                                                  |        |         |
| Öğle ve akşam yemeği arasında<br><br><i>Saat kaçta yediniz?</i><br>.....       |                                  |                                                  |        |         |
| <u>AKŞAM</u> yemeğini<br><br><i>Saat kaçta yediniz?</i><br>.....               |                                  |                                                  |        |         |
| Akşam yemeğinden sonra ve/veya gece<br><br><i>Saat kaçta yediniz?</i><br>..... |                                  |                                                  |        |         |

## EK-2. (devam) Anket Formu

## II. BESİN TÜKETİM KAYDI

| ÖĞÜNLER                                                                        | HANGİ BESİNLERİ/ YEMEKLERİ YEDİ? | HAZIRLARKEN İÇİNE KONAN MALZEMELER VE YAĞ ÇEŞİDİ | MİKTAR |         |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------|--------|---------|
|                                                                                |                                  |                                                  | Ölçü   | Ağırlık |
| <b>SABAĞ</b> kahvaltısını<br><br><u>Saat kaçta yediniz?</u><br>.....           |                                  |                                                  |        |         |
| Sabah ve öğle yemeği arasını<br><br><u>Saat kaçta yediniz?</u><br>.....        |                                  |                                                  |        |         |
| <b>ÖĞLE</b> yemeğini<br><br><u>Saat kaçta yediniz?</u><br>.....                |                                  |                                                  |        |         |
| Öğle ve akşam yemeği arasını<br><br><u>Saat kaçta yediniz?</u><br>.....        |                                  |                                                  |        |         |
| <b>AKŞAM</b> yemeğini<br><br><u>Saat kaçta yediniz?</u><br>.....               |                                  |                                                  |        |         |
| Akşam yemeğinden sonra ve/veya gece<br><br><u>Saat kaçta yediniz?</u><br>..... |                                  |                                                  |        |         |

## EK-2. (devam) Anket Formu

## III. BESİN TÜKETİM KAYDI

| ÖĞÜNLER                                                                        | HANGİ YEDİ? | BESİNLERİ/ YEMEKLERİ | HAZIRLARKEN İÇİNE KONAN MALZEMELER VE YAĞ ÇEŞİDİ | MİKTAR |         |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------|--------------------------------------------------|--------|---------|
|                                                                                |             |                      |                                                  | Ölçü   | Ağırlık |
| <b>SABAH</b> kahvaltısını<br><br><u>Saat kaçta yediniz?</u><br>.....           |             |                      |                                                  |        |         |
| Sabah ve öğle yemeği arasını<br><br><u>Saat kaçta yediniz?</u><br>.....        |             |                      |                                                  |        |         |
| <b>ÖĞLE</b> yemeğini<br><br><u>Saat kaçta yediniz?</u><br>.....                |             |                      |                                                  |        |         |
| Öğle ve akşam yemeği arasını<br><br><u>Saat kaçta yediniz?</u><br>.....        |             |                      |                                                  |        |         |
| <b>AKSAM</b> yemeğini<br><br><u>Saat kaçta yediniz?</u><br>.....               |             |                      |                                                  |        |         |
| Akşam yemeğinden sonra ve/veya gece<br><br><u>Saat kaçta yediniz?</u><br>..... |             |                      |                                                  |        |         |

### EK-3. Bisfenol A ve Nonilfenolün Kalibrasyonuna İlişkin Bilgiler

Aktif maddelerin cihaz optimizasyonu için metanol içerisinde hazırlanmış 5 ppm standart çözeltiler kullanılmıştır. Kütle dedektör parametreleri en uygun voltaj değerleri bulunarak optimize edilmiştir. Metot validasyon çalışmaları, Eurochem guide ve EC direktifi 2002/657 kılavuzlarına uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Geri kazanım değerleri %80-110 aralığında, tekrarlanabilirlik değeri ise %12'den küçük olacak şekilde elde edilmiştir. Kalibrasyon eğrileri 0,5-100 ppb aralığında oluşturulmuştur (Şekil 1, Şekil 2), korelasyon katsayısı için  $r^2 > 0,99$  değeri sağlanmıştır. Detaylar aşağıdaki Çizelge 1'de gösterilmiştir. Standart maddelere ait kromatogram grafiği Şekil 3'te gösterilmiştir.

Çizelge 1. Bisfenol A ve nonilfenolün kalibrasyonuna ilişkin veriler

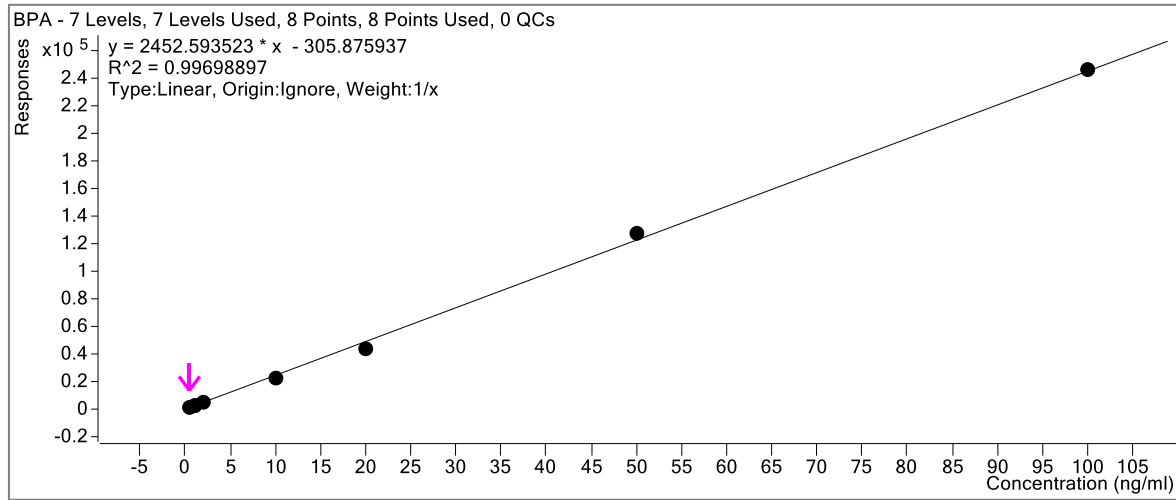
| Aktif madde | Kalibrasyon denklemi | $r^2$  | LOD ng/mL | LOQ ng/mL | GK % 10µg/kg |
|-------------|----------------------|--------|-----------|-----------|--------------|
| BPA         | $y=2452.6x-305.8$    | 0.9969 | 0.09      | 0.30      | 82.6±6.8     |
| 4-NP        | $y=3173.9x+1431.9$   | 0.9946 | 0.14      | 0.50      | 86.1±9.8     |

GK %: Geri kazanım yüzdesi

LOD: Gözlenebilme sınırı

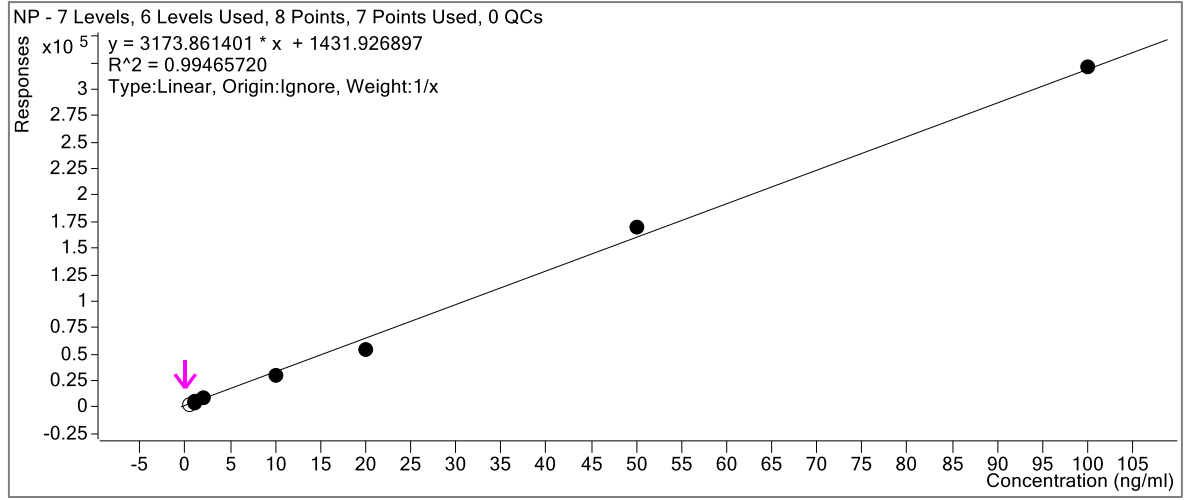
LOQ: Tayin sınırı

$r^2$ : Korelasyon katsayısı

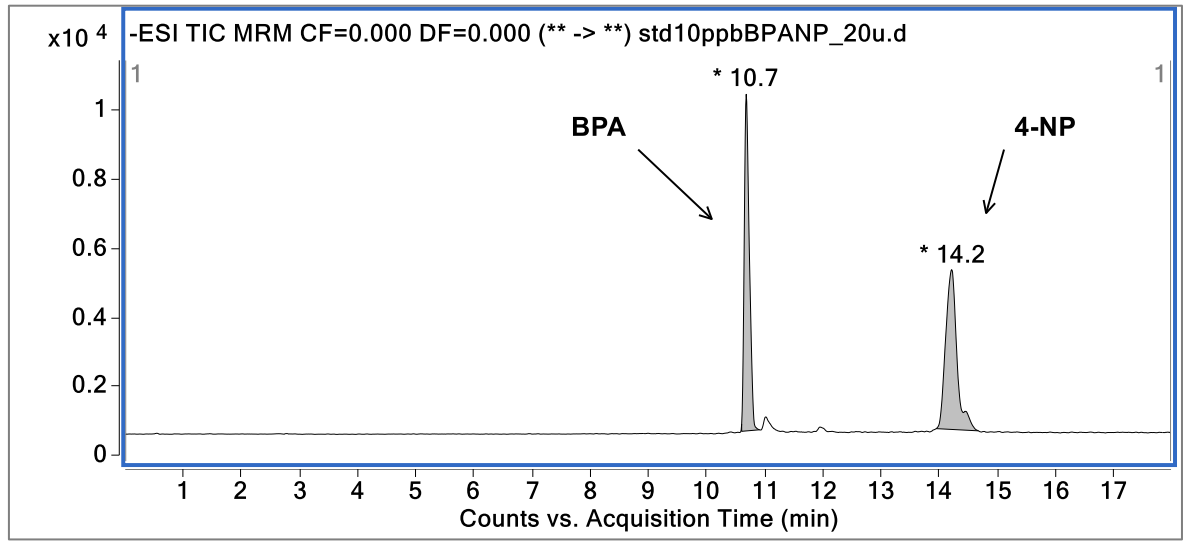


Şekil 1. BPA bileşiği için elde edilen kalibrasyon eğrisi

### EK-3. (devam) Bisfenol A ve Nonilfenolün Kalibrasyonuna İlişkin Bilgiler

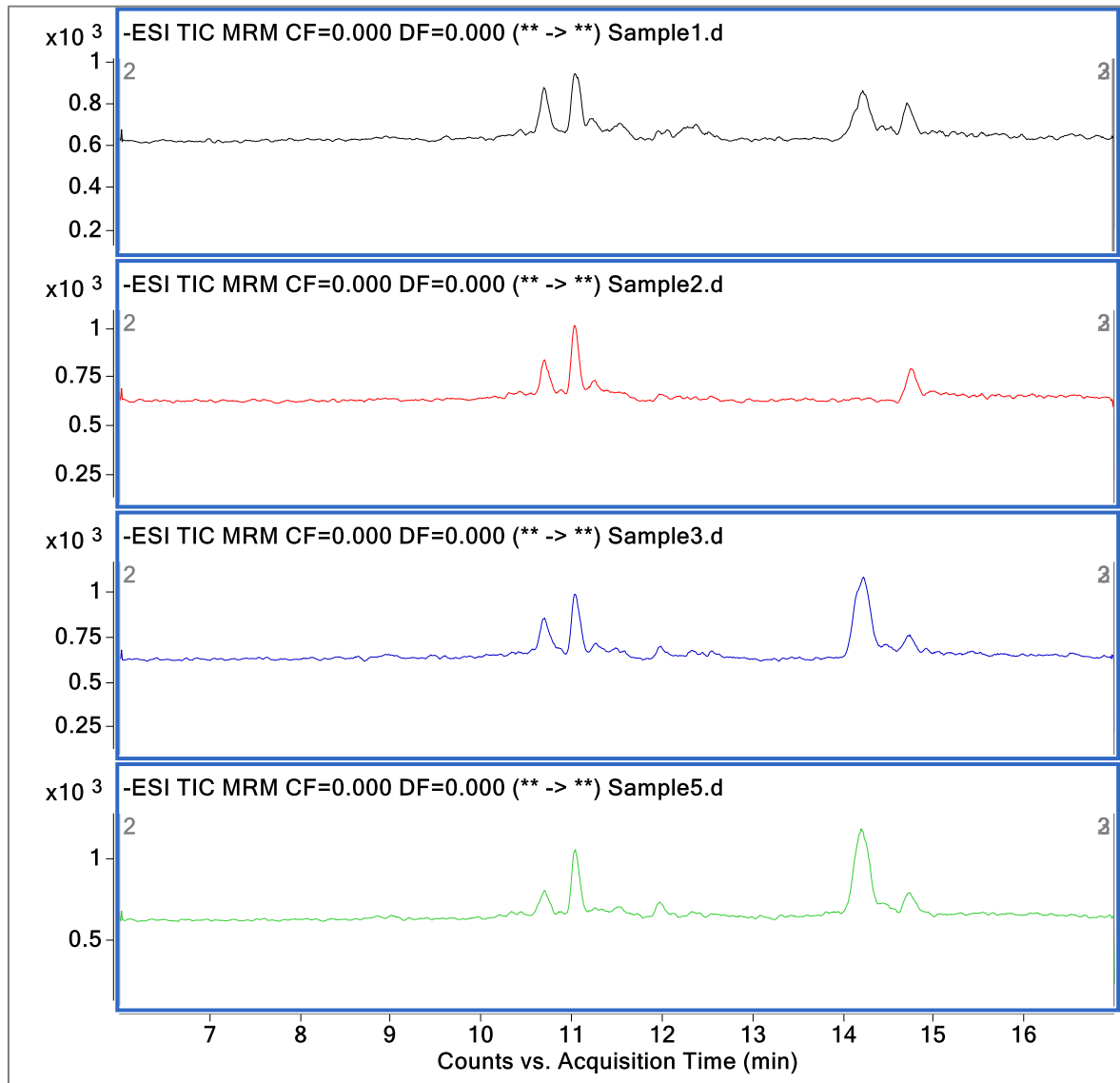


Şekil 2. 4-NP bileşiği için elde edilen kalibrasyon eğrisi

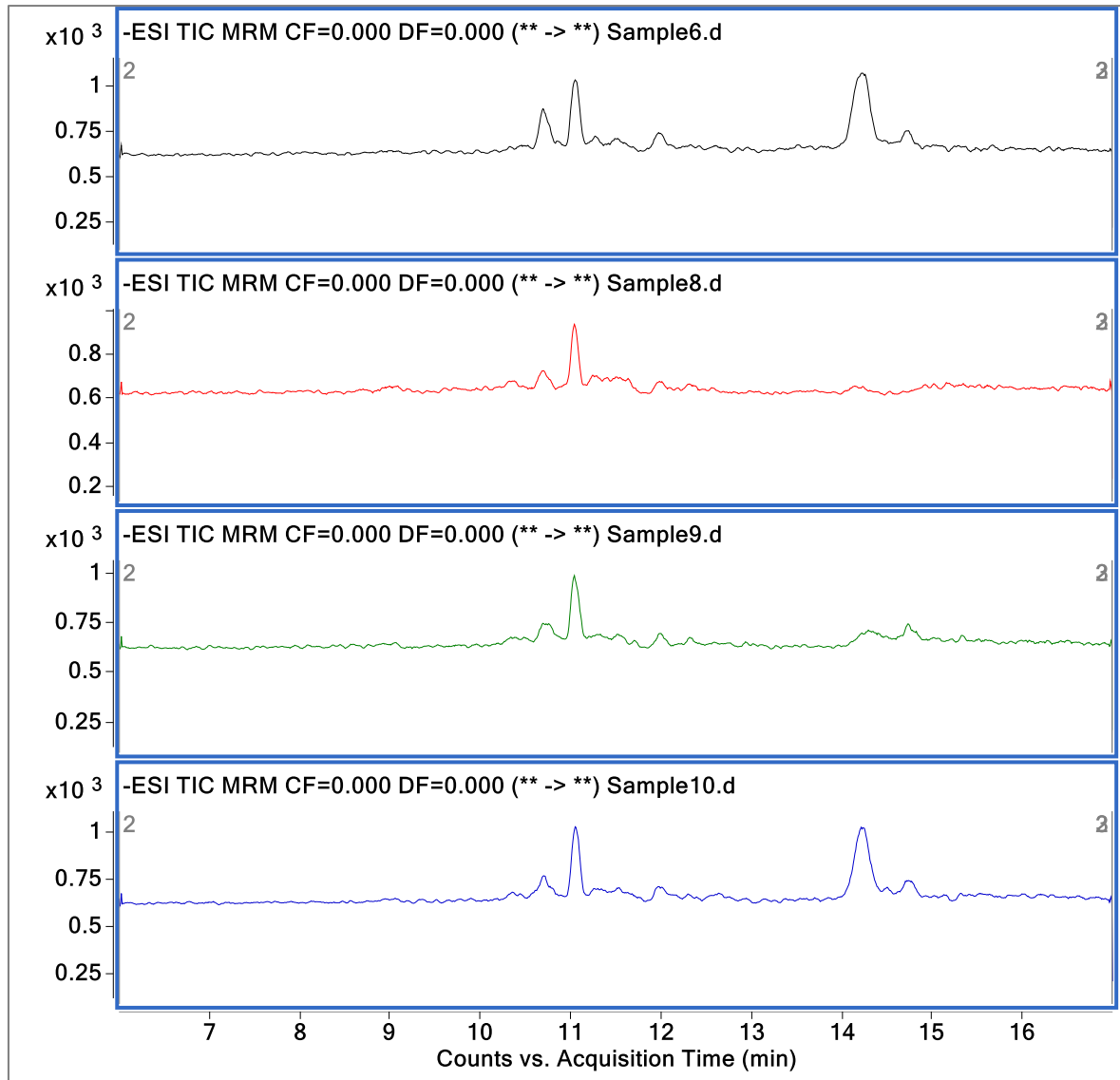


Şekil 3. Standart maddelere ait BPA ve 4-NP kromatogramı

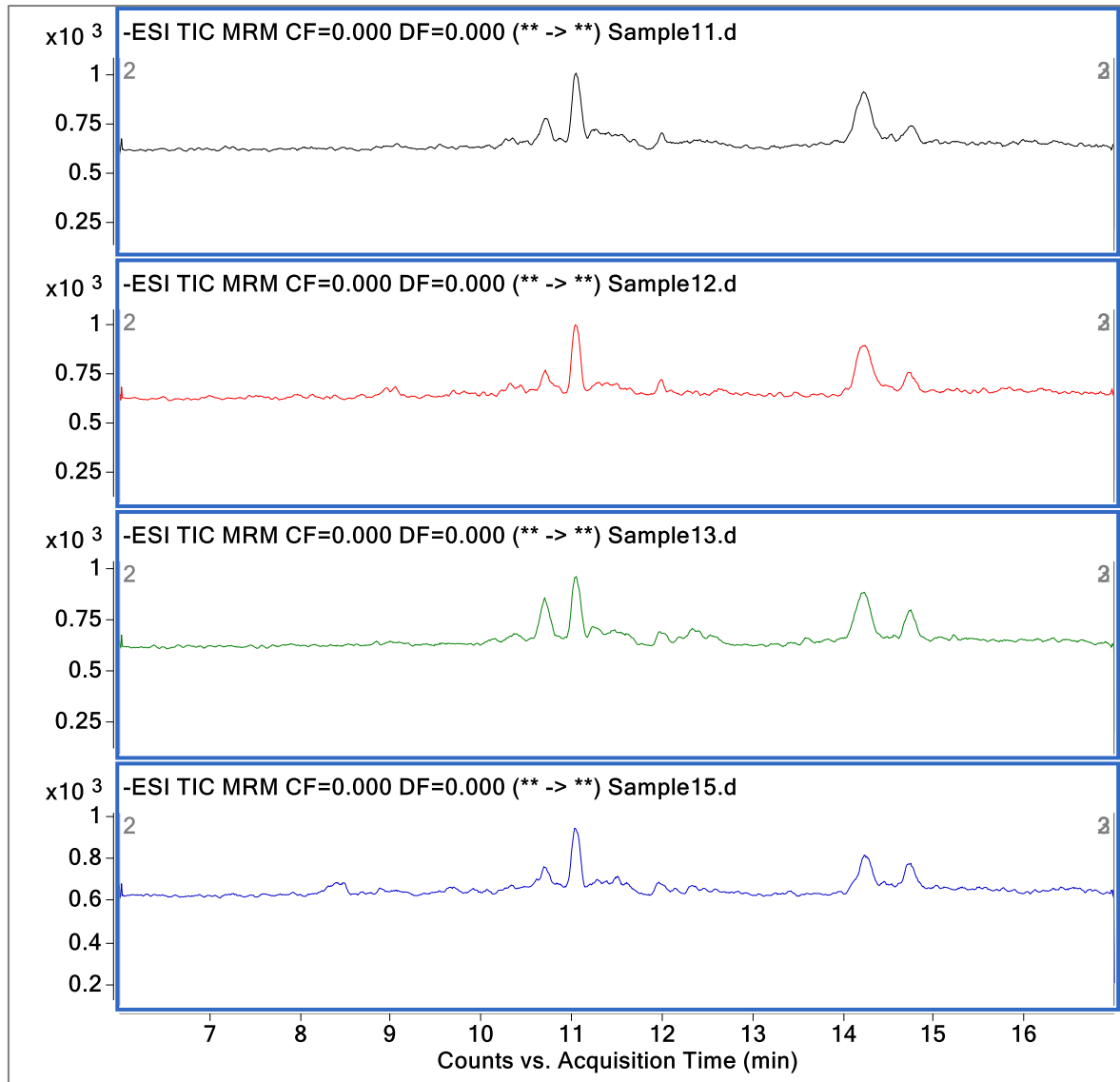
## EK-4. Bisfenol A ve Nonilfenol Kromotogram Sonuçları



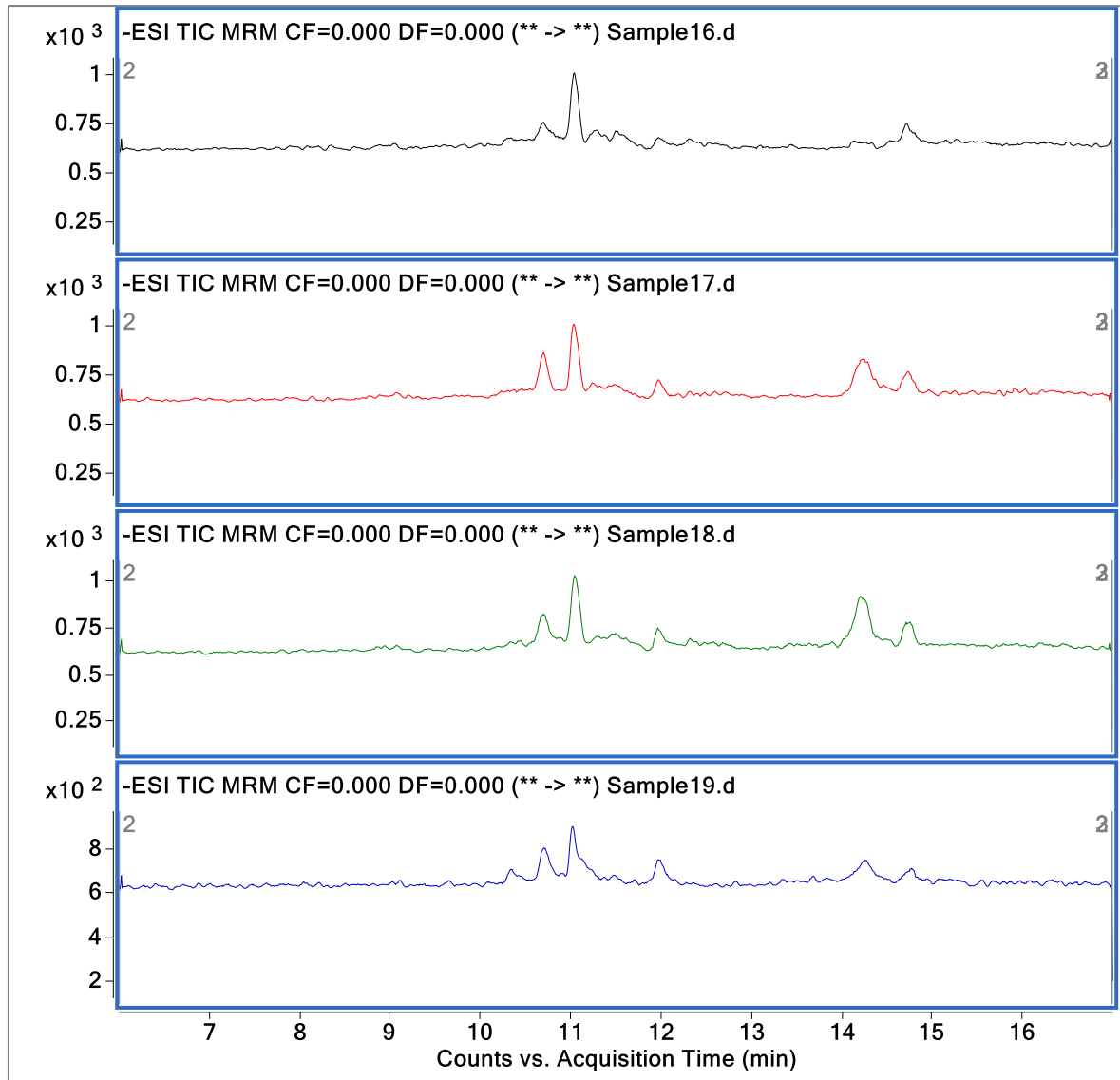
## EK-4. (devam) Bisfenol A ve Nonilfenol Kromotogram Sonuçları



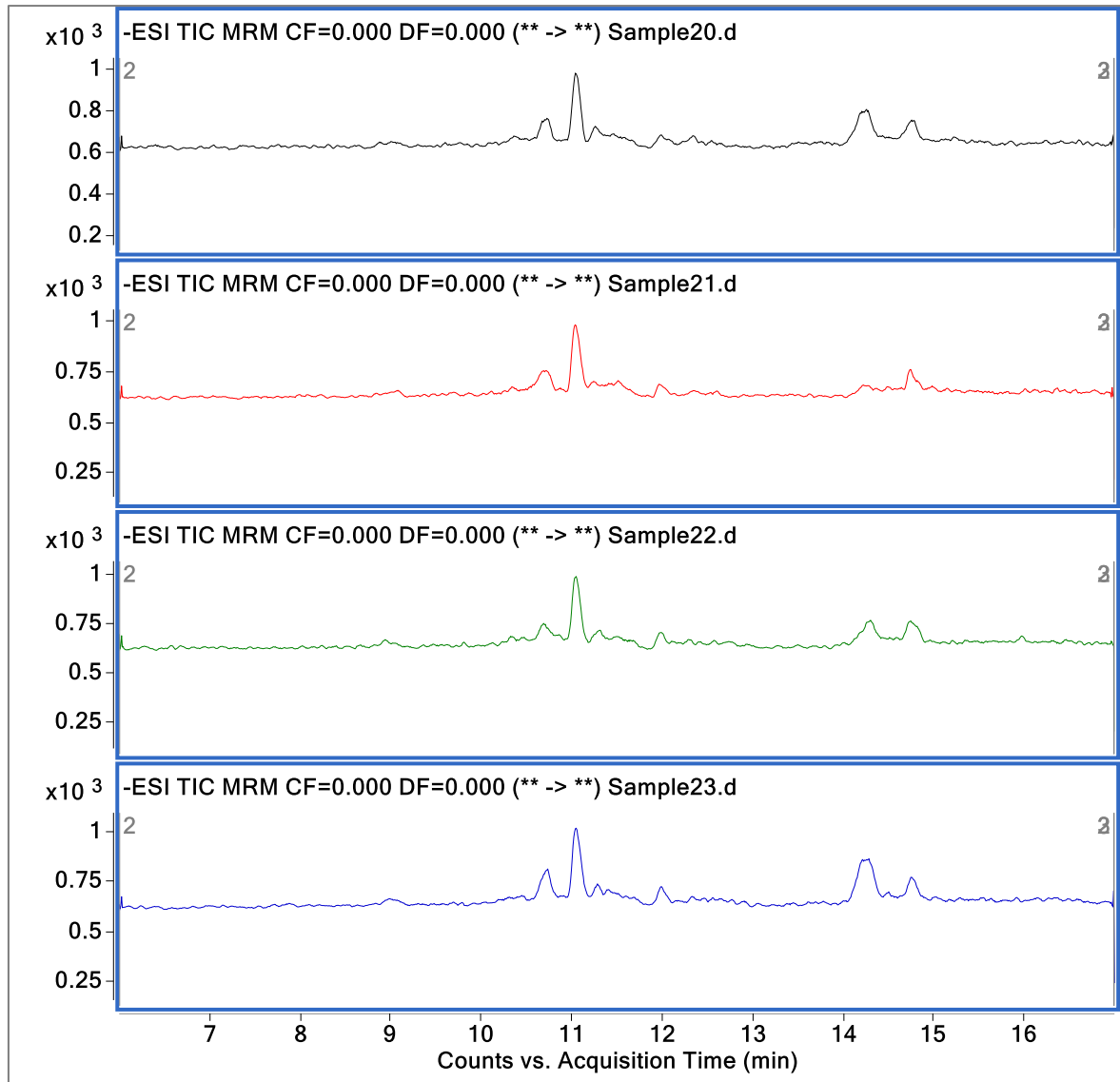
## EK-4. (devam) Bisfenol A ve Nonilfenol Kromotogram Sonuçları



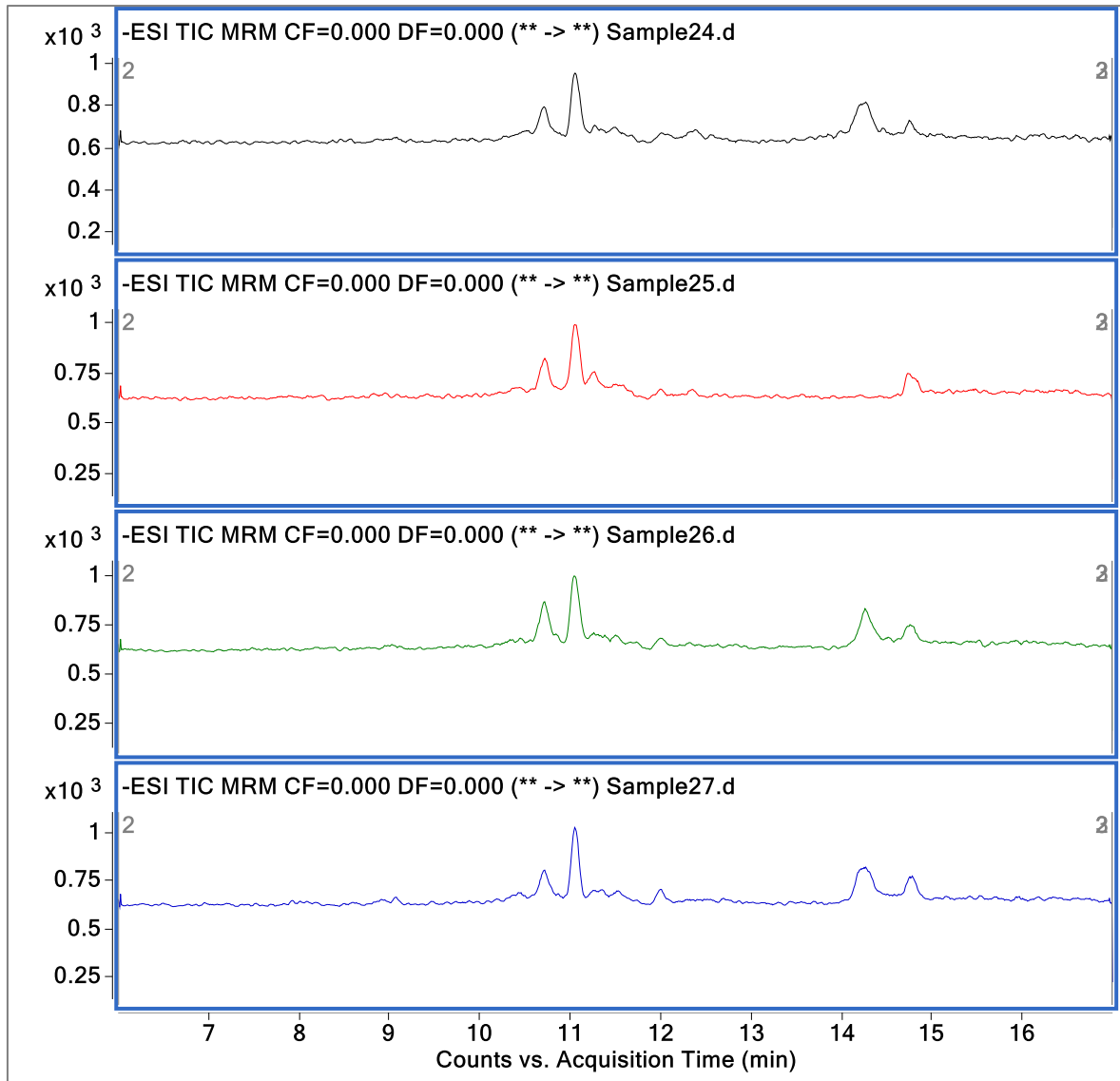
## EK-4. (devam) Bisfenol A ve Nonilfenol Kromotogram Sonuçları



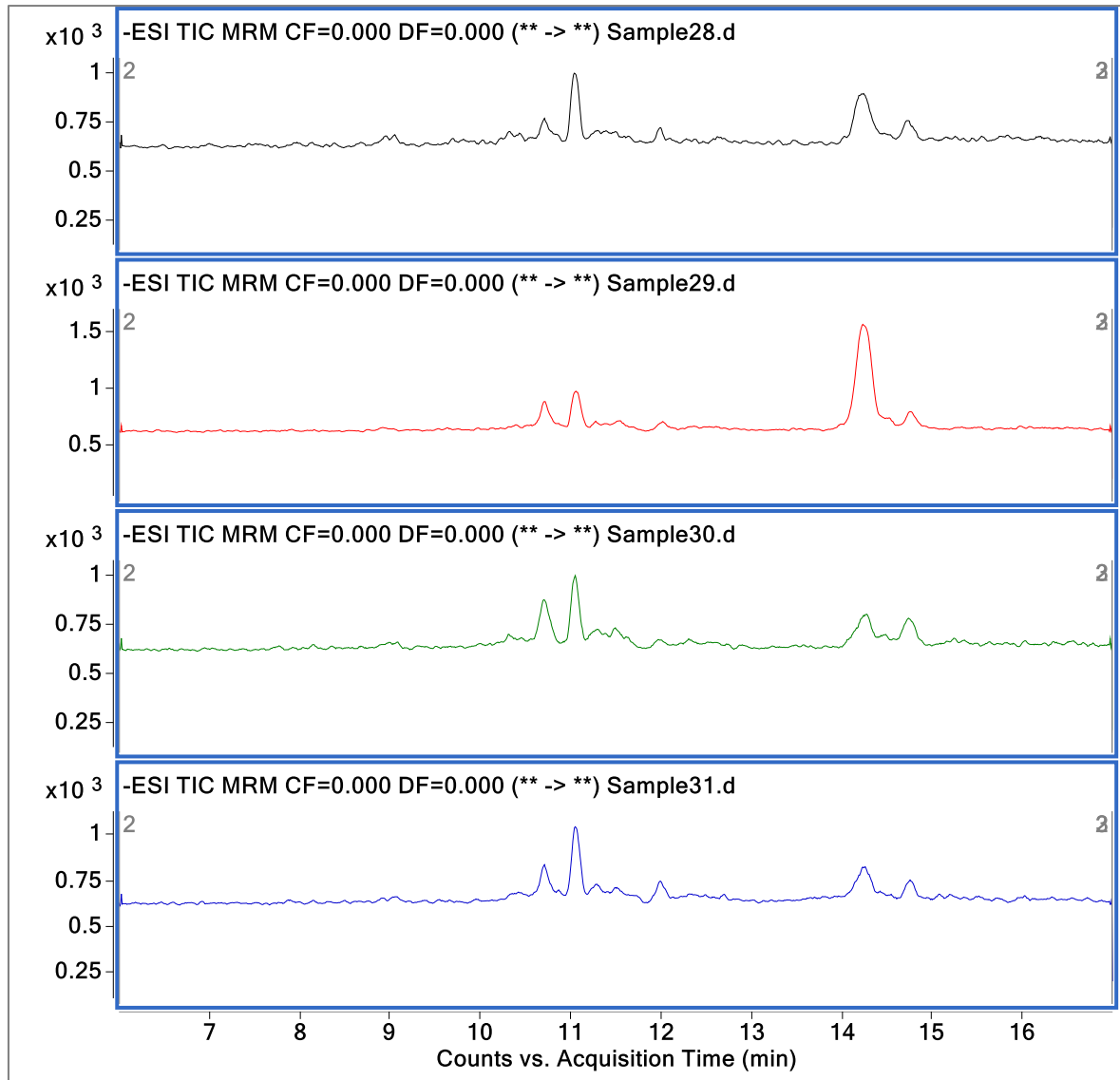
## EK-4. (devam) Bisfenol A ve Nonilfenol Kromotogram Sonuçları



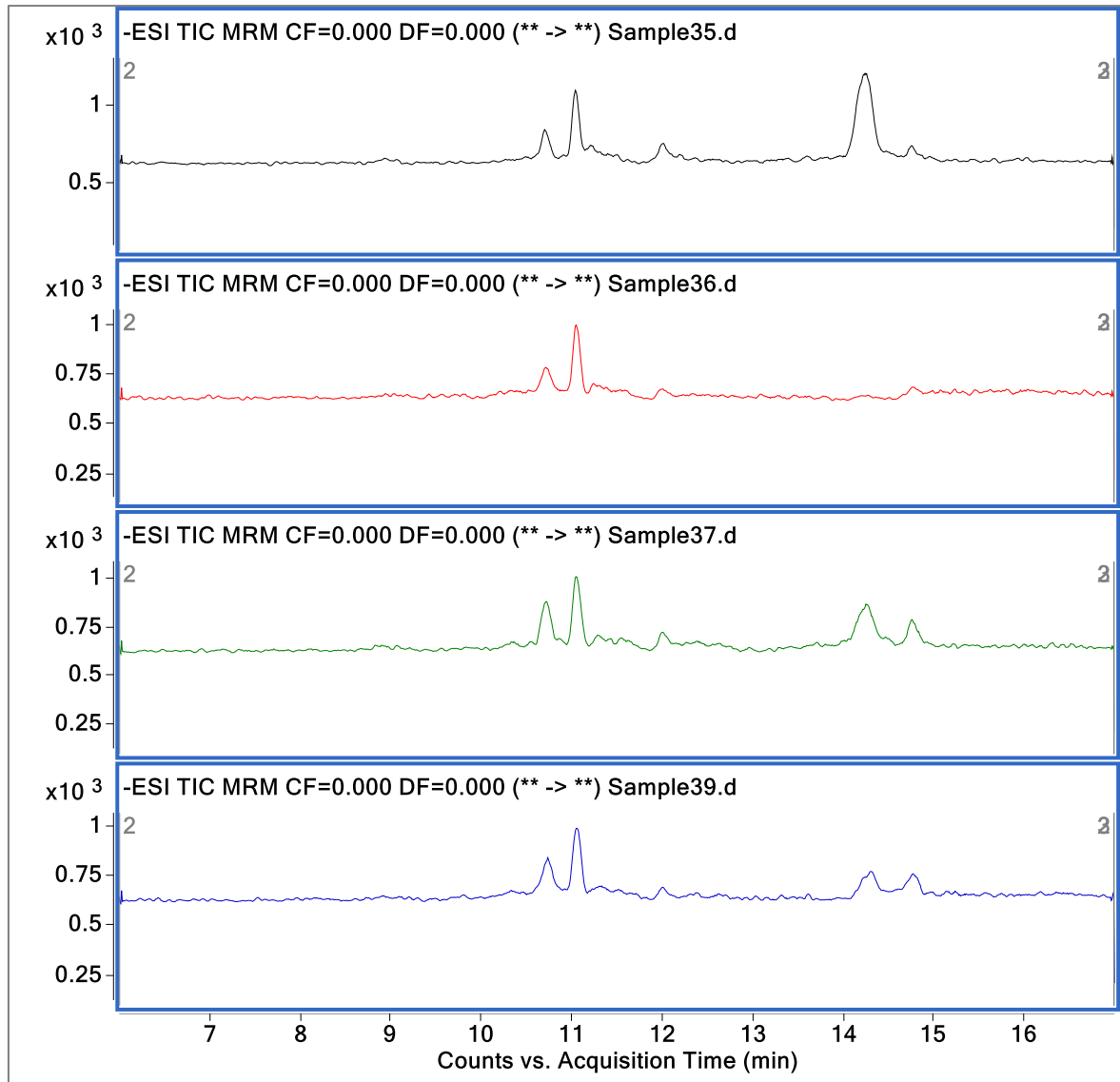
## EK-4. (devam) Bisfenol A ve Nonilfenol Kromotogram Sonuçları



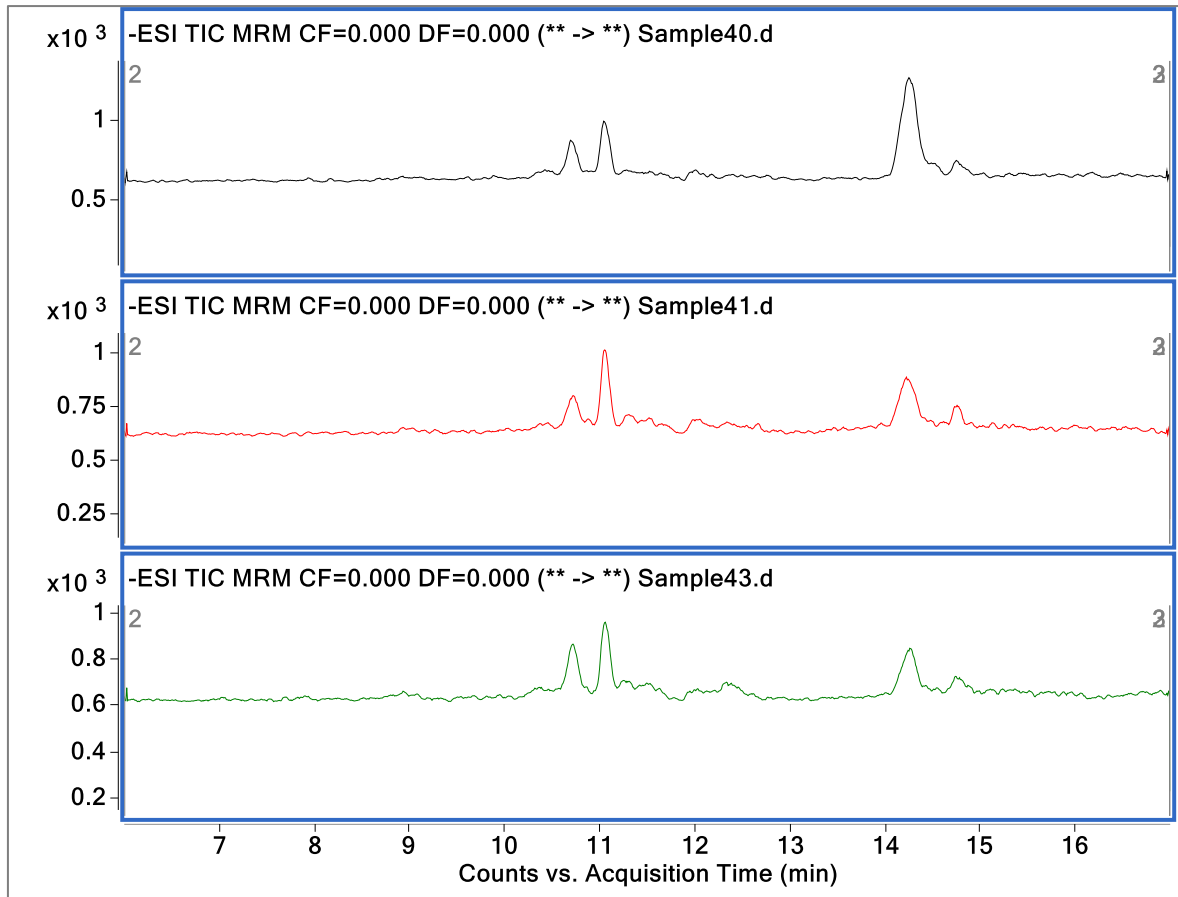
## EK-4. (devam) Bisfenol A ve Nonilfenol Kromotogram Sonuçları



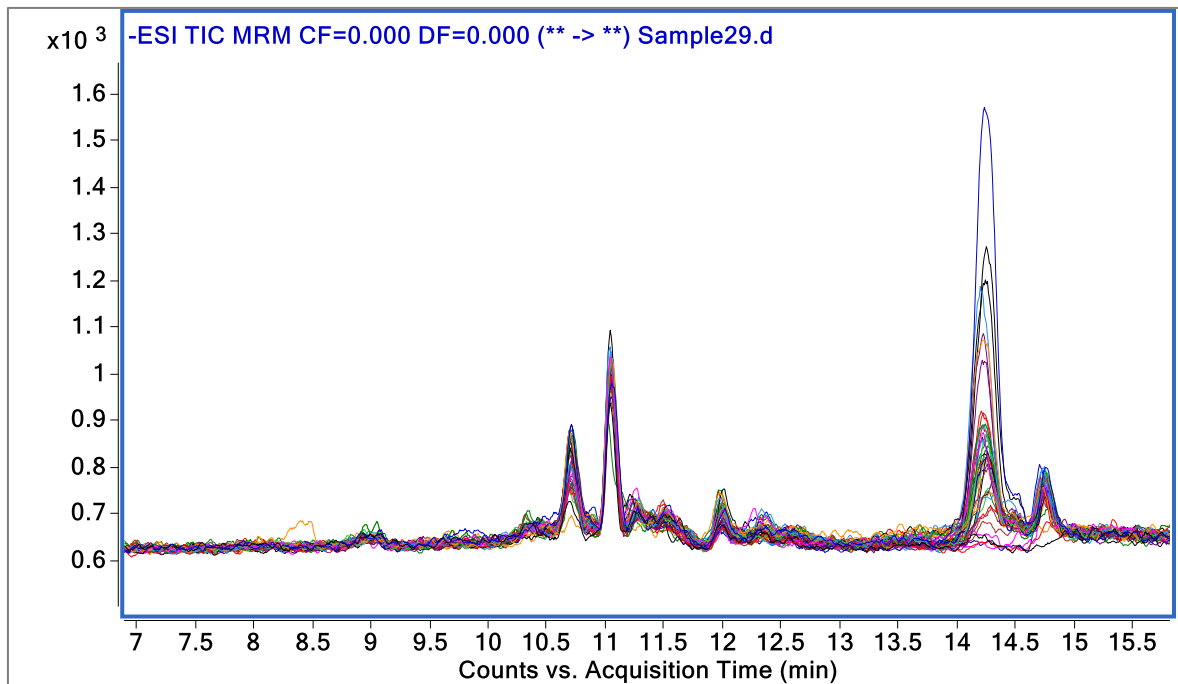
## EK-4. (devam) Bisfenol A ve Nonilfenol Kromotogram Sonuçları



## EK-4. (devam) Bisfenol A ve Nonilfenol Kromatogram Sonuçları



Tüm numune kromatogramları çakıştırılmış mod



## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : AYER, Çağla  
Uyruğu : T.C.

### Eğitim

| Derece        | Eğitim Birimi                                           | Mezuniyet Tarihi |
|---------------|---------------------------------------------------------|------------------|
| Doktora       | Gazi Üniversitesi / Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı | Devam Ediyor     |
| Yüksek Lisans | Pamukkale Üniversitesi / Halk Sağlığı Anabilim Dalı     | 2018             |
| Lisans        | Ankara Üniversitesi / Beslenme ve Diyetetik Bölümü      | 2016             |
| Lise          | Cem Bakioğlu Anadolu Lisesi                             | 2012             |

### İş Deneyimi

| Yıl               | Yer                             | Görev               |
|-------------------|---------------------------------|---------------------|
| 2019-devam ediyor | İzmir Katip Çelebi Üniversitesi | Araştırma Görevlisi |

### Yabancı Dil

İngilizce

### Yayınlar

1. Ayer Çağla, Sağdıçoğlu Celep Advıye Gülçin (2022). Assessment of dietary habits and use of nutritional supplements in COVID-19: A cross-sectional study. Pharmanutrition, 22(100309), 1- 8., Doi: 10.1016/j.phanu.2022.100309 (Yayın No: 7952759)
2. Ayer Çağla, Ergin Ahmet (2021). Status of nutritional literacy in adolescents in the semi-rural area in Turkey and related factors. Public Health Nutrition, 24(12), 3870-3878., Doi: 10.1017/S1368980021002366 (Yayın No: 7253680)
3. Kaner Tohtak Gülsah, Ayer Çağla (2022). The Effect of A Weight-Loss Diet in Women Doing Reformer Pilates: A 12-Week Evaluation. Cagdas Tip Dergisi: Journal of Contemporary Medicine, 12(1), 19-26., Doi: 10.16899/jcm.1004825 (Yayın No: 7989822)

4. Ongan Dilek, Ayer Çağla, Çankaya Emel, Çiftçi Zeynep, Songür Bozdağ Ayşe Nur (2021). Diyetisyenlerin Bireysel Beslenme Danışmanlığını Etkileyen Etmenler Hakkındaki Düşünceleri ve İş Doyumu. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 5(2), 315-332., Doi: 10.46237/amusbfd.890247 (Yayın No: 7070400)
5. Ayer Çağla, Sağdıçoğlu Celep Advieye Gülçin (2020). Turmeric. Global Journal of Nutrition & Food Science, 3(2), 1-3., Doi: 10.33552/GJNFS.2020.03.000556 (Yayın No: 7068753)
6. Akdag Serap, Kaner Tohtak Gülsah, Ayer Çağla (2022). Menopoz Döneminde Beslenmenin Yönetimi. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 7(1), 191-197. (Yayın No: 7677649)
7. Toplar Kullik Berfin, Kaner Tohtak Gülsah, Ayer Çağla (2022). Sarkopenide Beslenmenin Rolü. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi 2022; 7(2): 441-445, 7(2), 441-445. (Yayın No: 8031644)
8. Ongan Dilek, Songür Bozdağ Ayşe Nur, Ayer Çağla (2020). COVID-19 Salgını Sürecinde Besin Tedariği ve Güvencesi(zlığı). İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 5(2), 215-220. (Yayın No: 6364706)
9. Ayer Çağla, Özkan Doğa, Kaner Gülşah (2020). Bariatrik Cerrahi Sonrası Makro ve Mikro Besin Ögesi Yetersizlikleri. Güncel Gastroenteroloji, 24(2), 99-102.
10. Ayer Çağla, Şeker Arı Eylem, & Sağdıçoğlu Celep Advieye Gülçin. (2023). A Brief Overview: Breast Milk Colostrum Bioactives. Journal of Gazi University Health Sciences Institute, 5(1), 49-58.

#### **Bilimsel Toplantı ve Kongrelerde Yayınlanan Bildiriler**

1. Süner İrem, Ongan Dilek, Songür Bozdağ Ayşe Nur, Ayer Çağla, Alaca Gizem (2021). İnternet Ortamında Diyet Tarif Olarak Verilen Yemek Tarifelerinin Sera Gazı Emisyonu ve Su Ayak İzi Değerlerinin Belirlenmesi. II. Uluslararası Sürdürülebilir Yaşam Kongresi, 99-109. (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:7071903)
2. Ayer Çağla, Kaner Gülsah, Mazmahor Kerem (2020). Aletli Pilates Yapan Kadınlara Uygulanan Zayıflama Diyetinin Etkisi: 12 Haftalık Değerlendirme. 3. Uluslararası Tarım, Çevre ve Sağlık Kongresi, 178-178. (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:6643108).
3. Ayer Çağla, Sağdıçoğlu Celep Advieye Gülçin (2020). Zencefil ve Sağlık. 3rd International Congress on Agriculture, Environment and Health, 166-166. (Özet Bildiri/Poster) (Yayın No:6643198)
4. Er Cemile Buse, Eren Ebru, Bellikci Koyu Ezgi, Ayer Çağla (2019). Yeşil Çayın Ağırlık Kontrolü Üzerine Etkisi. 2. Uluslararası Tarım, Çevre ve Sağlık Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:5465128)
5. Güdük Banu, Aksoy Esmanur, Ayer Çağla, Bellikci Koyu Ezgi (2019). Tam Tahıllar ve Sağlık Üzerine Etkileri. 2. Uluslararası Tarım, Çevre ve Sağlık Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:5465131)

6. Ayer Çağla, Sağdıçoğlu Celep Advıye Gülçin (2019). Fetal Programlama ve Obezite İlişkisi. 1. Uluslararası Beslenme Obezite ve Toplum Sağlığı Kongresi, 75-82. (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:5465086)
7. Ayer Çağla, Ergin Ahmet (2018). Status of nutrition literacy and affecting factors in adolescents among Çivril, Denizli. 1.st International Food and Medicine Congress (IFMC 2018), 141-142. (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:6487657)
8. Ayer Çağla, Ergin Ahmet (2018). Çivril Yöresindeki Adolesanlarda Beslenme Okuryazarlığının Mevcut Durumu ve Etkileyen Faktörler. 1.st International Health Science and Life Congress (IHLS 2018), 63-64. (Özet Bildiri/Poster)(Yayın No:6487691)
9. Ayer Çağla, Sağdıçoğlu Celep Advıye Gülçin (2021). Assessment of nutritional status and use of nutritional supplements in COVID-19. COVID-19 Pandemisinde Arastırma-Yayın ve Eğitim Süreçlerine Bakış Kongresi, 5(1), 88-88., Doi: 10.30621/jbachs.905228 (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:7447137)
10. Kaner Tohtak Gülşah, Ayer Çağla, Yalçın Tuba, Bakır Buse, Altar Aysu (2021). Tip 2 Diyabetli Bireylerde Fruktöz Tüketiminin Antropometrik Ölçümler ile İlişkisinin Değerlendirilmesi. 57. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:8022950)

### **Kitap Bölümleri**

1. Türkoğlu Semra, Beyaz Coşkun Ayfer, Yeşilyurt Aslıhan, Ayer Çağla, Rastmanesh Reza. (2022). Polyphenols and Health Benefits in Obesity; Functional Foods in Obesity Management, Textbook Series, Editör: Danik M Martirosyan, Basım sayısı:1, Sayfa Sayısı 5, ISBN:979-8430982850, İngilizce (Bilimsel Kitap), (Yayın No: 8199570)
2. Ayer Çağla, Akbulut Gamze. (2022). Beslenmenin Evrimi: Tarihçe; Geçmişten Günümüze Popüler Diyetlere Bilimsel Bakış. Editör: Prof. Dr. Gamze AKBULUT. Ankara Nobel Tıp Kitabevleri. Basım sayısı:1, Sayfa Sayısı 411, ISBN:978-625-7564-34-2, Türkçe (Bilimsel Kitap), (Yayın No: 7556772)
3. Ayer Çağla, Tilekli Mehmet Mustafa, Akbulut Gamze. (2022). Popüler Diyetler-I: Yüksek Yağ İçeren Diyetler; Geçmişten Günümüze Popüler Diyetlere Bilimsel Bakış. Editör: Prof. Dr. Gamze AKBULUT. Ankara Nobel Tıp Kitabevleri. Basım sayısı:1, Sayfa Sayısı 411, ISBN:978-625-7564-34-2, Türkçe (Bilimsel Kitap), ISBN:978-625-7564-34-2, Türkçe (Bilimsel Kitap), (Yayın No: 7556783)
4. Ayer Çağla, Yumuk Nüket, Akbulut Gamze. (2022). Popüler Diyetler-II: Orta Düzeyde Yağ İçeren Diyetler; Geçmişten Günümüze Popüler Diyetlere Bilimsel Bakış. Editör: Prof. Dr. Gamze AKBULUT. Ankara Nobel Tıp Kitabevleri. Basım sayısı:1, Sayfa Sayısı 411, ISBN:978-625-7564-34-2, Türkçe (Bilimsel Kitap), ISBN:978-625-7564-34-2, Türkçe (Bilimsel Kitap), (Yayın No: 7556790)
5. Ayer Çağla, Akbulut Gamze. (2022). Popüler Diyetler-IV: Yüksek Düzeyde Protein İçeren Diyetler; Geçmişten Günümüze Popüler Diyetlere Bilimsel Bakış. Editör: Prof. Dr. Gamze AKBULUT. Ankara Nobel Tıp Kitabevleri. Basım sayısı:1, Sayfa Sayısı 411, ISBN:978-625-7564-34-2, Türkçe (Bilimsel Kitap), ISBN:978-625-7564-34-2, Türkçe (Bilimsel Kitap), (Yayın No: 7556798)

6. Ayer Çağla, Tilekli Mehmet Mustafa, Günel Zerin, Akbulut Gamze. (2022). Popüler Diyetler-VI: Diğer Diyetler; Geçmişten Günümüze Popüler Diyetlere Bilimsel Bakış. Editör: Prof. Dr. Gamze AKBULUT. Ankara Nobel Tıp Kitabevleri. Basım sayısı:1, Sayfa Sayısı 411, ISBN:978-625-7564-34-2, Türkçe (Bilimsel Kitap), ISBN:978-625-7564-34-2, Türkçe (Bilimsel Kitap), (Yayın No: 7556801)
7. Harbelioğlu Ela, Kaner Tohtak Gülşah, Ayer Çağla, Duvar Selcan. (2022). Fonksiyonel Besinlerin Önemi ve Sağlık Üzerindeki Etkiler (Sağlık Bilimlerinde Güncel Tartışmalar 2). Duvar Yayınevi, Editör: Bülent Işık, Fulya Köse, Serkan Küçüktürk, Basım sayısı:1, Sayfa Sayısı 372, ISBN:978-625-8261-07-3, Türkçe (Bilimsel Kitap), (Yayın No: 7989944)
8. Duvar Selcan, Ayer Çağla, Kaner Tohtak Gülşah, Harbelioğlu Ela. Çölyak Hastalığında Beslenme Yaklaşımı (Sağlık Bilimlerinde Güncel Tartışmalar 3). Duvar Yayınevi, Editör: Bülent Işık, Fulya Köse, Serkan Küçüktürk, Basım sayısı:1, Sayfa Sayısı 372, ISBN:978-625-8261-07-3, Türkçe (Bilimsel Kitap), (Yayın No: 7989972)

## **Hobiler**

Resim, Masa Tenisi



*GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..*