



Fitoöstrojenler: Bitkisel Kaynaklı Östrojenik Bileşikler

Nevzat Konar^{1*}, Ender Sinan Poyrazoğlu¹, Köksal Demir², Iraz Haspolat³,
Nevzat Artık¹

¹Ankara Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Ankara

²Ankara Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Bahçe Bitkileri Bölümü, Ankara

³Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü, Tandoğan, Ankara

Özet

Östrojen, yumurtalık ve testislerde üretilen ancak üreme sisteminin yanı sıra pek çok biyolojik etkiye sahip olan bir hormondur. Fitoöstrojenler ise çeşitli yenilebilir bitkinin yapısında, farklı düzey ve kompozisyonlarda yer alan, östrojenlere benzer yapı ve aktivitelere sahip bileşiklerdir. 20. Yüzyılın ilk çeyreği sonrasında yonca ile beslenen hayvanların bazılarında görülen infertilite ile ilişkilendirilerek dikkat çeken bu bileşiklerin son 30 yıl içerisinde insan kaynaklı biyolojik örneklerde tanımlanmasına ve sağlık üzerinde çeşitli etkilerinin incelenmesine başlanmıştır. Bitkilerde özellikle antioksidan rolü üstlenmiş olan bu maddeler, hayvanlarda ve insanlarda ise östrojen agonist ve antagonistleri olarak aktivite sahibidirlir. Kimyasal yapıları esas alındıklarında özellikle isoflavon ve lignan grupları altında toplanabilmekte olup, komestan ve stilben grubu üyelerinin bazıları da fitoöstrojenik madde olarak tanımlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Fitoöstrojen, Fenolik bileşikler, Östrojen, Isoflavon, Lignan

Phytoestrogens: Plant-derived Estrogenic Compounds

Abstract

Estrogen is a hormone, which is produced in ovary and testis; however, it has many biological effects besides the reproductive system. Phytoestrogens are the compounds, which have estrogen-like structure and activities, taking place in structure of various edible plants at different levels and in different compositions. These compounds attracted notice after the first quarter of 20th century upon they had been associated with infertility seen in some of animals fed with alfalfa, and these compounds have been identified in human-derived biological samples and its effects on health have been taken under study in the recent 30 years. These materials have especially antioxidant role in plants while they have activities in animals and humans as estrogen agonist and antagonists. Based on their chemical structure, they may be gathered under especially isoflavon and lignan groups while some of members of coumestan and stilbene groups are also identified as phytoestrogenic compound.

Keywords: Phytoestrogen, Phenolic compounds, Estrogen, Isoflavone, Lignan

1. Giriş

Fitoöstrojenler, östrojenik aktiviteye sahip bitkisel kökenli bileşiklerdir. Pek çok yenilebilir ve genel olarak diyetinde yer alan bitki, fitoöstrojenik

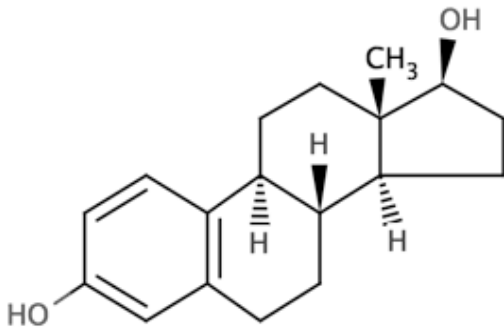
bileşiklerce zengindirler (Liu vd. 2010). Bu fitokimyasal bileşik grubunun genel tanımlaması, merkezi sinir sistemi üzerinde östrojenik etkiler uygulayan, östrusu teşvik eden, dişi hayvanlarda jenital sistemin gelişimini stimüle eden maddeler grubu şeklindedir (Kurze ve Xu Xia 1997).

*Sorumlu yazarın e-mail adresi: nevzatkonar@hotmail.com

Fitoöstrojenik bileşikler, memelilerde östrojenik aktiviteyi teşvik eden ve yapısal olarak memeli östrojeni 17- β -estradiol'e (Şekil 1) benzeyen, steroidal olmayan bitkisel kaynaklı kimyasallar olarak da tanımlanabilirler (Ososki ve Kenelly 2003). Fitoöstrojenler, yapısal ve/veya fonksiyonel olarak ovaryen ve plasental östrojenlere ve bunların aktif metabolitlerine benzerlik gösteren bitkisel bileşiklerdir (Whitten ve Patisaul 2001).

2. Östrojen Hormonu

Östrojenler, yumurtalık ve testislerde üretilmekte olup, vücutta üreme sisteminin yanı sıra pek çok biyolojik etkiye sahiptirler. Östrojen reseptörleri (ER) çekirdekte yerleşik olup, bir östrojene bağlandıklarında dimerler oluştururlar. Dimerler daha sonra östrojen duyarlı genlerin transkripsiyonunu düzenleyen östrojen yanıt elementi ile etkileşime geçerler. Düşük oranda östrojen reseptörü (%2-3) hücre membranında yerleşik olup, östrojenin genetik ile ilgili olmayan etkilerine katkıda bulunurlar. ER α ve ER β olmak üzere iki tip östrojen reseptörü bilinmektedir. İki östrojen reseptörü de aynı hücre içerisinde bulunabildiği gibi, doku yapılarında farklılıklar gösterebilmektedirler. Hem ER α , hem de ER β normal ovaryen foliküller gelişiminde, vasküler endotelya hücrelerinde, mitokardiyal hücrelerde ve meme dokusunda fonksiyon sahibidirler. ER α hem erkek hem de kadınlarda kemik maturasyonunda gerekirken, sadece ER β kadınlarda kemiklerin korunmasında rol oynar. ER α folikül uyarılmasının sürdürülmesinde ve kanda luteojenik hormon konsantrasyonunun oldukça önemli olup, ER β 'nin, ön lobun öğrenme ve hafıza fonksiyonları ile ilgisi bulunmaktadır. Östrojenin vücuttaki dominant formu 17- β -estradiol'dür (Cornwell vd. 2004).



Şekil 1. 17- β -estradiol Kimyasal Yapısı

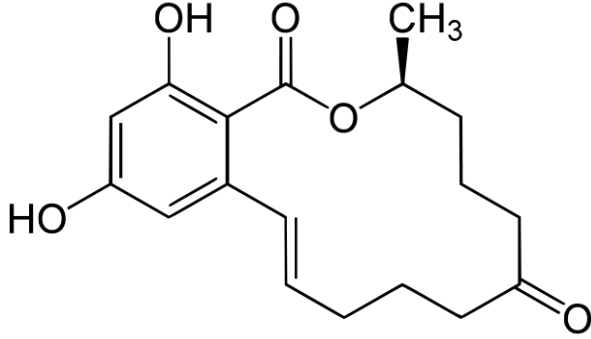
2.1 Tarihsel Süreç

Bazı bitkilerin geleneksel tıpta kullanımı, günümüze kadar olan süreçte bu bitkilerin sahip oldukları östrojenik özelliklerle ilişkilendirilmiş, Tai asmasının (*Pueraria mirifica*) gençleştirici ve afrodisyak, şerbetçi otunun ise Orta Çağ'da Alman Ruhban Sınıfı'nca libido düşürücü etkiye sahip olduğuna inanılmıştır. Bazı bitkilerin ve ekstraktlarının östrojenik aktivite gösterdiklerine dair ilk çalışma 1927 yılında yayınlanmıştır (Loewe vd. 1927). 1940'lı yılların ortalarında, bir yonca türünde bulunan bazı bitkisel kaynaklı bileşiklerin ve türevlerinin sindiriminden kaynaklanan infertilite sendromu Batı Avustralya'daki koyunlarda tespit edilmiştir (Bennetts vd. 1946). Bu östrojenik yoncanın, formononetin, genistein ve biochanin A içeriğince zengin olduğu belirlenmiştir (Rossiter ve Beck 1966, Marley ve Francis 1968). Ayrıca bu östrojenik yonca ile otlanan koyunların plasmasının yüksek seviyelerde daidzein, formononetin, genistein ve biochanin A'nın suda çözünür konjugatlarını içerdiği tespit edilmiştir (Shutt vd. 1967). Koyunların infertilite problemi, bu steroidal olmayan zayıf östrojenler ile ilişkilendirilmiştir (Shutt 1976). Fitoöstrojenler, primat idrarlarında 1979'da tanımlanmış (Setchell ve Adlercreutz 1979), 1982 yılında da insan idrarında bu tanımlama gerçekleştirilmiştir (Murkies vd. 1998, Setchell vd. 1984, Axelson vd. 1982).

2.2 Fonksiyonları

Bitkilerde fitoöstrojenler öncelikli olarak antioksidan işlev göstermektedirler. Hayvanlarda ve insanlarda ise bu maddelerin östrojen agonist ve antagonistleri olarak fonksiyonları bulunduğu düşünülmektedir (Albertazzi ve Purdie 2002). Fitoöstrojenlerin farklı/çeşitli biyolojik aktiviteleri, kısmen bu maddelerin hem östrojen agonistleri hem de antagonistleri gibi davranma yeteneklerine bağlıdır (Safe vd. 2001). Östrojen agonistleri olarak fitoöstrojenler endojen östrojenleri taklit ederler ve östrojenik etkilere neden olurlar. Östrojen antagonistleri olarak, östrojen reseptörlerini bloke veya tahrif edebilirler ve östrojenik aktiviteyi önleyerek antiöstrojenik aktiviteye neden olabilirler. Fitoöstrojenlerin fonksiyonel özellikleri ve biyoyararlılıkları, kullanım formları, dozaj, bireysel metabolizma, hedef doku, ER tip ve sayısı ile diğer farmakolojik maddelerin alımına bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Wiseman 2000, Glazier ve Bowman 2001). Zearalenone (Şekil 2) gibi bazı

maddeler östrojen antagonist'i olarak davranmalarına rağmen soyalı gıdalarda bulunan flavonoidleri de içeren çoğu fitoöstrojen bileşik sadece agonist aktivite gösterirler (Tempfer vd. 2009).



Şekil 2. Zearalenon kimyasal yapısı

2.3 Sınıflandırma

Fitoöstrojenler sadece biyolojik aktivite/fonksiyonel özellikleri açısından değil, yapısal olarak da farklılıklar göstermektedirler. Çünkü farklı kimyasal gruplara üye olan maddeler fitoöstrojen olarak nitelendirilmektedirler. Genel olarak fitoöstrojenler difenolik gruplara sahip olup, yapısal olarak memeli östrojenlerine benzerlikleri bulunmaktadır. Bir aromatik halka ve bir hidroksil grubunun bağlanma etkinliği için önemli oldukları bilinmektedir ve ER'nün geri kalanı hidrofobik grupları kabul edecektir. Hidrofobik ve hidrojen bağ arası boşluk interaksiyonları gibi iki karbon atomunun arasındaki mesafe ile ayrılan iki halkalı yapılar da ER'lerine bağlanma affinitesi için önemlidir (Hu ve Aizawa 2003).

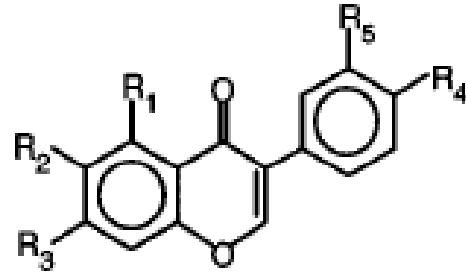
Fitoöstrojenler, flavonoidler ve lignanlardan oluşan iki ana sınıfı ile birlikte büyük bir kimyasal bileşik ailesidirler. Flavonoidlerin sayısı lignanların sayısından daha fazladır. Flavonoidler ayrıca lignanlardan göreceli olarak daha yüksek östrojenik aktiviteye sahiptirler (Whitten ve Patisaul 2001).

Bitkiler, hayvanlar ve insanlar yanı sıra mikroorganizmalar tarafından üretilen östrojenik bileşikler de bulunmaktadır. Mikrobiyal kökenli östrojenik bileşikler, özellikle uygun olmayan koşullarda depolanan tahıllar, yağlı tohumlar ve otlarda hızla çoğalan bir organizma olan *Fusarium* gibi mantarların ikincil metabolitleridirler. Mikoöstrojenler olarak adlandırılan bu grubun

üyelerine örnek olarak Zearalenon, α - ve β -zearalenol verilebilir. Çoğunlukla tohumun kabuk kısmında yoğun olarak bulunurlar (Büyüktuncer ve Başaran 2005).

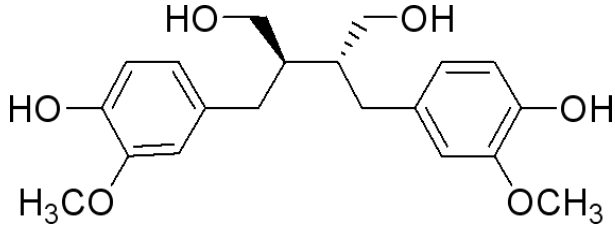
Endüstriyel olarak üretilen kimyasallar ve bunların yıkımları ile açığa çıkan bazı bileşiklerden östrojenik aktivite gösterenler ise ksenoöstrojenler olarak adlandırılırlar. DDT'yi de içeren bazı peptisitler ve insektisitler bu grubun üyesi olan bileşiklerdir (Murkies vd. 1998).

Isoflavonlar, üzerlerinde en çok araştırma yapılan fitoöstrojenik bileşik grubudurlar (Şekil 3) (Coward vd. 1993, Cassidy 2004). Isoflavonların aksine lignanlar daha çok kaynakta bulunabiliyor olmalarına rağmen, bu bileşiklerin izolasyon ve analizindeki güçlükler nedeni ile daha az çalışılmış fitoöstrojen gurubu maddelerdir (Oomah ve Hosseinian 2008). Secoisolariciresinol (Şekil 4) ön maddesini en yüksek düzeyde içeren keten tohumu gibi pek çok gıda maddesi daha yüksek konsantrasyonlarda lignanlar içermektedir (Setchell vd. 1981). Lignanlar çoğu lifce zengin gıdalarda bulunmaları nedeni ile batılı diyetler için isoflavonlara oranla daha elverişli fitoöstrojenik bileşik kaynağı durumundadırlar (Cassidy 2004).



Isoflavon	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Daidzein	H	H	OH	OH	H
Genistein	OH	H	OH	OH	H
Glisitein	H	OCH ₃	OH	OH	H
Daidzin	H	H	O-glukozit	OH	H
Genistin	OH	H	O-glukozit	OH	H
Glisit	H	OCH ₃	O-glukozit	OH	H
Formononetin	H	H	OH	OCH ₃	H
Biochanin A	OH	H	OH	OCH ₃	H

Şekil 3. Bazı isoflavonların kimyasal yapıları



Şekil 4. Secoisolariciresinol kimyasal yapısı

Fitoöstrojenler, kimyasal yapıları esas alınarak sınıflandırılmaları halinde, başlıca isoflavonlar, lignanlar ve komestanlar başlıkları altında toplanabilirler (Kurzer ve Xu Xia 1997). Bir stilben olan resveratrol ve zearalenon gibi resorsiklik asit lakton bileşikleri de fitoöstrojenler kapsamında değerlendirilen kimyasal bileşiklerdir (Cornwell vd. 2004, Knight ve Eden 1995).

Isolavonlar özellikle Leguminosae familyasında bulunan ve bitki aleminde oldukça yaygın olan kimyasal bileşik sınıfıdır (Wiseman 2000, Mazur 1998). Bu grup maddelerin bilinen en iyi kaynakları soya ve soya türevi maddelerdir. Genistein, daidzein ile daha düşük düzeyde olmakla birlikte glyctein soya isoflavonlarının majör bileşikleridirler (Reinli ve Block 1996). Soyaya ek olarak yonca bitkisi özellikle formononetin, genistein ve biochanin A başta olmak üzere isoflavon fitoöstrojenler için önemli bir kaynaktır.

Isoflavonlar, biyolojik etkileri ve hayvan ve insan sağlığı ile ilişkisi nedeni ile en çok bilinen fitoöstrojenlerdir. Isoflavonların östrojenik aktivitelerini ortaya koyan çok sayıda araştırma bulunmaktadır (Cassidy vd. 2000). Epidemiyolojik veriler, Asyalı insanlarda kardiyovasküler hastalıklar, postmenoposal semptomlar ve bazı kanser türlerine rastlanma sıklığının batılı populasyonlara oranla daha düşük olduğuna işaret etmektedir. Bu durumun geleneksel Asya diyetinde yer alan ve genistein ve daidzein gibi isoflavonlarca zengin olan soya ve soya ürünleri ile ilişkilendirilmesi söz konusudur (Adlercreutz 1990, Mazur ve Adlercreutz 2000).

Bitkilerde isoflavonlar şeker fonksiyonel grupları ile konjuge halde ve primer olarak glikozit ve glikozit malonat konjugatlar formunda bulunmaktadır (Setchell 1998). Örnek olarak genisteinin soyadaki 7-o-β-D-glikozit ve 6"-o-malonilglikozit formları verilebilir. Isoflavon glikozitler aktif östrojenik

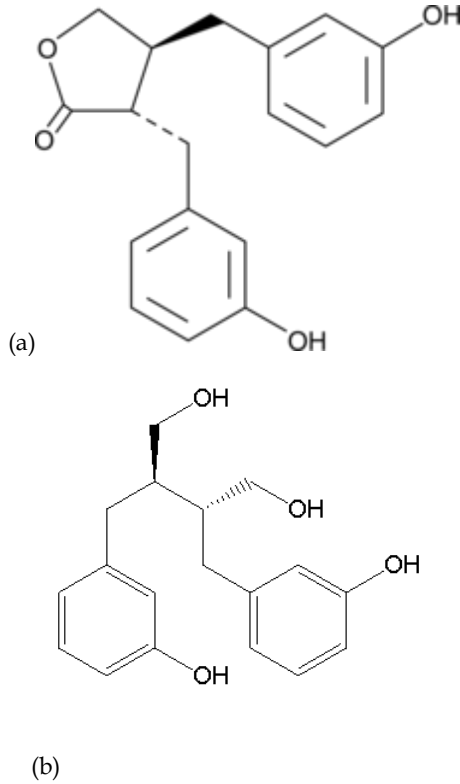
bileşikler değildirler (Miksicek 1995). İşlem veya metabolizma sırasında bu glikozit formlar enzimatik veya kimyasal yol ile aglikonlara dönüşürler. Isoflavon glikozitlerin bu dönüşümü sindirim sonrası mide asitleri veya intestinal mikroflora tarafından gerçekleştirilebilir. Intestinal bakteriler isoflavonları ileri metabolitlere dönüştürebilmektedirler (Hendrich 2002, Heinonen vd. 2003).

Lignanlar, pek çok bitkisel kaynaktan tanımlanmış olan fitoöstrojenik bileşiklerin diğer bir önemli kimyasal grubudurlar. Lignanlar bazı tahıl, sebze ve meyvelerde tespit edilebilir düzeyde yer almaktadırlar (Smeds vd. 2007, Milder vd. 2005, Blitz vd. 2007). Gıda maddeleri bazında lignan düzeyleri düşük olsa da, bitkilerde yaygın olarak bulunabilmeleri nedeni ile yüksek bitkisel gıda esaslı diyetlerde fitoöstrojen alım düzeyleri açısından önem taşımaktadırlar. Tam tahıllı ürünler ve üzümü gıdalarda ve bunlardan elde edilen ürünlerde yaygın olmaları nedeni ile batılı diyetler açısından dikkat çekicidirler. Araştırmalar ortaya koymuştur ki batılı populasyonların düşük düzeyde isoflavonoid alımları dolayısıyla, lignanlar bu populasyonların diyetlerinde daha önemli fitoöstrojen kaynakları haline gelebilmektedir (Peeters vd. 2002, Fletcher 2003, Clavel vd. 2006).

En önemli tanımlanmış olan lignanlar enterodiol ve enterolakton (Şekil 5) olup (Axelson 1982), bu maddeler için enterolignanlar terimi kullanılmaktadır. Bu iki bileşik, insan ve hayvanların serum, idrar, safra ve seminal sıvılarında bulunmaları nedeni ile memeli lignanları olarak da adlandırılırlar (Thompson vd. 1991, Raffaelli vd. 2002). Enterolignanlar fenolik gruplarla bir dibenzil bütan iskeletine sahip olup, endojen östrojenlere yapısal benzerlik göstermektedirler. Antioksidan, antitümöröjanik etkiler ve zayıf östrojenik ve antiöstrojenik etkiler gösterme kabiliyetine sahiptirler (Kitts vd. 1999, Wang 2002, Saarinen vd. 2005). Enterodiol ve enterolakton, bitki lignan önmaddelerin metabolik ürünleridirler. Majör enterolignan önmaddeleri olarak sekoisolarisiresinol, matairesinol, pinoresinol ve larisiresinol belirlenmiştir (Raffaelli vd. 2002). Bunlar arasında sekoisolarisiresinol ve matairesinol en bilinen ve en çok araştırılanlardır. Bitkisel lignanlar, bitkilerde buldukları halleri ile aktif östrojenler değildirler. Yalnızca bağırsak florası tarafından

metabolize edilmeleri ile östrojenik aktivite sağlar. Enterodiol ve enterolakton bitkisel ön maddeleri tarafından intestinal sistemde oluşturulur (Begum vd. 2004, Duncan vd. 2003). Plasma ve idrardaki enterolignan konsantrasyonu, lignanlarca zengin diyetin tüketilmesinin ardından belirgin düzeyde yükselmektedir (Clavel vd. 2006, Kujisten vd. 2005).

Komestanlar, bitkisel fenollerden östrojenik aktivite gösterebilen bir başka bileşik grubudur. Çok sayıda komestan bulunmasına rağmen az sayıdaki komestan bu tür bir aktivite gösterebilmekte ve fitoöstrojenik bir bileşik olarak sınıflandırılmaktadır. Bu sınıfın en önde gelen temsilcisi komestroldür (Bingham vd. 1998). İlk olarak 1957 yılında Bickoff ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen araştırma sonrası yeni bir fitoöstrojen olarak bildirilmiştir (Bickoff vd. 1957). Komestrol tüm fitoöstrojenler arasında en yüksek östrojenik aktiviteye sahip olanıdır. Isoflavonlardan 30-100 kat fazla fazla östrojenik aktiviteye sahip olup, endojen östrojen estradiolden 10-20 kat daha düşük düzeyde aktivite gösterebilmektedir.



Şekil 5. Enterolakton (a) ve enterodiol (b) kimyasal yapıları

3. Sonuç

Bitkisel kaynakların fitoöstrojen bileşikleri açısından yeterliliği veya durumunu tespit etmeye yönelik araştırmalar, öncelikle bu bileşiklerin kimyasal özelliklerinin incelenmesini gerektirmektedir. Günümüzde fonksiyonel gıdalara ve gıda takviyelerine artan ilgi nedeni ile, bu tür ürünlerin geliştirilmesinde kullanılabilecek maddeler arasında yer alan fitoöstrojenler için kaynak niteliğinde olan bitkilerin belirlenmesi, bu kaynakların ilgili bileşiklerin etkin ve doğru şekilde elde edilebilmesi açısından da, kimyasal özellikleri önem taşımaktadır. Bu özelliklerin geliştirilecek fonksiyonel gıdaların, gıda takviyelerinin veya doğrudan bitkisel kaynakların biyoyararlılıkları üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu görülmektedir.

Çok fazla sayıda bileşik, 17- β -estradiol'e yapısal benzerlikleri ile "fitoöstrojen" olarak tanımlanabilecek özellikler taşımaktadır. Ancak bu durum; her birinin aynı düzey ve nitelikte aktiviteye sahip olduğunun göstergesi değildir. Bu nedenle, belirli bir düzeyin üstünde östrojenik aktivite gösteren maddeler için, bu aktivitenin "agonist" veya "antagonist" niteliğinin de kullanılması ile tanımlama gerçekleştirilmesi gerekmektedir.

4. Kaynaklar

- Adlercreutz, H. 1990.** Western diet and western diseases - some hormonal and biochemical-mechanisms and associations. *Scand. J. Clin Lab. Inv.*, 50: 3-23.
- Albertazzi, P., Purdie, DW. 2002.** The nature and utility of the phtoestrogens: A review of the evidence. *Maturitas*, 42: 173-185.
- Axelsson, M., Sjøvall, J., Gustafsson, BE., Setchell, KDR. 1982.** Origin of lignans in mammals and identification of a precursor from plants. *Nature*, 298: 659-660.
- Begum, A.N., Nicolle, C., Mila, I., Lapierre, C., Nagano, K., Fukushima, K., Heinonen, S.M., Adlercreutz, H., Remesy, C., Scalbert, A. 2004.** Dietary lignins are precursors of mammalian lignans in rats. *J. Nutr.*, 134: 120-127.
- Bennetts, HW., Underwood, EJ., Shier, FL. 1946.** A specific breeding problem of sheep on

- subterranean clover pastures in Wetren Australia. *Aust. Vet. J.*, 22: 2-12.
- Bickoff, E.M., Booth, A.N., Lyman, R.L., Livingston, A.L., Thompson, C.R., DeEds, F. 1957.** Coumestrol, a new estrogen isolated from forage crops. *Science*, 126: 969-970.
- Bingham, S.A., Atkinson, C., Liggins, J., Bluck, L., Coward, A. 1998.** Phytoestrogens: Where are we now?. *Brit. J. Nutr.*, 79: 393- 406.
- Blitz, CL., Murphy, S.P., Au, DLM. 2007.** Adding lignan values to a food composition database. *J. Food Compos. Anal.*, 20: 99-105.
- Büyüktuncer, Z., Başaran, AA. 2005.** Fitoöstrojenler ve Sağlıklı Yaşamdaki Önemleri. *Hacettepe Ün. Eczacılık Fak. Derg.*, 25: 79-94.
- Cassidy, A., Hanley, B., Raventos, R. 2000.** Isoflavones, Lignans And Stilbens-Origins, Metabolism And Potential Importance To Human Health. *J. The Sci. Food Agr.*, 80: 1044-1062.
- Cassidy, A. 2004.** Phytoestrogens and women's health. *Women's Health Med.*, 1: 30-33.
- Clavel, T., Borrmann, D., Braune, A., Dore, J., Blaut, M. 2006.** Occurrence and activity of human intestinal bacteria involved in the conversion of dietary lignans. *Anaerobe*, 12: 140-147.
- Clavel, T., Dore, J., Blaut, M. 2006.** Bioavailability of lignans in human subjects. *Nutr. Res. Rev.*, 19: 187-196.
- Cornwell, T., Cohick, W., Raskin, I. 2004.** Dietary Phytoestrogens and Health. *Phytochemistry*, 65: 995-1016.
- Coward, L., Barnes, NC., Setchell KDR, Banes S. 1993.** Genistein and daidzein, and their β -glycoside conjugates: anti-tumor isoflavones in soybean foods from American and Asia diets. *J. Agric. Food. Chem.*, 41: 1961-1967.
- Duncan, AM., Phipps, WR., Kurzer, MS. 2003.** Phyto-oestrogens. *Best Pract. Res. Cl. En.*, 17: 253-271.
- Fletcher, RJ. 2003.** Food sources of phyto-oestrogens and their precursors in Europe. *Brit. J. Nutr.*, 89: 39-43.
- Glazier, MG., Bowman, MA. 2001.** A review of the evidence for the use of phytoestrogens as a replacement therapy. *Arch. Intern. Med.*, 161: 1161-1172.
- Heinonen, SM., Hoikkala, A., Wahala, K., Adlercreutz, H. 2003.** Metabolism of the soy isoflavones daidzein, genistein and glycitein in human subjects. Identification of new metabolites having an intact isoflavonoid skeleton. *J. Steroid Biochem.*, 87: 285-299.
- Hendrich, S. 2002.** Bioavailability of isoflavones. *J. Chromatogr. B*, 777: 203- 210.
- Hu, JY., Aizawa, T. 2003.** Quantitative structure-activity relationships for the estrogen receptor binding affinity of phenolic chemicals. *Water Res.*, 37: 1213-1222.
- Kitts, DD., Yuan, YV., Wijewickreme, AN., Thompson, LU. 1999.** Antioxidant activity of the flaxseed lignan secoisolariciresinol diglycoside and its mammalian lignan metabolites enterodiol and enterolactone. *Mol. Cell. Biochem.*, 202: 91-100.
- Knight, D.C., Eden, J.A. 1995.** Phytoestrogens - A short review. *Maturitas*, 22: 167-175.
- Kuijsten, A., Arts, JCW., Vree, TB., Hollman, PCH. 2005.** Pharmacokinetics of enterolignans in healthy men and women consuming a single dose of secoisolariciresinol diglucoside. *J. Nutr.*, 135: 795-801.
- Kurzer, MS., Xu Xia, X. 1997.** Dietary phytoestrogens. *Annu Rev. Nutr.*, 17: 353-381.
- Liu, Z., Kanjo, Y., Mizutani, S. 2010.** A review of phytoestrogens: Their occurrence and fate in the environment. *Water Res.*, 44: 567-577.
- Loewe, S., Lange, F., Spohr, E. 1927.** Über weibliche Sexual hormone (Thelytropine). *Biochem. Zeitschr.*, 180: 1-26.
- Marley, FHW., Francis, CM. 1968.** Varietal and environmental variations in isoflavone concentrations in Subterranean Clover (*Trifolium subterraneum* L.). *Aust. J. Agr. Res.*, 19: 15-26.
- Mazur, W., Adlercreutz, H. 2000.** Overview of naturally occurring endocrine-active substances in the human diet in relation to human health. *Nutrition*, 16: 654-658.
- Mazur, W. 1998.** Phytoestrogen content in foods. *Bailliere's Clin. Endocr. Metab.*, 12: 729-742.

- Miksicek, R.J.** 1995. Estrogenic flavonoids: structural requirements for biological activity. *Proceed. Soc. Exp. Bio. Med.*, 208: 44-50.
- Milder, IEJ., Arts, I.CW., Van de Putte, B., Venema, DP., Hollman, PCH.** 2005. Lignan contents of Dutch plant foods: a database including lariciresinol, pinoresinol, secoisolariciresinol and matairesinol. *Brit. J. Nutr.*, 93: 393-402.
- Murkies, AL., Wikox, G., Davis, SR.** 1998. Phytoestrogens. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 83: 297-303.
- Oomah, BD., Hosseinian, FS.** 2008. Phytoestrogens, In: *Methods of Analysis for Functional Foods and Nutraceuticals* 2nd edition. Ed. Hurst WJ. CRC Press, Boca Raton FL, pp.1-83.
- Ososki, AL., Kenelly, EJ.** 2003. Phytoestrogens: A review of the present state of research. *Phytother. Res.*, 17: 845-869.
- Peeters, PHM., Keinan-Boker, L., Van der Schouw, YT., Grobbee, DE.** 2002. Consumption of phytoestrogens and cancer risk in Dutch women. *J. Nutrition*, 132: 590-590.
- Raffaelli, B., Hoikkala, A., Leppala, E., Wahala, K.** 2002. Enterolignans. *J. Chromatogr. B*, 777: 29-43.
- Reinli, K., Block, G.** 1996. Phytoestrogen Content Of Foods-A Compendium Of Literatura Values. *Nutr. Cancer*, 26: 123-148.
- Rossiter, RC., Beck, AB.** 1966. Physiological and ecological studies on estrogenic isoflavones in Subterranean Clover (*T. subterraneum* L.) I. Effects of Temperature. *Aust. J. Agr. Res.*, 17: 29-37.
- Saarinen, NM., Penttinen, PE., Smeds, AI., Hurmerinta, TT., Makela, SI.** 2005. Structural determinants of plant lignans for growth of mammary tumors and hormonal responses in vivo. *J. Steroid Biochem.*, 93: 209-219.
- Safe, JH., Pallorini, L., Yoon, K., Gaido, K., Ross, S., Saville, B., McDonnel, D.** 2001. Toxicology of environmental estrogens. *Reprod. Fert. Develop.*, 13: 307-315.
- Setchell, K.D.R., Adlercreutz, H.** 1979. The excretion of two nem phenolic compounds (180/442 and 180/410) during the menstrual cycle and in pregnancy. *J. Steroid. Biochem.*, 11: 15-16.
- Setchell, KDR., Borriello, SP., Kirk, DN., Exelson, M.** 1984. Non-steroidal estrogens of dietary origin: possible roles in hormone dependent disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 40: 569-578.
- Setchell, KDR., Lawson, A.M., Borriello, SP.** 1981. Lignan formation in man-microbial involment and possible roles in relation to cancer. *Lancet*, 2: 4-7.
- Setchell, KDR.** 1998. Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones. *Am. J. Clin. Nutr.*, 68: 1333-1346.
- Shutt, DA., Axelsen, A., Linder, HR.** 1967. Free and Conjugated Isoflavones in Plasma of Sheep Following Ingestion of Oestrogenic Clover. *Aust. J. Agr. Res.*, 18: 647-655.
- Shutt, DA.** 1976. Effects of plant estrogens on animal reproduction. *Endeavour*, 35: 110-113.
- Smeds, AI., Eklund, PC., Sjöholm, RE., Willfor, SM., Nishibe, S., Deyama, T., Holmbom, BR.** 2007. Quantification of a broad spectrum of lignans in cereals, oilseeds, and nuts. *J. Agr. Food Chem.*, 55: 1337-1346.
- Tempfer, CB., Froese, G., Heinze, G., Bentz, EK., Hefler, LA., Huber, JC.** 2009. Side Effects of Phytoestrogens: A Meta-analysis of Randomized Trials. *Am. J. Med.*, 122: 939-946.
- Thompson, LU., Robb, P., Serraino, M., Cheung, F.** 1991. Mammalian Lignan Production from Various Foods. *Nutr. Cancer*, 16: 43-52.
- Wang, LQ.** 2002. Mammalian phytoestrogens: enterodiol and enterolactone. *J. Chromatogr. B*, 777: 289-309.
- Whitten, PL., Patisaul, HB.** 2001. Cross-species and interassay comprasions of phytoestrogen action. *Environ. Health Persp.*, 109: 5-20.
- Wiseman, H.** 2000. The therapautic potential of phytoestrogens. *Expert. Opin. Inv. Drug.*, 9: 1829-1840.

