

PHYTOESTROGENS AND THEIR EFFECTS ON MENOPAUSE

FİTOÖSTROJENLER VE MENOPOZDAKİ ETKİLERİ

Özlem ÖZER¹, Belma KONUKLUGİL^{2*}

¹Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Eczanesi Sıhhiye/Ankara, TÜRKİYE

² Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, 06100, Tandoğan-

Ankara, TÜRKİYE

ÖZET

Fitoöstrojenler östrojenik ve antiöstrojenik özellikler gösteren bitkisel bileşiklerdir. İnsan ve hayvanlarda yapılan çalışmaların sonucunda fitoöstrojenlerin menopozal semptomlar, kardiovasküler hastalıklar, osteoporoz ve çeşitli kanser türlerinde (meme, kolon ve prostat kanserleri) faydaları saptanmıştır. Bu derlemede fitoöstrojenlerin sınıflandırılması ve menopozdaki etkileri hakkında bilgi verilmiştir.

Anahtar kelimeler: fitoöstrojenler, menopoz, osteoporoz, östrojenik ve antiöstrojenik aktivite

ABSTRACT

Phytoestrogens are plant compounds that have estrogenic and antiestrogenic properties. Experiments made in human and animals showed that phytoestrogens are useful against menopausal symptoms, cardiovascular diseases, osteoporosis, and various cancers (breast, colon and prostate carcinomas). In this review, the classification of phytoestrogens and their effect on women during menopause have been summarized.

Keywords: Phytoestrogens, menopause, osteoporosis, estrogenic/antiestrogenic activity

GİRİŞ

Yapısal veya fonksiyonel olarak memelilerde bulunan, östrojenler gibi davranan, bitkisel kaynaklı polifenolik nonsteroidal bileşiklere fitoöstrojenler denilmektedir (1). Östrojenlerin insan vücudunda çok sayıdaki etkileri düşünüldüğünde, fitoöstrojenlerin insan sağlığı için ne derece önemli potansiyele sahip olduğu açıktır. Bazı kanserlerin, kalp hastalıklarının, menopozal semptomların ve osteoporozun tedavisinde önemli rol oynadıkları düşünülmektedir(2-4).

İnsanlar hem sağlıklı yaşamak amacıyla hemde hastalıklarının tedavisinde, tamamlayıcı ve alternatif yollar aramaktadır. Bu anlamda birçok kadın hormon replasman tedavisine (HRT) ve östrojen replasman tedavisine (ERT) alternatif olarak fitoöstrojenlere tercih etmektedir. Çünkü replasman tedavilerinin istenmeyen yan etkileri vardır (5,6). Her ne kadar bazı bilgiler insanlara uyarlanmasa da diyetlerle östrojen alınması emniyetli değildir (7,8).

Fitoöstrojenler özellikle hormona bağlı kanserlerin kontrol ve önlenmesinde rol oynar. Fitoöstrojenler; meme kanserinde, prostat kanserinde, kolon kanserinde kullanılmıştır. Kardiyovasküler ve kronik böbrek hastalıkları üzerinde de çalışma yapılmıştır. Şişmanlıkta ve şeker hastalığında da kullanımı vardır (9). Çok çeşitli yiyecekler bitkiler ve baharatlar fitoöstrojen içerir. Önemli fitoöstrojenler ve onların diyet kaynakları Tablo 1’de gösterilmektedir.

Tablo 1: Önemli fitoöstrojenler ve onların diyet kaynakları (10).

FİTOÖSTROJEN SINIFI	DİYET KAYNAKLARI
İzoflavonlar	Bakliyatlar, mercimek, soya
Kumestanlar	Taze filizlenmiş baklagiller familyasının tohumu
Lignanlar	Mısır gevreği, keten tohumu, meyve ve sebzeler
Prenilflavonoitler	Şerbetçi otu

FİTOÖSTROJENLER

Fitoöstrojenler; fonksiyonel olarak, memelilerde östrojenik hareketi uyaran maddeler olarak tarif edilmiştir. Hidroksil gruplarının yerleşimi nedeniyle yapısal olarak memeli östrojeni olan β - östradiol (E_2) benzer. Diğer memeli östrojenler östriol ve östron’dur. Bunlar östradiol ile karşılaştırıldığında daha az östrojenik etkiye sahiptir (11). Östrojenler hormonal steroid bileşiklerden bir gruptur ve dişi sekonder karakterlerinin (meme büyümesi, kıllanma) oluşumunda rol oynamaktadırlar. İnsanda östrojen yumurtalıktan, adrenal korteksten, testislerden ve

plasentadan salınmaktadır. Menstrual siklus esnasında östrojen, kadın genital yollarına etki etmekte ve onu; fertilizasyon, implantasyon ve erken embriyonun nutrisyonu için hazır hale getirmektedir (12).

Östrojenin farmakolojik preparatları oral kontraseptif olarak, postmenopozal meme kanserinde, prostat kanserinde hafifletici olarak, laktasyonun engellenmesinde, düşük tehlikesinde, osteoporozda ve yumurtalık hastalıklarında kullanılmaktadır (1). Östrojen ayrıca, menopoz semptomlarının hafifletilmesinde denenmiştir. Fakat uzun süreli ve devamlı kullanımı endometrial karsinom riskini artırmaktadır (13). Tedavi amaçlı östrojen kullanılması (menopoz semptomlarının giderilmesi, osteoporoz tedavisi gibi) beyin felci riskini artırmaktadır. Sonuç olarak fitoöstrojenler menopozal semptomlarda yararlıdır (8). Fitoöstrojenlerin biyolojik aktiviteleri, östrojen agonisti ve östrojen antagonisti şeklindedir. Agonist olarak endojen östrojenler gibi hareket etmekte, östrojenik etkiler göstermektedirler. Antagonist olarak östrojen reseptörlerin (ER) ya yapısını değiştirirler yada bloke eder ve böylece östrojenik aktivite önlenerek, antiöstrojenik etki ortaya çıkar (1). Mekanik olarak fitoöstrojenlerin iki tip östrojen reseptörlerine bağlandığı gösterilmiştir; östrojen reseptör α (ER α), daha sonra östrojen reseptör β (ER β) bulundu. ER α ; 595 aminoasit içeren proteindir. ER β ise

485 aminoasit içeren proteindir. ER'lerin 6 fonksiyonel etki sahası vardır. A-F harfleriyle adlandırılır. Amino ucu ligand bağımsız bölgesi iken; karboksi ucu ligandın bağlandığı bölgedir (1). Fitoöstrojenler; ER α ve ER β doku dağılımı bakımından farklılık göstermiştir. ER α seviyesi uterus, testis, yumurtalık, böbrekte; ER β seviyesi prostat, uterus, yumurtalık, testis, kemik, akciğer ve beyinde daha fazladır. Ligandlara yakınlığı farklıdır. ER β 'nin fitoöstrojenlere yönelik ligand seçiciliği tesbit edilmiştir. Fitoöstrojenler; E2'ye göre daha az bağlanma yatkınlığı göstermiştir ve ER β 'nin ER α 'ya göre yatkınlığı daha fazladır. Bu durum farklı hareket yollarını göstermiştir ve her dokuda farklı hareket mekanizmaları olabilir (14). Herhangi bir bitkisel madde veya metabolit endojen östrojen gibi hareket edebiliyorsa genellikle östrojen reseptörlerine bağlanır (15).

Fitoöstrojenlerinin Etki Mekanizması

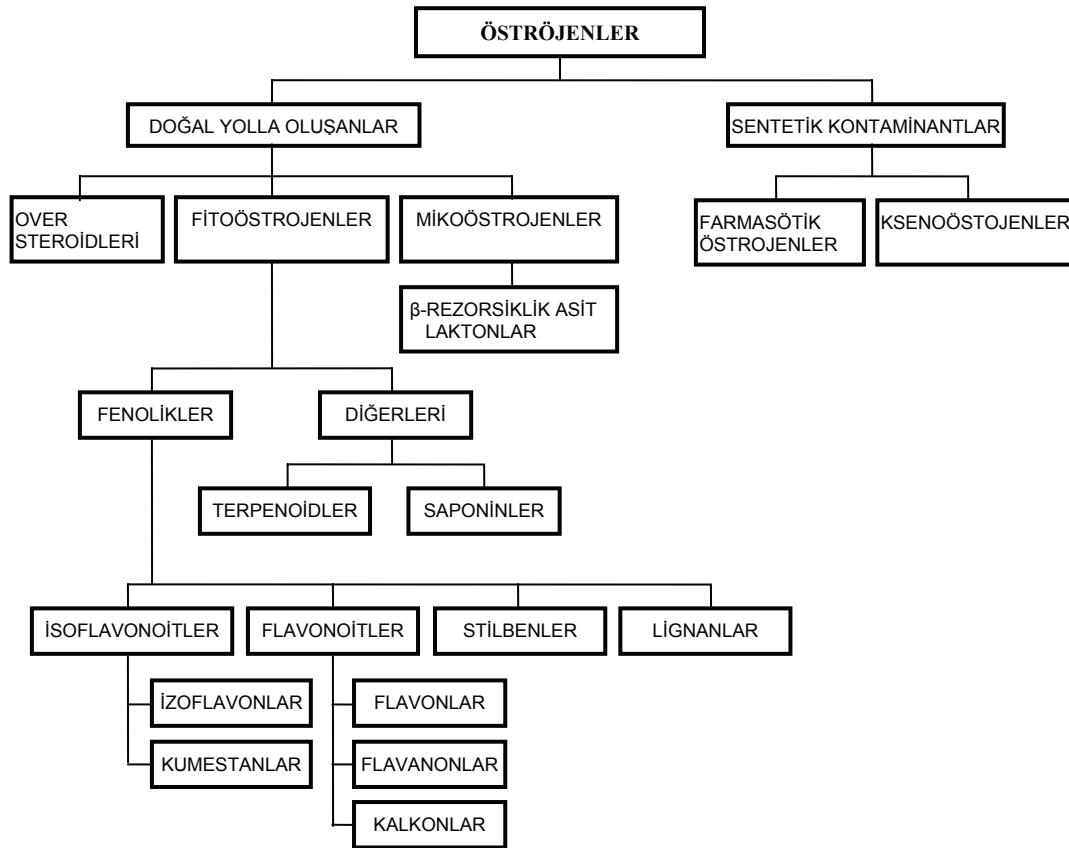
Fitoöstrojenlerin değişik mekanizmaları ortaya atılmıştır (1). Fitoöstrojenler; hem enzimlerle hem de reseptörlerle ilişkiye girebilirler. Dayanıklı yapısı ve düşük moleküler ağırlığından dolayı hücre zarından kolaylıkla geçebilirler. Steroit hormon metabolizmasını veya etkilerini engeller. Bundan dolayı fitoöstrojenlerin ER'lere bağlanması sağlanır (4). Diğer bir etki de; steroidlerin, yağ asitlerinin, serum steroid taşıma proteinlerinin sentez ve metabolizmasıdır. Bir başka mekanizma da intraselüler ve trans-membran hormon transferi ile ilgilidir. Genistein; tirozin kinaz inhibisyonuyla

büyüme faktörlerini etkisiz hale getirebilir. Büyüme faktörleri; insulin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), epidermal büyüme faktörü (EGF)'dir. Fitoöstrojenler hormon dönüşümünde gerekli enzimlerin engellenmesinde de gereklidir. Bunlar cinsiyet hormonlarının biyolojik etkilerini düşürerek kanserleri azaltabilirler (4). Fitoöstrojenlerin farklı etkileri ve yararlanımları şu faktörlere bağlıdır: Tatbik yolu, doz, kişisel metabolizma, diğer farmakolojik maddelerin alınımı, hedef doku, konsantrasyon bağımlılığı, ER sayısı ve tipi, endojen östrojen varlığı veya yokluğu (16,17). Fitoöstrojenler biyolojik aktivite açısından farklılık gösterdiği gibi yapısal olarak da farklılık gösterirler (1).

Fitoöstrojenlerin sınıflandırılması

Fitoöstrojenlerin çeşitli sınıflandırılmaları vardır. Fitoöstrojenler kimyasal olarak çok çeşitlilik gösterirler. Bu sınıflandırmalar aşağıda verilmiştir.

Tablo 2: Murkies ve arkadaşlarına göre fitoöstrojenlerin sınıflandırılması (18).



Tablo 3: FSA 'ya göre fitoöstrojenlerin sınıflandırılması (10).

FİTOÖSTROJENLER			
FLAVONOİTLER			FLAVONOİT OLMAYANLAR
<i>Isoflavonlar</i>	<i>Kumestanlar</i>	<i>Prenil flavonoitler</i>	<i>Lignanlar</i>
Genistein	Kumestrol	8- Prenilnaringenin	Larisirezanol
Daidzein		6- Prenilnaringenin	İzolarisirezanol
Glisitin		Ksanthumol	Matairezanol
Biochanin A		İzoksanthohumol	Sekoizolarisirezanol
Formononetin			Pinorezanol

Lignanların, isoflavonların, kumestanların en göze çarpan yapısal özelliği; 17 β - östradiol ve sentetik östrojen dietilstilbestrol'e benzemesidir. Yapıda temel olarak bulunan fenolik grup östrojen agonisti ve antiagonisti özelliklerinden sorumludur. İzoflavonlar ve kumestanlar bitkide kendiliğinden sentez edildikleri için bazen yapısal östrojen olarak da kabul edilmektedir (18,19). İzoflavonlar daha çok soya ve soya ürünlerinde, kuru baklagillerde, keten tohumu, çavdar kepeği, kiraz ve çilek gibi meyvelerde bulunur. Her bir fitoöstrojenin biyolojik aktivitesi değişkendir ve genellikle memeli veya sentetik östrojenlerden daha aktiftir. Benzer sınıflandırılmış kimyasallar arasındaki östrojenik aktivitedeki farklılıklar yapısal özelliklerden dolayıdır veya yapıdaki oynamalardan dolayıdır (17).

FLAVONOİTLER

İzoflavonlar

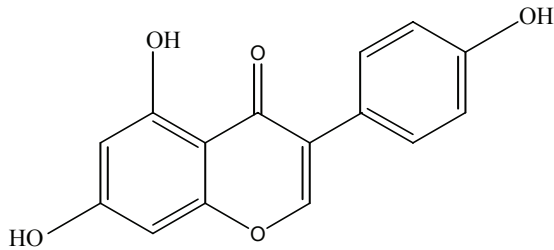
İzoflavonlar en büyük ve en iyi bilinen fitoöstrojen grubunu oluşturur. Sentetik östrojenlerden dietilstilbestrol ve heksesterol yapısına benzer. Difenolik yapıdadır. İlk olarak 1940'lı yıllarda Avustralya'da temel gıdaları yeraltı yoncası (*Trifolium subterraneum* L., Fabaceae) olan koyunların doğurganlığında azalma tespit edilmesiyle izoflavonların östrojenik etkinliğinin araştırılmasına başlanmıştır. Laktasyonda bozukluklar, cinsiyet organlarında değişiklikler, kalıcı kısırlık, uterus sarkması tespit edilmiştir (20). Günlük önerilen izoflavon dozu 40–50 mg'dır ve bu doz geleneksel Japon diyetiyle uyumludur (21). Kadınlarda postmenopozal dönemde alışkanlık olarak yüksek oranda izoflavon alanlarda yüksek kemik mineral dansite

seviyeleri hem omurgada hem de kalça kemiklerinde saptanmıştır (22). İzoflavonlar bitkide dört temel yapıda bulunabilir;

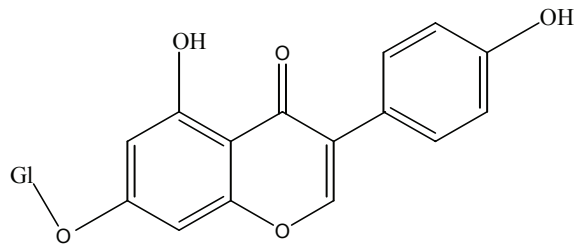
1. Aglikon yapıda; daidzein, genistein
2. Glikozit yapıda; daidzin, genistin
3. Malonil glikozit yapıda; 6'-O-malonil-daidzin, 6'-O-malonil-genistin
4. Asetil glikozit yapıda; 6'-O-asetil-daidzin, 6'-O-asetil-genistin (22).

Doğal olarak varolan östrojenik aktivite gösteren izoflavonlar şunlardır:

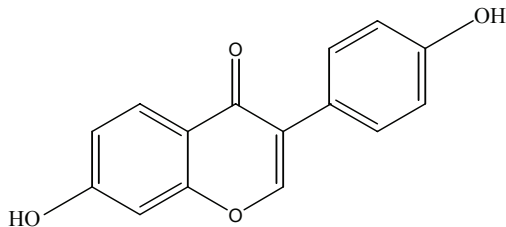
1. Daidzein (4', 7- dihidroksi izoflavon)
2. Genistein (4', 5, 7- trihidroksi izoflavon)
3. Daidzin
4. Genistin
5. Biochanin A
6. Formononetin
7. Daidzein ve genistein 4' metil eterleri (22,23).



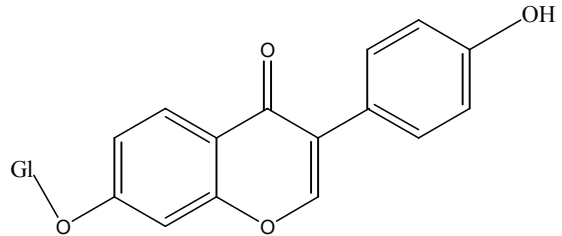
Genistein



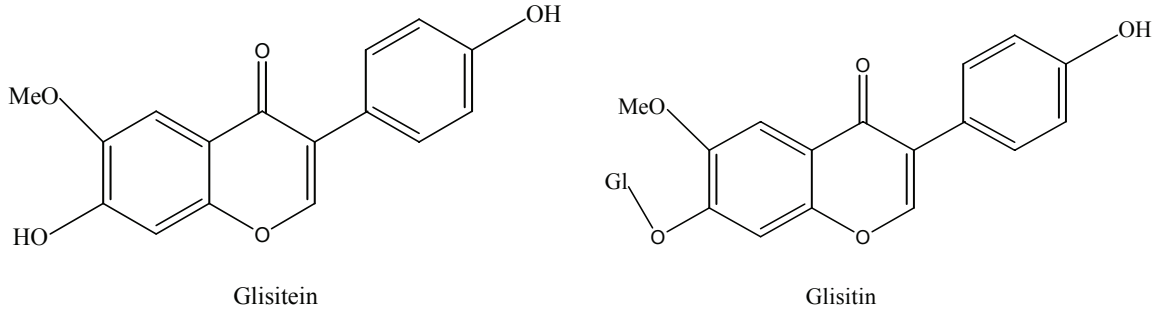
Genistin



Daidzein



Daidzin



Şekil 1: İzoflavonların kimyasal yapıları

İnsanda bulunan iki major izoflavon genistein ve daidzein'dir. Bitkilerde genellikle glikozitler şeklinde bulunurlar. İzolasyon, analiz gibi işlemler sırasında bu bileşikler kolaylıkla kimyasal veya enzimatik olarak glikona parçalanır. Glikozitler şeklinde bağlı oldukları halde izoflavonlar inaktif olmalarına rağmen şeker bölümü uzaklaştırıldığında bu bileşikler aktif hale gelir. Memeliler, izoflavonları (daidzein ve genistein) kullandıktan sonra gastrointestinal yoldan metabolize ederler. Bioshanin A ve formononetin sırasıyla genistein ve daidzeine metabolize olur. Daidzein daha ileri aşamada dihidrodaidzeine metabolize olur ve sonra O-desmetillangolensin (O-DMA) ve ekuole metabolize olur (25,26).

Tablo 4 : İzoflavonların gastrointestinal yoldan metabolizması (27).

İZOFLAVONLAR		
Yiyecek (Ön metabolitler)	Barsak bakterisi	İdrar
Formononetin Daidzein	↓ Serum Daidzein	Ekuol ODM-angolensin
Biokhanin A	Genistein	p-etilfenol

İzoflavonlar alındıktan sonra yararlanımlarını birçok faktör etkiler. Yapılan bir çalışmada, postmenopozal kadınlarda tempeh (fermente soya fasulyesi ürünü) veya fermente olmamış soya fasulyesi ürünlerinin alınmasına dayanılarak idrardaki izoflavon yüzdesi izlenmiştir. Sonuç olarak tempeh kullananlarda, üriner izoflavon yüzdesinin idrardaki atılımına bağlı olarak daha büyük olduğu saptanmıştır (28). Yapılan birçok çalışmada kolonik mikrofloradaki kişisel değişikliklerin izoflavon metabolizmasını ve yararlanımını etkilediğini ortaya koymuştur. Örneğin ekuol bazı kişilerde kanda ve idrarda belirgin miktarda bulunurken bazılarında bulunmaz. Liu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sağlıklı bayan ve erkeklere 1 ay boyunca her yemekte 12 oz (yaklaşık 350 ml)soyasütü verilmiştir. Alınan izoflavonların üriner izlenme yüzdesinin %15 ile %66 arasında değiştiği bayanlarda yaklaşık 1/3 azalırken erkeklerde sabit kaldığı görülmüştür (29). Bir diğer çalışmada tek günlük soyasütü alımında, 48 saat sonra toplanan idrarada %10–37'si daidzein ve genistein saptanmıştır. Bu çalışmada 7 sağlıklı bayanın 5 inde isoflavonun % 1 i feçeste görülürken üriner izlenme % 10-% 16 ve geri kalan 2 bayanda fetal izlenme % 5; üriner atılım ise % 27–32 olmuştur. İzoflavonların bazı negatif etkileri bildirilmiştir. En önemlisi östrojen bağımlı meme kanserinde soya izoflavonlarının büyüme uyarıcı etkisidir (30,31).

Biyoyararlanımı değerlendirirken hem absorpsiyon hem de degradasyon önemli faktör olmuştur. İzoflavon metabolizmasında belirgin kişisel değişiklikler vardır. Bu atılım tek genistein ve daidzein alımından sonra 24 saatte tamamlanır. Ekuol ve O-DMA için bu süre en azından 3 gündür. İzoflavonlar primer olarak Fabaceae familyasında (baklagiller, soya, yerfıstığı ve yonca) bulunur. Soya fasulyesi çekirdeği yüksek miktarda farmononetin ve bioshanin A içerir (32). Diğer kaynaklar ayçekirdeği, fındık ve cevizdir. İzoflavonlar; ayrıca Iridaceae ve Euphorbiaceae familyasında da bulunur (33).

Tablo 5:Bazı besinlerin izoflavon içeriği (1)

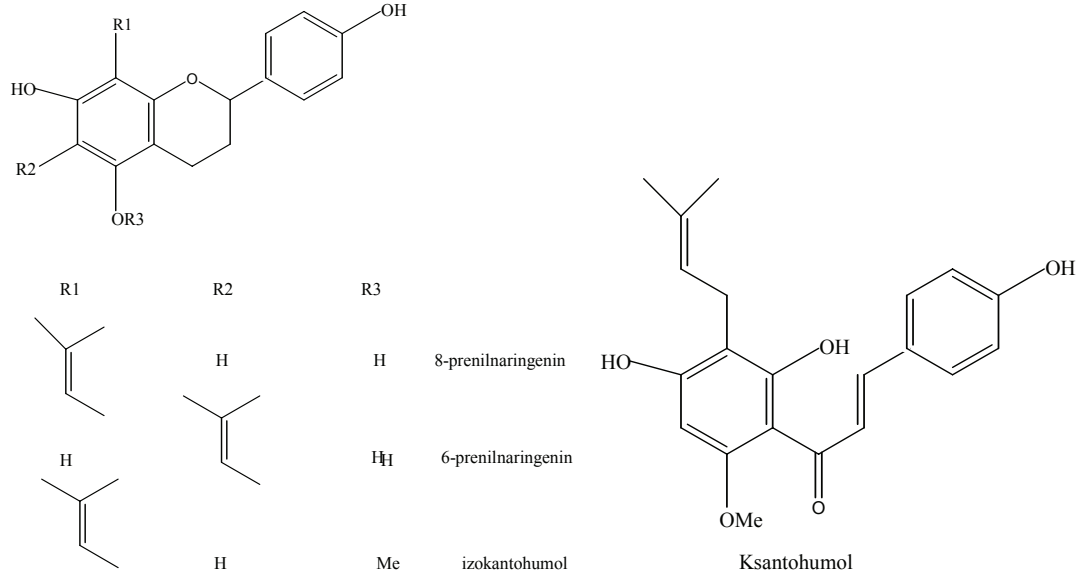
Soya Besinleri	Daidzein (mg / 100 g)	Genistein (mg / 100 g)
Soya fasulyesi	84	11
Kızarmış soya fasulyesi	56	87
Soya unu	23	81
Tempe	27	32
Tofu	15	16

İzoflavonlar içinde en önemlileri genistein ve daidzeindir. Genisteinin östrojenik ve antiöstrojenik etkileri (ER den bağımsız etkileri dahil olmak üzere) meme kanseri ile ilişkili olarak çalışılmıştır (34). Genisteinin; meme kanseri hücreleri üzerinde düşük dozlarda hücrelerde artış, yüksek dozlarda hücrelerde azalma meydana getirdiği tespit edilmiştir (35).

Genistein soyada en fazla bulunan izolavondur. Düzenli kullandığında antikanser etkilerinden dolayı prostat kanseri oluşumunda azaltıcı etkileri saptanmıştır ayrıca menopoz sonrası görülen artan yağlanmanın tedavisinde veya önlenmesinde yararlı olduğu görülmüştür (36,37). Fizyolojik konsantrasyonlarda immun fonksiyonun düzenlenmesinde yararlı olduğu saptanmıştır (38). Daidzein soya da yüksek miktarda bulunur ve barsak mikroflorasında ekuol'e dönüşür. Bu metabolit daidzeinden daha fazla estrojeniktir. Kemik kaybını belirgin oranda inhibe eder (39).

Prenil Flavonoitler

Flavonoitler çok çeşitli fenolik yapılara sahip doğal maddelerdir. Meyvelerde, sebzelerde, çayda ve şarapta bulunur. Etkili bileşikler olarak izole edilmeden önce sağlıkta yararlılıkları ve doğal ürünler olarak uzun yıllardır bilinmektedir. Flavonoitlerin 4000 den fazla çeşitleri bulunmuştur. Flavonoitler üzerine yapılan araştırmalar Fransızlarda görülen düşük kardiovasküler ölüm oranı nedeni; kırmızı şarabın yüksek oranda tüketimine bağlanmıştır. Gıda ile alınan flavonoitlerin koroner kalp hastalıklarındaki koruyucu özelliği vardır. Flavonoit alınımı ile koroner kalp hastalıkları arasındaki ölüm oranı ters orantılıdır. Japonya'da yapılan bir çalışmada, flavonoit alınımıyla kolestrol konsantrasyonu arasında ters orantı olduğunu gösterilmiştir (40). Flavonoitlerin alınımı ile demans (bunama) oluşumu arasında ters orantı vardır. Belirgin antienflamatuar etkisi olmasına rağmen antitümör etkisi tartışmalıdır. Antiagregasyon etkisi (pıhtılaşmayı önleyici),tromboksan-A₂ oluşumunun inhibisyonu sebebiyledir. Antiosteoporotik etkilerinin yanında antiviral özellikleri de saptanmıştır ve Ksantohumol ve prenil flavonoitlerin en önemli kaynağı biradır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2001 yılında günlük kişi başına bira tüketimi 225 ml' dir (41). Şerbetçiotunun dişi çiçekleri (*Humulus lupulus* L.) bira endüstrisinde tat ve sertlik vermek amacıyla kullanılır. Şerbetçiotu ve birada prenilenmiş flavonoitler, flavon; 8-prenilnaringenin ve izoksantohumol ve kalkon; ksantohumoldur. 8-prenilnaringenin güçlü bir fitoöstrojendir, naringenden sentez yoluyla elde edilir. Yapılan bir çalışmada, şerbetçiotundan elde edilen prenil flavonoitlerin kanser, menopozda görülen sıcaklık basmalarında ve osteoporozdaki etkileri araştırılmıştır ve sonuç olarakda kemik erimesini yavaşlattığı ve sıcaklık basmalarını da azalttığı saptanmıştır (42).



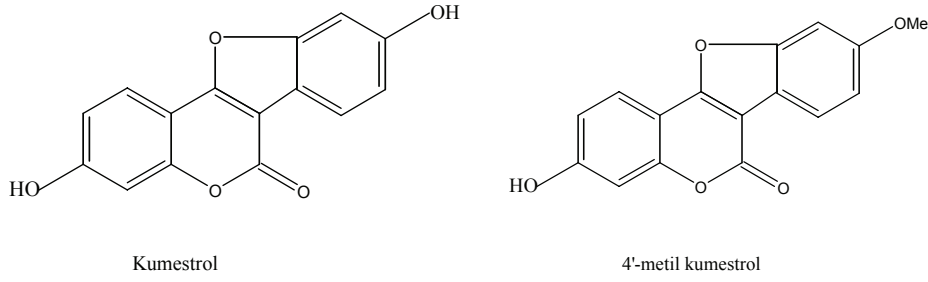
Şekil 3 : Prenil flavonoidlerin kimyasal yapıları

Yapısal olarak izoflavonlara benzeyenler

Kumestanlar

Kumestanlar; östrojenik aktivite gösteren bitki fenollerinden bir diğer gruptur. Çok sayıda kumestan olmasına rağmen, çok az sayıda kumestan östrojenik aktivite gösterir. Yapısal olarak izoflavonlara benzerler..

Fitoöstrojen aktivite gösteren kumestanlar; kumestrol ve 4'-metoksi kumestrol'dur. Genisteinle karşılaştırıldığında, kumestrolün ER lere bağlanma kapasitesi daha fazladır ve güçlü östrojenik aktiviteye sahiptir (43). Yapılan *in vitro* çalışmalar sonucunda kumestrolün kemik resorpsiyonunu engellediği ve kemik mineralizasyonunu uyardığı tespit edilmiştir (1). Baklagiller, kabayonca filizi ve mung fasulyesinde brüksel lahanasında ve ıspanakta bulunur, yüksek oranda da yoncada soya filizinde saptanmıştır. Çeşitli bitkilerdeki kumestrol içeriği ve miktarı; bitki çeşidine, büyüme aşamasına, kesime, hastalık durumuna, yetiştiği yere ve haşere/mantar varlığına göre değişir (44-47).



Şekil 2 : Kumestanların kimyasal yapıları

FLAVONOİT OLMAYANLAR

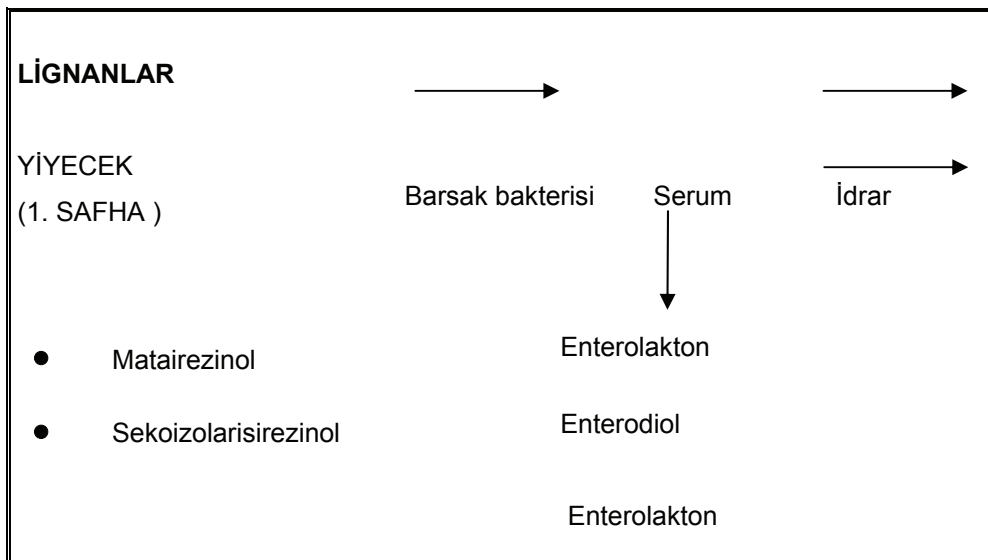
Lignanlar

Lignan terimi fenil propanoit dimerler ve oligomerlerin bağlı bulunduğu çok geniş bir grubu ifade eder. Lignanlar, lignin oluşumuna yardım ederler. Lignin de bitki hücre duvarının yapımında kullanılır. Lignanlar önce bitkilerde bulunmuş olup daha sonra memelilerin biyolojik sıvılarında

(feçes, idrar ve plazma)da tesbit edilmiştir. En iyi bilinen fitoöstrojenik lignanlar; sekoisolarisirezinol ve metairezinoldur ve bağırsaklarda bakteriyel etkiyle enterodiol ve enterolaktone dönüşür (32).

Entrodol tekrar metabolize olarak enterolaktone dönüşür. Bunlar östrojenik aktiviteye sahip doğal bitkisel bileşiklerdir (41,48).

Tablo 6. Lignanların barsaklardaki metabolizması (32)



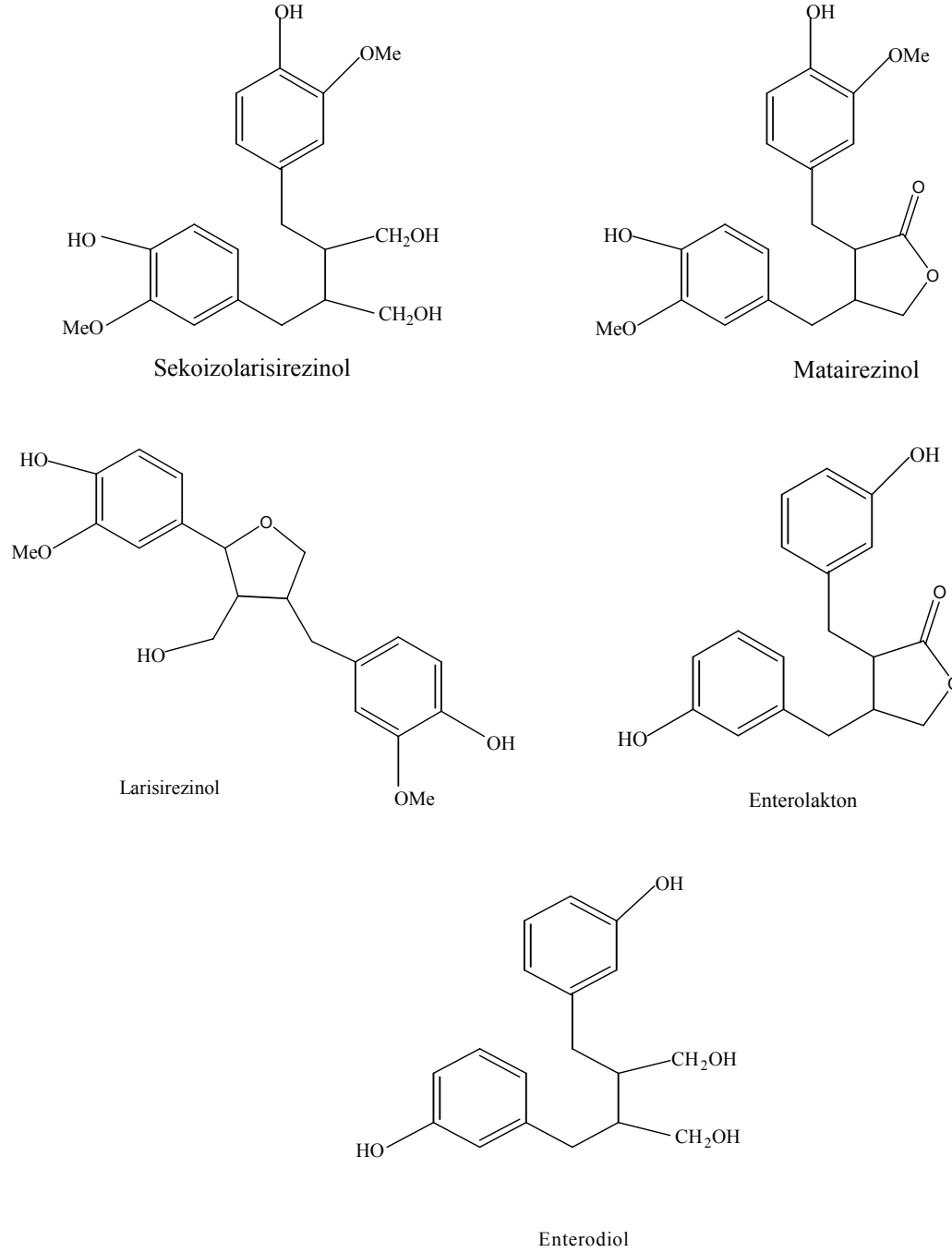
Bitkisel lignanların kimyasal yapısı memeli lignanların kimyasal yapısından farklılık gösterir. Yapısal değişikliklerin çoğunluğu kolon, karaciğer ve incebağırsakta olur. Kolonda bulunduğu önce absorbe olur, glukuronik asit veya sülfat ile karaciğerde konjuge olur, safra kanalı yoluyla atılır, bakteriler tarafından dekonjuge olur ve tekrar emilir. Bazıları böbreklere ulaşır ve idrarla atılır. Lignanlar safra ve idrarla glukuronitlere konjuge halinde atılırken, feçeste konjuge olmayan halde atılır. Memeli lignanları izoflavonlar gibi düşük moleküler ağırlığa sahiptir. Kimyasal, biyokimyasal ve biyolojik olarak tek moleküller olarak kabul edilir. Çünkü aromatik halkada meta pozisyonunda fenolik gruplara sahiptir (12,32). Lignanlar besinlerde oldukça fazla bulunurlar. Özellikle tahıllarda, sebze ve meyvelerde bulunmasına rağmen izoflavonlar ve kumestanlar gibi tam olarak çalışılmamıştır (49). Çavdar (*Secale cereale* L, Poaceae) ekmeğinde çok miktarda bulunur. Ayrıca yağlı tohumlarda özellikle keten tohumunda (*Linum usitatissimum* L., Linaceae) çok bulunur. Keten tohumu yüksek oranda lignan (0.8 mg/g sekoizolarisirezinol kuru ağırlık) içerir. Keten tohumu parçalandığında ve yağı alındığında fitoöstrojen içeriği artar (23). Lignanlar ayrıca yeşil ve siyah çay ile kahvede bulunur. Helvacı kabağı çekirdekleri (*Cucurbita pepo* L., Cucurbitaceae) sekoizolarisirezinol ve çok az miktarda larisiirezinol içerir. Sekoizolarisirezinol birçok gıda ve içecek içinde bulunur. Matairezinol çok az miktarlarda baklagillerde bulunur (50). Bazı besinlerin lignan içerikleri Tablo 7 da verilmiştir.

Tablo 7 :Bazı besinlerin lignan içerikleri (23)

Besinin Adı	Lignan µg / g	Besinin Adı	Lignan µg / g
Keten tohumu	675	Kuşkonmaz	3.7
Keten tohumu unu	527	Havuç	3.5
Mercimek	17.9	Yulaf	3.4
Soya fasulyesi	8.6	Patates	3.0
Yulaf kepeği	6.5	Brokoli	2.3
Buğday kepeği	5.7	Pırasa	2.0
Kuru fasulye	5.6	Armut	1.8

Postmenopoz kadınlarda yüksek enterolakton alınımı meme kanseri oluşma riskini azaltır (51) Yapılan bir çalışmada enterodiol ve enterolakton atılımının, havuç, ıspanak, brokoli ve karnabahar alındığında fazla olduğu görülmüş. Ayrıca erkekler bayanlara göre daha fazla enterolakton ve daha az enterodiol atılımı gösterir (32). Kozalaklı ağaçlarda ve Norveç ladin ağacı

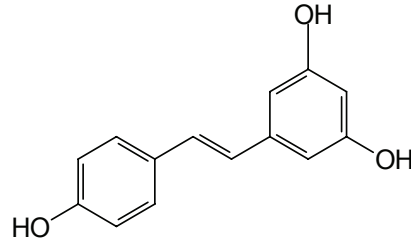
(*Picea abies* (L.) H. Karst, Pinaceae) yüksek miktarda lignan tespit edilmiştir. Lignan konsantrasyonu ketenden daha fazladır. Metabolize olmuş lignanlar üzerine Finliler tarafından yapılan bir çalışmada; yüksek miktarda enterolakton alımının miyokardial enfaktüs geçirme olasılığını azalttığını ortaya çıkartmıştır. Ayrıca purifiye lignanların neonatal veya prepubertal dönemde kullanıldığında, meme dokusunda koruyucu etkiye sahip olduğu bulunmuştur (49,52-54).



Şekil 4: Lignanların kimyasal yapıları

Stilbenler

Stilbenler(C₆-C₂-C₆) grubuna dahil olup, flavonoidler gibi fenil propanit asetat yoluyla oluşur. Stilbenler, Pinaceae, Leguminosae, Myrtaceae, Moraceae, Fagaceae, Liliaceae ve Vitaceae'deki bitkilerinin kök, kabuk, rizom ve yapraklarında tesbit edilmiştir. Pinosilvin, pisetanol, rapontigenin ve resveratrol karakteristlik stilbenlere örnek verilebilir (23) Stilbenlerin en önemli diyet kaynağı resveratrol' dur. Resveratrol' ün (3,5,4'-trihidroksistilben) *cis* ve *trans* izomerleri vardır. Sadece *trans* formunun östrojenik özelliği vardır. Resveratrolun doğal yoldan ekstraksiyonu çok zaman alıcı olup az miktarda madde elde edilir. Flavonoidlerin aksine resveratrol bitki dünyasında pek fazla bulunmaz. Çoğunlukla üzüm, yerfıstığı ve ananasta bulunur. Kırmızı şarap en önemli resveratrol kaynağıdır ve şaraptaki içeriği ve miktarı değişiklik gösterir. Fermantasyon zamanı ne kadar fazla olursa *trans*-resveratrol içeriği ve miktarı da o kadar fazla olur. Resveratrol en fazla üzümün kabuğunda konsantre olmuştur. Kabuğu ile birlikte fermente edilen üzümde elde edilen kırmızı şarapta *trans*- resveratrol seviyesi; 14,5 mg/l kadar yüksek olabilir (55).Yerfıstığı olgunlaştıkça resveratrol miktarı azalır, küçük yerfıstıkları daha fazla resveratrol içerir. Resveratrolün biyoyararlılığı yüksektir (56). Resveratrolün ER lere bağlandığı saptanmıştır ve insan göğüs kanseri hücrelerinin artmasını uyarılmıştır ve yumurtalık hacmini arttırmıştır. ER α ile karşılaştırıldığında Er β yı daha fazla aktive etme gücü vardır (57-59).



Resveratrol

Şekil 5 : Resveratrolün kimyasal yapısı

MENOPOZAL SEMPTOMLAR ve FİTOÖSTROJENLERİN ETKİLERİ

Menopozla ilgili semptomlar birçok hastayı medikal çareler aramaya yöneltmiştir. Fitoöstrojenler; pozitif östrojenik aktiviteleri nedeniyle menopozda östrojen replasman tedaviye alternatif olarak kullanılır. Soya kullanan ülkelerde menopoz problemi azdır. Yüksek miktarda fitoöstrojen kullanan Japon kadınlarda daha az ateş basması ve gece terlemeleri saptanmıştır. Avrupa'nın % 70-80 postmenopozal bayanlar ateş basması çekerken; Çinlilerin %18'i ateş basması çeker. Soya tüketimi semptomları tamamiyle yok etmekten ziyade semptomları değiştirir. Günlük 25 g soya tüketimi menopoz semptomlarının şiddetini azaltmıştır. Soya unu takviyeli diyet

(45g/ gün) ile ateş basmaları %40 oranında azaltmıştır (60,61). Batı ülkelerinde menapoz semptomları için kullanılan bazı bitkiler; *Cimicifuga rasemosa*, *Glycine max*, *Humulus lupulus*, *Angela sinensis*, *Vitex agnus-castus* (62,63). Fitoöstrojen ve menapoz semptomları üzerine birçok araştırma yürütülmüştür.

Yararları üzerine farklı ve çelişkili yayımlar vardır (64-67).

Meme Kanseri ve Fitoöstrojenlerinin Etkileri

Batı ülkelerinde meme kanseri en sık rastlanan kanser türüdür. Fitoöstrojenlerin meme dokusu üzerindeki etkileri çalışılmıştır. Fitoöstrojen zengin diyetin kullanımı meme kanserinde koruyucu ajan olduğu düşünülmektedir (39). Fitoöstrojenler zayıf estrogen gibi hareket eder ve düşük östrojenik çevrede östrojenik aktivite gösterir. Bu nedenle yüksek östrojenik çevrede antiöstrojenik aktivite gösterdiği iddia edilmiştir. Bu tarife göre menapoz öncesi yani yüksek östrojen çevresinde fitoöstrojenler meme kanserine karşı koruyucu olabilir ve menapoz sonrası düşük östrojen çevrede meme kanserini stimule edebilir (68). Yapılan çalışmalar genisteinin hücre proliferasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir. Bunu da büyüme faktörü reseptörlerinin tirozin kinaz etkinliğinin inhibisyonu yoluyla yapar. Bu nedenle genistein aktivitesi, yüksek oranda konsantrasyonuna ve ortamdaki östradiol konsantrasyonuna bağlıdır (69). Daidzein ve tamoksifen kombinasyonu meme kanseri oluşumunda korucu etkisinin olduğu saptanmıştır (70). Fitoöstrojenlerin meme dokusundaki etkilerini açıklayan mekanizmalar;

- a. Tirazin kinaz ve diğer protein kinazların inhibisyonu,
- b. Angiogenesis inhibisyonu,
- c. Büyüme faktörü,
- d. Bağlama proteini aktivitesinde değişiklik bildirilmiştir (2).

Sonuç olarak fitoöstrojenlerin meme kanserine etkileri üzerine değişik verilerden dolayı meme kanserinden korunmak ve/veya tedavi etmek için fitoöstrojen alımıyla ilgili öneriler yapmak için birçok çalışma yapılması gerekmektedir (48,71,72).

Osteoporoz ve Kemik Sağlığı

Osteoporoz; menopozdaki bayanlarda sıkça rastlanır. Kemik kaybındaki artış menopozdan sonra artar ve osteoporoz riskini artırır. Postmenopozal kadınlarda osteoporoz önlenmesinde elde edilen sonuçlar ERT(Östrojen Replasman Tedavisi)yi destekler. Bundan dolayı fitoöstrojenlerin kemik mineral dansitesi üzerine etkileri araştırılmıştır. Araştırmacılar izoflavonca zengin diyetin

kemik üzerinde koruyucu etkisini göstermiştir (1). Sentetik izoflavon türevi olan ipriflavon(7–izoproposil–izoflavon) insan ve

hayvanlarda deney amaçlı kullanılmıştır. Bu deneyler sonucunda kemik kaybını yavaşttığı bulunmuştur (73). Fitoöstrojenlerin diyetle alınımının yüksek olduğu güneydoğu Asya ülkelerinde osteoporoz ve kalça kırıkları insidansı düşüktür (74). Sıçanlarla yapılan bir çalışmada fitoöstrojenlerin özellikle genisteinin kemik kayıplarından koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır. Sıçanlar üzerine yapılan bir başka çalışmada soya protein takviyesi ile kemik kaybının azaldığı görülmüştür. Şöyleki 1,6 mg/gün genistein kemik kaybını inhibe ederken; 0,5 mg/gün genistein hiçbir etki göstermemiştir. Genistein kemik dokusunu yıkan ve absorbe eden osteoblastların fonksiyonunu bastırır (75). Bunların sonuçlarında kemik resorpsiyonunu inhibe ettiği yani kemik kaybını yavaşlattığı görülmüştür. Fitoöstrojenlerin kemik kaybı üzerine olan faydalı etkilerinin açıklandığı bu çalışmada muhtemel etki mekanizmaları da ortaya atıldı. Bu mekanizmalar şunlardır: Üriner kalsiyum kaybının önlenmesi, osteoblastlar üzerine yararlı etkiler, kemik erimesini baskılayan kalsitonin atılımını etkiler ancak insan üzerinde belirgin bir çalışma yoktur (76). Postmenopozal dönemde fitoöstrojenler minerallerle (Ca, Mg, Zn v.b.) birlikte verildiğinde osteoporozda azalma gözlenmiştir (77).

Algılama ve Kavrama

Algı ve hafıza fonksiyonları menopoz sırasında azaldığı rapor edilmiştir. Bu nedenle ERT ile algı; fitoöstrojenler ile algı üzerine çalışmalar yapılmıştır (78). Fitoöstrojenlerin algı üzerine etkilerini gösteren çalışmalar azdır. İnsan üzerinde yapılan çalışmalarda diyet fitoöstrojenlerinin hafızayı artırdığını göstermiştir (79,80). Bu olayların tersini gösteren deliller de vardır. Hawaii de tofu kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda kavrama disfonksiyonunda artma gözlenmiştir (81). Soyaca zengin diyet kullananlarda psikolojik düzensizliklerin hafifletilmesinde genel olarak yarar sağlanmıştır, ayrıca soya izoflavonlarının beyin fonksiyonlarında (algılama, zeka, düşünme vb.) pozitif etkisi olmakla birlikte soya izoflavonlarının emniyetli kullanımı için daha fazla araştırmaların yapılması gerekmektedir (82). Bu çalışmaya benzer bir diğer çalışmada da soya izoflavonların beyin fonksiyonları üzerine etkileri saptanmıştır ve düşünce fonksiyonları üzerine olumlu etkileri olduğu bulunmuştur. Nörodejeneratif hastalıklarda yarar sağlanmıştır (83).

Fitoöstrojenlerin algı üzerindeki etkileri için daha fazla araştırmalar gerekmektedir.

Kardiovasküler Hastalıklar

Endüstri ülkelerinde koroner kalp hastalığı en önemli ölüm nedenidir. ABD'lerinde 40-69 yaş arası 100.000 erkek hastada bu oran 300 iken, Japonya'da bu oran 50'dir. Bu farklılığın nedeni

ise Japon diyetinde yüksek fitoöstrojen oranı olduğu düşünülmektedir. Kadınlarda ne kadar yüksek miktarda fitoöstrojen alınırsa kardiovasküler profil o kadar iyi olur. Yüksek oranda fitoöstrojen alınımı aort damarı sertliğinde ve kardiovasküler risklerde azalmaya neden olmaktadır (84). Menopozda kardiovasküler kalp hastalığı riski artmaktadır. Bunun östrojenin kaybıyla ilgili olduğu düşünülmektedir. Lipit profili, vasküler reaktivite, hücre proliferasyonu, tromboz koroner kalp hastalığını etkileyen faktörlerdir ve fitoöstrojenlerin yararlı etkileri vardır. Genistein ve daidzenin lipit düşürücü özellikleri vardır. Bu özellikleri daha çok kolestrolü yüksek kişilerde belirgin hale gelir. Diyetlerinde yüksek oranda fitoöstrojen alan kadınlarda kardiovasküler hastalıkların indidansı diyetlerinde az olanlara göre daha azdır (85). Fitoöstrojenler; LDL kolestrol seviyesini düşürmesine rağmen trigliserit seviyesinde belirgin bir artış göstermemişlerdir İzoflavonlar antioksidan olarak LDL'nin oksidasyonunu azaltarak arterogenesis etkilebilir (86). Yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda soya izoflavonları direkt veya indirekt antioksidan olarak etki ederek katalaz, superoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon reduktaz enzimlerinin etkileri arttırdığı ortaya konmuştur (87).

SONUÇ

Fitoöstrojenler üzerine eskiden beri süregelen ve son yıllarda daha da artan birçok bilimsel araştırma ve yayın yapılmıştır. Östrojenik/antiöstrojenik aktiviteleri, menopoz, osteoporoz, kanser ve damar hastalıklarında etkili oldukları araştırmalarla kanıtlanmıştır. Ama bunlarla birlikte insan vücudunda daha güvenli ve emniyetli kullanımı için detaylı araştırmalara gerek vardır. Fitoöstrojenlerin fonksiyonel ve yapısal farklılıkları nedeniyle biyolojik aktiviteleri de değişiktir. Daha farklı etkileri de mevcut olabileceğinden detaylı bilimsel araştırmalara gerek duyulmaktadır. Östrojen kullanılarak yapılan hormon replasman tedavisinde görülen yan etkiler (endometrial kanser, memelerde gerginlik ve anormal vajinal kanamalar) göz önüne alındığı zaman fitoöstrojenler menopozda doktor kontrolünde hormon replasman tedavisine alternatif olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. **Ososki, A.L. and Kennelly, E. J.**, "Phytoestrogens: a review of the Present state research", *Phytother Res.*, **17**. 845-869 (2003).
2. **Coşkun, T.**, "Fonksiyonel besinlerin sağlığımız üzerine etkileri", *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, **48**. 69-84 (2005).
3. **Setchell, K.D.R.** "Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones", *Am J Clin Nutr*, **68**. 1333-1146 (1998).

4. **Adlercreutz, H.** “Phytoestrogens and cancer”, *Lancet Oncol*, **3**: 364-373 (2002).
5. **Kronenberg, F., Fugh-Berman, A.**, “Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials”, *Ann Intern. Med*, **137**. 805-813 (2002).
6. **Hays, J., Ockene, J. K., Brunner, R.L. et al.**, “Effect of Estrogen plus progestin on Health-Related Quality of life” *The New England J. Of Med*, **348**. 348-364 (2003).
7. **Kiely, M., Faughnan, M., Wahala, K.**, “Phytoestrogen levels in foods, the design and construction of the VENUS database”, *British J. Nutr*, **89**. 19-23 (2003).
8. **Kurzer, M.S.**, “Phytoestrogen supplement use by women”, *J. Nutr.*, **133**. 1983 -1986 (2003).
9. **Bhathena, S.J., Velasquez, M.T.** “ Beneficial role of dietary phytoestrogens in obesity and diabetes”, *The American J. Of Clin. Nutr*, **76**. 1191 (2002).
10. **FSA.** Working group on phytoestrogens of the committee. (<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/320103002.pdf>) (2003).
11. **Gruber, C. J., Tschuggel, W., Schneeberger, C., Huber, J.C.** “Production and actions of estrogens”. *N. Engl. J. Med.*, **346**. 340-352 (2002).
12. **Adlercreutz, H.** “Epidemiology of phytoestrogens” *Baillieres Clin Endoc. Metab.*, **12**. 605-625(1998a).
13. **Scheinder, H.G.F.**, Menopause :The state of the art in research and management, The Parthenon Publishing p. 122 (2003).
14. **Moriton, T., Aomori, T., Hirose, J., Masamune, Y.** “Ogava Interaction of phytoestrogens with estrogens receptors” *Biol. Pharm. Bull.*, **25**. 48-52 (2002).
15. **Brzezinski, A., Debi, A.**, “Phytoestrogens: the ‘natural’ selective estrogen receptor modulators” *Eur. J. Obstet. Gynsol. Reprod. Biol.*, **85**. 47-51(1999).
16. **Mueller, S.O., Korach, K. S.**, “Mechanisms of estrogen receptor-mediated agonistic and antagonistic effects” e-mail: korachies.niv.gov(2001).
17. **Benassayag, C., Perrot-Applanat, M., Fere, F.**, “Phytoestrogens as modulators of steroid action in target cells” *J. Chromatogr B Analyt. Technol. Biomed. Life. Sci.*, **777**. 233-248 (2002).
18. **Murkies, A. L., Wilcox, G., Davis, S. R.**, “Phytoestrogens” *Clin. Endoc. Met.*, **83**. 297–303 (1998).

19. **Dalais, F., Davis, S., Simpson, E., Murkis, A.**, “Phytoestrogens in health and disease” *Rec. Prog. Hormone Res.*, **54**.185 –211 (1999).
20. **Bennetti, H.W., Underwood, E.J., Shier, F.L.** “A specific breeding problem of sheep on subterranean clover pastures in western Australia”. *Aust. Vet. J.*, **22**. 2-12 (1946).
21. **Beck, V., Rohr, V., Jonbauer, A.** “Phytoestrogens derived from red clover, An alternative to estrogen replacement therapy”*J.Streoid Biochem. Mol. Biol.*, **94**. 499-518(2005).
22. **Mei, J., Young, S.C., King, A.W.C.**”High dietary phytoestrogen intake is associated with higher bone mineral density in postmenopausal but not premenopausal women” *J. Clin. Endoc. Met.*, **86**. 5217-5221(2001).
23. **Cassidy, A., Hanley, B., Raventos, R.**“Isoflavones,lignans and stilbens-origins,metabolism and potential importance to human health” *J.Sci.FoodAgric.*, **80**. 1044-1062(2000).
24. **Anderson, J.J.B.**(2003) “Dietary Phytoestrogens and Bone Health” Erişim:<http://www.andrews.edu/NFS/phytoestrogens.htm>]. Erişim Tarihi: 28.04.2006
25. **Song, T., Hendrich, S., Murphy, Pa. Song, T.** “Estrogenic activity of glycitein, a soy isoflavone” *J. Agric. Food Chem.*, **47**. 1607-1610 (1999).
26. **Jones, P.J.** “Clinical nutrition: 7. Functional foods-more than just nutrition” *CMAJ*, **166**: 1555-1563(2002).
27. **Wolf, A. S.** (2005). “Phytoestrogens-value vnd significance during menopause” Erişim:[<http://77www.kup.at/kup/pdf/4976.pdf>]. Erişim Tarihi: 06. 05. 2006
28. **Kiely, M., Faughnan, M., Wahala, K., Brants, H., Mulligan, A.**“Phytoestrogen levels in foods, the design and consruction of the VENUS database” *British J. Nutr.*, **89**. S19-S23(2003).
29. **Liu, J., Burdette, J.E., Xu, H.** “Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms” *J. Agric. Food Chem.*, **49**. 2472-2479 (2001b).
30. **Ju, Y. H., Carlson, K. E., Sun, J.** “Estrogenic effects of extract from cabbage, fermented cabbage, and acidifie brussel sprouts on growth and gene expression of estrogen-dependent human breast cancer (MCF) cells” *J. Agric Food Chem.*, **48**. 4628- 4634(2000).

31. **Uppala, P.T., Roy, S.K, Tousson, A., Eastmond ,D.A.** “Induction of cell proliferation, micronuclei and hyperdiploidy/polyploidy in the mammary cells of DDT and DMBA treated pubertal rats” *Env. Mol. Mutagen.*, **46**. 43-52(2005).
32. **Iberrata, D., Daxenberger, A., Meyer, H.H.D.** Possible health impact of phytoestrogens and xenoestrogens in food” *APMIS*, **109**: 161-184(2001).
34. **Brouker, K. B., Hilakivi-Clarke, L.”**Genistein: does 39.**Jones, G., Dwyer, T., Hynes, K., Dalais, F.S., Parameswaran, V., Greenaway, T.M.** “A randomized controlled trial of phytoestrogen supplementation, growth and bone turnover in adolescent males it prevent or promote breast cancer?” *Environ. Health Perspect.*, **108**. 701-708(2000).
35. **Geller, S.E., Studee, L.** “Botanical and dietary supplements for menopausal symptoms; what works, what does” *J. Women Health*, 634-649(2005).
36. **Wang, F., Jiang, Q., Ye H., Li. Y., Tan, X.** “Alternatives to hormone replacement therapy for management of menopause symptoms. Estrogens reseptor modulators: sonochemical synthesis and in vivo antiosteoprotic action” *J. Am. Chem.*, **13**: 4880-4890.(2006).
37. **Kim, H.K., Nelson-Dooley, C., Della-Fera, M., Yang, J.Y., Zhang, W., Duan, J., Della-Fera, M., Yang, J., Zang, W., Duan, J ., Hartzel, D.L., Hamrick, M.W., Baile, C.A..** “Genistein decreases food intake body weight and fat bad weight and causes adipose tissue apoptosis in ovariectomized female mice” *Am. Soc. Nut. J. Nutr.*, **136**. 409- 414(2006).
38. **Cooke, P.S., Selvaraj, V., Yellayi, S.”**Genistein, estrogen receptors, and the acquired immune response” American Society for Nutrition. *J. Nutr.*, **136**. 704- 708 (2006).
39. **Adlercreutz, H., M., Uehara, M., Wu, J.** “Equel, a metabolite of daidzein, inhibits bone loss in ovariectomized mice. American Society for Nutritional Scienses” *J. Nutr.*, **134**. 2623-2627(2004).
40. **Adams, N.R.** “Detection of the effects of phytoestrogens on sheep and cattle” *J. Anim. Sci.*, **73**. 1509-1515(1995).
41. **USDA.** (2003). “US Department of Agriculture, Economic Research Service Statistics Reports at.”Erişim: [<http://www.ers.usda.gov/data/foodconsumption/datasystem.asp>]. Erişim Tarihi: 10.04.2006
42. **Stevens, J.H., Page, J.E.** “Xanthohumol and related prenylflavonoids from hops and beer; to your good health” *Phytochemistry*, **65**. 1317-1330 (2004).

43. **Ashby, J., Foster, J.R., Soamas, A.R., Tinwell, H.** “Estradiol-type activity of coumestrol in mature and immature ovariectomized rat uterotrophic assays” *Environ Health Perspect.*, **108**. 631-634(2000).
44. **Mazur, W.**, “Phytoestrogens content in foods” *Baillieres Clin. Endoc. Metab.*, **12**. 729-742 (1998).
45. **Franke, A.A., Custer, L.J., Cerna, C.M., Navala, K.**”Rapid HPLC analysis of dietary phytoestrogens from legumes and from human urine” *Proc. Soc. Exp. Biol.*, **65**. 71-74 (1995).
46. **Baretsen,R.**, “Red clover isoflavones and menopausal health” *J. Br.Men. Soc.*, **1**,4-7 (2004).
47. **Fenwick,G.R., Price,K.R.**, “Naturally occurring oestrogens in foods-a review”*Food Addit.Contam.*, **2**. 73-106(1985).
48. **Wolf, A. S.** (2005) “Phytoestrogens-value and significance during menopause” Erişim: [<http://77www.kup.at/kup/pdf/4976.pdf>]. Erişim Tarihi: 06. 05. 2006
49. **Boccardo,F., Puntoni,M.,Guglielmini,P., Rubagotti,A.**, “Enterolactone as a risk factor for breast cancer; A review of the published evidence”*Clin.Chimica Acta.*, **365**. 58-67 (2006).
50. **Iberrat,D., Daxenberger, A., Meyer, H.H.D.**, “Possible health impact of phytoestrogens and xenoestrogens in food” *Apmis*, **109**. 161-184 (2001).
51. **Sicilia, T., Niemeyer, H.B., Honing, D.M., Metzler, M.** “Identification and stereochemical characterization of lignans in flaxseed and pumpkin seeds” *J. Agric. Food Chem.*, **51**. 1181-1181(2003).
52. **Backer, M.I.** “Dietary intake of phytoestrogens” Erişim: (<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/320103002.pdf>; 2004). Erişim Tarihi: 18.04.2006
53. **Vanharantha, M., Voutilainen, S., Laka, T.A., Van Der Lee, M., Adlercreutz, H., Salonen, J.T.**”Risk of acute coronary events according to serum concentrations of enterolactone: a prospective population- based case-control study” *Lancet*, **354**. 2112-2115(1999).
54. **Adlercreutz, H.**”Phytoestrogens and breast cancer”*J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **1803**. 1-6 (2003).

55. **Ghem, B.D., Mcandrews, J.M., Chien, P.Y., Jameson ,J.L.** “ Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **94.** 14139-14143(1997).
56. **Rudolf, J.R., Resurreccion, A.V.** “Elitation of resveratrol in peanut kernels by application of abiotic stresses” *J. Agric. Food Chem.*, **53.** 10186-10192(2005).
57. **Fremont, L.** “Biological effects of resveratrol” *Life Sci.*, **66.** 663-673(2000).
58. **Schmitt, E., Lehman, L., Metzler, M., Stoper, H.** “Hormonal and genotoxic activity of resveratrol” *Toxicol. Lett.*, **136.** 133-142(2002).
59. **Henry, L.A., Witt, D.M.**, “Resveratrol: phytoestrogen effects on reproductive physiology and behavior in female rats” *Horm. Behav.*, **41:** 59-65(2002).
60. **Capelletti, V., Di Franze, G., Daidone,G.M.** “Modulation of estrogen receptor-beta isoform by isoflavones in breast cancer cells” *Int. J. Oncol.*, **28.** 1185-1191(2006).
61. **Murphy,P.A., Song,T., Buseman,G., Baruka,K.,** “Isoflavones in soy-based infant formulas”*J.Agric.Food Chem.*, **45.** 4635-4638 (1997).
62. **Kong, E.H., Pike, A.C., Hubbard, R.E.** “Structure and mechanism of the estrogens receptor” *Biochem. Soc.Trans.*, **31.** 56-59(2003).
63. **Liu, A., Yang, Z., Zhu, M., Huo, J.** “Estrogenicity of black cohosh (*Cimicifuga acemosa*) and its effect on estrogen receptor level in human breast cancer MCF-7 cells” *Wei Sheng Yan Jiu*, **30.** 77-80(2001a).
64. **Kronenberg, F., Fugh-Berman, A.,** “Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann. Intern. Med.*, **137.** 805-813(2002).
65. **Panay, N., Rees, M.,** “Alternatives to hormone replacement therapy for management of menopause symptoms” *Current Obstet. Gynecol.*, **15.** 259-266(2005).
66. **Glaizer,M.G., Bowman,M.A.,** “ Review of the evidence for the use of phytoestrogens as a replacement for traditional estrogen replacement therapy ”*Arch.Intern.Med.*, **161.** 1161-1172 (2001).
67. **Kong, E.H., Pike,A.C., Hubbard,R.E.,** “ Structure and mechanism of the estrogens receptor” *Biochem.Soc.Trans.*, **31:** 56-59 (2003).

68. **Klinge, C.M., Risinger, K.E., Watts, M.B., Beck V., Eden, R., Jangbauer, A.**, “Estrogenic activity in white and red wine extracts”., *J. Agric. Food Chem* **51**. 1850-1857(2003).
69. **Messina, M.J., Loprinzi, C.L.**, “Soy for breast cancer survivors: a critical review of the literature” *J. Nutr.*, **131**. 3095-3108(2001).
70. **This, P., De La Rochefordiere, A., Clough, K., Fourquet, A., Magdelenat, H.** “The breast cancer group of the institut curie. Phytoestrogens after breast cancer” *Endoc. Relat. Cancer*, **8**. 129-134(2001).
71. **Peeters, P.H.M., Keinan-Boker, L., Vander-Schouw, Y.T., Grobbee, D.**, “Phytoestrogens and breast cancer risk ” *Breast Cancer Res. Treat.*, **77**. 171-183 (2003).
72. **Limer, J.L., Speirs, M.**, “Phytoestrogens and breast cancer chemoprevention” *Breast Cancer Res.*, **6**. 119-127 (2004).
73. **Casini, P.D., Papaleo, M.D., Unfer, M.D., Marelli, M.D.**, “ Psychological assesment of the effects of treatment with phytoestrogens on postmenopausal women: a randomized double-blind, crossover, placebo-controlled study” *Fertility and Sterility*, **85**. 972-978 (2006).
74. **Scheibe, M.D., Rebar, R.W.** “Isoflavones and postmenopausal bone health: a viable alternative to estrogen therapy” *Menopause*, **6**. 233-241(1999).
75. **Ososki, A.L., Kennelly, E.J.**, “Phytoestrogens: a review of the present state reserach” *Phytother Res.*, **17**. 845-869 (2003).
76. **Kurzer, M.S.**, “ Hormonal effects of soy in premenopausal women and men” *J. Nutr.*, **132**. 570S-573S (2002).
77. **Vaasa, I.O., Roosalu, M., Teesalu, S., Kalits, I.** “The role of genetic individuality and phytoestrogens with minerals in prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis” *Abs. Endoc.*, **11**. 7-15(2006).
78. **Vicent, A., Fitzpatrick, L.A.**, “ Soy isoflavones: are they useful in menopause?” *Mayo Clin. Proc.*, **75**. 1174-1184(2000).
79. **Fie, S.E., Duffy, R., Wiseman H.**, “ Improved memory and frontal lobe function in postmenopausal women after 3 months treatment with soya supplements” *Eur. J. Neuropsychopharm.*, **12**. 406-408(2002).
80. **File, S.E., Fluck, E., Casey, K., Duffy, R., Jarrett N., Wiseman, H.** “Eating soya improves human memory” *Psychopharm. (Berl)*, **157**. 430-436(2001).

81. **Sirtori, C.R.**, “Risks and benefits of soy phytoestrogens in cardiovascular diseases, cancer, climacteric symptoms and osteoporosis” *Drug Saf.*, **24**. 665-682(2001).
82. **Viereck, V., Emons, G., Wuttke, W.** “Black cohosh: just another phytoestrogens” *Trends in Endoc. Met.*, **16**. 214-221(2005).
83. **Edwin, D.L., Kenneth, D.R., Trent, D.L.**, Phytoestrogens; hormonal action and brain ploticity pp: 193-198(2005)
84. **Vander Schoum, Y.T., Kleijin, M.J.J., Peeters, P.H.M., Grobbee, D.E.** “Phytoestrogens and cardiovascular disease risk” *Nutr. Metab. Cardiovasc. Disc.*, **10**. 154-167 (2000).
85. **Wroblewski, L.I., Westphalen, S., Christoffel, V., Seidlova-Wuttke, D.** “ Phytoestrogens and cardiovascular health” *J. Am. Coll. Cardiol.*, **35**. 1403-1410 (2000).
86. **Pilz, H.** “Primary and secondary prevention of cardiovascular event through hormone replacement therapy” *Wien Med. Wochenschr.*, **155**. 397-433 (2005).
87. **Park, D., Huang, T., Frisman, W.H.** “Phytoestrogens and cardioprotective agents” *Cardiol. Rew.*, **13**. 13-17 (2005).

Received: 06.07.2007

Accepted: 28.12.2007