

## İnsan Sağlığında Fitoöstrojenlerin Önemi\*

### The Importance of Phytoestrogens in Human Health

Ş. Efsun Antmen<sup>i</sup>, Oya Ögenler<sup>ii</sup>

<sup>i</sup>Öğretim Görevlisi, Mersin Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu ve Eczacılık Fakültesi Biyokimya AD Doktora Öğrencisi  
https://orcid.org/0000-0003-1270-2408

<sup>ii</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik AD  
https://orcid.org/0000-0002-5118-6170

#### ÖZ

Son yıllarda tedavide veya korunma amacıyla fitoöstrojenlerden sağlık alanında sıkça söz edildiği dikkati çekmektedir. Bu çalışmanın amacı yararlı olacağı düşünülerek kullanımı tavsiye edilen fitoöstrojenlerin insan sağlığı üzerinde etkileriyle ilgili literatür bilgisini paylaşmak ve farkındalığı arttırmaktır.

Fitoöstrojenler bitkisel kaynaklı olan polifenolik nonsteroidal bileşiklerdir. Ayrıca memelilerde yapısal veya fonksiyonel olarak bulunabilmekte ve östrojenler gibi davranabilmektedirler. Çalışmalar sonucunda 350 bitki türünde östrojenik aktivite olduğu ileri sürülmektedir. Fitoöstrojenin insan vücuduna alımı fitoöstrojen özelliğe sahip bitkinin ve/veya bu bitki ile beslenen hayvandan elde edilen ürünün tüketilmesiyle gerçekleşebilir.

Menopoz, meme kanseri, kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz, obezite, diyabet ve özellikle kadınları ilgilendiren birçok hastalıkta diyetlerle östrojen alınması tartışmalıdır. Literatürde hormona bağlı kanserlerin kontrol ve önlenmesinde fitoöstrojenlerin rol oynadığından söz edilmektedir. Ancak literatürdeki çalışmalara göre östrojen gibi hareket eden fitoöstrojenlerin, bireyin östrojen seviyesi düşük ise östrojenik, yüksek ise antiöstrojenik aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır. Meme kanserine koruyucu olduğu ileri sürülen fitoöstrojenin menopoz sonrasında ise meme kanserini tetikleyen özelliği olduğu düşünülmektedir. Fitoöstrojenlerin birbirinden farklı olan bu özellikleri; neden sonuç ilişkisine odaklanmayan uygulayıcılar tarafından zarar verme potansiyeli taşımaktadır.

Sonuç olarak kanser dahil bir çok hastalıkta koruma veya tedavi etme amacıyla direkt ya da indirekt yolla alınabilen fitoöstrojenlerin insan sağlığına zararlı etkilerinin olabileceği göz ardı edilmemelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Fitoöstrojen, menopoz, kanser, osteoporoz, kardiyovasküler sistem, bitkisel tedavi

#### ABSTRACT

It is noteworthy that phytoestrogens have been mentioned frequently in the field of health in recent years for the purpose of treatment or protection. The aim of this study is to share knowledge and increase awareness of the literature on the effects of phytoestrogens on human health, which is recommended to be of use.

Phytoestrogens are plant-derived polyphenolic nonsteroidal compounds. They can also be found structurally or functionally in mammals and behave like estrogens. It is suggested that estrogenic activity is present in 350 plant species as a result of the studies made. The intake of phytoestrogen into the human body can be accomplished by consuming the plant with the phytoestrogenic character or consuming the animal and / or animal product fed with this plant.

Menopause, breast cancer, cardiovascular diseases, osteoporosis, obesity, diabetes, and estrogen intake in many diseases, especially those involving women, should be discussed. It is mentioned in the literature that phytoestrogens play a role in the control and prevention of hormone-dependent cancers. However, according to studies in the literature, phytoestrogens acting like estrogen suggests that estrogenic activity is exhibited when the estrogen level is low and antiestrogenic activity is high when the estrogen level is low. Phytoestrogen, which is claimed to be protective against breast cancer, is thought to be a trigger for breast cancer after menopause. These different properties of phytoestrogens; There is a potential for harm by practitioners who do not focus on the causal relationship.

As a result, it should not be ruled out that phytoestrogens, which can be taken directly or indirectly for the purpose of protection or treatment in many diseases including cancer, may have harmful effects on human health.

**Keywords:** Phytoestrogen, menopause, cancer, osteoporosis, cardiovascular system, herbal treatment.

\* Lokman Hekim Dergisi, 2018; 8 (3): 185-190

DOI: 10.31020/mutftd.412562

Geliş Tarihi – Received: 6 Nisan 2018; Kabul Tarihi - Accepted: 21 Haziran 2018

İletişim - Correspondence Author: Ş. Efsun Antmeni <eantmen@gmail.com>

## FİTOÖSTROJENLER

Diyetle alınan besinler, organizma için gerekli metabolik maddeleri sağlamakla birlikte insan sağlığı üzerinde olumlu ve olumsuz etkileri olan bileşenler de içermektedir. Alınan besinlerle ilgili bilimsel çalışmalar, besinlerin hastalıklarla ilişkisini ortaya koyarken, epidemiyolojik çalışmalarda besinlerin hastalıkların önlenmesi ve yaygınlığında etkili olduğuna dikkat çekmiştir.

Son yıllarda tedavide veya korunma amacıyla fitoöstrojenlerden sağlık alanında sıkça söz edildiği dikkati çekmektedir.

Fitoöstrojenler, yapı ve fonksiyon bakımından ovaryen ve plasental östrojenlere ve metabolitlerine benzerlik gösterirler.<sup>1</sup>

Bitkilerin östrojenik özellikleri geleneksel tıpta kullanılmıştır. Örneğin gençleştirici ve afrodizyak özellikleri ile Tai asması (*Pueraria mirifica*), libido düşürücü özellikleri ile şerbetçi otu kullanılan önemli bitkilerdendir. Bu östrojenik etki ile ilgili ilk çalışma ise 1927 yılında yayınlanmıştır.<sup>2</sup>

Emmens 1941 yılında fitoöstrojenleri, hayvanların diyetle aldıkları, metabolize edildikten sonra aktif hale geçen ve östrojen gibi davranan bileşikler olarak tanımlanmış; önce Progöstrojen, daha sonraları kısaca Fitoöstrojen olarak isimlendirilmiştir.<sup>3</sup>

Bu çalışmanın amacı çeşitli hastalıklarda yararlı olacağı düşünülerek kullanımı tavsiye edilen fitoöstrojenlerin insan sağlığı üzerinde etkileriyle ilgili literatür bilgisini paylaşmak ve farkındalığı arttırmaktır. Ayrıca yine literatür bilgisine dayalı sınıflama, bulunduğu besin kaynakları, kullanımındaki etkileri özetlenmiştir.

### Fitoöstrojenlerin Yapı, Mekanizma ve Analiz Yöntemleri

Memeli östrojenler östradiol (E2), östriol ve östron'dur. Fitoöstrojenler; kimyasal yapılarındaki hidroksil gruplarının yerleşimi nedeniyle östradiole (E2) benzerler. Diğer östrojenlerle karşılaştırıldığında östradiol (E2) daha az östrojenik etkiye sahiptir.<sup>4</sup> Memeli östrojeni gibi fitoöstrojenler de östrojen reseptörleri alfa ve betaya bağlanırlar. Bu reseptörler ligandlarıyla bağlandıktan sonra sitoplazmadan nükleusa hareket edebilirler ve DNA veya RNA'ların transkripsiyon kontrol bölgelerine bağlanıp etki edebilirler.<sup>5</sup>

Östrojenler, hormonal steroit yapıdadır. Kadınlarda sekonder seks karakterlerini oluştururlar, protein metabolizmasına anabolik etki ederler, her iki cinsin pubertal gelişiminin uyarılmasında ve gelişim tamamlandıktan sonra epifiz kapanmasında rol oynarlar.<sup>6</sup>

Fitoöstrojenler östrojen agonisti veya östrojen antagonisti olarak iki çeşit biyolojik aktivite gösterirler.<sup>7</sup> Östrojen agonisti olarak aktivite gösterdiklerinde endojen östrojenler gibi hareket ederler, buna bağlı olarak östrojenik etkiler oluştururlar. Antagonist aktivitelerinde ise, bağlandıkları östrojen reseptörlerini işlevsiz hale getirebilir bu şekilde antiöstrojenik aktiveye sebep olurlar.<sup>8</sup>

İnsanlar östrojenleri direk ya da indirek yollarla alabilirler. Direk olarak meyve, sebze tüketimi ile indirek olarak ise bira tüketiminde kullanılan şerbetçi otu veya östrojen aktivitesine sahip olan yemleri tüketen hayvanlardan elde edilen ürünleri tüketerek gerçekleşir. Östrojenik aktivite bitkilerin soğan, tüber, tohum, yapraksı kısım veya meyve gibi farklı kısımlarında oluşabilir.<sup>3</sup>

Fitoöstrojenlerin varlığı ve düzeyleri analitik yöntemlerle belirlenmektedir. Bu yöntemler arasında kromatografik yöntemlerden gaz-sıvı kromatografisi, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), elektroforetik yöntemlerden sıkça kapiller elektroforez, kullanılmaktadır. Ayrıca immünoassay yöntemler kullanılarak fito-östrojen analizi ve kullanılan bu yöntemlerin avantajları ve dezavantajlarının karşılaştırıldığı çalışmalar da bulunmaktadır.<sup>9</sup>

### Fitoöstrojenlerin Sınıflanması, Kaynakları ve Yapıları

Fitoöstrojenlerin yararlı ya da zararlı etkileri uygulanan yol, doz, kişisel metabolizma, farklı ilaç kullanımı, hedef doku, östrojen reseptörü sayısı ve tipi, endojen östrojen varlığı veya yokluğu ile değişir.<sup>4</sup>

Fitoöstrojenler biyolojik aktivite açısından farklılık gösterdiği gibi yapısal olarak da farklılık gösterirler. Fitoöstrojenler farklı referanslarda farklı şekillerde sınıflandırılmıştır. Yapılan sınıflamaların ana grupları izoflavonlar, prenil flavonoidler, kumestanlar, lignanlar, stilbenlerdir. FSA (Food Standarts Agency) tarafından yapılan sınıflamaya göre fitoöstrojenler

flavonoitler ve flavonoit olmayanlar olarak iki büyük gruba ayrılır. Bu iki büyük grubu oluşturan pekçok fitoöstrojen yapıları mevcuttur.<sup>10</sup>

Geleneksel tıpta kullanımı ve yaygınlığı en fazla olan fitoöstrojenler izoflavonlar, prenil flavonoitler, kumestanlar, lignanlardır. **(Tablo 1)**

**Tablo 1:** Bitkisel ve kullanım yaygınlığı sık olan fitoöstrojen yapıları

FİTOÖSTROJENLER	
FLAVONOİTLER	İzoflavonlar
	Kumestanlar
	Prenil flavonoitler
FLAVONOİT OLMAYANLAR	Lignanlar

Flavonoitler çok çeşitli fenolik yapılara sahip doğal maddelerdir. Flavonoitlerin 4000 den fazla çeşitleri bulunmuştur.<sup>4</sup> Flavonoitler arasında izoflavonlar, genistein, daidzein, glisitin, biochanin A, formononetin, kumestanlar, kumesterol, prenil flavonoitler, prenilnaringenin, ksanthumol, izoksanthumol sayılabilir.<sup>4</sup>

Flavonoitlerden en önemli grup izoflavonlardır. Östrojenik aktiviteleri zayıf olan izoflavonlar renksiz ve kristal fenolik keton yapılarıdır.<sup>11</sup> İzoflavonların iki ana tipi olan Genistein ve Daidzein iki ana izoflavon grubudur, türketilen besinlerden soya, yonca, mercimek, fasulye ve nohutta bulunur.<sup>12</sup> Soya fasulyesi çekirdeği yüksek miktarda farmononetin ve biochanin A içerir. Bu kaynaklar dışında izoflavonlar ayçekirdeği, fındık ve cevizde bulunur.<sup>4</sup> Tavsiye edilen günlük izoflavon dozu yaklaşık 40–50 mg'dır.<sup>4</sup> Soya emilimi antibiyotik kullanımı, alkol alımı ve bağırsak rahatsızlıklarından gibi faktörlerden etkilenebilir.<sup>12</sup> Yağda çözünebilir maddeler olan izoflavonlar bağırsaklardan emilip dokulara geçerler. Emilim oranı % 20-55 arasındadır.<sup>13</sup>

Prenil Flanoitlerden en iyi bilinen bira yapımında da kullanılan şerbetçi otudur. Şerbetçi otunun endokrin özellikleri yapısında bulunan prenil flavonoid 8-prenilnaringenin'den kaynaklanmaktadır.<sup>14</sup> Geleneksel tıpta heyecanlanma, ödem, uyku sorunları, heyecan gibi durumların tedavisinde kullanıldığı belirlenmiştir.<sup>12</sup>

Bitkisel fenollerden östrojenik aktivite gösterebilen başka bir bileşik grubu da kumestanlardır. Komestrol bu sınıfta bulunan en önemli bileşiktir ve fitoöstrojen olarak 1957 yılında Bickoff ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir.<sup>15</sup> Yapıları izoflavonlara benzer. Yüksek oranda yoncada ve soya filizinde bulunmakla birlikte baklagiller, kabayonca filizi, mung fasulyesi, brüksel lahanası ve ıspanakta da bulunduğu saptanmıştır.<sup>4</sup>

Fitoöstrojenlerin flavonoit olmayan grubu lignanlar, larisirezanol, izolarisirezanol, matairezanol, sekoizolarisirezanol, pinorezinol yapılarından oluşur. Lignanlar besinlerde oldukça fazla bulunurlar. Lignanların ekstraksiyon ve analiz işlemlerinin zorlu olması diğer gruplara göre daha az çalışılmasına neden olmuştur.<sup>15</sup> Lignanlar tam buğday tanesi, keten tohumu, bazı sebze ve meyveler gibi yaygın olan besinlerde ve çayda yüksek miktarda bulunur.<sup>16</sup>

## İNSAN SAĞLIĞINDA FİTOÖSTROJENLERİN ÖNEMİ

Yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda fitoöstrojenlerin menopoza semptomlarına etkileri, antioksidan, antiproliferatif, antiangiogenetik ve antiinflamatuvar etkileri, kanser ile ilişkileri araştırılmıştır.

### Fitoöstrojenler ve Kanser

Fitoöstrojenler antiöstrojenik etki göstererek kansere karşı koruma sağlarlar. Menstural sıklığın azalmasını sağlayarak kanser riskini azalttığı belirtilmiştir. Asya'da 32 gün süren menstural sıklığın batıda 26-28 gün sürdüğü belirtilmiştir.<sup>17</sup>

Ayrıca fitoöstrojenlerin kanserli hücrelerin çoğalmasında protoonkogenlerce kodlanan ve tümorogeneze anahtar rol oynayan tirozin protein kinazın, DNA topoizomeraz I ve II'nin inhibisyonunu sağladığı, ayrıca DNA ile hücre mutasyonlarına sebep olduğu farklı çalışmalarla gösterilmiştir.<sup>18</sup>

Fitoöstrojenler, östrojen seviyesine göre farklı davranabilmektedir. Düşük östrojen seviyesinde östrojen benzeri, yüksek östrojen seviyesinde ise östrojen karşıtı olarak davranmaktadır.<sup>19</sup>

Yüksek miktarda lignan alımı örneğin fazla miktarda keten tohumu tüketimi, östrojen seviyesini ve buna bağlı olarak meme kanseri riskini arttırmaktadır.<sup>17</sup>

Yüksek seviyede östrojen bulunması meme kanserinin büyük bölümünün oluştuğu süt kanalları hücrelerinin büyümesini ve bağlı olarak meme kanseri riskini arttırmaktadır. Yapılan çalışmalar, farklı sonuçlar içermekte olup, ileri çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.<sup>20</sup>

### **Fitoöstrojenler ve Osteoporoz**

Östrojen, kemik oluşumu ve rezorbsiyon sürecini kontrol altında tutarak kemik dansitesinin korunmasında önemli role sahiptir. Menopoz döneminde osteoporoz oluşumu, dolaşımdaki östrojen seviyesinin azalmasına bağlı olarak kalsiyumun kemikten plazmaya geçişinin hızlanması ile oluşur.<sup>21</sup>

Yapılan klinik çalışmalar izoflavonlar başta olmak üzere fitoöstrojenlerin, osteoblast ve osteoklastlarda östrojen reseptörleri ile yararlı etkiler sağladığını göstermiştir. Kanıt olarak sentetik izoflavon olan ipriflavonun kemik kaybını engelleyici özelliğinin tedavide kullanılması gösterilebilir.<sup>22</sup>

### **Fitoöstrojenler ve Menopoz**

Menopozda ortaya çıkan vazo-motor bulguların şiddet ve sıklığının azalmasında izoflavon kullanımı etkilidir. Vazo-motor bulgular damarlarda büzülüp genişleme hareketleriyle ortaya çıkar. Yüzeysel damarlar vücut sıcaklığının düzenlenmesinde önemlidir. Damar genişleyerek dışarı verilen sıcaklık miktarını artırırken, büzülerek sıcaklık kaybını azaltır. Soya proteininin günlük 60 mg alımı vazo-motor semptomları %50 oranında, günlük 70 mg alımı ise semptomları % 61 oranında azalttığı çalışmalarda belirtilmiştir.<sup>13</sup>

Çift kör, plasebo kontrollü olarak yapılan bir çalışmada, günlük 60 g soya proteini alan postmenopozal kadınlarda sıcak basmasının %45 oranında azaltıldığı belirtilmiştir.<sup>23</sup>

Postmenopozal kadınlarda yapılan ve soya tüketiminin semptomlarla ilişkisini konu alan çalışmalarda soyanın özellikle ateş basmasını azalttığı tespit edilmiştir. Fakat çalışmanın yapıldığı grup plasebo grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farka ulaşamamıştır. Çalışmaların sonuçlarının farklı olması ve dolayısıyla objektif değerlendirmeleri zorlaştırması tüketilen ya da kullanılan soya ürünü farklılığı, bireylerin farklı metabolizmaya sahip olması, popülasyonun farklılığı ve kurgulanan modellerinin farklı olması ile ilişkilendirilmiştir.<sup>22</sup>

### **Fitoöstrojenler ve Kardiyovasküler Sistem**

Kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklı ölümler hem kadın hem de erkekler arasında oldukça yaygınlık göstermektedir. Fitoöstrojenlerin kardiyovasküler hastalıklara etkileri pek çok araştırmaya konu olmuş, yaygın fitoöstrojen grubu olan izoflavonlarla ve bu grup üyesi soya ile oldukça fazla çalışma yapılmıştır.

Yapılan çalışmalarda hücre çoğalması, lipogenez, lipoliz, vasküler reaktivite ve trombozda fitoöstrojenlerin pozitif etkileri belirtilmiştir. Fitoöstrojen oranı yüksek diyetler uygulanmasında koroner arter hastalığı (KAH) yaygınlığının daha az olması lipid profiline fitoöstrojenlerin olumlu etkileri ile ilgili bir gösterge olarak değerlendirilebilir.<sup>24</sup>

Yapılan 38 klinik çalışmayı değerlendiren bir metaanalizde ortalama günlük 47g soya proteini kullananlarda lipid profili değişiklikleri değerlendirilmiştir. Sonuç incelendiğinde total kolesterol düzeyinde ortalama %9.3, düşük dansiteli lipoprotein (LDL)'de %12.9 ve trigliserit düzeyinde %10.5 azalma rapor edilmiştir. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeylerinde ise sonuç anlamlı olmamasına rağmen net %2.4'lük artış belirtilmiştir.<sup>25</sup>

Soya proteininin yapısında bulunan lizin/arginin oranı hayvansal proteinlere göre düşüktür. Bu oran insülin sekresyonunu azaltmakta, glukagon sekresyonunu arttırmakta, insülin/glukagon oranını düşürmektedir. Bu düşüş olumlu değerlendirilir çünkü insülin/glukagon oranının yüksek olması lipogenez ve bağlı olarak KAH riskini arttırdığı bilinmektedir.<sup>24</sup>

### **Fitotoksisite / Yan Etkiler**

Fitoöstrojenler ile ilgili binlerce yıldır kullanan toplumlar dahil olmak üzere herhangi bir toksisite bildirimi olmamış, toksisite dozuna da diyetle ulaşamayacağı belirtilmiştir. Yapılan hayvan çalışmasında östrojen içerikli bitkileri tüketen hayvanlarda bu tüketimin özellikle üreme sisteminde fonksiyon bozukluğuna sebep olabileceği ancak tüketimin miktarına bağlı olarak etkinin gerçekleşeceği belirtilmiştir. Hayvanların uzun süreli beslenmelerinde östrojene bağlı zehirlenmelerinde ortaya çıkabileceği olası tartışılmaktadır.<sup>26</sup> Östrojen içeriği yüksek olan bitkilerle yapılan benzer çalışmalarda da yüksek doz tüketimin hücre proliferasyonu ve sekresyonunu, oosit gelişimini inhibe ettiği belirtilmiştir.<sup>27</sup>

Başka bir çalışmada ise üreme sistemi üzerinde ise düşük toksisiteye sahip olduğu ve östrojenik aktivite göstererek menopoz sonrası semptomları azalttığı belirtilmiştir.<sup>28</sup>

Günümüzde fitoöstrojenlerin hazırlanmış preparatları eczanelerde, eczane dışında satılmakta ve kolayca ulaşılarak isteğe göre kullanılmaktadır. Hastaların bu preparatlara kolay ulaşılabilir olması kullanımda zararlı etkilerin ortaya çıkması ile ilgili kaygıları arttırmıştır. Ancak konuyla ilgili bildirilen herhangi bir toksisite durumu henüz yoktur.

Glycine max, Linum usitatissimum, Cimicifuga racemosa, Trifolium pratense, Glycyrrhiza glabra, Humulus lupulus, Angelica sinensis türleri genellikle satış ürünlerinde kullanılmakta ve en yaygın izoflavon olan soya bitkisi ise gıda takviyesi ve bitkisel ekstreler ile satışa sunulmakta ve kullanımı ile ilgili kontrol mekanizması bulunmamaktadır.<sup>22</sup>

Sonuç olarak; farkında olarak ya da olmayarak diyetimizin çoğunluğunda fitoöstrojenler bulunmaktadır. Fitoöstrojenlerin pek çok hastalıkta iyileştirici ve sağlıklı destekleyici etkisi bilinmektedir. Her ne kadar diyetle alınan fitoöstrojenlerin toksisite bildirilmemiş olsa da bir hastalık tedavisinde ya da yaşam kalitesini arttırmak gibi özel bir amaç için tüketiliyorsa bunun bilinçli bir şekilde yapılması gerekmektedir. Fitoöstrojen kullanımı kişinin metabolizması, hastalığı, yaşı gibi çeşitli etkenlere bağlı olup dozunun, kullanım şekli ve süresinin kontrol altında olması destek veya tedavide daha verimli sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır.

## BİLGİ

Bu çalışma daha önce 15-18 Mayıs 2017 tarihinde Adana'da düzenlenen X. Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Günleri'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur. Çalışmada çıkar çatışması yoktur.

## KAYNAKLAR

1. Liu ZH, Kanjo Y, Mizutani S. A review of phytoestrogens: their occurrence and fate in the environment. *Water Res* 2010; 44: 567-577.
2. Konar N. Farklı Hidroliz Yöntemleriyle Bazı Sebzelerden Elde Edilen Fitoöstrojenlerin HPLC ve GC-MS ile Belirlenmesi Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2011.
3. Baran SM, Kocabağlı N. Yemlerdeki Östrojenik Etkili Maddeler ve Etkileri. *İstanbul Üniversitesi Veterinerlik Dergisi* 2000;26:141-148.
4. Özer Ö, Konuklugil B. Phytoestrogens and Their Effects On Menopause. *Ankara Ecz. Fak. Derg* 2007;36:199-222.
5. Sirotkin AV, Harrath AH. Phytoestrogens and their effects. *European Journal of Pharmacology* 2014;741:230-236.
6. Gürdöl F. *Tıbbi Biyokimya*; 1 ed.; Nobel Tıp Kitabevleri, 2015. pp. 33-39.
7. Ososki AL, Kennelly E J. Phytoestrogens: a review of the present state of research. *Phytotherapy Research* 2003;17:845-869.
8. Konar N, ve ark. Fitoöstrojenler: Bitkisel Kaynaklı Östrojenik Bileşikler. *Karaelmas Fen ve Mühendislik Dergisi* 2011;1:69-75.
9. Wang CC, Prasain JK, Barnes S. Review of the methods used in the determination of phytoestrogens. *Journal of Chromatography B* 2002;777:3-28.
10. Bakker MI. Dietary intake of phytoestrogens, RIVM report 320103002/2004  
Erişim adresi: <https://www.rivm.nl/dsresource?objectid=b0a6cb80-a2f8-4c1d-9925-1cd3230d12e8&type=org&disposition=inline>
11. Nilüfer D, Boyacıoğlu D. Soya ve Soya Ürünlerinin Fonksiyonel Gıda Bileşenleri. *Gıda/The Journal of Food* 2008, 33.
12. Gün Ç, Demirci N. Menopozda Bitkisel Tedavi Kullanımı. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2015;24:520-530.
13. Koçan D. Daidzein, Genistein ve Equol'un İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri. *Türkiye 9 Gıda Kongresi*. 24-26 Mayıs 2006, Bolu, pp 999-1002.
14. Jonathan PE. *Humulus Lupulus*. *Alternative Medicine Review* 2003;8:190-192.
15. Küçük hüseyin EB. Domates, biber ve havuçta meyvelerin fitoöstrojen içeriklerinin belirlenmesi. Yüksek lisans tezi. Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2012.
16. İnanç N, Tuna Ş. Fitoöstrojenler ve Sağlıkta Etkileri. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2005;2.
17. Cassidy A, Hanley B, Lamuela-Raventos RM. Isoflavones, lignans and stilbenes—origins, metabolism and potential importance to human health. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 2000;80:1044-1062.
18. Umland EM, et al. Phytoestrogens as therapeutic alternatives to traditional hormone replacement in postmenopausal women. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2000;20:981-990.
19. Ososki AL, Kennelly EJ. Phytoestrogens: a review of the present state of research. *Phytother Res* 2003;17:845-869.

20. Yılmaz MS, Atak N. Meme kanseri riskinin beslenme ile ilişkili faktörler açısından değerlendirilmesi. *Turk J Public Health* 2014;12(1):51-60.
21. Cornwell T, Cohick W, Raskin I. Dietary phytoestrogens and health. *Phytochemistry* 2004; 65: 995-1016.
22. Büyüktuncer Z, Başaran AA. Fitoöstrojenler ve Sağlıklı Yaşamdaki Önemleri. *Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Dergisi* 2005;25:79-94.
23. Morelli V, Naquin C. Alternative therapies for traditional disease states: menopause. *American Family Physician* 2002;66:129-134.
24. Yıldırım A, Tokgözoğlu L. Fitoöstrojenler ve Kardiyovasküler Sistem. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2001;29:233-237.
25. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-Analysis Of The Effects Of Soy Protein Intake On Serum Lipids. *The New England Journal of Medicine* 1995;333:276-282.
26. Bakirel T, ve ark. Farelerde *Trifolium Pratense*'nin Spermatogenezis Üzerine Etkisi ve Akut Toksisitesi. *Turk J Vet Anim Sci* 2002;26: 555-559.
27. Monsefi M, Nadi A, Alinejad Z. The effects of *Salvia officinalis* L. on granulosa cells and in vitro maturation of oocytes in mice. *International Journal of Reproductive Biomedicine* 2017;15:649.
28. Chantal NM. Oral Acute Toxicity and Estrogenic-Like Effects of the Aqueous Extract of *Anthocleista schweinfurthii* Gilg (Loganiaceae). *Pharmacologia* 2017;8:9-17.