

Fitoöstrojenler ve Sağlıklı Yaşamdaki Önemleri

Zehra Büyüktuncer* / A. Ahmet Başaran**

Geliş Tarihi : 05.10.2005
Düzeltilme Tarihi : 17.10.2005
Kabul Tarihi : 01.11.2005

Giriş

Fitoöstrojen olarak isimlendirilen ve endojen östrojene benzer aktiviteler gösterebilen bitkisel kaynaklı kimyasallar son yıllarda yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalarla önem kazanmıştır. Bu çalışmalar fitoöstrojence zengin diyetle beslenen toplumlarda kardiovasküler hastalıklar, osteoporoz, göğüs, prostat ve barsak kanserleri ile ilgili şikayetlerin daha az görüldüğünü ve postmenopozal kadınlarda östrojen yetersizliğine bağlı semptomların daha hafif yaşandığını göstermiştir. Bu bileşiklerin sahip oldukları aktivitelerin aydınlatılabilmesi için birçok in vivo ve in vitro çalışmalar yapılmıştır. Ancak fitoöstrojenlerin metabolizmaları, emilimleri, potansiyel yararlı etkileri ile ilgili mekanizmalar, bu etkiler için gerekli optimal ve toksik dozlar ile ilgili bilinenler yetersizdir. Bu çalışmada, fitoöstrojenlerin sınıflandırılması, genel özellikleri, besin kaynakları, biyolojik aktif potansiyelleri ve klinik etkileri üzerinde yapılmış çalışmalar özetlenmiştir.

Fitoöstrojenlerin Sınıflandırılması ve Yapıları

Bitkilerde fenilpropan ve basit fenollerden sentezlenen fitoöstrojenler, kimyasal olarak çok geniş çeşitlilik gösterirler. Fitoöstrojenler kimyasal yapılarına göre izoflavonlar, izoflavanlar, flavanonlar, kalkonlar, lignanlar, kumestanlar, makrolitler, stilbenler ve steroller olarak sınıflandırılır (Şekil-1). Yapıda temel olarak bulunan fenolik grup östrojen agonisti ve antagonisti özelliklerini tanımlamada önemli rol oynar. İzoflavon ve

* Hacettepe Üniversitesi, STYO, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 06100- Ankara

** Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi ABD, 06100 - Ankara

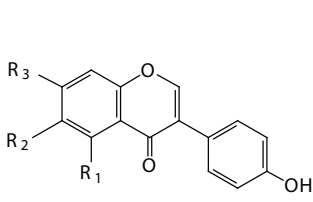
kumestanlar bitkide kendiliğinden sentez edildikleri için, bazen intrinsik östrojen bileşenleri olarak da kabul edilmektedirler. Makrolit yapısında olan rezorsiklik asit laktonları tahıl ürünlerine bulaşan küfler tarafından üretildikleri için mikoöstrojenler olarak tanımlanırlar¹.

Etkisi nedeniyle üzerinde en çok çalışılan fitoöstrojenler izoflavonlardır. Diğer yapılarla ilgili çalışma sayıları çok azdır². İzoflavonlar bitkilerde dört temel yapıda bulunabilir; aglikon, glikozit, malonil glikozit veya asetil glikozit yapı. Aglikon yapılar daidzein (7,4'-dihidroksi izoflavon), genistein (5,7,4'-trihidroksi izoflavon) ve glisitein (7,4'-dihidroksi 6-metoksi izoflavon) gibi konjuge olmamış yapılardır. Glikozitleri arasında 7-O-glukozit (daidzin, genistin, glisitin); 6'-O-asetilglukozit (6'-O-asetildaizdin, 6'-O-asetilgenistin, 6'-O-asetilglisitin) ve 6'-O-malonilglukozit (6'-O-malonildaizdin, 6'-O-malonilgenistin, 6'-O-malonilglisitin) yer alır^{2,3}. İzoflavonlar bitkilerde doğal olarak şekerlerle konjuge yapılar halinde, yani glikozit halde bulunurlar. 6'-O-asetilglukozit ve 6'-O-malonilglukozit yapılar ise, aglikona bağlanan şeker molekülü dışında, asetil veya malonil molekülü içerirler^{3,4}. Bitkilerden izole edilen izoflavonların bir çoğunun östrojenik etkisi olmadığı, etkili olanların da östrojenik etkilerinin aynı olmadığı saptanmıştır¹. Örneğin genistein en güçlü östrojenik etkiyi gösterirken, soya izoflavonlarının % 5-10'unu oluşturan glisitein diğer izoflavonlardan çok daha zayıf östrojenik özelliğe sahiptir^{2,4-6}.

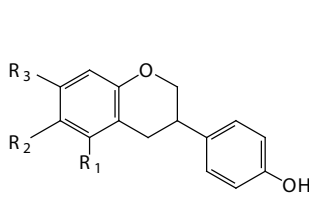
Kumestanlar yapısal olarak izoflavonlara benzerler. Bir çoğu Wong tarafından listelenen kumestanlar içinde en önemli östrojenik aktiviteye sahip olan bileşikler kumestrol ve 4-metoksi kumestrol'dür.

Lignanlar 2,3 dibenzilbütan iskeleti ile tanımlanırlar ve bütün damarlı bitkilerde glikozit formda bulunurlar. Bitkilerde bulunan temel lignanlar matairesinol, sekoizolarisiresinol, larisiresinol ve izolarisiresinol olup, bunlar insanlarda östrojenik aktivite gösteren iki temel bileşiği, enterolakton ve enterodiölü vermektedirler. İzoflavonlar gibi enterolakton ve enterodiöl de barsak mikroflorasının bitki lignan öncülleri üzerindeki aktivitesi sonucu oluşurlar. Enterolaktonun bunun dışında enterodiöl'ün oksidasyonu ile de oluştuğu bilinir¹.

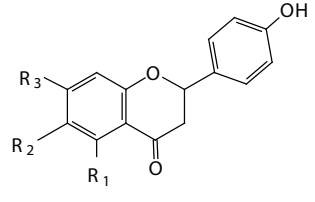
Makrolitler, özellikle uygun olmayan koşullarda depolanan tahıllar, yağlı tohumlar ve otlarda hızla çoğalan organizma olan *Fusarium* gibi



İZOFLAVONLAR



İZOFLAVONLAR

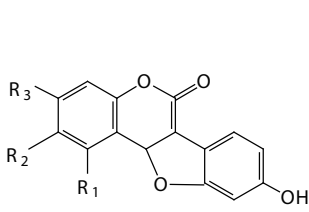


FLAVANONLAR

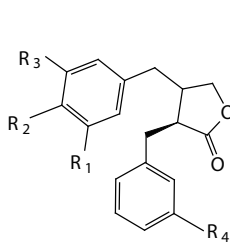
| R ₁ | R ₂ | R ₃ | Bileşik |
|----------------|------------------|----------------|-----------|
| H | H | OH | Daidzein |
| OH | H | OH | Genistein |
| H | OCH ₃ | OH | Glisitein |
| H | H | O-Glukoz | Daidzin |
| OH | H | O-Glukoz | Genistin |
| H | OCH ₃ | O-Glukoz | Glisitin |

| R ₁ | R ₂ | R ₃ | Bileşik |
|----------------|----------------|----------------|---------|
| H | H | OH | Ekulol |

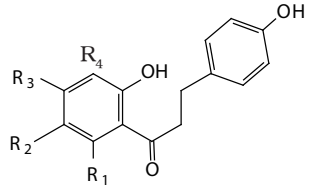
| R ₁ | R ₂ | R ₃ | Bileşik |
|----------------|----------------|----------------|------------|
| OH | H | OH | Naringenin |



KUMESTANLAR



LİGNANLAR

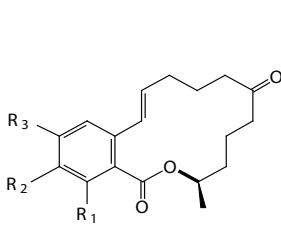


KALKONLAR

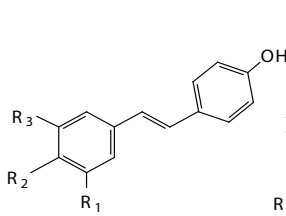
| R ₁ | R ₂ | R ₃ | Bileşik |
|----------------|----------------|----------------|-----------|
| H | OH | H | Kumestrol |

| R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | Bileşik |
|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------|
| H | H | OH | OH | Enterolakton |

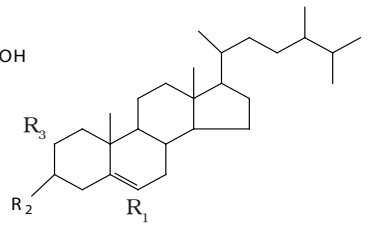
| R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | Bileşik |
|----------------|----------------|----------------|----------------|-------------|
| OH | H | OH | OH | Ksantohumol |



MAKROLİYLER



STİLBENLER



STEROLLER

| R ₁ | R ₂ | R ₃ | Bileşik |
|----------------|----------------|----------------|-----------|
| OH | H | OH | Zeralenon |

| R ₁ | R ₂ | R ₃ | Bileşik |
|----------------|----------------|----------------|-------------|
| OH | H | OH | Resveratrol |

| R ₁ | R ₂ | R ₃ | Bileşik |
|----------------|----------------|----------------|------------|
| H | OH | H | Sitosterol |

mantarların ikincil metabolitleridir. Çoğunlukla tohumun kabuk kısmında konsantre olmuşlardır ve bilindiği gibi bu kısım genellikle besinin işlenme sürecinde bitkiden ayrılır. Zearalenon, α - ve β -zearalanol östrojenik aktiviteye sahip olduğu bilinen mikoöstrojenlerdir¹.

Doğadaki Fitoöstrojen Kaynakları

Farklı gruplarda ele aldığımız fitoöstrojenlerin, herbirinin yoğun olarak buldukları besin kaynakları farklılık göstermektedir. İzoflavonların bilinen en iyi kaynağı Leguminosae ailesine ait bitkilerden kurubaklagiller (bezelye, fasulye, mercimek vb.), özellikle de soya fasulyesidir. Ancak Graminae, Rosaceae (Prunus sp.), Iridaceae (Iris sp) ve Solanaceae (Nicotiana tabacum) türlerinde de görülmektedir. Bugün en çok kullanılan izoflavon kaynakları soya fasulyesinin işlenmesi ile elde edilen çeşitli ürünler olup, bunların başında soya unu, soya protein izolatları, tofu, soya sütü, soya yoğurdu ve soya şehriyesi gelir. Soya ürünleri dışındaki kaynaklar diğer kurubaklagiller, tam-tahıl ürünleri, simisifuga ve kırmızı yonca otlarıdır^{2,5,7-9} (Tablo-I). Çalışmalar kuş üzümü ve kuru üzüm gibi küçük taneli meyvelerin¹⁰ ve soya unu içeren tahıl ürünlerinin de iyi fitoöstrojen kaynakları olduğunu göstermektedir¹¹. Uzakdoğuda sıklıkla tüketilen fermente soya ürünlerinin (miso, tempeh) izoflavon içeriği zengindir. Çünkü fermentasyon süresince mikroorganizmalar izoflavonların β -glikozit bağı kırarak glikozit yapılarının aglikonlara dönüşmesini sağlar. Bu durum serbest formdaki bileşiklerin konsantrasyonunu ve biyoyararlılığını artırabilmektedir^{4,12}. Soya fasulyesinden elde edilen soya yağı ve sosu eser miktarda izoflavon içerirken, soya ve ürünlerinin izoflavon içeriğinin genel olarak 1-3 mg/g arasında değiştiği bilinmektedir^{2,4-6,9,13}. Çeşitli besinlerin 100 gramlarındaki izoflavon miktarları Tablo-I'de gösterilmiştir¹⁴.

TABLO I
Bazı Besinlerin Toplam İzoflavon İçerikleri
(mg/100 g yenilebilir porsiyon)*

| Besin | Ortalama Değerler | Besin | Ortalama Değerler |
|---|-------------------|--|-------------------|
| Soya fasulyesi, Kore (Glycine max) | 144,99 | Soya peyniri | 31,32 |
| Soya fasulyesi, Japonya (Glycine max) | 118,51 | Tofu** | 29,50 |
| Soya fasulyesi, Brezilya (Glycine max) | 87,63 | Tempeh** | 43,52 |
| Soya unu, tam yağlı | 177,89 | Miso** | 42,55 |
| Soya unu, yağsız | 131,19 | Natto** | 58,93 |
| Soya protein konsantresi, su ile ekstrakte edilmiş | 102,07 | Diğer fasulye çeşitleri | 0,06 |
| Soya protein konsantresi, alkol ile ekstrakte edilmiş | 12,47 | Nohut (Cicer arietinum) | 0,10 |
| Soya protein isolatı | 97,43 | Bakla (Vicia faba major) | 0,03 |
| Soya fasulyesi filizi | 40,71 | Mercimek (Lens culinaris) | 0,01 |
| Soya sütü | 9,65 | Fıstık (Corylus cornuta) | |
| Soya sosu | 1,64 | Kırmızı yonca (Trifolium subterraneum) | |

*Bu değerler, USDA-IOWA STATE Üniversitesi Veritabanı'ndan alınmıştır. Tüm değerler çiğ besin analizleri sonuçlarından hesaplanmıştır.

** Tofu, tempeh, miso, natto uzakdoğuda soyadan elden edilen geleneksel yiyeceklerin ticari adlardır.

Tablo-I'de görüldüğü gibi fitoöstrojenlerce zengin olduğu bilinen çeşitli besinlerin fitoöstrojen içerikleri kendi içlerinde de büyük değişiklik göstermektedir. Hatta farklı bölgelerde yetişen soya fasulyelerinin fitoöstrojen içerikleri birbirinden farklıdır. Bu farklılığın işleme sürecine bağlı olarak artabileceği de düşünüldüğünde, ürünlerin etken madde yönünden standardizasyonunda büyük sıkıntı yaratmaktadır. Bununla beraber soya fasulyesi, simisifuga veya kırmızı yoncadan elde edilen çeşitli konsantrasyonlardaki izoflavon ekstraktları tablet, jel veya toz formu halinde eczane ve/veya marketlerde reçetesiz satılmaktadır¹.

Diyetin temel fitoöstrojen bileşiklerleri olan lignanlar, bitki hücre duvarı ligninlerin önemli bir kısmını oluşturduğu için pek çok bitkide, düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Lignanlar tahıl, sebze ve meyvelerde yaygın olarak bulunurlar, en iyi kaynakları ise keten tohumudur. Lignanların temel kaynağı posalı besinler olduğu için, Batılıların diyetlerinde izoflavonlardan daha fazla bulunurlar² (Tablo-II).

TABLO II
Bazı Besinlerin Lignan İçerikleri

| Besin | Lignan (µg/g) | Besin | Lignan (µg/g) |
|------------------|---------------|-----------|---------------|
| Keten tohumu | 675.0 | Yulaf | 3.4 |
| Keten tohumu unu | 527.0 | Kuşkonmaz | 3.7 |
| Mercimek | 17.9 | Havuç | 3.5 |
| Soya fasulyesi | 8.6 | Patates | 3.0 |
| Buğday kepeği | 5.7 | Pırasa | 2.0 |
| Yulaf kepeği | 6.5 | Brokoli | 2.3 |
| Kuru fasulye | 5.6 | Armut | 1.8 |
| Sarımsak | 4.1 | Erik | 1.5 |

Spesifik bir besinin fitoöstrojen içeriğinin, diğer fitokimyasallar gibi, bitkinin genetik yapısı, yetiştiği bölge ve mevsim özellikleri, mantarlar ile enfekte olma durumu ve besin işleme yöntemleri gibi birçok etkenden etkilendiği bilinmektedir¹.

Fitoöstrojenlerin Analizi

Bitki, besin ve/veya biyolojik sıvılardaki fitoöstrojenlerin, özellikle izoflavonların miktar tayinlerinde kromatografik yöntemler kullanılır. Bu yöntemler içinde yüksek performanslı sıvı kromatografisi (YBSK) en sık kullanılanıdır. Diğer yöntemler gaz kromatografisi (GK), gaz kromatografi-kütle spektroskopisi (GK-KS), ince tabaka kromatografisi (İTK) ve kağıt kromatografisi (KK) şeklinde sıralanabilir^{12,15}.

Fitoöstrojenlerin Biyolojik Potansiyelleri ve Etkileri

a. Östrojenik ve Antiöstrojenik Aktivite:

Fitoöstrojenlerin en önemli biyolojik potansiyelleri, östrojenik ve antiöstrojenik aktiviteye sahip olmalarıdır²⁻¹³. Fitoöstrojenlerin östrojenik etkileri, ilk olarak 1946 yılında Batı Avustralya'da, izoflavonca zengin bir çeşit yonca (*Trifolium subterraneum*) ile beslenen koyunlarda üreme bozukluğunun geliştiğinin farkedilmesi ile anlaşılmıştır^{1,16-18}. Benzer etkiler 2. Dünya Savaşının sonlarına doğru, yaşanan besin kıtlığı nedeniyle, lale soğanlarını gıda olarak tüketen Almanlarda da kaydedilmiş; bir çok kadında menstrual bozukluklar gözlenmiştir¹.

Fitoöstrojenlerin östrojenik ve antiöstrojenik özellikleri, temel olarak, endojen östrojen olan 17-β-östradiol'e yapısal ve işlevsel benzerliği nedeniyle östrojen reseptörlerine (ER) kolay bağlanmasıyla açıklanmaktadır¹⁻⁴.

Aslında fitoöstrojenlerin etki mekanizması çok komplekstir. ER- α ve - β için bir ligand olan fitoöstrojenler saf agonist, saf antagonist veya kısmi veya seçici agonist/antagonist aktivite gösterebilirler. Fitoöstrojen ile reseptörün etkileşimi, aktive ediciler ve baskılayıcıların aktiviteleri, etkileşimleri ve farklı tanımlamaları, östrojen regüle eden genlere etki eden reseptörler gibi faktörlerin etkisiyle fitoöstrojenler östrojen agonisti veya östrojen antagonist etki gösterebilirler^{2,5,19}. Fitoöstrojenlerin aktivitelerinin ortamın endojen östrojen düzeyi ile ilişkili olabileceği; yüksek östrojenli çevrede (premenopoz) antiöstrojenik etki gösterirken, düşük östrojenli çevrede (postmenopoz gibi) östrojenik etki gösterebilecekleri düşünülmektedir^{20,21}.

Son dönemde yapılan çalışmalar, genel olarak fitoöstrojenlerin ER- β için ER- α 'dan daha güçlü bağlama kapasitesine sahip olabildiklerini göstermiştir. Mesela genistein ER- β 'yi ER- α 'dan 20 kat fazla bağlayabilir (2,5,18). *In vivo* çalışmalardan elde edilen sonuçlar, fitoöstrojen potansiyellerinin canlının türüne, fitoöstrojenlerin verilme yoluna ve kullanılan bitiş noktasına göre de büyük farklılık gösterdiğini işaret etmektedir¹.

Fitoöstrojenlerin östrojenik ve antiöstrojenik özelliklerinin açıklanmasında, steroid metabolizmasını etkileyen enzimler üzerindeki etkilerinin de önemli olabileceği ileri sürülmüştür. İzoflavonların plasenta ve overlerdeki mikrozomlarda aromataz enzimini baskılayarak androjenlerin östrojenlere dönüşümünü bloke ettiği; özellikle kumestrol ve genisteinin östronun östradiole çevrilmesinden sorumlu olan 17- β -östradiol oksidoredüktaz enzimini baskıladığı yapılan araştırmalarla gösterilmiştir^{22, 23}.

b. Antioksidan Aktivite:

Fitoöstrojenlerin, özellikle izoflavonların, antioksidan özellikleri *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarla gösterilmiştir. İzoflavonlar, serbest radikalleri doğrudan veya antioksidan-süpürücü enzimleri etkileyerek, oksidatif DNA hasarını önleyebilirler. Çalışmalar, diyetle alınan izoflavonların LDL oksidasyonuna karşı oluşturulan direnci artırdığını göstermektedir²⁴. Toda ve Shirataki'nin yaptıkları araştırmada, reaktif oksijen türlerinin neden olduğu lipid peroksidasyonuna dört farklı fitoöstrojenin etkileri incelenmiş, izoflavonların kimyasal yapıları ile antioksidan aktiviteleri arasında ilişki gösterilmiştir²⁵. Genistein izoflavonlar içinde en yüksek antioksidan aktiviteyi gösteren bileşik olarak bilinmektedir⁸.

c. Antikarsinojenik Aktivite:

İzoflavonların anjiogenez ve hücre siklus ilerleyişinin inhibisyonunu da içeren potansiyel antikarsinojenik etkileri, bugüne kadar birçok kez kaydedilmiştir. Özellikle fitoöstrojenlerin DNA topoizomeraz 1 ve 2, tirozin kinaz, ribozomal S6 kinaz, 5 α -redüktaz gibi tümör oluşumunda önemli rol oynayan bazı enzimlerin etkinliklerini baskılayabildiklerini gösteren çalışmalardan sonra, bu bileşiklerin potansiyel antikarsinojenik etkilerine odaklanılmıştır^{1,7,26,27}. Bu bileşiklerin aynı zamanda antioksidan ve antiproliferatif özelliklerinin varlığı da, kansere karşı koruyucu rollerini desteklemektedir. Zira fitoöstrojenler antiproliferatif özellikleri ile hücrelerin bölünerek çoğalmasını önler, antianjiogenetik etki ile de anjiogenezi baskılayarak tümör hücrelerinin metastaz yapmalarını azaltırlar. Ancak sınırlı sayıdaki hücre kültürü ve hayvan çalışmalarının çelişkili sonuçları yeni araştırmaları gerektirmektedir^{1,2,7,8,18}.

Fitoöstrojenlerle Yapılmış Klinik Çalışmalar

a. Premenopozal Kadınlardaki Çalışmalar:

Fitoöstrojenlerce zengin diyetin, menopoz öncesi dönemde olan kadınlarda endokrin değişiklikler [östradiol, progesteron ve seks hormon bağlayan globülin (SHBG) düzeylerinde azalma, FSH (Folükül Uyarıcı Hormon) ve LH (Luteinleştirici Hormon)'ın normal dalgalanmalarında baskılama ve menstrual siklusa uzama gibi] oluşturduğu gösterilmiştir²⁸⁻³⁰. Ayrıca SHBG düzeyindeki değişikliklerin incelendiği çalışmalarda, fitoöstrojenlerin SHBG aktivitesini düzenleyerek östradiolün hedef organlara dağılımını ve menstrual siklus uzunluğunu etkilediği gösterilmiştir³¹⁻³³.

b. Postmenopozal Kadınlardaki Çalışmalar:

Epidemiyolojik çalışmalar, menopozun ilk dönemlerinde görülen ateş basması, gece terlemesi, uyku düzensizliği gibi vazomotor semptomların Batı toplumlarında Asya toplumlarına kıyasla çok daha sık görüldüğünü işaret etmektedir. Ateş basmasının oluşma eğiliminin, Batı toplumlarında yaşayan kadınlarda % 60, Asyalılarda ise sadece % 10,5 oranında olduğunu gösterilmiştir²⁷. Başka bir çalışmada, soya protein izolatu alan postmenopozal kadınlarda sıcak basmalarının % 45 oranında azaldığı kaydedilmiştir³⁴. Çalışmalar, soya tüketen postmenopozal kadınlarda ateş basması şikayetlerinin azaldığını ancak plasebo grubu ile karşılaştırıldığında bu azalmanın istatistiksel öneminin olmadığını göstermektedir. Ancak semptomların zaman içinde doğal çözümlen-

mesi ve plasebo cevaplarındaki çeşitlilikler, çalışılan populasyonun, kullanılan soya ürününün, çalışma modelinin farklı olması ve fitoöstrojen metabolizmasının bireysel ayrıcalıklar gösteriyor olması sonuçların objektif değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Fitoöstrojen desteğinin bazı peri/post menopozal kadınlarda vazomotor semptomları hafiflettiği görülmektedir; ancak kullanılacak formulasyon ve doz ile ilgili spesifik önerilerin yapılması zordur¹.

c. Kardiovasküler Hastalıklardaki Çalışmalar:

Fitoöstrojenlerin lipid profilini düzenleyici^{35,36}, LDL oksidasyonunu önleyici³⁷, endotel fonksiyonları geliştirici etkileri³⁸ ile kardiovasküler hastalıklara karşı koruyucu olabileceği gösterilmiştir. Soya izoflavonlarının hipokolesterolemik etkiye sahip olduğunu gösteren en önemli kanıtlardan biri, otuzsekiz klinik araştırmanın meta-analizidir. Günlük ortalama 47 gram soya proteini alımının plazma LDL kolesterol düzeyini % 12.9, trigliserit düzeyini yaklaşık %10 oranında düşürdüğü ve HDL kolesterol düzeyini % 2 oranında artırdığı görülmüştür. Birleşmiş Milletler Besin ve İlaç Örgütü doymuş yağ ve kolesterol yönünden sınırlandırılmış diyetle birlikte günde 25 gram soya proteini tüketiminin kalp hastalığı riskini azaltabileceğini kabul etmiştir³⁹. Kardiovasküler hastalıklar için önemli bir risk etmeni olan arter elastikiyetinin endojen östrojen düzeyi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çünkü östrojen, düz kas hücreleri ve endoteller üzerinden arter elastikiyetini etkileyebilmektedir⁴⁰. Ayrıca ER- α ve β 'nin arter duvarında tanımlanmıştır⁴¹. Fitoöstrojenlerin de östrojenler gibi arter duvarındaki ER'ler aracılığıyla arter elastikiyetini etkileyebileceği düşünülmektedir. Fitoöstrojenler antiproliferatif özellikleri ile düz kas hücrelerinin proliferasyonunu azaltarak ve aterosklerotik plakların gelişmesini geciktirerek, endotel işlevi geliştirebilir ve vazodilatör etkiler meydana getirebilirler². Fitoöstrojenlerin antioksidan özellikleri ile lipid oksidasyonu ve membran lipid peroksidasyonunu azaltarak koruyucu olabilecekleri de çalışmalarla gösterilmiştir^{37,42}.

d. Osteoporozdaki Çalışmalar:

Klinik çalışmalar, fitoöstrojenlerin, özellikle izoflavonların, endojen östrojen gibi ER'leri aracılığıyla osteoblast ve osteoklastlarda çeşitli yararlı etkiler oluşturduğunu göstermiştir. Ayrıca sentetik izoflavon olan ipriflavonun kemik kaybını azaltıcı olarak tedavide kullanılıyor olması, benzer beklentileri de beraberinde getirmektedir¹⁹. Dalais ve arkadaşları soya ile zenginleştirilen ekmekek (45 g) tüketen postmenopozal kadınların kemik mineral yoğunluklarının buğday ekmeği ile beslenen gruba göre önemli oranda arttığını göstermişlerdir¹.

d. Kanser Vakalarındaki Çalışmalar:

Çalışmalar fitoöstrojenlerin göğüs, prostat, endometrium gibi hormona bağlı kanser türleri ile kolon, rektum ve pankreas gibi diğer kanser türlerine karşı koruyucu olabileceğini göstermektedir^{2,16,43}. Fitoöstrojenlerin bu etkileri östrojenik/antiöstrojenik, antiproliferatif, antianjiyogenetik ve antioksidan özellikleri ile oluşturdukları düşünülmektedir. Ayrıca fitoöstrojenlerin kanserli hücrelerin çoğalmasında anahtar rol oynayan tirozin kinaz, DNA topoizomeraz I ve II, MAP kinaz, ribozomal S6 kinaz gibi bir çok enzimin etkinliğini kontrol edebildiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir⁷.

- Göğüs Kanseri:

Göğüs kanseri, fitoöstrojenlerin etkilerinin araştırıldığı kanser türleri arasında en çok çalışılan kanser türüdür. Çalışmaların bir kısmı fitoöstrojenleri göğüs kanseri riskini azaltan bileşikler olarak gösterirken, bir kısmı bu bileşiklerin göğüs kanseri gelişimini uyararak, riski artırdığını göstermektedir¹.

Fitoöstrojenlerin göğüs kanserine karşı koruyucu olabileceği düşüncesinin ilk dayanağı epidemiyolojik çalışmalardır. Batılı toplumlarda kadınlarda en sık görülen ve insidansı hızla artan kanser türü olan göğüs kanserinin, Asya ülkelerinde görülme sıklığı Birleşmiş Milletlerdekini sadece ¼'ü kadardır^{5, 44-46}. İkinci dayanak tamoksifen'in göğüs kanseri tedavisinde başarı ile kullanılmasıdır. Tamoksifen antiöstrojen etki göstererek, hipotalamusa etki eder, LH ve FSH düzeylerini azaltır. Eğer fitoöstrojenler de antiöstrojenik özellik göstererek bu mekanizmayı sağlıyorsa, doğal bir koruyuculuk oluşturur diye düşünülmektedir². Sıklıkla bahsedilen diğer bir hipotez de, fitoöstrojenlerin menstrual siklusu uzatarak ve yaşam boyu maruz kalınan östrojen düzeyini azaltarak kadınları hormona bağlı kanserlerden koruduğudur¹. Uzun menstrual siklus, luteal fazda östrojene maruz kalma süresini kısaltarak göğüs kanseri riskini azaltabilir. Batıda menstrual siklus 26-28 gün sürerken; Asyada bu sürenin 32 gün kadar olduğu bilinmektedir². Diyetle eklenen günlük 45 mg izoflavonun, foliküler fazda geçen süreyi 2-3 gün uzatabildiği gösterilmiştir⁵. Etkileyici olmasına karşın bu hipotez, ekzojen östrojenik bileşiklerin dokuya spesifik etkileri ve maruz kalma zamanı açısından desteklenmemektedir. Örneğin, 2 hafta süresince diyetle günlük soya eklendiğinde premenopozal kadınlarda göğüs epitelyumunda proliferasyonun artırdığı rapor edilmiştir¹.

İn vitro çalışmalar, genistein ve daidzeinin bu karmaşık etkilerinin konsantrasyon ile ilişkili olduğunu; düşük konsantrasyonlarının DNA sentezi ve östrojene bağlı göğüs tümörlerini artırabileceğini; yüksek konsantrasyonlarının ise göğüs tümörlerinin büyümesini baskılayabileceği ve tamoksifenin antitümörel etkisini artırabileceğini göstermiştir. Genistein 10^{-5} - 10^{-8} M gibi düşük konsantrasyonlarında ER(+)-MCF-7 göğüs kanser hücrelerinin büyümesini uyarırken, yüksek konsantrasyonlarda (10^{-4} - 10^{-5} M) büyümeyi baskılamaktadır. Bu da fitoöstrojenlerin uyarıcı veya baskılayıcı etkilerinin farklı mekanizmalara bağlı olabileceğini göstermektedir⁴⁶⁻⁴⁸. Bu bileşiklerin büyümeyi baskılayıcı veya uyarıcı etkilerinde doz kadar önemli olan diğer bir etkenin de kullanılan izoflavonun türü olabileceği, bir izoflavon türü baskılayıcı etki gösterirken başka bir izoflavonun uyarıcı etki gösterebileceği düşünülmektedir. Miodini ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada MCF-7 göğüs tümör hücrelerinde genistein ve kersetinin östrojenik ve antiöstrojenik etkileri karşılaştırılmıştır. Genistein MCF-7 hücrelerinin büyümesini düşük konsantrasyonda uyarırken, yüksek konsantrasyonda baskılamış; kersetin ise sadece büyümeyi baskılayıcı etki göstermiştir⁴⁹.

Sonuç olarak fitoöstrojenlerin göğüs kanserine etkisi ile ilgili çelişkili verilerden dolayı, göğüs kanserinden korunmak veya tedavi etmek için fitoöstrojen alımı ile ilgili öneriler yapmak henüz mümkün değildir. Bu noktada bilinenler, fitoöstrojenlerin doza, dokuya ve kullanılan fitoöstrojen türüne göre farklı davranabildikleri; düşük konsantrasyonda alımlarının göğüs tümörlerinin klinik veya subklinik büyümesini artırabildiği ve olası östrojenik mekanizmayı kullanarak tamoksifenin antitümör etkisini antagonize edebildiği, yüksek konsantrasyonda alımlarının ise göğüs tümörlerinin büyümesini baskılayabildiği ile sınırlıdır. Fitoöstrojenlerin yüksek dozda tablet formda alımlarının göğüs kanserine karşı koruyucu veya güvenilir olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur; ancak fitoöstrojenin kaynağı olan besinlerin tüketilmesi kadınlarda yararlı etkiler oluşturabilir. Etki mekanizmaları aydınlatılmadığı sürece, fitoöstrojenlerin göğüs kanserine karşı koruyucu bileşikler olduğu söylenemez ve tedavide kullanılamaz. Bu konuda uzun dönemli insan çalışmalarının yapılarak bu noktaların aydınlatılması ve önerilerin bu sonuçlar doğrultusunda verilmesi gerekmektedir⁴⁷.

- Prostat Kanseri:

Fitoöstrojenlerin erkekler üzerindeki etkileri ile ilgili çalışmalar çok sınırlıdır. Epidemiyolojik çalışmalar, fitoöstrojen alımının fazla olduğu ülkelerde prostat kanseri görülme sıklığının düşük olduğunu işaret et-

mektedir. Yapılan analizlerde Asya'lı erkeklerin plazma ve prostatik sıvılarında izoflavon konsantrasyonu, Avrupa'lı erkeklerden daha yüksek bulunmuştur⁵⁰. Fitoöstrojenlerin, steroid metabolizmasında yer alan aromataz, 17- β -hidroksi steroid dehidrogenaz, 5- α -redüktaz gibi enzimleri baskılayabilme yeteneklerinin ve diğer antikarsinojenik etkilerinin prostat kanserine karşı koruyucu olabileceği iddia edilmiştir⁵¹.

- Diğer Kanser Türleri:

Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar fitoöstrojenlerin mide, kolon ve endometriyum kanserlerine karşı da koruyucu olabilmesine rağmen sınırlı veriler nedeniyle mutlaka yeni çalışmalara gereksinim vardır^{1,8}.

e. Diğer Çalışmalar:

Bunların dışında, fitoöstrojenlerin bilişsel yetenek kaybı, obezite, diyabet ve böbrek hastalıklarına karşı da koruyucu olabilecekleri düşünüldüğünden bu konularda yapılan araştırmaların sayıları artmaktadır^{2,16}.

Yan Etkiler:

Fitoöstrojenlerin ve kaynaklarının alımı ile ilgili kaygıların olduğu bazı noktalar da vardır. Bunların başında bu bileşiklerin kısırlığa neden olabileceği ve göğüs kanserini uyurabileceği düşünceleri gelir. Ayrıca izoflavonların aşırı miktarlarda alımına neden olabilecek olan soya bazlı yenidoğan mamalarının kullanımı da kaygı duyulan durumlardan biridir^{1,17}. Bazı yayınlarda da izoflavonların tiroid hormonlarının üretiminde anahtar rol oynayan tiroid peroksidaz (TPO) enzimini inhibe ederek, tiroid hastalıklarına neden olabilecekleri ileri sürülmüştür¹⁷. Ancak bu kaygıların haklı kaygılar olduğunu gösteren kanıtlar olmadığı gibi, bu bileşiklerin düzenli olarak ve yüksek konsantrasyonlarda tüketildiği toplumlarda da bu kaygıların desteklenmediği görülmektedir. Hayvan çalışmalarında, patolojik etkilerin gözlemlendiği toksik dozlara insanlarda fitoöstrojen kaynaklarının tüketimi ile ulaşılmasının mümkün olmadığı bilinmektedir^{1,17}. Ayrıca bu bileşiklerce zengin besinleri tüketen toplumlar başta olmak üzere dünyanın hiç bir ülkesinde bugüne kadar, fitoöstrojen toksisitesi vakası bildirilmemiştir. Ancak tüm bunlara karşın, özellikle hap, toz veya jel formda konsantre izoflavon desteklerinin uzun dönemde ve/veya yüksek dozlarda alımlarının sonuçlarının ne olabileceği bilinmemektedir, aşırı doza bağlı muhtemel tehlikeli etkilerden dolayı bu bileşiklerin kullanımı mutlaka yeni çalışma sonuçları ile desteklenene kadar kontrol altında tutulmalıdır¹.

Sonuç

Bitkiler aleminde çeşitli bitkilerin bileşiminde bulunan fitoöstrojenlerin, kimyasal yapılarına bağlı olarak sahip oldukları östrojenik/anti-östrojenik, antioksidan, antiproliferatif, antikarsinojenik, antianjiogenetik özellikleri ile menopoza bağlı şikayetler, koroner kalp ve damar hastalıkları, osteoporoz ve bazı kanser türlerine karşı koruyucu olabildikleri çeşitli çalışmalarla gösterilmiş; bilişsel yetenek kaybı, obezite, diyabet ve böbrek hastalıkları gibi bir çok alanda da etkilerinin olabileceğine dair ipuçları elde edilmiştir.

Bu sonuçlara bağlı olarak, son dönemde batı ülkelerinde diğer besin destekleri gibi fitoöstrojen desteklerinin de üretimi ve satışı oldukça önemli bir endüstri haline gelmiştir. Özellikle kadınlar tarafından yoğun olarak tercih edilen bu ürünlerin temel kullanım alanları menstrual (PMS) ve menapozal (sıcak basması, gece terlemesi, vajinal kuruluk, depresyon vb.) semptomları hafifletmek, kardiyovasküler hastalık ve osteoporoz gelişme riskini azaltmak veya kısmen tedavi etmek olarak sıralanabilir.

Fitoöstrojen kaynaklarının binlerce yıldır tüketildiği toplumlarda bile, fitoöstrojen toksisitesi bildirilmemiştir ve diyetle alınan doğal fitoöstrojen kaynakları ile toksik doza ulaşamayacağı düşünülmektedir. Ancak son dönemde konsantre fitoöstrojen desteklerinin kullanımının artması yüksek dozda alıma bağlı potansiyel zararlı etkilerin olabileceği kaygılarına neden olmaktadır.

Bugün genellikle *Glycine max*, *Linum usitatissimum*, *Cimicifuga racemosa*, *Trifolium pratense*, *Glycyrrhiza glabra*, *Humulus lupulus*, *Angelica sinensis* türleri ile hazırlanan ürünler bulunmakta ve özellikle soya bitkisinin standardize izoflavon fraksiyonları yanında bitkisel ekstratlar veya gıda destek maddeleri olarak eczanelerde veya eczane dışında satılmakta ve kontrolsüz olarak kullanılmaktadır. Ayrıca zayıf fitoöstrojenik aktivite gösteren *Oenothera biennis*, *Viex agnus castus*, *Medicago sativa*, *Panax spec.*, *Eleutherococcus senticosus* ve *Coffea arabica* preparatları piyasalarda bulunmaktadır.

Fitoöstrojenlerin olumlu etkilerinin halen araştırma düzeyinde olması ve konuyu destekleyen yeterli bilimsel verinin olmaması, koroner kalp hastalığına karşı koruyucu etkisi dışındaki diğer etkilerinin henüz bilimsel kurumlar tarafından onaylanmamış olması nedeniyle önerilmesi risklidir. Özellikle, çeşitli formlarda alınan fitoöstrojenlerin aşırı doz etkilerinin sonuçları bilinmemektedir. Bu nedenle bu tür ürünlerin kullanımının önerilebilmesi için mutlaka öncelikle, fitoöstrojenlerin bu etkilerinin kanıtlanmasını sağlayacak yeni, kontrollü, uzun dönemli ve iyi planlanmış klinik çalışmalar yapılmalıdır.

Özet

Fitoöstrojenlerin österojenik/antiöstrojenik, antioksidan, anti-karsinojen, antianjiogenetik ve antiproliferatif etkileri in vitro ve in vivo insan ve hayvan çalışmalarında araştırılmış, klinik çalışmalarla da doğrulanan umut verici sonuçlar kaydedilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Fitoöstrojen, östrojenik/antiöstrojenik etki, menapoz, osteoporoz, kanser

Summary

Phytoestrogens and Their Importance in Healthy Life

Estrogenic/antiestrogenic, antioxidant, anticarcinogenic, antiangiogenic and antiproliferative effects of phytoestrogens have been investigated with in vivo and in vitro animal and human studies, and promising results have been recorded.

Key Words: Phytoestrogens, estrogenic/antiestrogenic activity, menopause, osteoporosis, cancer.

KAYNAKLAR

1. Davis S., Dalais F., Simpson E., Murkies A. Phytoestrogens In Health And Disease. Recent Progress In Hormone Research. 54:185-211, (1999).
2. Cassidy A., Hanley B., Raventos R. Isoflavones, Lignans And Stilbens-Origins, Metabolism And Potential Importance To Human Health. Journal Of The Science of Food And Agriculture 80:1044-1062, (2000).
3. Sam K., Chang C. Isoflavones From Soybeans And Soy Foods. "Functional Foods Biochemical And Processing Aspects" (Ed Gazza M.) de CRC Press, New York, (2002).
4. Liggins J., Bluck LJC., Coward A., Et al. Extraction And Quantification Of Daidzein And Genistein In Food. Analytical Biochemistry 264:1-7, (1998).
5. Bingham SA., Atkinson C., Liggins J. Phyto-oestrogens: Where Are We Now? British Journal of Nutrition 79:393-406, (1998).
6. Song TT., Hendrich S., Murphy PA. Estrogenic Activity Of Glycitein, A Soy Isoflavone. J Agric Food Chem. 47:1607-1610, (1999).
7. Umland EM., Pharm D., Cauffield JS., Et al. Phytoestrogens As Therapeutic Alternatives To Traditional Hormone Replacement In Postmenopausal Women. Pharmacotherapy 20 (8): 981-990, (2000).
8. Knight DC., Eden JA. A Review Of The Clinical Effects Of Phytoestrogens. Obstet Gynecol 87:897-904, (1996).
9. Rowland I. Optimal Nutrition: Fibre And Phytochemicals. Proceedings Of The Nutrition Society 58:415-19, (1999).
10. Liggins J., Bluck JC., Runswick S., Et al. Daidzein And Genistein Content Of Fruits And Nuts. J Nutr Biochem 11:326-331, (2000).

11. Liggins J., Mulligan A., Runswick A. Daidzein And Genistein Content Of Cereals. *Eur J Clin Nutr.* 56:961-966, (2002).
12. Reinli K., Block G. Phytoestrogen Content Of Foods-A Compendium Of Literatura Values. *Nutr Cancer* 26:123-148, (1996).
13. Fukutake M., Takahashi M., Ishida K., Et al. Quantification Of Genistein And Genistin In Soybeans And Soybean Products. *Food And Chemical Toxicology* 34:457-461, (1996).
14. http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/isoflav/isfl_tbl.pdf
15. Oomah BD. Phytoestrogens. In: Hurst WF. (eds), *Methods of Analysis For Functional Foods And Nutraceuticals*, CRC Press, Washington, 1-54, (2002).
16. Fitzpatrick LA. Selective Estrogen Receptor Modulators And Phytoestrogens: New Therapies For The Postmenopausal Women. *Mayo Clin Proc* 74:601-607, (1999).
17. Setchell K. Soy Isoflavones-Benefits And Risks From Nature's Selective Estrogen Receptor Modulators (Serms). *Journal Of The American College Of Nutrition* 20(5): 354-362, (2001).
18. Adlercreutz H., Mazur W. Phyto-oestrogens And Western Diseases. *Ann Med* 29 (2): 95-120, (1997).
19. Messina M., Gugger ET., Alekel DL. Soy Protein, Soybean Isoflavones, And Bone Health: A Review Of The Animal And Human Data. "Nutraceuticals And Functional Foods" (Ed. Wildman RE.) 1st ed. CRP Press, USA, 2001, s.77-99.
20. Martini MC., Dancisak BB., Haggans CJ., Et al. Effects Of Soy Intake On Sex Hormone Metabolism In Premenopausal Women. *Nutrition And Cancer* 34(2): 133-139, (1999).
21. Vincent A., Fitzpatrick LA. Soy Isoflavones: Are They Useful In Menopause? *Mayo Clin Proc* 75:1174-1184, (2000).
22. Morris D. Hormone Replacement Therapy And Coronary Artery Disease. *Current Opinion In Obstetrics And Gynecology* 8:184-7, (1996).
23. Collins BM., McLachlan JA., Arnold SF. The Estrogenic And Antiestrogenic Activities Of Phytochemicals With The Human Estrogen Receptor Expressed In Yeast. *Steroids* 62:365-372, (1997).
24. Djuric Z., Chen G., Doerge DR., Et al. Effects Of Soy Isoflavone Supplementation On Markers Of Oxidative Stress In Men And Women. *Cancer Letters* 172:1-6, (2001).
25. Toda S., Shirataki Y. Inhibitory Effects Of Isoflavones On Lipit Peroxidation By Reactive Oxygen Species. *Phytotherapy Research* 13:163-165, (1999).
26. Jacobs MN., Lewis DFV. Steroid Hormone Receptors And Dietary Ligands: A Selected Review. *Proceedings Of The Nutrition Society* 61:105-122, (2002).
27. Burke GL., Vitolins MZ., Bland D. Soybean Isoflavones As An Alternative To Traditional Hormone Replacement Therapy: Are We There Yet? *J. Nutr.* 130:664-665, (2000).
28. Cassidy A., Bingham S., Setchell KD. Biological Effects Of A Diet Soy Protein Rich In Isoflavones On The Menstrual Cycle Of Premenopausal Women. *Am J Clin Nutr* 60:333-40, (1994).
29. Kurzer MS. Hormonal Effects Of Soy In Premenopausal Women And Men. *J Nutr* 132:570-573, (2002).
30. Lu W., Anderson KE., Grandy JJ., Et al. Effects Of An Isoflavone-Free Soy Diet On Ovarian Hormones In Premenopausal Women. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86:3045-3052, (2001).
31. Brzezinski A., Debi A. Phytoestrogens: The "Natural" Selective Estrogen Receptor Modulators? *European Journal Of Obstetrics & Gynecology* 85:47-51, (1999).

32. Duncan M., Underhill XX., Lavalleur J., Et al. Modest Hormonal Effects Of Soy Isoflavones In Postmenopausal Women. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism* 84(10): 3479-84, (1999).
33. Pino AM., Valladares LE., Palma MA., Et al. Dietary Isoflavones Affect Sex Hormone-Binding Globulin Levels in Postmenopausal Women. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism* 85 (8):2797-2800, (2000).
34. Morelli V., Naquin C. Alternative Therapies For Traditional Disease States: Menopause. *Am Fam Physician* 66:129-34, (2002).
35. Demlow BM., Duncan AM., Wangen KE., Et al. Soy Isoflavones Improve Plazma Lipits In Normocholesterolemic, Premenopausal Women. *Am J Clin Nutr* 71:1462-9, (2000).
36. Puska PP., Korpelainen V., Hoie LH., Et al. Soy In Hypercholesterolaemia: A Double-Blind Plasebo-Controlled Trial. *Eur J Clin Nutr* 56:352-357, (2002).
37. Wiseman H., Reilly JD., Adlercreutz H., Et al. Isoflavone Phytoestrogens Consumed In Soy Decrease F₂-isoprostane Concentrations And Increase Resistance Of Low-Density Lipoprotein To Oxidation In Humans. *Am J Clin Nutr* 72:395-400, (2000).
38. Nestel PJ., Yamashita T., Sasahara T., Et al. Soy Isoflavones Improve Systemic Arterial Compliance But Not Plazma Lipits In Menopausal and Perimenopausal Women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17:3392-98, (1997).
39. Clarkson TB. Soy, Soy Phytoestrogens And Cardiovascular Disease. *J Nutr* 132:566-596, (2002).
40. Lissin LW., Cooke JP. Phytoestrogens And Cardiovascular Health. *J Am Coll Cardiol* 35:1403-10, (2000).
41. Hale G., Labrador MP., Dwyert JH., Et al. Isoflavone Supplementation And Endothelial Function In Menopausal Women. *Clin Endocrinology* 56: 693-701, (2002).
42. Gruen DG., Silverstein DK. Usual Dietary Isoflavone Intake Is Associated With Cardiovascular Disease Risk Factors In Postmenopausal Women. *J Nutr* 131:1202-6, (2001).
43. Brandi ML. Natural And Synthetic Isoflavones In The Prevention And Treatment Of Chronic Disease. *Calcif Tissue Int* 61:5-8, (1997).
44. Lee HP., Gourley L., Duffy SW., Et al. Dietary Effects On Breast-Cancer Risk In Singapore. *The Lancet* 337:1197-1200, (1991).
45. Lamartiniere CA. Protection Against Breast Cancer With Genistein: A Component Of Soy. *Am J Clin Nutr* 71(Suppl):1705-7, (2000).
46. Boucker KB., Clarke LH. Genistein: Does It Prevent Or Promate Breast Cancer? *Environ Health Perspect* 108 (8):701-8, (2000).
47. Lemos ML. Effects Of Soy Phytoestrogens Genistein And Daidzein On Breast Cancer Growth. *The Annals Of Pharmacotherapy*. 35:1118-1121, (2001).
48. Messina MJ., Loprinzi L. Soy For Breast Cancer Survivors: A Critical Review Of The Literature. *J Nutr* 131:3095-3108, (2001).
49. Miodini P., Fioravanti L., Fronzo GD., Et al. The Two Phyto-oestrogens Genistein And Quarcetin Exert Different Effects On Oestrogen Receptor Function. *British Journal Of Cancer* 80(8):1150-1155, (1999).
50. Cassidy A. Potential Risks And Benefits Of Phytoestrogen-Rich Diets. *Int J Vitam Nutr Res* 73(2):120-126, (2003).
51. Hempstock J., Kavanagh JP., George NJR. Growth Inhibition Of Prostate Cell Lines In Vitro By Phyto-oestrogens. *British Journal Of Urology* 82:560-63, (1998).