

Fitoöstrojenler ve Sağlıkta Etkileri

Neriman NANÇ, Feyma TUNA

Erciyes Üniversitesi, Atatürk Sağlık Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kayseri-TÜRK YE

Özet: Bitki kökenli östrojenler veya östrojene benzer etkiye sahip olan bileşikler "fitoöstrojenler" olarak adlandırılır. Dört ilik derecelerde östrojenik etkinliğe sahip olan fitoöstrojenler, organizmada bulunan doğal östrojenlerle yarışarak girer, reseptörlere bağlanarak etkinlik gösterirler. Fitoöstrojenler; izoflavonoidler, stilbenler, lignanlar ve kumestanlar olmak üzere dört alt gruba ayrılmaktadır. İzoflavonlar daha çok soya ve soya ürünlerinde ve diğer kurubaklagillerde, lignanlar; en çok keten tohumu, çavdar kepeği, kiraz, çilek gibi meyvelerde, stilbenler; yer fıstığı ve kırmızı arapta, kumestanlar ise kurubaklagillerde bulunur. Fitoöstrojenler, östrojenik ve antiöstrojenik, antioksidant, antiproliferatif ve antiangiogenetik, antiinflamatuar özellikler gösterebilmektedir. Östrojenik ve antiöstrojenik özellikleri ile daha çok menopoz veya osteoporoz ile ilişkili olan, antioksidant özellikleri ile kanserle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak yapılan çalışmalar fitoöstrojenlerin etki mekanizmaları henüz tam olarak açıklanamamakta, bu bileşiklerin yaygın olarak kullanımının önerilebilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmektedir. Bu derlemede fitoöstrojenler ve sağlıkta etkileri ile ilgili makaleler özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Fitoöstrojenler, sağlık

Phytoestrogens and Effects on Health

Summary: Food based oestrogens or the compounds which have similar effects are called phytoestrogens. Phytoestrogens that have oestrogenic activities in different degrees compete with natural oestrogens and demonstrate their effects by binding the receptors. Phytoestrogens are separated to four subgroups called isoflavonoids, lignans, stilbens, and cumestans. Isoflavonoids are common in soybeans, soy products and other legumes; lignans are common in flaxseed, rye bran and some fruits such as strawberry and cherry; stilbens are common in peanut and red wine; and cumestans are common in legumes. Phytoestrogens have oestrogenic, antioestrogenic, antioxidant, antiproliferative, antiangiogenetic and antiinflammatory effects. While their oestrogenic and antioestrogenic properties are related to menopause or osteoporosis, it is expressed that antioxidant properties are related to cancer. On the other hand, the effect mechanisms of phytoestrogens is not clear yet. Therefore, further studies is necessary using these compounds. This review summarizes the studies on phytoestrogens and their effects on animal and human health.

Key Words: Health, phytoestrogens

Giriş

Kızıl yonca içeren otlaklarda yetiştirilen koyunların doğal organlık problemlerinin olduğu saptanmıştır, bu koyunların diyetlerine bakıldığında, otlakların fenolik bileşiklerden, diğer otlaklara göre daha zengin olduğu bildirilmiştir. İlk kez 1940'lı yıllarda bitki kökenli bileşiklerin östrojen gibi bir etkiye sahip olabileceği öne sürülmüştür. Daha sonraki yıllarda bu otlaklarda bulunan fenolik bileşiklerin ilk bulunan fitoöstrojenlerden olan izoflavonlar, farmononetin ve biokanin A'dan yüksek miktarda içerdiği bildirilmiştir. Bitki kökenli östrojenlere ilgi, hormon replasman tedavisinin gündeme gelmesi ile daha da artmıştır (4,10,11,13).

Bitki kökenli östrojenler veya östrojene benzer etkiye sahip olan bileşikler fitoöstrojenler olarak adlandırılır. Bitkilerde doğal olarak bulunurlar ve fenolik gruplar içerirler (10,11). Potansiyel meka-

nizmalarının sadece bir bölümü östrojen reseptörlerine bağlanma yeteneği ile ilişkilidir. Dört ilik derecelerde östrojenik etkinliğe sahip olan ve doğal östrojenlere hem yapı hem de etki yönünden benzerlik gösteren fitoöstrojenler organizmada bulunan doğal östrojenlerle yarışarak girerek reseptörlere bağlanıp direkt etki gösterebilirler. Ayrıca fitoöstrojenler östrojen metabolizmasında rol oynayan bazı enzimlerin etkinliğini de etkileyebilirler (4,10,13).

Fitoöstrojenler dört ilik kaynaklara göre farklı alt sınıflara ayrılmaktadır. Bunlar; izoflavonlar, lignanlar, kumestanlar ve stilbenler olmak üzere dört sınıfta toplanabilir (7,11,20). Her sınıf kendi arasında farklı bileşiklerden oluşmakta ve bu bileşiklerin de diyetdeki kaynakları farklılıklar göstermektedir. Fitoöstrojenlerin diyetdeki bazı kaynakları Tablo 1'de gösterilmiştir (7,20).

1. zoflavonlar

Soya fasulyesi ve soya ürünlerinde en çok fitoöstrojenik etkiye sahip üç tane izoflavon vardır. Bunlar; daidzein, genistein ve glisiteindir. Vucüta genistein, östrojen reseptörü beta (ER) ile etkileme girdi inde östrojenin gücünün üçte biri kadar etkili olmaktadır. Genistein gö üs, ovaryum, endometrium, prostat, vasküler ve kemik dokularında östrojene benzer etkiler olu turmaktadır (7,20). Çe itli kurubaklagillerde bulunmasına ra - men esas kayna ı soya fasulyesidir. Bazı kurubaklagillerin ve soya bazlı besinlerin izoflavon içeri i Tablo 2'de gösterilmi tir (7).

2. Stilbenler

Fitoöstrojenik stilbenlerin temel kayna ı yer fıstı ı ve kırmızı araptır. arapta bulunan stilben türü resveratroidir. Resveratrol üzümün et kısmında bulunmaz ancak kabu unda bulunur. araptaki resveratrol içeri i botrital mantarının bulun u ana, mevsime, cö rafik bölge ba lıdır. Daha uzun fermantasyon süresi ile son üründe daha fazla trans-resveratrol olu maktadır (7). Resveratrol, yüksek biyoyararlılı a, yararlı fizyolojik ve farmakolojik etkilere sahiptir. Vucüta antioksidant olarak görev yapar, bunun dı nda nitrik asit üretimini artırır, platelet agregasyonunu önler ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyelerini artırması nedeniyle kalbi koruyan bir ajan olarak kabul edilir. Dolaylı olarak da hücre karsinogenenezisinden sorumlu olan poliaminlerin biyosentezini inhibe etti i bilinmektedir (20).

3. Lignanlar

Sekoizolarisiresinol ve metairesinol aslında östrojenik olmayan iki lignan türüdür, fakat barsak florasında östrojenik aktivite gösteren enterodiol ve enterolaktana dönü türülür (7,10). Fitolignanlar keten tohumunda, tam bu day tanesinde, sebzelerde, bazı meyvelerde ve çayda yüksek miktarlarda bulunur (10,11). Bazı besinlerin lignan içerikleri Tablo 3'de gösterilmi tir (7).

4. Kumestanlar

Kumestanların geni bir serisi olmasına ra men sadece az bir bölümü östrojenik aktiviteye sahiptir (7). Bunların içinde sadece kumestrolün östrojenik aktivitesinin oldu u gösterilmi tir (5). Kumestrolerin diyetteki temel kayna ı kurubaklagillerdir. Bununla beraber brüksel lahanası ve ispanakta çok dü ük seviyelerde bulundu u bildirilmi tir (1).

Fitoöstrojenlerin Genotoksitesitesi

Yapılan birçok çalı mada isoflavonların hormonal aktiviteleri gösterilmi se de genotoksik aktivitelerinin gösterildi i çalı malar sınırlıdır. Genotoksitesite ile ilgili yapılan çalı malar genistein ve daidzein üzerine yo unla mı tır. Yapılan in vitro çalı malar da genistein, daidzein, equol ve resveratrolün doza ba lı olarak genotoksik etkileri oldu u gösterilmi tir (14,15,17). Yapılan bir çalı mada, ancak 10 – 400µM konsantrasyonlarda genisteinin, genotoksik etkisi olu tu u belirlenmi tir (10). Hamster lenfoma hücrelerinde yapılan bir ba ka çalı mada ise; yüksek konsantrasyonlarda (10nM–60µM) resveratrole maruz bırakılan hamster hücrelerinde genotoksik etkisi oldu u saptanmı , daha yüksek konsantrasyonlarda ise hücre gelişiminin inhibe oldu u gösterilmi , ancak insanlardaki potansiyel riskin açıklanabilmesi için daha fazla çalı maya ihtiyaç oldu u sonucuna varılmı tır (14).

Fitoöstrojenlerin Sa lıktaki Etkileri

Besinlerle veya supplement olarak alınan fitoöstrojenlerin sa lıktaki etkilerini sorgulayan birçok klinik ve epidemiyolojik çalı ma vardır. Çalı maların ço unda, genellikle premenopozal ve postmenopozal kadınlarda fitoöstrojenlerin etkilerini incelenmi tir (7). Östrojenik ve antiöstrojenik, antioksidant, antiproliferatif, antianjiogenetik ve antiinflamatuvar özellikler gösterebilen fitoöstrojenler bu özelliklerinin her biri ile farklı etkiler meydana getirmektedirler. Östrojenik ve antiöstrojenik özellikleri daha çok menopoz semptomları veya osteoporoz ile ili kili iken, antioksidant özelliklerinin kanser ile ili kili oldu u belirtilmi tir (6).

Fitoöstrojenlerin kardiyovasküler sa lık üzerindeki etkileri: Östrojen vasküler sistemde, direkt olarak vasküler dokularda östrojen reseptörlerine yerle erek, dolaylı olarak ise; lipoprotein profilini de i tirerek etkili olmaktadır. Fitoöstrojenler de östrojen gibi davranarak bu etkilere benzer etkiler göstermektedir (7). Yapılan çalı malarda izoflavonoidlerin veya soya/soya ürünlerinin ve keten tohumunun toplam kolesterolü ve dü ük dansiteli lipoprotein (LDL) seviyelerini dü ürdü, HDL'i yükseltici etkileri gösterilmi tir (7,10). Asya toplumlarında, Batı diyeti tüketenlere göre kardiyovasküler hastalık oranının daha dü ük olması, yüksek soya alımıyla açıklanmaktadır. Amerikan ile Japon toplumları kar ıla tırıldı nda 40-69 ya arası erkek ve kadınlarda sırasıyla 6-8 kat daha dü ük kardiyovasküler hastalık oranı gözlenmi tir (20). Yapılan bir çalı mada soya izoflavonlarının LDL kolesterolünü dü ürdü ünü saptamak için postmenopozal kadınlarda 3–93

Tablo 1. Fitoöstrojenlerin diyetteki bazı kaynakları

Lignan/ zoflavonlar	mg/100 g
Soya fasulyesi	36-220
Soya sütü	1.26-21.13
Keten tohumu	9-370
Tofu	20-25
Kuru fasulye	0.015-0.5
Nohut	1.1-3.6

Tablo 2. Bazı kurubaklagillerin ve soya bazlı besinlerin izoflavon içeriği

Besin	Genistein (mg/100g)	Daidzein (mg/100g)	Toplam izoflavonoid (mg/100g)
Soya bazlı bebek formülü	1.6-15	0.8-9.7	2.6-31
Soya sütü	1.1-11.3	1.1-9.8	1.3-21
Soya fasulyesi	1.1-150	0.5-9.1	1.7-221
Tofu	5-42	0.5-25.6	3.6-67.5
Nohut	0.07-0.2	0.01-0.2	1.1-36
Kuru fasulye	0.007-0.5	0.008-0.04	0.015-0.5

Tablo 3. Bazı besinlerin lignan içerikleri

Besin	Toplam lignan içeriği (mg/100g kuru ağırlık)
Keten tohumu	9-370
Ekmek	0.1-14.5
Kuru fasulye	Eser
Soya fasulyesi	Eser
Marul	2.6
Lahana	6.3
Domates	0.06-0.3
Çay	2.7
Elma	0.2
Çilek	1.6

günlük dönemlerde, 7,1 (kontrol) 65 veya 132 mg/gün izoflavon verilerek kan lipitleri ölçülmü tür. Kontrol dönemi ile karılaştırıldığında yüksek izoflavon alındığı dönemde plazma LDL kolesterol düzeyi %6.5, LDL'nin HDL'ye oranı %8.5 daha düşük bulunmu ve izoflavon alımının plazma lipitlerini olumlu yönde etkilediği sonucuna varılmıştır. Bu sonuçlarla uzun süre izoflavon alımının koroner kalp hastalığı riskini azaltabileceği vurgulanmıştır (19). Bir başka çalışmada günde ortalama 47g soya protein tüketiminin, plazma trigliserit oranını %1, plazma LDL kolesterol düzeyini %13 düşürdüğü ve HDL kolesterol oranının %2 yükselttiği gösterilmiştir. Yapılan çalışmaları ile 1999'dan itibaren FDA tarafından 25g/gün soya proteini içeren preparatların, kolesterol düşürücü olarak kullanılmasına izin verilmiştir (1,7).

Fitoöstrojenlerin kemik sağlığı üzerine etkileri: Östrojen, kemiğin oluşumu ve mineralizasyonu düzenleyerek kemik yoğunluğunu korumasında önemli bir rol oynamaktadır. Menopoz döneminde dolağımdaki östrojen seviyelerinin azalması sebebiyle kalsiyumun kemikten plazmaya geçişinin hızlanması ile osteoporoz oluşur (7). Hormon replasman tedavisinin bir amacı da postmenopozal kadınlarda osteoporoz insidansını azaltmak veya önlemektir. Ancak yapılan çalışmalar fitoöstrojenlerin postmenopozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğunu korumasında hormon tedavisine göre daha etkili olduğunu göstermektedir (5,6). Fitoöstrojenler kemikte östrojen reseptörlerine bağlanarak östrojenik etki gösterdiği ve bu mekanizmanın menopozda oluşan kemik yıkımını azalttığı gösterilmiştir (2,9). Çift körlü, plasebo kontrollü bir çalışmada postmenopozal kadınların, plazma osteokalsin ve alkalen fosfataz seviyelerinin artması önlenmiş ve men, soyadan izole edilmiş günlük 54mg genisteinin 12 ay boyunca verilmesinin ardından femoral eklemde kemik mineral yoğunluğu arttığı gözlemlenmiştir (12). Menopoz döneminde olan kadınlarda, gruplara ayrılarak çift körlü düzenlenen bir çalışmada ise günlük 80,4 mg izoflavon içeren soya proteini, az miktarda izoflavon içeren soya proteini (4.4 mg/gün) ve kontrol grubuna whey (peynir altı suyu) proteini verilmiştir. 24 hafta sonra izoflavonun yüksek ve düşük olduğu gruplar arasında kemik mineral yoğunluğu açısından anlamlı bir fark olmamasına rağmen kontrol grubunda çalışmaları süresinde kemik mineral yoğunluğu ve içeriği sırasıyla %1.85 ve %1.75 azalmıştır. İzoflavondan zengin diyet alan grupta ise, kemik mineral yoğunluğu %5.6, kemik mineral içeriğinde %10.1'lik artış saptanmıştır (2). Bir başka çift körlü, plasebo kontrollü çalışmada, 66 postmenopozal kadına 6 ay boyunca 90 mg izoflavon verilmiş ve omurilik kemik mineral yoğun-

luklarının başlangıçta ölçülen seviyelere göre %2.2'lik artışı gösterdiği ortaya konmuştur (1,7).

Fitoöstrojenlerin kanser üzerine etkileri: Diyetlerinde yüksek miktarda izoflavonoid tüketen insanların meme, prostat ve kolon kanseri gibi birçok kanser türüne yakalanma risklerinin azaldığı bildirilmiştir (7). Genistein, daidzein ve metabolitleri tümör oluşumu ve proliferasyonunu baskılayarak meme kanseri riskini azaltabilmektedir (7,8). Yapılan çalışmalarda genisteinin kanserli dokuda vaskularizasyonu önlediği ve böylece tümör gelişimini sınırladığı gösterilmiştir. Meme kanseri riski, menstural siklusu kısa süren kadınlar arasında daha yüksektir, ancak günde 45mg izoflavon tüketimi ile kadınların foliküler dönemlerinin 2.5 gün daha uzun olabildiği belirtilmiştir (20). Pre/postmenopozal kadınların yüksek miktarda soya tüketimi endometrium kanseri riskini de azaltmaktadır. Hayvan çalışmaları izoflavonoidlerin uterus kalınlığını arttırdığı, izoflavonoid tüketiminin yüksek olduğu bölgelerde yaayan erkeklerde prostat kanseri görülme oranının düşük olduğunu ve izoflavonoidlerin prostat kanseri hücrelerindeki büyümeyi inhibe ettiği saptanmıştır (10,11).

Fitoöstrojenlerin menopozal semptomlar üzerine etkileri: Menstürasyonun bitişi olarak kabul edilen menopoz, kadınların hormonal, fizyolojik ve psikolojik değişimleri yaşamasına neden olmaktadır. Menopoz döneminde de en hormonal dengelerde en önemli etki östrojen hormonuna aittir. Azalan östrojen düzeyi menopozdan sonra gelişen çok sayıda semptomatik durumdan sorumlu tutulmaktadır (6,16). Yapılan bir çalışmada fitoöstrojenlerin vasomotor semptomlara (sıcak basması, gece terlemesi, uyku düzeninin bozulması, uykusuzluk, baygınlık, depresyon ve sinirlilik gibi) karşı koruyucu olabileceği yönünde sonuçlar alınmıştır (6).

Fitoöstrojenlerin etki mekanizmaları ile ilgili sonuçlar henüz tam olarak açıklanamamıştır ve bu bileşenlerin yaygın olarak kullanımının önerilebilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (6,16). Fitoöstrojenler günlük diyetin bir bölümünü oluşturduğunda sağlığı koruyucu etkileri görülmektedir. Bu nedenle günlük beslenme rehberinde tam buğday taneleri ve diğer saf tırlanmamış tahıllar ile kurubaklagillerin tüketimi artırılmalıdır (3). Koroner kalp hastalığının oluşumunda en önemli risk faktörlerinden biri kan lipitlerindeki yükseldir. FDA tarafından da önerilen ve onaylanan günlük 25g soya proteini tüketimi LDL kolesterolünde azalma sağladığı için, günlük diyetle soya ve soya ürünlerinin tüketimine yer verilmelidir. Soya ve diğer kurubaklagillerin içerdiği 50-80mg izoflavonun

postmenopozal kadınlarda sıcak basması semptomlarında faydalı etkileri göz önüne alınarak, diyetlerinde soya ve kurubaklagil tüketimleri artırılmalıdır.

Kaynaklar

1. Albertazzi P, Purdie WD, 2002. The nature and utility of the phytoestrogens: a review of the evidence. *Maturitas*, 173–185.
2. Alekel DL, Germain AS, Peterson CT, Hanson KB, Steward JW, Toda T, 2000. soflavone rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of premenopausal women. *Am J Clin Nutr.*, 72: 844–852.
3. Baysal A, 2002. levsel besinler. *Beslenme*, 9. Baskı. Ankara: Hatibo lu Yayınevi, s. 347–354.
4. Bingham SA, Atkinson C, Liggins J, Bluck L, Coward A, 1998. Phyto-oestrogens: where are we now? *Br J Nutr*, 79: 393–406.
5. Boker KL, Schouw DT, Grabbee ED, Reeters HMP, 2004. Dietary phytoestrogens and breast cancer risk. *Am J Clin Nutr.*, 79: 282–288.
6. Büyüktuncer Z, 2000. Fitoöstrojenlerin menoz üzerine etkileri. IV. *Uluslararası Beslenme ve Diyetetik Kongresi Bildiriler Kitabı*, 67.
7. Cornwell T, Cohick W, Raskin I, 2004. Dietary phytoestrogens and health. *Phytochemistry*, 65: 995–1016.
8. Fritz WA, Wang j, Lamartiniere CA, 1998. Dietary genistein: perinatal mammary cancer prevention, bioavailability and toxicity testing in the rat. *Am J Carcinogenesis*. 2151–2158.
9. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Piaggese I, Genazzani AR, 1997. Effects of combined low dose of the isoflavone derivate ipriflavone and estrogen replacement on bone mineral density and metabolism in postmenopausal women. *Maturitas*, 28: 75–81.
10. Golgberg G. 2001. Plants: Diet and Health. British Journal Foundation, Blackwell Publishing, pp. 138–146.
11. Magee JP, Rowland R, 2004. Phyto-oestrogens, their mechanism of action; current evidence for e role in breast and prostate cancer. *Br J Nutr.*, 91: 513–531.
12. Morabito N, Crisafulli A, Vergara C, Gaudio A, Lasco A, Frisina N, D'Anna R, Corrado F, Pizzoleo MA, Cincotta M, Altavilla D, Ientile R, Squadrito , 2002. Effects of genistein and hormone-replacement therapy on bone loss in early post-menopausal women: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Bone Miner Res.*, 17: 1904–1912.
13. Rowland I, Faughan M, Hoey L, Wahala K, 2003. Bioavailability of phyto-oestrogens. *Br J Nutr*, 89 (supp 1):pp 45–58.
14. Schmitt E, Lehmann M, Metzler M, Stoper H, 2002. Hormonal and genotoxic activity of resveratrol. *Toxicology Letters*.136: 133-142.
15. Stopper H, Schmitt E, Kobras K, 2005. Genotoxicity of phytoestrogens. *Mutation Research*. 574: 139-155.
16. Ulusoylu M, 2004. zoflavonlar. Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi ABD. www.nutrisyon.com.
17. Virgilio DLA, Iwami K, Watjen W, Kohl R, Degen GH, 2004. Genotoxicity of the isoflavones genistein, daidzein and equol in V79 cells. *Toxicology Letters*. 151: 151-162.
18. Walter F, Ulrich S, Stein J, 2004. Molecular mechanisms of the chemopreventive effects of resveratrol and its analogs in colorectal cancer: key role of polyamines? *J Nutr.*, 134: 3219-3222.
19. Wangen KE, Duncan AM, Kurzer MS, 2001. Soy isoflavones improve plasma lipids in normocholesterolemic and mildly hypercholesterolemic postmenapausal women. *Am J Clin Nutr.*, 73: 225-31.
20. Wilson T, Temple NJ, 2001. Health benefits of soy isoflavones. *Nutritional Health Strategies for Disease Prevention*. Humana Press Inc., Totowa. pp. 75-85.

Yazı ma adresi:

Doç. Dr. Neriman nanç
Erciyes Üniversitesi Atatürk Sa lık Yüksekokulu
Beslenme ve Diyetetik Bölümü
38039 Talas/Kayseri
Tel:4374901/42651
e-mail: inanc@erciyes.edu.tr