

İNSAN ve HAYVAN SAĞLIĞINDA FİTOÖSTROJENLERİN ÖNEMİ

Nadide Nabil KAMILOĞLU* Ebru BEYTUT* N. Semin ÖZSAR*

Geliş Tarihi : 17.05.2001

Özet: Bu derlemede bitkisel kaynaklı östrojenlerin kaynakları, kimyasal yapıları, metabolizması, insan ve hayvan sağlığındaki etkileri ve önemi hakkında bilgi verilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Fitoöstrojenler, kimyasal yapıları, metabolizması, sağlık

Phytoestrogens in Human and Animal Health

Summary: In this review, chemical structure, metabolism and sources of phytoestrogen and effect of phytoestrogen on human and animal health was suggested.

Key Words: phytoestrogens, chemical structure, metabolism, health

GİRİŞ

Bitkilerde yapısal, hormonal, kemoprotektif özelliklere sahip en az 12 200 doğal madde tanımlanmıştır. Bunlar, Vit C ve E gibi antioksidanları, karotenoidleri ve yapısal olarak memeli östradiolüne benzeyen flavonoidleri ve fenoller kapsar. Fitoöstrojenler, östrojen reseptörlerine bağlanan ve östrojen etkilerinin pek çoğunu uyaran bitkisel kimyasallardır. Bu doğal östrojenlerin en kuvvetlisi yoncada ve legüminözlerin alt gurubu olan fasulyede bulunan difenolik kimyasallardan isoflavonlardır. Isoflavonlar ve lignanlar gibi fitoöstrojenler ya tabii olarak aktiftirler ya da intestinal veya bazı hayvanlarda mide mikroflorası tarafından biyolojik olarak aktif hale çevrilen hormon benzeri maddelerdir¹.

Fitoöstrojenlerin, vajina, uterus ve meme bezlerinde bulunan hücrelerdeki östrojen reseptörlerini aktive etme kabiliyetleri vardır ve zayıf östrojenik aktivite gösterirler². Fitoöstrojenler, ya östrojenler gibi ya da antiöstrojenler gibi fonksiyon yapabilirler^{3,4}.

Epidemiyolojik veriler, bitkisel östrojenlerin tüketiminin, özellikle hormona bağlı olarak oluşan hastalıklardan bir miktar koruma sağladığını göstermektedir. Düşük göğüs kanseri, prostat kanseri ve koroner kalp hastalığı riski olan toplumlarda (Japon) idrarla isoflavonoid ekskresyonu yüksek, bu hastalıkların riskinin yüksek olduğu toplumlarda (Batı Ülkeleri) ise düşüktür. Fakat, bu koruyucu etkilerin tam mekanizması hala açık değildir, bununla beraber, fitoöstrojenlerin, sirküle olan östrojenlerin biyolojik aktivitesini azaltmak yoluyla, östrojenin uyardığı sinyallere karşı oluşan hücrel cevabı değiştirdiği düşünülmektedir⁵.

vanlardan koyunlarda⁶ ve sığırlarda^{7,8} sürekli infertiliteye ve kafesteki çitalarda⁹ karaciğer hasarına sebep olduğu bildirilmektedir. Bu son nokta kronik isoflavonoid tüketiminin biyolojik etkileri hakkında daha fazla deneysel araştırma gerektiği fikrini oluşturmuştur.

FİTOÖSTROJEN KAYNAKLARI

Tabiatta ruminantlardaki fertilitiyi etkileyen ve insanlarda farklı fizyolojik etkiler gösteren östrojenik aktiviteli bileşiklerin pek çok kaynağı vardır. Yaklaşık 350 bitki türünün östrojenik aktivite bakımından laboratuvar testleri sonucu aktif olduğu gösterilmiştir^{10,11}. Bu tür maddeler ya bitkinin kendi metabolik ürünüdür ya da fungal atak gibi, bitkinin çevresel faktörlere cevabı sonucunda oluşurlar¹². Fitoöstrojenlerin kaynakları 3 grupta toplanabilir⁸:

- 1- Tabii olarak oluşan steoidal ve non-steroidal bitkisel östrojenler
- 2- İnsan ve hayvan kaynaklı steroidal östrojenler (17- β -östradiol, östron sülfat).
- 3- Mikotoksin, zearalenone, zearalenol oluşması gibi fungal atak sonucu oluşan östrojenik aktiviteli bileşikler

Östrojenik aktivite bitkilerin soğanında veya tüberlerinde oluşabildiği gibi tohum, yapraklı kısım veya bitkilerin meyvalarında da lokalize olabilir. Bu fitoöstrojenleri insanlar direk olarak taze meyve (elma, kiraz) ve sebze tüketimi (patates, sarımsak, soğan) ile, indirek olarak da bira üretiminde kullanılan şerbetci otu veya östrojen aktivitesine sahip olan yemleri tüketen hayvanlardan elde edilen ürünlerini tüketmek suretiyle alırlar^{4,13}.

Diğer taraftan, isoflavonoid tüketiminin evcil hay-

Tabii otlaklarda östrojenik ve nonöstrojenik bitki

* Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Kars-TÜRKİYE

türleri arasındaki dengeyi sağlayan ekolojik faktörler ile yonca türlerinin içerdiği östrojen miktarının mevsimsel ve coğrafik varyasyonlara göre değişimi tam olarak anlaşılamamıştır^{4,13}.

Fungal enfeksiyonlar, fitoöstrojen içeriğinin artışına neden olan önemli sebeplerden biridir. Bu enfeksiyonun bulaştığı yonca ile beslenen sığırlarda hiperöstrojenizm tespit edilmiştir¹². Son yıllarda yapılan araştırmalarda her hangi bir fungal enfeksiyon bulaşmamış yonca ile beslenen sığırlarda da hiperöstrojenizm riskinin arttığı tespit edilmiştir⁸. Bunu takip eden incelemede bu bitkilerin arındırılmış lağım suyu ile sulandığı, bu suların yüksek düzeyde östrojen içerdiği ve lağım suyu ile sulanan bitkilerin özellikle coumesterol içerdiği tespit edilmiştir. Sonuçlar insan ve hayvan kaynaklarından çevreye devamlı olarak steroidal östrojenler salındığını göstermiştir^{7,12}.

FİTOÖSTROJENLERİN KİMYASAL YAPISI

Bitkisel östrojenlerin kimyasal yapıları steroidal östrojenlerden farklı olmasına rağmen östrojenlerle aynı yönde etki gösterirler. Hayvanlarda ve insanlarda etki gösteren başlıca fitoöstrojenler isoflavonlar ve lignanlardır. Başlıca isoflavonlar; genistein, daidzein, formononetin, biochanin A, coumesterol, equal, p-ethylfenol'dur. Başlıca lignanlar ise; metaisoresinol, enterodiol ve enterolaktondur^{11,14-16}.

Yiyeceklerde isoflavonlar bir glikozla konjuge olurlar. Bu konjuge formlar östrojenik olarak aktif değildirler. Sığır ve koyunların rumenindeki bakterilerin glikosidleri; daidzein, genistein ve glisitein aglikonlarına dekonjuge ettiği ve bazı asid hidrolizlerinin midede oluştuğu bilinmektedir. Şekil 1'de yiyeceklerde bulunan bazı isoflavonların ve lignanların kimyasal yapısı gösterilmiştir^{6,7,14,15,17}.

Kuru saman olarak kullanılan yoncada bulunan isoflavonların önemli iki prekürsörü biochanin A ve formononetindir; koyun rumeninde biochanin A genistein'e, formononetin ise daidzein'e metabolize olur. Bu iki bileşik soya fasulyesinde önemli miktarda bulunmaz, fakat Avusturalyadaki belli topraklarda yetişen yonca ekstraktlarında bulunan asıl isoflavonlar bunlardır⁶. Sınırlı azot bulunan koşullarda yetiştiğinden, bu yoncanın içerdiği yüksek düzeydeki genisteinin azot tutan bakterilerin bir uyarıcısı olarak görev yaptığı bilinmektedir. Azot tutulması isoflavonların kaynağı olan soyafasulyesinin ve diğer legüminözlerin önemini de açıklar. Diğer önemli bir madde olan coumesterol, kaba yoncada, tırfılda ve düşük seviyelerde fasulyede ve bezelyede bulunmaktadır. Östrojenik etkisi olan diğer bir madde de küflenmiş tane yemlerde ve yoncada fungal atak so-

nucu oluşan zearalenon'dur^{12,18}. Soyafasulyesinde bulunan isoflavonun tipi soyafasulyesinin muamele edilmiş biçimine ve orjinine göre de değişir. Düşük seviyede isoflavonlar diğer legüminözlerde de bulunmuştur, fakat absöüt seviyeler analitik problemler nedeniyle kesin değildir. Tablo 1'de bazı yiyeceklerde bulunan isoflavon ve lignan seviyeleri görülmektedir. Lignanlar, bitki hücre duvarında, ligninin yapı taşı şekillendirdiği bitkilerde oldukça bol bulunur. Ketentohumu zengin bir kaynaktır^{4,15,16}.

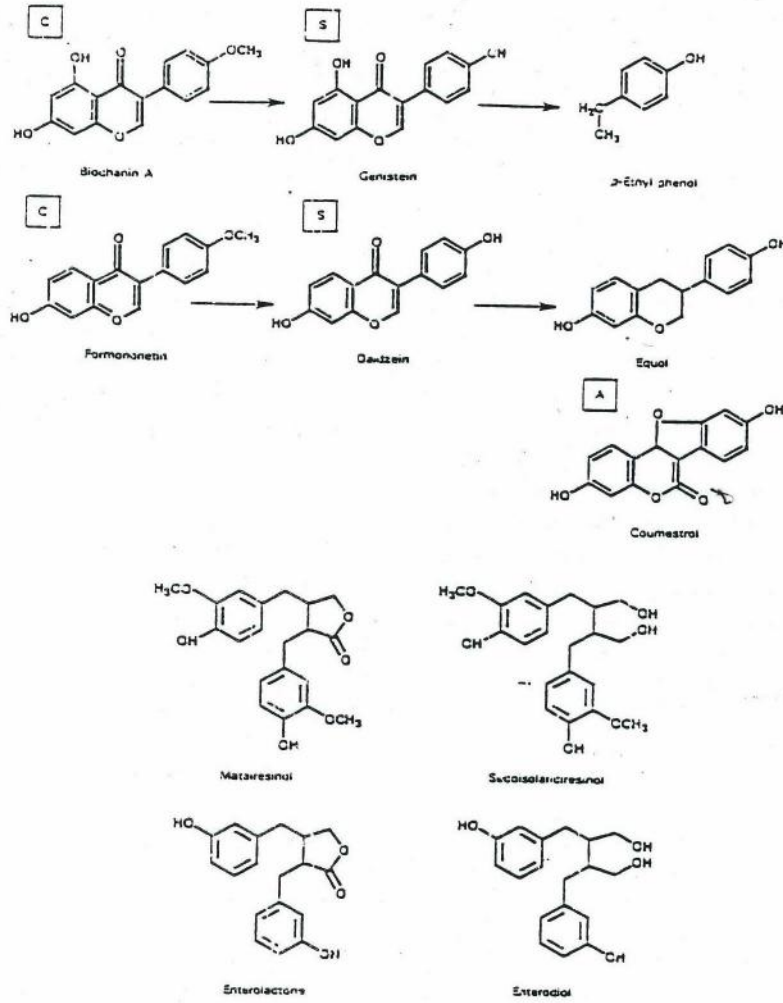
Tablo 1. Yiyeceklerdeki lignan ve isoflavonların yaklaşık seviyeleri^{4,15,16}.

Table 1. Lignan and isoflavone levels in foods^{4,15,16}.

Yiyecek	Isoflavonlar mg/kg taze ağı.	Lignanlar mg/kg taze ağı.
Keten tohumu	0	600-3700
Soya fasulyesi	1800	9
Tofu	2400	-
Soya fasulyesi unu	1300-1650	1
Soya fasulyesi sütü	450	-
Soya sosu	150	-
Yerfıstığı	-	2
Esmer pirinç	-	3
Buğday	-	5
Çavdar ekmeği	-	12
Kurutulmuş mercimek	-	18
Kurutulmuş fasulye	10-70	3
Taze meyve ve sebze	1	1

FİTOÖSTROJENLERİN ETKİ MEKANİZMASI

Non-steroidal bitkisel östrojenlerin etki mekanizmaları kompleksdir. Biyolojik çevreye ve kimyasal yapılarına bağlı olarak fitoöstrojenler, ya östrojenler gibi ya da antiöstrojenler gibi fonksiyon yapabilirler. Örneğin premenopozal kadınlarda, ki bunların sirküle olan östrojen seviyeleri yüksektir, fitoöstrojenler antiöstrojenler gibi etkirler. Bu durum, reseptör bölgeleri için daha büyük bir afiniteye sahip olan endojen östrojenler ile, reseptör bölgelerine zayıf bir şekilde bağlanan fitoöstrojenlerin östrojen reseptörleri üzerindeki bir bölge için yarışmaları nedeniyle. Diğer taraftan postmenopozal kadınlarda, ki bunlar endojen östrojenlerin düşük seviyelerine sahiptir, fitoöstrojenler östrojen gibi fonksiyon yapar. Fitoöstrojenler östrojen reseptör bölgelerine zayıf bir şekilde bağlanmalarına rağmen, dolaşımda bulunan



Şekil 1. Isoflavonlar ile lignanlar ve bazı metabolitleri. C; tırfıl, S; soya fasulyesi, A; kuru yonca¹⁴.
Figure 1. Isoflavones and lignans and some of their metabolites. C; clover, S; soyabean, A; lucerne¹⁴.

diğer östrojenler çok az olduğundan, östrojen reseptörlerine daha iyi bağlanır^{2,3,19}. Fitoöstrojenlerin etki mekanizmalarını dört kısma ayırmak mümkündür¹⁵:

1-Steroidler gibi östrojen reseptörlerini aktive ederek protein sentezi yaparlar.

2-Uterustaki östrojenleri bağlayıp parçalayan, uterin peroksidaz enzimini inhibe ederek östrojenik aktiviteyi artırır.

3-Bunlarında steroidal östrojenler gibi bifazik etkileri vardır. Düşük konsantrasyonda stimülasyon, yüksek konsantrasyonda inhibisyon gibi.

4-Bazı bitkisel östrojenler de rhizobiumdaki nodulasyon genini indüklemeye yeteneğine sahiptir.

FİTOÖSTROJENLERİN METABOLİZMASI

İsoflavonların emilimi hakkındaki çalışma sonuçları kesin değildir. Genel olarak, flavonoidlerin (örneğin: quercetin) konjuge formu ankonjuge formundan daha iyi emilir. İnce ve muhtemelen kalın barsaklarda absorpsiyondan sonra, isoflavonlar sulfatlar ve glukuronidlerle rekonjuge edilir ve daha sonra idrarla veya safrayla atılır.

Koyunların rumeninde, daidzein equol'e dönüşür. Equol'un, koyunlarda yonca hastalığından sorumlu östrojenik ajan olduğu gösterilmiştir²⁰. Bununla birlikte genistein inaktif bir bileşik olan p-ethylphenol'e metabolize olur. Genistein insan idrarında bu-

lunmuştur ve metabolik olarak oldukça aktif bir bileşik olma ihtimali vardır. Desmethylangolensin'i içeren diğer metabolitlerin bir kısmı da insan idrarıyla atılır. Atılan metabolitlerin miktarında geniş bir bireysel varyasyon vardır. Bu, farklı isoflavonların farklı absorpsiyonu ile ve bu bileşiklerin metabolize eden kolonik flora türlerindeki muhtemel bireysel farklılıkların sonucunda oluşuyor olabilir. Kalın barsak florası isoflavonların metabolizmasında başka önemli bir role sahiptir. Son çalışmalar, kalın barsaklarda fermentasyonu uyaran yüksek seviyelerdeki kompleks karbohidratların, daidzeinin equol'a daha fazla yıkımına neden olabileceğini göstermiştir^{16,21}.

Lignanlar ise, bitkilerde secoisoliciresinol ve metairesinol olarak oluşur. Fermentasyon sırasında, kolonik bakteriyal flora glukoz ve metil gurubunu kaldırarak, yapısal olarak östradiol ile aynı olan difenolentodiol ve enterolaktan oluşturur. Absorpsiyondan sonra bunlarda idrarla atılır. İnsanlarda lignanların metabolizmasıyla ilgili komperatif olarak yapılan çalışmalar sınırlıdır. Fakat lignanların idrar seviyelerinin, keten tohumu saplantının insanlara yedirilmesinden sonra ciddi şekilde arttığı bildirilmiştir^{10,15}.

Araştırmaların çoğu bitkisel östrojenlerin analizinde, yenilen yiyeceklerin ve yemlerin belirteci olarak idrar ve kan seviyelerine güvenmektedir. Dolayısıyla bu durum batı toplumları ile uzakdoğu toplumlarının isoflavon ekskresyonunu karşılaştırmada etkin olarak kullanılan bir yöntem olmuştur^{5,22}.

FİTOÖSTROJENLERİN KANSER, OSTEOPOROZİS, KORONER KALP YETMEZİĞİ VE HAYVANLARDA İNFERTİLİTE PROBLEMLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Mide ve barsak mikroflorası tarafından bitkisel prokürsörlerinden oluşturulan lignanlar ve isoflavonoid fitoöstrojenlerin belirli kanser türlerine karşı koruma sağlayabileceği bildirilmektedir²³⁻²⁵. Bunların sahip olduğu pek çok biyolojik etki kanseri önleyici ajan olarak fitoöstrojenleri önemli hale getirir. Fitoöstrojenlerin antiviral, antiproliferatif ve hücre büyümesini önleyici etkileri vardır¹⁴. Tüm bitkisel östrojen bileşikleri zayıf östrojeniktirler ve steroid hormonlarla çeşitli enzimler ve reseptör bölgeleri için yarışır. Fitoöstrojenlerin plazmada oluşan serbest östrojen miktarını azaltarak, karaciğerde seks hormonu bağlayan globulin (SHBG) yapımını da uyardığı tespit edilmiştir². Bu yolla lignanlar ve isoflavonoidlerin steroid hormon metabolizmasını değiştirebileceği ve hormona bağlı kanser hücrelerinin büyümesini ve proliferasyonunu inhibe ederek kanser riskini azaltabileceği bildirilmektedir^{24,26,27}.

Epidemiyolojik çalışmalar vejeteryanlar arasında hormona bağlı kanser riskinin daha düşük olduğunu göstermiştir. Fakat bu ilişkinin temeli hala açık değildir. Sebze ve meyveler intestinal mikroflora tarafından biyolojik olarak aktif hormon benzeri lignanlar ve isoflavonlar gibi difenolik bazı bileşiklere çevirirler²⁸. Endojen hormonlarla bu bileşiklerin etkileşimi kanseri önlemede diyetle bağlı yeni bir mekanizma olabilir.

Adlercreutz H. ve ark. (1991) geleneksel bir diyet tüketen Japon kadın ve erkeklerinde isoflavonların ekskresyonunun soya ürünlerinin tüketimi ile korelasyon gösterdiğini, sonuçta düşük göğüs ve prostat kanseri oranlarının muhtemelen yüksek miktarda soya ürünleri tüketmeleri nedeniyle olabileceğini bildirmiştir.

Hayvanlarda soya fasülyesi ürünlerinin kimyasal karsinojenlerle oluşturulan tümörleri azalttığı bildirilmiştir. Genellikle antikanserojen etki isoflavonların antiöstrojenik özelliklerine bağlanmaktadır²³. Fakat isoflavonların antiöstrojenik özellikleri ile ilgili olmayan pek çok antikanserojen etkileri vardır. Örneğin genisteinin fosforilasyon proteinlerinden sorumlu tyrosinkinazları inhibe ettiği bu nedenle pek çok hücre membranında büyümeyi önlediği gösterilmiştir. Bu membranların östrojen reseptörleri içermemesi araştırmacılar da fitoöstrojenlerin bu etkilerinin antiöstrojenik etkilerinden bağımsız olabileceği kanısını uyandırmıştır¹⁴. Genisteinin aynı zamanda DNA tamir enzimi olan topoizomerazı inhibe ettiği ve bir anti-oksidan gibi etki ederek, oksidatif DNA bozulmasını potansiyel olarak önlediği bildirilmiştir²⁹. Genisteinin, hücrede koruyucu bir mekanizmayı uyararak kanser hücresi veya zararlı mutasyonların çoğalmasını önlemek için, hücre ölümünü programladığı gösterilmiştir³⁰.

Prostat kanseri, hormona bağlı olarak oluşan kanserler içinde en çok rastlanandır. Yüksek yağ ve et, düşük selüloz içeren diyetler hastalığın riskinin artmasına neden olur. Göğüs kanseri gibi prostat kanserinin de, soya fasülyesi ve ürünlerini tüketen uzak doğu toplumlarıyla karşılaştırıldığında batı ülkelerindeki insidansı yüksektir. Prostat kanserinde lignanların koruyucu etkisi olduğu bildirilmesine rağmen etkileri hakkında çok az araştırma vardır¹⁴.

Osteoporozis, şekil aynı kalmak koşuluyla kemik miktarının her ünite hacminde bir azalma olarak açıklanır. Kemik hücrelerinin rezorbe edilmesi ve yeniden yapılması arasındaki dengesizlik nedeniyle, kemikte porlar oluşmasıyla şekillenen osteoporozis; kaybedilen kemik miktarına, gençken elde edilen maksimum kemik kütlesine, kemik kaybının başladığı

yaşa ve kayıp hızına bağlı olarak kırıklara sebep olur. Bunların hepsi hormonal, mekanik, genetik ve besinsel faktörlerden etkilenir. Kadınlardaki Osteoporosiz östrojen kaybının kemik erimesini hızlandırması nedeniyle kısmen menapozla ilgilidir³¹. Fitoöstrojenlerin hormonal etkileri soya fasülyesi tüketen uzakdoğu toplumlarında hastalığın daha nadir olması ile birleştirildiğinde osteoporosizdeki etkilerinin araştırılmasını da hızlandırmıştır³². Draper C.R. ve ark (1997)'nin postmenepozal dönemde östrojene bağlı kemik kaybı üzerine coumesterol ve zearalenolun potansiyel rolünü araştırmak için yaptıkları bir çalışmada, postmenepozal kemik kaybının önlenmesinde coumesterol ve zearalenolun biyoaktivitesi ispatlanmıştır.

Fitoöstrojenler östrojen reseptör kompleksine bağlanmalarına rağmen, östrojen reseptörlerini tamamen doldurulması ve protein sentezi gibi tüm östrojenik cevapları oluşturmada başarısızdırlar. Bu nedenle östradiol antagonistleri olarak karakterize edilirler. Fitoöstrojenlerin zayıf östrojenik olduğuna dair pek çok invitro çalışma yapılmıştır. Bunlar düşük derecede memeli östrojen reseptörlerine bağlanma kabiliyetine sahiptir. Fitoöstrojenlerin reseptör afiniteleri östradiol ile karşılaştırılmış ve coumesterol, östradiolden sadece 10 ile 20 kat daha düşük bir reseptör afinitesine sahipken, genisteinin 100 kat, daidzein ve equolün ise 1000 kat daha az reseptöre bağlanma afinitesine sahip olduğu tespit edilmiştir³³. Fitoöstrojenler çok fazla miktarda tüketilirse, gonadotropin salınımının feedback sistemine karışabilir ve hayvanlarda fertilitate problemlerine yol açabilir³⁴.

İnfertiliteden sorumlu yonca östrojenlerinin çiftlik hayvanlarında oluşturduğu zararlı etkilerle ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu sorun ilk defa 1946 yılında Avusturalya'da tırfıl otlayan koyunlarda görülen yaygın infertilite ile tanımlanmıştır. Daha sonraları bu yoncadan genistein izole edilmiştir. Genistein, rumende fermentasyonla daidzeine çevrilerek etkisini gösterir. Halen bu durum Avusturalya'da hayvan üretiminde en önemli problemlerden biri olma niteliğini sürdürmektedir⁶. Bu kadar şiddetli olmamakla birlikte, orta şiddetteki durumlar diğer ülkeler tarafından da bildirilmektedir. İnfertiliteden sorumlu yonca östrojenlerinin biyolojik etkileri çok yönlü gözükmektedir; sperm ve ovum transportunda aksaklıklar, ovum implantasyonunda interferens, premature korpus luteum regresyonu, endometrial bezlerin kistik hiper plazisi uterus prolapsusu, maternal distosia ve ayrıca uzun süreli aynı yönde beslenme, dönüşü olmayan steriliteye neden olabilir^{7,12,19,35-37}.

Fitoöstrojenler hipotalamusta endojen östrodiolün pozitif feedback etkisiyle gonodotropin sekresyonunu

baskılayabilir. Bu nedenle bitkisel östrojenlerin bulunduğu otlaklarda beslenen kastre koçlarda laktasyon görülmüştür. Ayrıca erkek üreme bezlerinde metaplazi, daha sonraları bulbo-üretal bezlerde genişleme, seminal dejenerasyon ve üriner retensiyon tespit edilmiştir^{26,37}.

Artan serum kolesterolü, kan basıncı ve sigara koroner kalp yetmezliğinin (KKY) asıl risk faktörleridir. Erkeklerle karşılaştırıldığında 50 yaşın üstündeki kadınlarda serum kolesterol seviyeleri daha düşüktür. Bununla birlikte menapozdan sonra kadınlardaki serum kolesterol seviyeleri erkeklerde bulunan miktarı aşar. Sonuçta kadınlarda yaşla düzenli olarak artan bir ölüm nedeni olarak KKY'nin önemi artarken erkeklerde 55 ile 65 yaştan sonra KKY'nin önemi azalır³⁸. KKY riskini azaltmada serum kolesterol miktarının azaltılmasının önemi henüz anlaşılmıştır. Serum kolesterol seviyesinin kontrollü bir besleme programında hayvansal proteinler soya fasülyesi proteinleriyle değiştirildiğinde azaltılabildiği belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada yüksek başlangıç kolesterol seviyesine sahip bireylerin soya fasülyesi proteini tüketmeleri sonucunda total kolesterol miktarında ve LDL-kolesterol miktarında belirgin bir azalma olduğu bildirilmiştir³⁹.

Potansiyel olarak fitoöstrojenler, göğüs ve prostat kanseri, osteoporozis, kronik kalp yetmezliği gibi hormonla ilişkili durumlarda geniş oranda bir etkiye sahiptir. Hücre membranında yapılan çalışmaların sonuçları, genisteinin kanseri önlemede önemli olan gen baskılanması, hücre büyümesi ve hücre sinyalini kontrol etmede hayati önemini olduğunu göstermiştir⁴⁰.

Hormona bağlı oluşan hastalıklar soya fasülyesi içeren geleneksel ürünler tüketen uzak doğu toplumlarında, batı toplumlarıyla karşılaştırıldığında daha nadir olarak görülür. Araştırmalar, bu hastalıkların daha az risk oluşturduğu toplumlarda, plazma ve idrardaki fitoöstrojen seviyelerinin çok yüksek olduğunu göstermiştir⁵. Deneysel ve fizyolojik bulgulardan elde edilen veriler bu yiyecekleri yemenin faydalı olacağı fikrini kuvvetlendirmektedir.

Hayvanlarda infertiliteden sorumlu bitkisel östrojenlere yeterli önemin verilmemesi hem hayvansal üretimde hem de tüketimde büyük kayıplara neden olmaktadır. Bu nedenle, bundan sonraki çalışmaların bu yönde geliştirilmesinin hayvansal üretimde büyük yararlar sağlayacağı açıktır.

KAYNAKLAR

- 1 Price KR, Fenwick GR: Naturally occurring oestrogens in foods. A review. *Food Addit Contam*, 2: 73-106,1985.
- 2 Adlercreutz H, Mousavi Y, Clark J, Höckerstedt K, Hamamamen E, Wahala K, Makela T, Hase T: Dietary

- phytoestrogen and cancer: in vitro and in vivo studies. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 41 (3-8): 331-337, 1992.
- 3 **Xu X, Duncan AM, Merz BE, Kurzer MS:** Effect of soy isoflavones on estrogen and phytoestrogen metabolism in premenopausal women. *Cancer Epid Biomark Prev*, 7(12): 1101-8, 1998.
 - 4 **Dwyer JT, Goldin BR, Saul N, Gualtieri L, Barakat S, Adlercreutz H:** Tofu and soy drinks contain phytoestrogens. *J Am Dietetic Assoc*, 94 (7): 739-743, 1994.
 - 5 **Adlercreutz H, Honjo H, Higashi A, Fotsis T, Hamalainen E, Hasegawa T, Okada H:** Urinary excretion of lignan and isoflavonoid phytoestrogen in Japanese men and women consuming a traditional Japanese diet. *Am J Clin Nutr*, 54 (6): 1093-1100, 1991.
 - 6 **Shutt DA:** The effects of plant oestrogens on animal reproduction. *Endeavour*, 35: 110-113, 1976.
 - 7 **Shore LS, Shemesh M, Cohen R:** The role of oestradiol and oestrone in chicken manure silage in hyperoestrogenism in cattle. *Aust Vet J*, 65:68, 1988.
 - 8 **Shore LS, Shemesh M:** Sources of environmental hormones which can affect fertility in cattle. *Int Atm Energ Congres*, 2108-2110, 1994.
 - 9 **Setchell KDR, Gosselin SJ, Welsh MB, Johnston JO, Balistreri WF, Kramer LW, Dressner BL, Tarr MJ:** Dietary estrogens a probably cause of infertility and liver disease in captive cheetah. *Gastroenterology*, 93: 225-233, 1987.
 - 10 **Lampe JW, Martini MC, Kurzer MS, Adlercreutz H, Slavin J:** Urinary lignan and isoflavonoid excretion in premenopausal women consuming flaxseed powder. *Am J Clin Nutr*, 60 (1): 122-128, 1994.
 - 11 **Gildersleeve RR, Smith GR, Pemberton IJ, Gilbert CL:** Detection of isoflavones in seedling subterranean clover. *Crop Science*, 31 (4):889-892, 1991.
 - 12 **Diekman MA, Green ML:** Mycotoxins and reproduction in domestic livestock. *J Anim Sci*, 70: 1615-1627, 1992.
 - 13 **Gildersleeve RR, Smith GR, Pemberton IJ, Gilbert CL:** Screening rose clover and subterranean clover germplasm for isoflavones. *Crop Science*, 31 (5):1374-1376, 1991.
 - 14 **Bingham SA, Atkinson C, Liggins J, Bluck L, Coward A:** Phyto-oestrogens: Where are we now? *Br J Nutr*, 79, 393-406, 1998.
 - 15 **Shemesh M, Shore LS:** Non-steroidal oestrogens of dietary origin: Activity, distribution and mechanism of action. *Isr J Vet Med*, 43: 192-197, 1987.
 - 16 **Mazur WM, Fotsis T, Wahala K, Ojala S, Salaka A, Adlercreutz H:** Isotopic dilution GC-MS Methods for the determination of isoflavonoids, coumesterol and lignans in foods. *Anal Biochem*, 223:169-180, 1996.
 - 17 **Kelly GE, Nelson C, Waring MA, Joannou GE, Reeder AY:** Metabolites of dietary (soya) isoflavones in human urine. *Clin Chem Acta*, 223: 9-22, 1993.
 - 18 **Nwannenna AI, Madej A, Lundh TJO, Fredriksson G:** Effects of oestrogens silage on some clinical and endocrinological parameters in ovariectomized heifers. *Acta Vet Scandinavica*, 35 (2): 173-183, 1994.
 - 19 **Draper CR, Edel MJ, Dick IM, Randall AG, Martin GB, Prince RL:** Phytoestrogen reduce bone loss and bone resorption in oophorectomized rats. *Am J Clin Nutr*, 127(9), 1795-1799, 1997.
 - 20 **Shutt DA, Cox RI:** Steroid and phytoestrogen binding to sheep uterine receptors invitro. *J Endocrinol*, 52 : 299-305, 1972.
 - 21 **Sathyamoorthy N, Wang TTY, Phang JM:** Stimulation of pS2 expression by diet-derived compounds. *Cancer Research*, 54 (4): 957-961, 1994.
 - 22 **Uehara M, Lapcik O, Hample R, Al-Maharik N, Makela T, Whala K, Mikola H, Adlercreutz H:** Rapid analysis of Phytoestrogens in human urine by time-resolved fluoroimmunoassay. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 72(5): 273-82, 2000.
 - 23 **Lamartiniere CA, Moore J, Holland M, Barnes S:** Neonatal genistein chemoprevents mammary cancer. *Proceed Soci Exper Biol and Med*, 208: 120-123, 1995.
 - 24 **Adlercreutz H:** Phytoestrogens; Epidemiology and a possible role in cancer protection. *Environmental Health Perspectives*, 103, Suppl. 7: 103-112, 1995.
 - 25 **Rose DP:** Dietary fibre, phytoestrogens and breast cancer. *Nutrition*, 8:47-51, 1991.
 - 26 **Shultz TD, Bonorden WR, Seaman WR:** Effect of short term flaxseed consumption on lignan and sex hormone metabolism in men. *Nutrition Res*, 11:1089-1100, 1991.
 - 27 **Petrakis NL, Barnes S, King EB, Lowenstein J, Wiencke J, Lee M, Mülke R, Krik M, Coward L:** Stimulatory influence of soy protein isolate on breast section in pre and post menopausal women. *Cancer Epidem Biomark Prevent*, 5: 785-794, 1996.
 - 28 **Mazur WM, Uehara M, Wahala K, Adlercreutz H:** Phytoestrogen content of berries and plasma concentrations and urinary excretion of enterolactone after a single strawberry meal in human subjects. *Br J Nutr*, 83(4): 381-7, 2000.
 - 29 **Peterson G:** Evaluation of the biochemical targets of genistein in tumour cells. *J Nut*, 125: 7845-7895, 1995.
 - 30 **Pagliacci MC, Smacchia M, Mglorati G, Grignani F, Riccardi C, Nicoletti I:** Growth inhibitory effects of genistein in MCF-7 human breast cells. *Euro J Cancer*, 30A: 1675-1682, 1994.
 - 31 **Kardinaal AF, Morton MS, Bruggemann-Rotgans IE, Van Beresteijn EC:** Phytoestrogen excretion and rate of bone loss in postmenopausal woman. *Eur J Clin Nutr*, 52(11): 850-855, 1998.
 - 32 **World Health Organisation:** Assessment of fracture risk and its application for screening for postmenopausal osteoporosis. *Technical Report Series* no:834. Geneva: WHO, 1994.
 - 33 **Tang BY, Adams NS:** Effects of equol on oestrogen receptors and on synthesis of DNA and protein in the immature rat uterus. *J Endoc*, 85: 291-297, 1980.
 - 34 **Whitten PL, Lewis C, Naftolin F:** A phytoestrogen diet induces the premature anovulatory syndrome in lactationally exposed female rats. *Steroids*, 49 (5): 1117-1121, 1993.
 - 35 **Setchel KDR, Borrell SP, Hulme D, Kirk DN, Axelson M:** Non-steroidal estrogen of dietary origin-possible role in hormone dependent disease. *Am J Clin Nutr*, 40 :569-578, 1984.
 - 36 **Huges CR:** Phytochemical mimicry of reproductive hormones and modulation of herbivore fertility by phytoestrogens. *Environ Health Protect*, 78:171-175, 1988.
 - 37 **Whitten PL, Naftolin F:** Effects of a phytoestrogen diet on estrogen-dependent reproductive processes in immature female rats. *Steroids*, 57 (2): 56-61, 1992.
 - 38 **Department of Health:** Nutritional aspects of cardiovascular disease. *Report on Health and Social Subjects* no: 46. London: H M Stationary office, 1994.
 - 39 **Anthony MS, Clarkson TB, Hughes CL, Morgan TM, Burke GL:** Soybean isoflavones improve cardiovascular risk factors without affecting the reproductive system of peripubertal rhesus monkeys. *J Nutr*, 126: 43-50, 1996.
 - 40 **Lu LJ, Anderson KE, Grafly JJ, Kohen F, Nagamani M:** Decreased ovarian hormones during a soya diet; implications for breast cancer prevention. *Cancer Res*, 60 (15): 4112-21, 2000.