

Fitoöstrojenik Bitkiler; Ne Kadar Tüketilmeli?

Rabia Vildan Soldamli¹, Sahane Funda Arslanoglu¹

ÖZET

Yapılan çalışmalarda; soya tüketiminin menopoz sorunlarını ve kanser riskini, sarımsak tüketiminin postmenopozal dönemde kolon kanserini %50 oranında azalttığı, jinekolojik hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir. Ayrıca; uzun süre fitoöstrojen bakımından zengin yemlerle beslenen koyunlarda güç doğum oranlarında artış, koyun ve kuzularda yüksek ölüm ve kalıcı kısırlık gibi önemli sorunlar saptanmıştır. İnsan ve hayvanlar tarafından tüketilen besinlerin bazıları östrojen hormonu salgısını artıran bileşikler içermektedir. Bitkilerde doğal olarak bulunan bu bileşikler fitoöstrojen olarak tanımlanmaktadır. Fitoöstrojen tam anlamıyla östrojen olmamakla birlikte bir yere kadar östrojenin yerine geçebilmektedir. Fitoöstrojenler doğada farklı yoğunluklarda pek çok bitkide bulunmaktadır. Fitoöstrojenler; flavonoid olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılır. Flavonoid grubunda olan fitoöstrojenler, isoflavonlar, kumestanlar ve prenil flavonoidler olup bu grubun en önemli besin kaynakları; soya ve soya ürünleri, çay, kırmızı şarap, baklagiller, brüksel lahanası ve ıspanak gibi bitkilerdir. Flavonoid olmayan grupta ise lignanlar yer alır. Bitkiler arasında tohumu doğrudan tüketilen keten iyi bir lignan kaynağı olup önemli bir fitoöstrojenik özelliğe sahiptir. Fitoöstrojenlerin; antikanser, menopoz semptomlarını azaltma, osteoporoz, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde ve antikarsinogenik olmak üzere pek çok etkisi vardır. Östrojen hormonu hem kadınlarda hem de erkekte bulunan ancak erkeklerde çok düşük düzeylerde olan bir seks hormonudur. Temel yapı taşı kolestrol olan östrojen yumurtalıklardan ve böbreküstü bezlerinden salgılanır. Kadınlarda üreme fonksiyonları, menstrüel döngü ve menopoz periyodu üzerinde önemli etkileri vardır. Dolayısı ile tüketilen gıdalar insan metabolizması tarafından salgılanan hormonlar üzerine doğrudan etkilidir. Bu makalede beslenmede kullanılan fitoöstrojenik bitkilerin tüketiminde dikkat edilmesi gereken hususlar, tüketilen fitoöstrojenik bitkiler ve etkileri incelenmiştir.

MAKALE GEÇMİŞİ

Geliş

1 Ağustos 2019

Kabul

10 Eylül 2019

ANAHTAR

KELİMELEER

Bitkiler,
İsoflavanlar,
Lignan,
Fitoöstrojen,
Menopoz

¹ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Ziraat Fakültesi Tarla Bitkileri Bölümü, 55139 Atakum-Samsun, Türkiye.
e-mail: farlanoglu@omu.edu.tr

Phytoestrogenic Plants; How Much Should Be Consumed?

ABSTRACT

In studies shown that soybean consumption reduces menopausal symptoms and cancer risk, the garlic consumption decreases colon cancer by 50% in postmenopausal period, and it can be used in the treatment of gynecological diseases. At that time, in sheep fed with foods rich in phytoestrogen for a long time, significant problems such as increased birth rates, high death in sheep and lambs and permanent infertility were determined. Some of the foods consumed by humans and animals include compounds that increase estrogen hormone secretion. These naturally occurring compounds in plants are phytoestrogens. Phytoestrogens are found in many plants in nature. Phytoestrogen can replace estrogen, although it is not estrogen at all. The source of phytoestrogens are divided into two groups: flavonoids and non-flavonoids. The phytoestrogens in the flavonoid group are isoflavones, coumestans and prenyl flavonoids, which are the most important food sources of this group; soy and soy products, tea, red wine, legumes, brussels sprouts and spinach. The non-flavonoid group contains lignans. Directly consumed seed within plants, flax is a good source of lignans and has an important phytoestrogenic property. Phytoestrogens; there are many effects including anticancer, reduction of menopausal symptoms, osteoporosis, prevention of cardiovascular diseases and anticarcinogenicity. The estrogen is a sex hormone found in both men and women. However, this hormone is very low in men. The main building block of estrogen is cholesterol. It is secreted from the ovaries and the adrenal glands. Estrogen has important effects on reproductive functions in women, menstrual cycle and menopause period. Therefore, consumed foods are directly effective on hormones secreted by human metabolism. In this article, phytoestrogenic plants used in nutrition should be considered, consumed phytoestrogenic plants and their effects are examined.

ARTICLE HISTORY

Received

1 August 2019

Accepted

10 September 2019

KEY WORDS

Plants,

Isoflavones,

Lignan,

Phytoestrogen,

Menopause

Giriş

Hormonlar; üreme, büyüme, gelişme, enerji üretimi ve depolanmasını düzenleyen moleküllerdir [1]. Kimyasal özelliklerine göre; glikoproteinler, polipeptidler, steroidler ve aminler olarak 4 gruba ayrılırlar [2]. Glikoproteinler, polipeptid iskeletlerine kovalent olarak bağlı oligosakkarit (glikan) zincirlerini içeren proteinlerdir [3, 4]. Glikoproteinlerde yer alan monosakkaridler; glikoz, galaktoz, mannoz, fruktoz, N-asetil glikozamin, N-asetil galaktozamin, N-asetilnöraminik asit (sialik asit) olup daha az miktarda arabinoz ve ksiloz 'a da rastlanabilir [5]. Kolesterolün sadece küçük bir kısmının değişikliğe uğramasıyla oluşan steroid hormonlar üreme fonksiyonlarını düzenlemenin yanı sıra; sinir, iskelet ve kardiyovasküler sistemler üzerine de etkilidir [6]. Glikokortikoidler, mineralokortikoidler, androjenler, östrojenler ve progesteron olarak gruplandırılan steroid hormonlar; adrenal korteks, over, testis, plasenta ve beyinde normal üreme fonksiyonu ile vücut homeostazisinde kullanılmak amacıyla üretilirler [7]. Bu hormonlar arasında en sık adı geçen "Östrojen" hormonu insanlarda yumurtalıktan, adrenal korteksten, testislerden ve plasentadan [8], düşük düzeylerde; karaciğer, adrenal

bezler ve memede de sentezlenir [9]. Bu hormonlar hipotalamus tarafından GnRH üzerinden, hipofiz ön lobunda ise FSH ve LH tarafından kontrol edilmektedir [10, 11]. Hormonal steroid bileşiklerden bir grup olan östrojen hormonu hem kadın hem de erkeklerde bulunmakla birlikte üreme yaşındaki kadınlarda oldukça yüksek seviyelerdedir [9] ve meme büyümesi, kılınma gibi dişi sekonder karakterlerin oluşumunda rol oynar [8]. Östrojen kaynakları özellikle menopoz sonrası dönemdeki kadınlar için önemlidir Doğal olarak oluşan östrojenler; kolestroiden sentezlenen 18-karbonlu steroidlerdir. Bunlar; 17 β -östrodiol (E₂), östron (E₁) ve östriol (E₃) olarak üç şekilde gruplandırılır. Bu östrojen grupları arasında kadınlarda en yaygın olarak bulunanı östrodioldür. Östron; östrodiolden daha zayıf etkiye sahip olup post-menopozal dönemdeki kadınlarda östrodiol ile karşılaştırıldığında daha yüksek düzeylerde bulunur [9]. Yapılan bir çalışma β -östrodiolün; östrondan 12, östriolden ise 80 kat fazla östrojenik etkiye sahip olduğunu göstermiştir [12]. Östrojenler; albümin, özgül östrojen ve progesteron bağlayıcı globülinlere zayıf şekilde bağlanarak kanda taşınırlar ve çok hızlı bir şekilde (30 dakika) dokulara geçerler. Karaciğer; östrojenlerin bir kısmını glukoronoidler ve sülfatlara bağlayarak safraya bırakır. Geri kalanı ise idrarla dışarı atılır. Etkili östrojenler olan östradiol ve östron karaciğer tarafından etkisi daha az olan östriole çevrilir [13, 14, 15, 16].

Fitoöstrojen

Fitoöstrojen kelimesi, Yunanca bitki anlamına gelen “*phyto*” ile dişi üreme hormonu anlamındaki östrojen kelimelerinin birleşmesinden oluşur [17]. Fitoöstrojenler, fonksiyonel olarak memelilerdeki östrojenik aktiviteyi harekete geçiren ve yapısal olarak memeli östrojeni 17 β -östradiol (E₂)’e benzer özellikte [18, 19] olup; kanser, kalp hastalıkları, menopozal semptomlar ve osteoporozun önlenmesinde önemli işlevlere sahiptir [20, 21, 22]. Bu nedenle; soya ağırlıklı beslenen Asya topluluklarında düşük kardiyovasküler hastalıklar, güçlü kemik yapısı, göğüs kanseri oranı ve ateş basmalarının az olmasının nedeni fitoöstrojenlere bağlanmaktadır [8, 23, 24, 25].

Fitoöstrojenler, bitkilerde genistein, daidzein ve glisitin gibi şeker moleküllerine bağlıdır ve bu durumda biyolojik aktivite göstermezler. Vücuda alındıktan sonra bağırsaklarda bakteriyal β -glikozidazlar tarafından hidroliz edilirler ve şeker grupları ayrılır. Böylece bağırsak bakterileri tarafından biyoaktif formları olan daidzein, genistein gibi aglukonlarına dönüştürülür ve bağırsaklardan hızla emilirler. Aglukonlar bağırsakta

emildikten sonra karaciğerde glukoronit ile konjuge olurlar. Konjugantlar safra ile atılabilir, enterohepatik siklusla reabsorbe edilebilir ya da değişmeden idrarla atılabilir [21, 26, 27]. Fitoöstrojenler hızlı bir şekilde yıkılarak vücuttan kısa sürede uzaklaştırıldıkları için uzun yarılanma ömrüne sahip ve vücutta birikebilen, endokrin sistem toksisitesine neden olabilen çevresel östrojenik kimyasallardan farklılık göstermektedirler [28].

Doğada Fitoöstrojen Kaynakları

Fitoöstrojen bakımından zengin olan bitkiler çoğunlukla *Fagales*, *Cucurbitales*, *Fabales* ve *Malpighiales* familyalarında yer almasına rağmen bazı farklı familyalardaki bitkilerde de bulunur. Helvacı kabağı, kenevir, soya, meyan kökü, kırmızı üçgül ve keten tohumu, akşam sefası, dong quai, ginseng, hayıt östrojenik aktivite gösteren bitkiler olarak bilinir [29].

Fitoöstrojenler, Tablo 1’de görüldüğü gibi flavonoid olanlar ve flavonoid olmayanlar şeklinde iki gruba ayrılır [30].

Tablo 1 Fitoöstrojenlerin Sınıflandırılması [30]

| Flavonoidler | | | Flavonoid Olmayanlar |
|---------------------|--------------------|----------------------------|----------------------|
| Izoflavonlar | Kumestanlar | Prenil Flavonoidler | Lignanlar |
| Genistein | Kumestrol | 8-Prenilnaringenin | Larisirezanol |
| Daidzein | | 6-Prenilnaringenin | İzolarisirezanol |
| Glisitin | | Ksanthumol | Matairezanol |
| Biochianin A | | İzoksanthohumol | Sekoizolarisirezanol |
| Formononentin | | | Pinorezinol |

Flavonoidler *Leguminosae*, *Rutaceae*, *Primulaceae*, *Polygonaceae*, *Salicaceae*, *Pinaceae*, *Rosaceae* familyalarına ait bitkilerde diğer familya bitkilerinden daha yüksek oranlarda bulunmaktadır [31]. Yapılan çalışmalarda temel kaynakları meyveler (narenciye, kuşburnu, kayısı, vişne, üzüm, elma, kuş üzümü, yaban mersini vb.), sebzeler (brokoli, soğan, yeşilbiber, domates, ıspanak vb), içecekler (kırmızı şarap, kahve, çay), kahve çekirdeği, soya ürünleri ve baharatlar [32, 33] olan 4000’den fazla flavonoid çeşidi saptanmıştır [34].

Fitoöstrojen kaynağı olarak üzerinde en fazla araştırma yapılanlar flavonoid grubuna dahil olan izoflavonlar ile flavonoid olmayan lignanlardır. Bu nedenle makalede izoflavon ve lignanlar konusuna daha detaylı yer verilmiştir.

Izoflavonlar, en geniş fitoöstrojen grubunu oluştururlar. İlk kez, 1946 yılında Batı Avustralya'da izoflavonca zengin yeraltı üçgülü (*Trifolium subterraneum* L.) ile beslenen koyunların doğurganlığının azalması, laktasyon bozuklukları, cinsiyet organında değişiklikler, kalıcı kısırlık, uterus sarkması gibi sorunların ortaya çıkmasıyla izoflavonların östrojenik etkinliği araştırılmaya başlanmıştır [35]. İzoflavon fitoöstrojenleri yalnızca *Fabaceae* familyasına ait birkaç bitkide bulunmakla birlikte; yonca'da (%0.5-3.5), manj fasulyesinde (3.51 mg/kg), japon sarmaşığı kökünde (0.95 mg/kg; daidzein formunda), kırmızı üçgülde (%1.5-2.5) ve soyada (%0.1-0.5) da belirlenmiştir [17, 36, 37].

Izoflavonlar ve izoflavon bakımından zengin besinler olan; yonca ve üçgülün hayvan beslenmesinde, soya ve manj fasulyesinin insan gıdası olarak tüketimi fazla olmasına rağmen yapılan çalışmalarda kanserlerin, kardiyovasküler hastalıkların, osteoporozun, menopoz sonrası semptomların önlenmesi ve bilişsel fonksiyonun sürdürülmesi gibi olumlu etkileri üzerine odaklanılmış fakat biyolojik mekanizmaları bugüne kadar tatmin edici bir şekilde açıklanamamış, insan epidemiyolojik ve deneysel çalışmaları nispeten sınırlı kalmıştır [38].

Flavonoid olmayan fitoöstrojen grubunun en önemli temsilcisi olan, bitki hücre duvarının yapısında bulunarak lignin oluşumuna katkı sağlayan lignanlar üzerine yapılan ilk çalışma, 1980'li yıllarda yayınlanmıştır [39, 40]. Bitkilerin sekonder metabolizma ürünleri olan lignanlar, bitkinin çevresel stres faktörlerinden korunmasında ve insan beslenmesinde çok önemli işlevlere sahiptir [41]. Kalp hastalıkları, menopoz semptomları, osteoporoz ve göğüs kanseri riskini azalttığı [42] tespit edilen lignanlar, 60'tan fazla bitki familyasından ve köklerinden, rizomdan, odunsu kısımlardan, gövdeden, yapraklardan, meyvelerden, tohumlardan ve reçinelerden izole edilmiştir [43, 44, 45]. Gıdaların lignan içerikleri 2mg/100g'ı geçmemekle [46] birlikte sırasıyla en yüksek lignan kaynakları; 675 µg/g ile keten tohumu, 17.9 µg/g ile mercimek, 8.6 µg/g ile soya fasulyesi ve 6.5 µg/g ile yulaf kepeğidir [47].

Geleneksel Kullanımda Fitoöstrojen Kaynağı Olarak Tüketilen Bazı Bitkiler

Soya (*Glycine max* L.)

Başta Asya ülkeleri olmak üzere yıllardır gıda olarak tüketilmekte olan soya *Fabaceae* familyasının bir üyesidir [48]. Bitkinin tohumları yaklaşık %36-40 protein [49], % 20 yağ, % 35 karbonhidrat ve %5 madensel maddeler içermektedir [50]. Bitkiler içerisinde tohumları en zengin izoflavon kaynağı olarak bilinir. Yapılan çalışmalarda 100 gram soya fasulyesinde izoflavonun en önemli iki bileşeni olan genistein 111 mg ve daidzein 84 mg bulunmuştur [51]. Antik Çinli'ler bitkinin tıbbi olarak kalp, böbrekler, karaciğer, mide ve sindirim sistemi için yararlı olduğunu bildirmiş [52], geleneksel kullanımda siyah tohumlu genotipleri tedavi ile ilişkilendirmişler, üreme bozukluklarında, kuvvet verici, müshil etkili, romatizmaya karşı ve saç uzamasında kullanmışlardır. Tuzla fermente edilen tohumlar, Çin tıbbında oldukça değerlidir ve soğuk algınlığı, baş ağrısı, kanamalı düşük, düşük tedavisi, sinir ve ateş gibi pek çok hastalıkta kullanılmıştır [53]. Uzakdoğu toplumlarında sıkça tüketilen soyanın kolesterolü düşüren, kalp ve damar hastalıklarına karşı koruma sağlayan, kilo kontrolüne yardımcı olan, menopoza sorunlarını ve kanser riskini azaltan bitki olduğu yönünde araştırmalar bulunmaktadır [54]. Yapılan bir çalışmada, soya proteini tüketimi, postmenopozal makak maymunlarında kazein tüketimi ile kıyaslandığında lipid peroksidasyonunda düşüş göstermiş, tavşanlarda aterosklerozü azaltmıştır [55, 56]. Her bir proteininde aktif bileşikler bulunan soyanın, LDL kolesterolü düşürdüğü ve HDL kolesterolünü yükselttiği ileri sürülmektedir [23]. Araştırmacılar; ortalama 47 g soya proteini içeren bir diyetin toplam kolesterolü yaklaşık % 9,3, LDL kolesterolü % 12,9 ve trigliseritleri % 10,5 azalttığı ve HDL kolesterolü % 2 artırdığını bildirmişlerdir [57, 58].

Menopoz ve perimenopozal kadınlarla yapılan bir klinik çalışmada, günlük soya izoflavon takviyesi ile sistemik arteriyel uyumun düzeldiği gözlemlenmiş [59], menopoz öncesi dönemde soya tüketen kadınlarda meme kanseri riskinin önemli derece azaldığı saptanmıştır [60]. Buna karşın post menopozal dönemde tedavi gören meme kanserli kadınlarda 5 ay, günlük 80 mg soya izoflavon tüketiminin meme ucundan alınan sıvıların salgısını ve hiperplazi gibi iyi huylu tümörlerin büyümesini arttırdığı belirlenirken [61], günde 60 g soya proteini verilen bir çalışmada, ortalama günlük sıcak basma sayısının soya tüketen grupta önemli ölçüde azaldığı belirlenmiştir [62].

Yapılan çalışmalara göre göğüs kanseri, osteoporoz ve menopozal semptomlarda soya ürünlerinin tüketim miktarı, süresi, dozu kişiden kişiye ve hastadan hastaya değişkenlik gösterdiği için kıyaslamaların doğru bir değerlendirme olamayacağı [56, 63], soya tüketiminin güvenilirliği ve etkisi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir [64]. Hatta soya tüketiminde toplumların tüketim alışkanlıklarının bile etkili olabileceği dikkate alınmalıdır.

Meyankökü (*Glycyrrhiza glabra* L.)

Fabacea familyasına ait çok yıllık Avrasya kökenli bir bitkidir. Yunanca'da *Glycyrrhiza* 'tatlı kök' anlamındadır [65]. Tıbbi bitki olarak kullanımına dair en eski kayıt M.Ö 2100 yılına aittir [66]. Çin'de sağlıklı olmayı destekleyici ve detoksifikasyon etkilerinin yanı sıra tatlandırıcı ve lezzet verici ajan olarak binlerce yıldır tüketilmektedir [67]. Tıbbi olarak teskin edici ve balgam söktürücü olup, antioksidan ve antimikrobiyal aktivite gösterir [65]. Ülkemizde harareti gidermek için şerbet formunda Diyarbakır, Mardin, Şanlıurfa bölgesinde bol miktarda tüketilmektedir [68]. Göğüs yumuşatıcı, balgam söktürücü, öksürük kesici, mide hastalıklarında (gastrit gibi) tedavi edici, mukoza koruyucu, yanık ve yara tedavisinde kullanılmaktadır [53, 66, 68]. Kuzey Amerika'nın doğal bitkisi olmamasına rağmen, Kızılderililer tarafından öksürük, astım ve balgam sökmenin [69] yanı sıra kadın hastalıklarında [70] da kullanıldığı belirtilmektedir. Meyankökünün ana bileşeni şekerden 50 kat daha tatlı olan glycyrrhizin'dir [68]. Bitki bu özelliği nedeniyle hiperlipidemi, alerjik iltihap, atopik dermatit, damar tıkanıklığı tedavisinde klinik olarak kullanılmaktadır [71]. Toz halinde eczacılıkta, kıvam ve şekil vermede kullanılır. Kola adı altında hazırlanan alkolsüz içeceklerin bileşiminde bulunur [68].

Meyankökünün östrojenik aktivitesi ilk kez 1950 yılında açıklanmıştır [72]. Meyankökünün kök ekstraktlarında östrojenik aktivite gösteren glabren, glabridin ve isoliquiritigenin, 2',4',4'-üç hidroksi kalkon bulunmuştur. Bir isoflavon olan glabrinin, lipofilik yapısı nedeniyle E₂'ye benzer yeni bir fitoöstrojen olarak kaydedilmiştir [71]. Yapılan bir çalışmada meyan kökü ekstresi, PR (progesteron reseptörü) ve ER (östrojen reseptörü)'nin her ikisinde de zayıf bağlanma eğilimi göstermiştir [73]. Meyan kökü etanol ekstraktı içerisinde yüksek östrojenik aktivite göstermiştir [71]. In vitro ortamda yapılan insan östrojenine bağlı glabridininin etkilerinin incelendiği çalışmada konsantrasyonun artmasıyla östrojene bağlı meme kanseri hücrelerinde iki yönlü olumlu

etki görülmüştür [74]. In vivo sonuçlar meyankökü kökünün iskelet ve kardiyovasküler dokular üzerine olumlu etki yaptığını [74], ayrıca yedi erkekte 4 gün boyunca günlük 7 g meyankökü tüketiminin serum testosteron miktarını ciddi oranda azalttığını ortaya koymuştur [75]. Sıçanlar üzerine yapılan benzer bir çalışmada testosteron üretimi azalmıştır [76].

Bu bilgilere rağmen meyan kökünün fitoöstrojen kaynağı olarak tüketiminin yararı ya da zararı üzerine daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu belirtilmektedir [64]. Ayrıca tüketim şeklinin, miktarının, yaş ve kişi gruplarına göre değişimlerinin de, yöntemlerinin de belirlenmesi gerekmektedir.

Şerbetçiotu (*Humulus lupulus* L.)

Cannabaceae familyasından, çok yıllık, iki evcikli, tırmanıcı bir bitkidir. Dişi çiçekler bitkiye has acı tadını veren humulon ve lupulon türevleri ile lupulin içermektedir [77]. Geleneksel kullanımda iştah açıcı, idrar artırıcı, terletici, ateş düşürücü ve yatıştırıcı etkileri olduğu bilinir [67, 77]. Kızılderililer tarafından böbrek iltihaplarında, göğüs ve uterus şikayetlerinde yatıştırıcı olarak kullanmıştır [69]. Şerbetçiotu dişi çiçeklerinde östrojenik olarak 8-prenilnaringenin, 6-pirenilnaringenin, ksanthohumol ve izoksanthohumol bileşikleri tanımlanmıştır [78]. Şerbetçiotu'nun östrojenik aktivitesini belirlemek amacıyla yapılan çalışmada; kültür ortamında FSH hormonu taklit edilerek, şerbetçiotu ile estradiol sentezinin yapılması planlanmıştır. Bu amaçla dişi farelerden olgunlaşmamış yumurtalar alınmış, bir kısmına 48 saat boyunca FSH, diğer kısmına 48 saat boyunca Şerbetçiotu'ndan elde edilen preparat verilmiştir. Şerbetçiotu preparatı uygulanan farelerin yumurtalıklarında diğer örnekler gibi estradiol sentezlendiği görülmüştür. Bu etkisi sebebiyle şerbetçiotu'nun dişi çiçeklerinin östrojenik aktivite gösterdiği belirtilmiştir [79, 80]. Sıçan uterusu üzerine yapılan bir başka çalışmada *H. lupulus*'ta bulunan 8-prenilnaringenin bileşiğinin östrojen reseptörlerine bağlanma eğilimi gösterdiği saptanmıştır [80, 81]. Milligan ve ark.(1999)'a göre, alkollü bir içecek olan birada yüksek miktarda bulunan (18ng/mL) 8-prenilnaringenin, şerbetçiotunun fitoöstrojen özelliğinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır [80].

Almanya'da kadınların menstrual dönemlerinde yaşadıkları ateş basması, ağrılı adet sancuları ve uzun süren adet dönemi gibi şikâyetler [82, 83, 84] ile östrojenik aktivitelerinin düzenlenmesi için şerbetçiotu kullanımının yararlı olduğu belirtilmiştir [85]. Bununla birlikte, doğal göğüs büyütücü olarak pazarlanan şerbetçiotu içerikli bir

diyet takviyesinin, insandaki biyolojik etkilerini belirlemek üzere yapılan in vivo çalışmada; diyet takviyesi ile uterus düzeyinde östrojenik etkiler yaratma ihtimalinin olmadığı, bu etkinliği göstermek için destekleyici kanıtlara ve yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir [86, 87].

Keten (*Linum usitatissimum* L.)

Linaceae familyasında yer alan bitki, tohumu ve lifi için kullanılır. En eski bitkilerden biri olan ketenin kelime anlamı “çok kullanışlı”dır [88]. Avrupa Farmakopesi’ne tıbbi bitki olarak dahil edilen, Tropikal ve Ilıman iklim bölgelerinde yetişen ketenin lif kaynağı olarak kullanımına ait ilk bulgular Mısır lahitlerinde yer almaktadır [89]. Geleneksel tedavide, tohumları yangıyı azaltmak, sakinleştirici, soğuk algınlığı, öksürük ve bunlara bağlı ateşi azaltmak için kullanılan keteni [64], Kızılderililer ateş, akciğer hastalıkları, şiddetli soğuk algınlığı ve öksürük için [69] ve yağını da gevşetici olarak kullanmışlardır [88]. Keten, α -linolenik asit gibi çoklu doymamış yağ asitlerini içerdiğinden dolayı yağlı tohum olarak oldukça ilgi görmüştür [64]. Keten tohumu, lignan fitoöstrojenleri bakımından en zengin kaynaklardan biri olup [90] kaliteli fitoöstrojen kaynağı olduğunu gösteren çalışmalar bulunur [91, 92, 93].

Tüm dünyada fitoöstrojen özelliği bilinen keten ile yapılan bir in vivo çalışmada, farelerin beslenme diyetlerine %10 keten tohumu ilavesinin tümör gelişme oranını ve metastazı azalttığı görülmüştür [94]. Bleodon ve Szapary (2004)’e göre, memeli canlılarda beslenme yoluyla %5 keten tohumu alımının tümör oluşumunu azalttığı gözlemlenmiştir [95]. Altı hafta süresince yağsız keten tohumu liganları tüketiminin araştırıldığı başka bir çalışmada LDL kolesterol ve total kolesterolde azalma görülmüş, keten tohumu liganlarının HDL kolesterol üzerine etkisi önemsiz bulunmuştur [96]. Menopoz şikayetleri (ateş basması ve vajina kuruluğu) olan 145 kadına 12 hafta süresince, fitoöstrojen bakımından zengin diyet ürünleri (soya ürünleri ve keten tohumu) tüketirilmemesinin menopoz semptomlarında bir azalma sağladığı görülmüştür [97]. Bleodon ve Szapary (2004)’e göre, sahip oldukları biyolojik aktiviteler nedeni ile liganlar, hormona dayalı kanserlerin önlenmesinde ve tedavisinde geleneksel östrojen tedavilerine alternatif oluşturabilecek takviye gıda kaynağı olarak gösterilmiştir [95].

Adaçayı (*Salvia officinalis* L.)

Salvia L. cinsi *Lamiaceae* (Ballıbabagiller) familyasına bağlı yaklaşık 900 türü içerisinde barındıran dünyanın her yerinde görülebilen bir taksondur [98]. *Salvia* türlerinin tıbbi özellikleri ilk kez Romalı'lar tarafından farkedilmiştir. *Salvia* türleri arasında tıbbi olarak eski çağlardan beri bilinen ve kullanılan *Salvia officinalis*'tir. Adaçayı, Eski Mısırlı'lar tarafından çocuk sahibi olamayan kadınlara tükettirilmiştir [99].

Salvia türlerinin yaprakları geleneksel tıpta önemli bir kullanıma sahiptir [100]. Çok eski yıllardan bu yana halk arasında soğuk algınlığı, öksürük, sinirsel bozukluk, sindirim sorunu, faranjit, ağız içi iltihabı, diş eti iltihabı gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmış, ayrıca terlemeyi önleyici ve laktasyonu artırıcı etkilere sahip olduğu belirtilmiştir [101, 102]. Adaçayı uçucu yağında bulunan monoterpenerler terlemeyi önlediği için [103] ateş basması şikayeti olan kadınların adaçayı tüketmeleri tavsiye edilmiştir [104]. Bir grup post menopozal dönemdeki kadınla 8 hafta boyunca yapılan çalışmada, adaçayı tabletleri tüketen kadınların gece terlemesi, ateş basması ve diğer menopoz şikayetlerinin kontrol grubuna göre önemli azalmalar gösterdiği, böylece hormon replasman tedavisi alamayan kişiler için alternatif bir tedavi olarak dikkate alınması gerektiği belirtilmiştir [105].

Adaçayının geleneksel olarak postmenopozal semptomları düzelttiği bilinmesine rağmen, kemik kaybının azalmasını önleyip önlemediği hakkında çok az bilgi vardır. Menopoz ile kemik kaybı yaşayan fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, adaçayı uygulamasının kemirgenlerin kemik kaybını önlemede etkili olduğu bulunmuştur. Bu durum adaçayının kemik erimesi tedavisinde kullanılabileceğini göstermekle birlikte tavsiyeler vermeden önce daha fazla klinik çalışmalara ve adaçayı çay ekstraktlarında kimyasal maddenin analizlerine ihtiyaç vardır [106].

Isırgan (*Urtica dioica* L.)

Isırgan, yeryüzünün ılıman bölgelerinde yetişen, *Urticaceae* familyasına ait, otsu uzun ömürlü ve çiçekli bir bitkidir [107, 108, 109]. Eskiden beri geleneksel ve modern tıpta kellik tedavisi, egzema gibi cilt hastalıkları [110], osteoporoz [111] tedavisinde kullanılan bu bitki organlarında lignanlar, flavonoidler, steroller, polisakkaritler, lektinler ve yağ asitleri [112], C vitamini ve demir [113] gibi etkili bileşikler bulunur. Isırgan otu Türkiye'de geleneksel olarak; idrar söktürücü, eklem ağrılarını dindirici, akne ve hemoroid tedavisinde kullanılmaktadır [114].

Isırganın erkeklerde üreme fonksiyonlarını etkilediğine dair pek çok çalışma yürütülmüştür. Yapılan bir çalışmada; bitkinin fitoöstrojen etkisine dayanarak ısırgan yaprağı ekstraktlarının kemirgenlerde testosteron seviyesini düşürdüğü, sperm üretimini etkilediği belirlenmiştir [115].

Isırgan kök ekstraktlarının kadınlarda yumurta oluşumu, östrojen ve progesteron hormonlarını artırdığı, üreme üzerinde olumlu etkisi olduğunu saptanmıştır. Fakat bu sonuca rağmen konu hakkında daha fazla çalışma yürütülmesine ihtiyaç duyulmaktadır [116].

Civanperçemi (*Achillea millefolium*)

Asterace familyasının bir üyesi olan bitki ülkemizde civanperçemi, amel otu, akbaş otu ve akbaşlı gibi isimlerle bilinmektedir [117]. Türkiye’de 40 civarında *Achillea* türü yetişmekte ve bu türler özellikle Kuzey ve Doğu Anadolu’da yayılış göstermektedir [118]. Civanperçemi geleneksel kullanımda yara iyileştirici, emenagog (regli kanamasının uyarılması), amenore (regli görülmemesi), anemi, antihelmetik, antiinflamatuvar, antiviral, diüretik, dizanteri, diyare, epilepsi, grip, hipertansiyon, histeri, kızamık, kızarıklık, kontraseptif, melankoli, pnömoni, suçiçeği, romatizma, tüberküloz, ülser [119, 120, 121] gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca; idrar sökücü, iştah arttırıcı özelliklerinin yanı sıra basur tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir [118].

Civanperçemi iyi bir anti-kanser aktiviteye sahiptir. Yapılan çalışmalarda, civanperçeminin fitokimyasal bileşenleri olan flavonoid ve seskiterpenler; fare lösemi hücresi P-388’e, epitel beze uruna, göğüs epitel beze uruna (MCF-7) ve deri epidermoid karsinom (431) hücrelerine karşı etkili bulunmuştur [122]. Bitki türleri üzerinde aktif bileşenlerin belirlenmesine yönelik çalışmalarla doğru bitki materyallerinin seçilmesine ihtiyaç vardır [123].

Maydanoz (*Petroselinum crispum*)

Apiaceae familyasından otsu bir bitkidir [124]. 100g. taze maydanoz % 85 su, % 15 kuru madde içermekte olup, bununun 2,2 g. protein, 0,3 g. yağ, 1,3 g. karbonhidrattır [125]. Fenolik bileşikleri flavonoidler (apigenin, apiin ve 6’’-Acetylapiin), esansiyel yağ bileşikleri (Mirsitin ve apiol), kumarinler ve furokumarinlerden oluşan maydanoz; antioksidan, karaciğer koruyucu, sinir sistemi koruyucu, anti diyabetik, analjezik, spazmolitik, immün baskılayıcı, pıhtılaşma karşıtı, anti ülser, müshil, östrojenik, diüretik,

düşük tansiyon, anti bakteriyal ve anti fungal gibi kanıtlanan pek çok kimyasal özelliğe sahip bir bitkidir [126]. Ülkemizde geleneksel olarak idrar ve safra artıcı, adet söktürücü olarak da kullanılmaktadır [127]. Maydanozun topraküstü kısımlarının metanollü ekstraktlarında östrojenik aktivitenin incelendiği çalışmada soya izoflavonlarına eşit östrojenik aktivite belirlenmiştir [128]. Maydanozda pek çok biyoaktif bileşen tespit edilmiştir. Fakat bu bileşiklerin hangisinin farmakolojik aktivitelerden sorumlu olduğuna dair deneylere ve çalışmalara ihtiyaç vardır [126].

Sarımsak (*Allium sativum* L.)

Liliaceae familyasından keskin kokulu bir bitki [129,130,131] olan sarımsak karbonhidratlar (sakkaroz, glikoz), vitaminler (A,B,C) ve kükürtlü bir uçucu yağ içermektedir [132]. Sarımsağa özel koku ve lezzetini veren kükürtlü bir uçucu yağ olan allisin [133], sarımsak dişleri ezildiğinde açığa çıkan insan sağlığı açısından çok önemli bir bileşiktir [134]. Eski dönemlerden beri geleneksel olarak antiseptik, idrar arttırıcı, solucan düşürücü, iştah açıcı, tansiyon düşürücü [132], kalp damar hastalıklarından koruyucu, kolesterolü düşürücü, bakteriyal, viral, mantar enfeksiyonlarına karşı etkili, bağışıklık sistemini güçlendirici, antitümör ve antioksidan özelliklere sahip olduğu [135], bu etkinin taşıdığı allisinden kaynaklandığı bildirilmiştir [136].

Sarımsağın kansere karşı koruyucu etkilerine ilişkin araştırmalar bulunmaktadır [137]. Kanseri farelere sarımsak ekstraktı enjekte edildiğinde tümör hücrelerinin çoğalmasını engellemiş ve doğrudan kanser hücrelerinde mutasyona yol açmıştır [138]. Yapılan araştırmalar sarımsağın, göğüs, özefagus, mide, kolon ve rektum kanserlerine neden olan karsinojenlere karşı, canlı dokularda koruma sağladığını ortaya koymuştur [139, 140]. Erkek fareler üzerinde yapılan bir çalışmada sarımsağın prostat gelişimine sebep olan kanser hücrelerini baskıladığı [141], yüksek tansiyonu düşürücü etkiye sahip olduğu, protein hasarını ve antioksidan enzimlerindeki düşüşü onardığı belirlenmiştir [142]. Sarımsak bileşiklerinin kadınlarda meme, erkeklerde prostat kanserinin önlenmesinde yararlı olduğu ve tiroid kanser hücrelerini baskıladığı, kolon, akciğer ve deri kanseri riskini azalttığı belirtilmektedir [143].

İki gruba ayrılmış koroner kalp hastaları ile yapılan çalışmada üç yıl boyunca hiç sarımsak verilmeyen gruptaki hastaların ölüm oranının sarımsak verilenlerden iki kat fazla olduğu, sarımsak verilenlerde kalp krizi geçirme oranının, tansiyon ve kandaki kolesterol seviyesinin daha düşük olduğu belirlenmiştir [144]. Hipertansiyonlu hastalar üzerine

yapılan bir çalışmada sarımsak tüketiminin kan basıncında azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir [145]. Sarımsak tozu ile 12 ay süreli yapılan bir çalışmada 12. ay'ın sonunda LDL-kolesterol seviyesinin erkeklerde 32.9 mg/dL ve kadınlarda 27.3 mg/dL düşüş gösterdiği gözlemlenmiştir [146]. Araştırmacılara göre bu sonuçlara rağmen sarımsağın etkisini kesinleştirmek için deney süresini artırmanın yanı sıra büyük bir istatistik grup ile klinik çalışmalar yaparak daha detaylı veriler elde etmeye ihtiyaç vardır [147].

Fitoöstrojenlerin Bazı hastalıklar Üzerine Etkisi

Kanser ve Tümör

Araştırmacılar tarafından, beslenme ile yüksek miktarda izoflavon ve lignan alımı göğüs kanseri gelişimi riskinin azalması ile ilişkilendirilmiş [148,149,150], Batı toplumlarında göğüs kanseri oranının Asya toplumlarından daha yaygın olmasının sebebi fitoöstrojenlerle daha az beslenmeye bağlanmıştır [151,152]. Yapılan çalışmalar düşük yağ, yüksek soya proteinleri, sebze yağları ve karotenden zengin sebzeler ile beslenmenin menopoz öncesi dönemde kadınlarda göğüs kanseri riskini azalttığını ortaya koymaktadır [24,150]. Prostat kanseri erkekler arasındaki en yaygın kanser türlerinden bir tanesidir ve beslenme ile fitoöstrojen alımının prostat kanseri hücrelerinin büyümesini engellendiğini gösteren pek çok çalışma yürütülmüştür [21, 153, 154, 155, 156, 157, 158].

Kalp Sağlığı

Endüstriyel toplumlarda kadın ölümlerinin yaygın sebebi olarak koroner kalp hastalıkları gösterilmekte, menopozla östrojen kaybı sonucunda koroner kalp hastalıkları riski artmaktadır [58]. Yapılan çalışmalar izoflavon ve lignan fitoöstrojenleri ile beslenmenin kardiyovasküler hastalık riskini azalttığını [56,159,160], günde ortalama 47 g soya proteini alımı sonucunda; total kolesterol düzeyinde %9.3, LDL kolesterolünde %12.9 ve trigliseritte %10.5 oranında azalma olduğunu ortaya koymuştur [57].

Menopozal Semptomlar

Fitoöstrojenler ve menopozal semptomlar üzerine yürütülen pek çok çalışma bulunmaktadır [22, 161, 162, 163, 164]. Ateş basması gibi menopozal semptomlar üzerine hormon replasman tedavisinin faydalı etkileri bulunmuş, ancak bu yöntem göğüs ve endometriyal kanser riski ile de ilişkilendirildiğinden hastalar alternatif tedavi

yöntemlerine başvurmuştur [64, 165]. Batı ülkelerinde menopozal semptomların azaltılması amacı ile yukarıda özetlenen bazı bitkiler kullanılmıştır [22, 73].

Kemik Sağlığı ve Osteoporoz

Osteoporoz kadınlarda genellikle menopozla ilişkilendirilmiş, fitoöstrojenlerin kemik mineral yoğunluğunu etkilediğine dair hayvanlar ve insanlar üzerinde çalışmalar yapılmıştır [56, 166, 167, 168]. Hormon replasman tedavileri ile postmenopozal kadınlarda kemik kaybı önlenmektedir. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda fitoöstrojenlerin kemik sağlığının korunmasında hormonlardan daha etkili olduğu [169, 170], fitoöstrojenlerin kemikte östrojen reseptörlerine bağlanarak östrojenik etki gösterdiği ve bu şekilde menopozla oluşan kemik yıkımını azalttığı ortaya konmuştur [171, 172].

Algılama ve Hafıza

Araştırmalarda; menopoz döneminde algılama ve hafıza fonksiyonlarının düştüğü belirtilmektedir. Bu yüzden çalışmalar fitoöstrojenler ve algılamanın yanı sıra, algılama ve östrojen replasman tedavisinin ilişkisine yoğunlaşmıştır [168]. Yapılan çalışmalarda fitoöstrojenlerle beslenmenin hafızayı güçlendirdiğine dair kanıtlar bulunmuştur [173, 174]. Buna rağmen soya ürünü olan tofu tüketiminin algılama bozukluğunu artırdığını ortaya koyan aksi yönde sonuçlar mevcuttur [175].

Fitoöstrojenlerin Antiöstrojenik Aktivitesi

Fitoöstrojenlerin aktivitelerinin ortamın östrojen düzeyi ile ilişkili olabileceği ve yüksek östrojenli durumda (menopoz öncesi) antiöstrojenik etki, düşük östrojenli durumda ise (menopoz sonrası) östrojenik etki gösterebilecekleri düşünülmektedir [176, 177]. Menopoz öncesi fitoöstrojen bakımından zengin gıdalarla beslenen kadınlarda; östradiol, progesteron, seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeylerinde azalma, FSH (folikül stimüle eden hormon) ve LH (luteinize edici hormon) da baskılanma gibi endokrin değişiklikler görülmesi fitoöstrojenlerin menopoz öncesi dönemde antiöstrojenik aktivitesini doğrular nitelikte bulunmuştur [178].

Fitoöstrojenlerin Yan Etkileri

Fitoöstrojenlerin potansiyeli ve mekanizması tam olarak belirlenemediği için tüketilirken dikkat edilmesi gerekmektedir [179]. Yüksek miktarda üçgül tüketen koyunlarda kısırılık ve üreme bozukluklarının görülmesi [34, 180], esaret altındaki çitalarda, soya fasulyesi ürününden oluşan kedi diyetini tüketirken doğurganlık oranlarında azalma, diyetten çıktıktan sonra normale dönüş yaşanması [181] tartışmalara yol açmıştır. Yapılan bir çalışmada fitoöstrojenlerin erkek farelerde antiöstrojen olarak hareket edip üremeye zarar verdiği ve endokrin sistemini bozduğu [182, 183], yavru sığanlarda kumestrol tüketiminin testosteron yoğunluğunu baskıladığı, yetişkin sığanlarda ise anormal üreme davranışlarına sebep olduğu [184] ortaya konmuştur.

Sonuç

Fitoöstrojenler üzerine çalışmalar yıllardır devam etmektedir. Araştırmacılar, soya ağırlıklı beslenen Asya topluluklarında düşük kardiyovasküler hastalıklar, güçlü kemik yapısı, göğüs kanseri oranı ve ateş basmalarının az olmasının nedenini fitoöstrojenlere bağlamışlardır. Fitoöstrojenlerin faydalarını gösterir nitelikte pek çok kanıt olmasına rağmen daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır. Fitoöstrojenlerin güvenli kullanımları için çalışmaların materyal metotları incelendiğinde; kullanılan bitki materyalinin hangi gelişme döneminde, hangi türden, günün hangi saatinde alındığı bilinmemektedir. Kullanılan materyallerin çoğunun içerisindeki fitoöstrojen maddelerin oranları belirtilmediği gibi sinerjik/allelopatik etki gösterebilecek bileşenlere yer verilmemiştir. Fitoöstrojenik bitki kaynağı belirtilirken araştırmada yer alan kişi/hayvan deneklerinin yaşı, cinsiyeti, bulunduğu yaşam ortamı ile bitkinin yetiştiği bölge, hasat ve kurutma koşulları ayrı ayrı ele alınmalıdır. Bu nedenle, tüm çalışmalarda sekonder metabolit olarak tanımlanan fitoöstrojenlerin günün saatine, bitki materyalinin yaşına, lokasyonuna, iklim koşullarına göre değiştiği göz önünde bulundurularak materyal metot kısmında bunlara önemle yer verilmesi gerekmektedir. Böylece bilgilerin bu bölümde detaylandırılması elde edilen verilerin güvenilirliğini artıracak ve bilimsel verilerin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Mariotti, A., Sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Crit Rev Oral Biol Med*, 1994. (5): p. 27-53.
2. Mascarenhas, P., et al., Influence of sex hormones on the periodontum *J Clin Periodontol*, 2003. (30): p. 671-681.
3. Zubay, G.L. Parson, W.W. and Yance, D.E., *Principles of Biochemistry*, 1994. 1st Edition, England: Wm. C. Brown Publishers.
4. Murray, R.K., et al., *Harper'ın Biyokimyası*, 1998. Dikmen N, Özgünen T (Çevirenler). 24. Baskı, İstanbul: Barış Kitabevi.
5. Rao, V.S.R., et al., *Confirmation of Carbohydrates*. 1st Edition, Australia: Harwood Academic Publishers, 1998.
6. Güncü, N.G., Tözüm, T.F., Östrojen, projesteron ve testosteronun periodontal dokular üzerine etkileri. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2005. 22(2): p. 121-127.
7. Satılmış, B., Kolesterol stereo-izomerlerinin kromotografik yöntemler ile ayırım metotları ve farklı kaynaklardan elde edilen kolesterolün stereo-kimyasal yapılarının karşılaştırılması. *Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi*, 2009. Malatya.
8. Adlercreutz, H., Epidemiology of phytoestrogens. *Baillieres Clin Endoc. Metab.*, 1998a. (12): p. 605-625.
9. Bulca, S., Östrojen reseptör alfa geni xba 1 ve pvu 11 polimorfizmlerinin postmenopozal osteoporozlu hastalarda incelenmesi. *Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi*, 2010. Adana.
10. Karakuş, E., Östrojen-bağımlı meme kanseri ve sodyum-bağımlı organik anyon taşıyıcı. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimler Dergisi*, 2010. 5(3): p. 155-166.
11. Ası, T., *Tablolarla Biyokimya*. Cilt 2 http://80.251.40.59/veterinary.ankara.edu.tr/fidanci/Ders_Notlari/Tablolarla_Biyokimya/TB-Hormonlar.pdf 20 Aralık 2015.
12. Altunkaynak, B.Z., ve ark., Östrojen hormonu ve menopoz. *DeneySEL ve Klinik Tıp Dergisi- Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 2012. (29): p. 252-256.
13. Parborell, F., et al., Gonadotropin-releasing hormone antagonist antide inhibits apoptosis of preovulatory follicle cells in rat ovary. *Biol Reprod*, 2005. (72): p. 659-666.
14. Kumar, D.M., Simpkins, J.W. and Agarwal, N., Estrogens and neuroprotection in retinal diseases. *Mol Vis*, 2008. (14): p. 1480-1486.
15. Fadini, G.P., et al., Effects of androgens on endothelial progenitor cells in vitro and in vivo. *Clin Sci (Lond)*, 2009. (117): p. 355-364.
16. Tomikawa, J., et al., Molecular Characterization and Estrogen Regulation of Hypothalamic KISS1 Gene in the Pig. *Biol Reprod*, 2009. 82(2): p. 313-9.
17. V, Tepavčević., *Analiza fitoestrogena sojinog semena*. Teza, Univerzitet u Novom Sadu, 2013.
18. Price, K.R. and Fenwick, G.R., Naturally occurring oestrogens in foods- a review. *Food Addit Contam*, 1985. (2): p. 73-106.
19. Knight, D.C. and Eden, J.A., A review of the clinical effects of phytoestrogens. *Obstet Gynecol*, 1996. (87): p. 897-904.
20. Setchell, K.D.R., Phytoestrogens: the biochemistry, physiology and implication for human health of soy isoflavones. *Am J Clin Nutr*, 1998. (68): p. 1453-1461.
21. Adlercreutz, H., Phyto-oestrogens and cancer. *Lancet Oncol*, 2002. (3): p. 364-373.
22. Kronenberg, F. and Fugh-Berman A., Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*, 2002. (137): p. 805-813.
23. Clarkson, T.B. and Anthony, M.S., Phytoestrogens and coronary heart disease. *Baillieres Clin Endocrinal Metab*, 1998. (12): p. 589-604.

24. Adlercreutz, H., Mazur, W., Stumpf K., et al., Food containin phytoestrogens, and breast cancer. *BioFactors*, 2000b. (12): p. 89-93.
25. Wagner, J.D., Anthony, M.S. and Cline, J.M., Soy phytoestrogens: research on benefits and risks. *Clin Obstet Gynecol*, 2001. (44): p. 843-852.
26. UK Committee on Toxicity. Phytoestrogens and health. UK: Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment. <http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/phytore-port0503>. London, 2003.
27. Bingham, S.A., et al., Phyto-oestrogens: where are we now? *Br J Nutr*, 1998.79(5): p. 393-406.
28. Safe, S.H. Environmental and dietary estrogens and human health: is there a problem? *Environ. Health Perspect.* , 1995. (103): p. 346-351.
29. Daly, D.C., Cameron, K.M. and Stevenson, D.W., Plant systematics in the age of genomics. *Plant Physiol*, 2001. (127): p. 1328-1333.
30. Özer, Ö., Konuklugil, B., Phytoestrogens and Their Effects on Menopause/ Fitoöstrojenler ve Menopozdaki Etkileri. *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 2007. 36(3): p. 199-222.
31. J. B. Harborne, *The flavonoids: advances in research since 1980*. Springer –Science+Business Media Dordrecht. Originally published by Chapman and Hall in 1988.
32. Viskupicova, J., Ondrejovic, M. and Sturdik, E., Bioavailability and metabolism of flavonoids. *J. Food Nutr. Res.*, 2008. 47(4): p. 151– 162.
33. Sultana, B., Anwar, F., Flavonols (kaempferol, quercetin, myricetin) contents of selected fruits, vegetables and medicinal plants. *Food Chem*, 2008. 108 (3): p. 879- 884.
34. Adams, N.R., Detection of the effects of phytoestrogens on sheep and cattle. *J. Anim. Sci.*, 1995. (73): p. 1509-1515.
35. Bennetti, H.W., Underwood, E.J. and Shier, F.L., A specific breeding problem of sheep pn subterranean clover pastures in western Australia. *Aust. Vet. J.*, 1946. (22). p. 2-12.
36. R. A. Dixon, *Phytoestrogens*, *Annual Review of Plant Biology*, 2004. (55): p. 225-261.
37. J. Tan, *Dietary Isoflavones: aglycones and glycosides*. PhD thesis, University of Leeds, 2011.
38. Kwang, P.K., *Isoflavones: Chemistry, Analysis, Functions and Effects on Health and Cancer*. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014. 15(17): p. 7001-7010.
39. Kris-Etherton, P.M., et al., *Bioactive Compounds In Foods: Their Role In The Prevention Of Cardiovascular Disease And Cancer*. *The Amerikan Journal of Medicine*, 2002. (113): p. 71-88.
40. Collins, T.F.X., et al., *Effects of Flaxseed And Defatted Flaxseed Meal On Reproduction And Development In Rats* *Food and Chemical Toxicology*, 2003. (41): p. 819-834.
41. N.G. Lewis and L.B. Davin., *Lignans: biosynthesis and function*. In *Comprehensive Natural Products Chemistry*, D.H.R Barton, K. Nakanishi, O. Meth-Cohn, Ed.; Elsevier: 1999.Oxford, Vol. 1, p. 639- 712.
42. Carmen Rodríguez-García., et al., *Naturally Lignan-Rich Foods: A Dietary Tool for Health Promotion?* *Molecules*, 24, 917; doi:10.3390/molecules24050917, 2019.
43. R. Row., *Chemistry of Lignans*, Andhra University Press: 1978. India.
44. G.M. Massanet., et al., *Lignans: a review*. *Fitoterapia*, 1989.(60) p. 3–35.
45. M.A. Castro, et al., *Sí ntesis and cytotoxicity of podophyllotoxin analogues modified in the A-ring*. *Eur. J. Med. Chem*, 2003. (38): p. 65–74.
46. Peterson, J., et al., *Dietary lignans: physiology and potential for cardiovascular disease risk reduction*. *Nutr Rev*. 2010. Oct; 68(10): p. 571-603.
47. Cassidy, A., Hanley, B. and Raventos, R. *Isoflavones, lignans and stilbens-origins, metabolism and potential importance to human health*. *J.Sci.FoodAgric.*, 2000. (80): p. 1044-1062.
48. Duke, J.A. *Handbook of Legumes of World Economic Importance*. Plenum Press: 1981.New York.
49. Arıoğlu, ve ark., *Yağ bitkileri üretiminin artırılması olanakları*. *Ziraat Mühendisliđi VII. Teknik Kongresi Bildiriler Kitabı-1*, 2010. p. 361-376,
50. Lee, G.J., et al., *Genome Mapping and Moleculer Breeding in Plants*, Vol.2, 2007.

51. Anderson, J.J.B., et al., Health potential of soy isoflavones for menopausal women. *Publ. Health Nutr*, 1999. 2(4): p. 489-504.
52. Duke, J.A., Ayensu, E.S., *Medicinal Plants of China: Volume Reference Publications*: 1985. Michigan.
53. Li S., *Chinese Medicinal Herbs Compiled by Shizen*; translated and researched by F. Porter Smith and G.A. Stuart. Georgetown Press: 1973. San Francisco.
54. Liu K., Soybeans as a Powerhouse of Nutrients and Phytochemicals Edible Soybean Products in the Current Market. In *Soybean as a Functional Foods and Ingredients*, K. Liu, (ed). Pp.1-51, AOCS Press, Champaign, IL, USA, 2004.
55. Wagner, J.D., et al., Dietary soy protein and estrogen replacement therapy improve cardiovascular risk factors and decrease aortic cholesteryl ester content in ovariectomized cynomolgus monkeys. *Metabolism* 1997. (46): p. 698-705.
56. Van der Schouw, Y.T., et al., Phyto-estrogens and cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2000. (10): p. 154-167.
57. Anderson, J.W., Johnstone, B.M. and Cook-Newell ME., Metaanalysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med*, 1995. (333): p. 276-282.
58. Wroblewski Lissin L., Cooke J.P., Phytoestrogens and cardiovascular health. *J Am Coll Cardiol*, 2000. (35): p. 1403-1410.
59. Nestel, P.J., et al., Soy isoflavones improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal and perimenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997. (17): p. 3392-3398
60. Ingram, D., et al., Case-control study of phyto-oestrogens and breast cancer. *Lancet* 1997. (350): p. 990-994,
61. Petrakis, N.L., et al., Stimulatory influence of soy protein isolate on breast secretion in pre- and postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers* , 1996. *Prev* (5): p. 785-794.
62. Albertazzi, P., et al., The effects of dietary soy supplementation on hot flashes. *Obstet Gynecol*, 1998. (91): p. 6-11.
63. Quella, S.K., et al., Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: a north central cancer treatment group trial. *J Clin Oncol*, 2000. (18): p. 1068-1074.
64. Adreana, L.O. and Edward, J.K., Phytoestrogens: a Review of the Present State of Research. *Phytotherapy Research* , 2003. (17): p. 845-869.
65. Wang, Z.Y. and Nixon, D.W., Licorice and cancer. *Nutr Cancer* , 2001. (39): p. 1-11.
66. Gibson MR. *Glycyrrhiza in old and new perspectives*. *Lloydia*. 1978. (41): p. 348-354,
67. Foster, S. and Tyler, V.E., *Tyler's Honest Herbal: A Sensible Guide to the Use of Herbs and Related Remedies*, 4th edn. Haworth Herbal Press: , 1999. New York.
68. Baytop T., *Türkiye'de Bitkilerle Tedavi Geçmişte ve Bugün*. Nobel Tıp Kitabevleri. İkinci Baskı,,1999. p. 296.
69. Hamel, P.B. and Chiltoskey, M.U., *Cherokee Plants and Their Uses—A 400 Year History*. N.C. Herald Publishing: , 1975. Sylva, NC.
70. Smith, H.H., *Ethnobotany of the Meskwaki Indians*. *Bull Public Museum City Milwaukee*, 19284: p. 175-326.
71. Tamir, S., et al., Estrogen-like activity of glabrene and other constituents isolated from licorice root. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2001. (78): p. 291-298
72. Costello, C.H. and Lynn, E.V., Estrogenic substances from plants: I. *Glycyrrhiza*. *J Am Pharm Assoc* , 1950. (39): p. 177-180.
73. Liu, J., et al., Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms. *J Agric Food Chem*, 2001b. (49): p. 2472-2479.
74. Tamir, S., et al., Estrogenic and antiproliferative properties of glabridin from licorice in human breast cancer cells. *Cancer Res*, 2000. (60): p. 5704-5709.

75. Armanini, D., Bonanni, G. and Palermo, M., Reduction of serum testosterone in men by licorice. *N Engl J Med*, 1999. (341): p. 1158.
76. Moyad, M.A., Complementary/alternative therapies for reducing hot flashes in prostate cancer patients: reevaluating the existing indirect data from studies of breast cancer and postmenopausal women. *Urology* 2002. (59): p. 20–33.
77. Baytop, T., Türkiye’de Bitkilerle Tedavi Geçmişte ve Bugün. Nobel Tıp Kitabevleri. İlaveli İkinci Baskı, 1999. p. 348.
78. Verdeal, K. and Ryan, D.S., Naturally-occurring estrogens in plant foodstuffs—a review. *J Food Prot*, 1979. (42): p. 577–583.
79. *Humulus lupulus* Monograph. *Alternat Med Rev*, 20038(2): 190-192.
80. Milligan, S.R., et al., Identification of phytoestrogen in Hops (*Humulus lupulus* L.) and bear. *Clin J. Endocrinol. Metab.*, 1999. (84): p. 2249-2252.
81. British Herbal Pharmacopoeia. *Humulus*. London: British Herbal Medicine Association; 1976.111a.
82. Bovee, T.F.H., et al., Rapid yeast estrogen bioassays stably expressing human estrogen receptors alpha and beta, and green fluorescent protein: a comparison of different compound with both receptor types. *J steroid Biochem Mol Biol*, 2004. (91): p. 99-109.
83. Bradley, P.R., Hops. British Herbal Medicine Association, 1992. Dorset, p. 128-130.
84. Fenselau C, Talahay P. Is oestrogenic activity present in Hops? *Food Cosmet Toxicol.*, 1973.(11): p. 597-603.
85. Verzele, M., Centenary review: 100 years of hop chemistry and its relevance to brewing. *J Inst Brew*, 1986. (92): p. 32–48.
86. Coldham, N.G. and Sauer, M.J., Identification, quantitation and biological activity of phytoestrogens in a dietary supplement for breast enhancement. *Food Chem Toxicol*, 2001. (39): p. 1211–1224.
87. Çevik, F., *Humulus lupulus* L. Bitkisinin Fitoterapideki Kullanımı Üzerine Araştırmalar. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakognazi Ana Bilim Dalı Fitoterapi Programı Yüksek Lisans Tezi. T.C Gazi Üniversitesi, 2014. Ankara.
88. Haggerty, W.J., Flax: ancient herb and modern medicine. *Herbalgram* 1999. (45): p. 51–57.
89. Grieve, M., *A Modern Herbal: The Medicinal, Culinary, Cosmetic and Economic Properties, Cultivation and Folklore of Herbs, Grasses, Fungi, Shrubs and Trees with All Their Modern Scientific Uses*. Jonathan Cape: London, 1985.
90. Thompson, L.U., et al., Mammalian lignan production from various foods. *Nutr Cancer* ,1991. (16): p. 43-52.
91. Obermeyer, W.R., et al., Chemical studies of phytoestrogens and related compounds in dietary supplements: flax and chaparral *Soc Exp Biol Med* , 1995. (208): p. 6-12.
92. Muir, A.D. and Westcott, N.D., Quantitation of lignan secoisolariciresinol diglucoside in baked goods containing flax seed or flax meal. *J Agric Food Chem* , 2000. (48): p. 4048-4052.
93. Charlet, S., et al., An HPLC procedure for the quantification of anhydrosecoisolariciresinol. Application to the evaluation of flax lignan content. *Plant Physiol Biochem*, 2002. (40): p. 225-229.
94. Dabrosin, C., et al., Flaxseeds inhibits metastasis and decreases extracellular vascular endothelial growth factor in human breast cancer xenografts. *Cancer Lett*, 2002. (185): p. 31-37.
95. Bloedon, L.T. and Szapary, O.P., Flaxseed and Cardiovascular Risk. *Nutrition Reviews.*, 2004. (62): p. 18-27.
96. Jenkins, D.J.A., et al., Health aspects of partially defatted flaxseed, including effects on serum lipids, oxidative measures, and ex vivo androgen and progestin activity: a controlled crossover trial. *Am J Clin Nutr*, 1999. (69): p. 395–402.
97. Brezinski, A., et al., Short-term effects of phytoestrogen-rich diet on postmenopausal women. *Menopause*, 1997. (4): p. 89-94.

98. Büyükkaya, F., *Sideritis trojana* (Tüylü Çay, Sarıkız Çayı, Adaçayı, Dağ Çayı) Bitkisinin Kimyasal Analizi ve Bileşenlerinin Yapılarının Aydınlatılması Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi. Çanakkale, 2002. p. 2-35.
99. Davis, P.H., Flora of Turkey and East Aegean Islands, Volume Seven, Edinburg University Press, Edinburg 1982. p.399-438.
100. Lahlou, M., Essential Oils and Fragrance Compounds: Bioactivity and Mechanisms of Action. Flavour and Fragrance Journal, 2004. (19): p.159-165.
101. Baytop, T., Türkiye’de Bitkilerle Tedavi, İlaveli İkinci Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 1999. p. 142-143.
102. Ebadi, M., Pharmacodynamic Basis of Herbal Medicine Newyork: CRC Press, 2002. p. 45.
103. Wagner, H., Pharmazeutische Biologie-Drogen und ihre Inhaltsstoffe. Stuttgart/New York: Gustav Fischer Verlag, 1993.
104. Glandstar, R., Herbs for menopause-botanical formu-lations can moderate hot flashes and other discomforts of the change of life. Nat. Health, ,1992. (22): p. 46-50.
105. Rad, S.K., et al., The effect of salvia officinalis tablet on hot flushes, night sweating, and estradiol hormone in postmenopausal women. International Journal of Medical Research & Health Science., 2016. 5(8): p. 257-263
106. Inas, Z.A. Abdallah, Hala, K. and Francois, S,. Effect of Salvia officinalis L. (Sage) Herbs on Osteoporotic Changes in Aged Non-Cycling Female Rats. Med.J. Cairo Univ., 2010. Vol. 78, No.1, March: 1-9.
107. Özbey, Y., Isırgan Otu Lifiyle Elde Edilmiş Tekstillerde Görsellik. Yüksek Lisans Tezi, MÜ Güzel Sanatlar Enstitüsü, Tekstil Anasanat Dalı, İstanbul.2013. p. 173.
108. Eşiyok, D., Aşçıoğul, T., ve Bozokalfa, M.K., Isırgan Otu. E. Ü. Ziraat Fakültesi Bahçe Bitkileri Bölümü Dünya Gıda Dergisi, Bahçe bitkileri, Isırganotu/ <http://www.dunyagida.com.tr/e-dergi> (04 Ocak 2016), 2015.
109. Fiol, C., et al., Nettle cheese: using nettle leaves (*Urtica dioica*) to coagulate milk in the fresh cheese making process. International Journal of Gastronomy and Food Science, 2016. 4(2016): p. 19-24.
110. Najafipour, F., et al., Therapeutic effects of stinging nettle (*Urtica dioica*) in women with Hyperandrogenism. Int.J.Curr.Res.Aca.Rev. , 2014.2(7): p. 153-160.
111. Gupta, R., et al., Anti-osteoporotic effect of *Urtica dioica* on ovariectomised rat. IJRPB.,2014. 2(1): p. 1015-1019.
112. Hajhashemi, V. and Klooshani, V., Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Urtica dioica* leaf extract in animal models. Avicenna Journal of Phytomedicine , 2013. 3(2): p. 193-200.
113. Sağında, A., Silifke Bölgesindeki Bitkisel Halk İlaçlarının Araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji ve Toksikoloji (Vet) Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, T.C Selçuk Üniversitesi. 2014.Konya.
114. Baytop, T., Türkiye’de Bitkilerle Tedavi Geçmişte ve Bugün. Nobel Tıp Kitabevleri. İlaveli İkinci Baskı, 1999. p. 231-232.
115. Ghorbani Ranjbary A., et al., Study of nettle hydro alcoholic extraction (*Urtica dioica*) influence on spermatogenesis and Testosterone, spermatogenesis hormones, changes in rats. NCMBJ., 2014. 4(14) : p. 31-39.
116. Hossein, K.J. and Hojatollah, K.J., Effect of Nettle Rppt Extract on Folliculogenesis and Estrogen and Progesterone Hormones in Rats. International Journal of Advanced Biotechnology and Research. , 2016. Vol-7 No-4. p. 533-538.
117. Bayram, E., ve ark., *Achillea millefolium* L. grubuna ait türlerde verim, uçucu yağ ve chamazulene içeriğinin belirlenmesi. Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi., 2013. 50(1): p. 87-96.
118. Baytop, T., Türkiye’de Bitkilerle Tedavi Geçmişte ve Bugün. Nobel Tıp Kitabevleri. İlaveli İkinci Baskı, 1999. p.176-177.

119. Chandler, R.F., Hooper, S.N. and Harvey, M.J., Ethnobotany and phytochemistry of yarrow, *Achillea millefolium*, *Compositae*. Economic Botany, 1982. 36 (2): p. 203-223.
120. Hutchens, A.R., Indian Herbalogy of North America, Shambhala Publications, 1991. Boston and London, p. 275-276.
121. Angier B., Field Guide to Medicinal Wild Plants (10th), Stackpole Books, 2000. Mechanicsburg, PA, 314.
122. Candan, F., et al., J Ethnopharmacol. , 2003.Aug;87(2-3): p.215-20.
123. Lakshimi, T., et al., Yarrow (*Achiella millefolium* L.) A Herbal Medical Plant With Broad Therapeutic Use- A Review.Department of Pharmacology, Saveetha Dental College, Velappanchavady, Chennai-77, India. ,2011.Vol:9, Issue:2.
124. Sancaktaroğlu, S., Maydanoz (*Petroselinum crispum* [mill])’da Azotlu Gübrelemenin Drog Verimi ve Kaliteye Etkisi Üzerine Bir Araştırma E.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Tarla Bitkileri Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 31s, 1999.İzmir.
125. Ceylan, Ş., ve ark., Azotlu Gübrelemenin Farklı Ekim Zamanlarında Yetiştirilen Maydanoz Bitkisinde Azot Birikimi Verim ve Bazı Kalite Özelliklerine Etkisi, Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Raporu, 54s, 2005. Ödemiş.
126. Mohammad, H.F., Mohammad, R.S.A. and Roja R., Parsley: a review of ethnopharmacology, phytochemistry and biological activities. Article in Journal of Traditional Chinese Medicine.2013.
127. Baytop, T., Türkiye’de Bitkilerle Tedavi Geçmişte ve Bugün. Nobel Tıp Kitabevleri. İlaveli İkinci Baskı, 1999. p. 290.
128. Yoshikawa, M., et al., Medicinal foodstuffs. XVIII. Phytoestrogens from the aerial part of *Petroselinum crispum* Mill. (Parsley) and structures of 6"-acetylapiin and a new monoterpene glycoside, petroside. Chem Pharm Bull; 2000. 48(7): p. 1039-1044.
129. Jones, H.A. and Mann, L.K., Onions and their Allies. Leonard Hill., London. p.1963-285 .
130. Ayyıldız, E. B., Sarımsak Bilim ve teknik.,1996.Sayı: 341, p. 50-53. TÜBİTAK.
131. Hahn, G., History, folk medicine and legendary uses of garlic. 1-19 p. Garlic (The science and therapeutic application of *Allium sativum* L. and related species). second edition. ed. by Koch, H. P., Pharm, M., Lawson, L. D. , 1996. 329 p., Williams&Wilkins Baltimore, USA.
132. Baytop, T., Türkiye’de Bitkilerle Tedavi Geçmişte ve Bugün. Nobel Tıp Kitabevleri. İlaveli İkinci Baskı, 1999. p. 328-329.
133. Izigov, N., Farzam, N. and Savion, N., Sallylmercapto-N-acetylcysteine up-regulates cellular glutathione and protects vascular endothelial cells from oxidative stress. Free Radic Biol Med. , 2011. (50): p. 1131-1139.
134. Tung, Y. and Chung W., Stability of allicin in garlic juice. Journal of Food Science,1989.54 (4): p. 977- 981.
135. Faydaoğlu, E. ve Yücel, M.R., Geleneksel tedavide sarımsak (*Allium sativum*) önemi ve kullanım alanları. II. Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Sempozyumu, 2014.Yalova, Eylül.
136. Terzioğlu, A., İlk Budist, Hristiyan, İslam Hastaneleri ve Birbirleriyle Olan İlişkileri. VII. Türk Tarih Kongresi,1972.Bildiriler 1:299.
137. S. Akan Akademik Gıda 12(2) 95-100 99 on endogenous generation of N-nitrosamines in rats. Nutr, 2014. (78): p. 335-345.
138. El-Mofty M.M., Preventive action of garlic on aflatoxin B1-induced carcinogenesis in the toad *Bufo regularis*. Nutr Cancer, 1994. 21(1): p. 95-100.
139. Fleischauer, A.T., Poole, C. and Arab, L., Garlic consumption and cancer prevention: meta-analyses of colorectal and stomach cancers. Am J Clin Nutr, 2000. (72): p. 1047–1052.
140. www.nutraceutical.com/educate/pdf/garlic.pdf . Nature’s Amazing Nutritional Medicinal Wonder Food Woodland Publishing,1995.Inc., P.O. Box 160, Pleasant Grove, UT 84062.
141. Xiao, D., et al., Diallyl trisulfide suppresses growth of PC-3 human prostate cancer xenograft in vivo in association with Bax and Bak induction. Clin. Cancer Res., 2006. (12): p. 6836-6843.

142. Sharma, D.K., et al., Novel diallyldisulfide analogs ameliorate cardiovascular remodeling in rats with L-NAME-induced hypertension. *European Journal of Pharmacology* ,2012. (691): p. 198-208
143. Canbolat, E., Assesment of Garlic in Terms of Dietary and Health (Sarımsağın Besinsel Yönden ve Sağlık Açısından Değerlendirilmesi). *Uluslararası Taşköprü Pompeiopolis Bilim Kültür Sanat Araştırmaları Sempozyumu* , 2017. Volume:1, 943p, Taşköprü/Kastamonu
144. Karasaki, Y., et al., A garlic lectin exerted an antitumor activity and induced apoptosis in human tumor cells. *Food Res Int*,2001. (34): p. 7-13.
145. Bordia, A.K., Josh, H.K. and Sanadhya, Y.K., Effect of garlic oil on fibrinolytic activity in patient with CHD. *Atherosclerosis*,1977. (28): p. 155-159.
146. Sobenin, I.A., et al., The effects of time-released garlic powder tablets on multifunctional cardiovascular risk in patients with coronary artery disease. *Lipids Health Dis.*,2010. (9): p. 119.
147. Hadis, M., et al., Effect of garlic (*Allium sativum*) on male fertility: a systematic review. *Journal of Herbmed Pharmacology.* , 2018. 7(4): p. 306-312.
148. L. Bacciottini, et al., Phytoestrogens: food or drug?, *Clinical cases in mineral and bone metabolism*, 2007. 4(2): p. 123-130.
149. Adlercreutz, H., Phytoestrogens and breast cancer. *J SteroidBiochem Mol Biol*, 2003. (1803): p. 1–6.
150. Lee H.P. and Gourley L., Dietary effects on breast-cancer risk in Singapore. *Lancet*, 1991. (337): p. 1197–1200.
151. Parkin, D.M., Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol*, 2001. (2): p. 533–543.
152. Bouker, K.B. and Hilakivi-Clarke L., Genistein: does it prevent or promote breast cancer? *Environ Health Perspect*, 2000. (108): p. 701–708.
153. Adlercreutz, H., et al., Phytoestrogens and prostate disease. *J Nutr*, 2000a. (130): p. 658–659.
154. Landstöm, M., et al., Inhibitory effects of soy and rye diets on the development of Dunning R3327 prostate adenocarcinoma in rats. *Prostate*, 1998. (36): p. 151–161
155. Severson, R.K., et al., A prospective study of demographics and prostate cancer among men of Japanese ancestry in Hawaii. *Cancer Res*, 1989. (49): p. 1857–1860.
156. Severson, R.K., Knutsen, S.F. and Fraser, G.E., Does high soy milk intake reduce prostate cancer incidence? The Adventist Health Study (United States). *Cancer Causes Control*, 1998.(9): p. 553–557.
157. Strom, S.S., et al., Phytoestrogen intake and prostate cancer: a case-control study using a new database. *Nutr Cancer*, 1999. (33): p. 20–25.
158. Jacobsen, B.K., Knutsen, S.F. and Fraser, G.E., (United States). *Cancer Causes Control*,1998. (9): p. 553–557.
159. Duncan, A.M., Phipps, W.R. and Kurzer, M.S., Phyto-oestrogens. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2003. 17(2): p. 253-71.
160. Anderson, J.J.B., et al., Effects of phyto-oestrogens on tissues. *Nutr Res Rev*, 1999. (12): p. 75–116.
161. Glazier, M.G. and Bowman MA., A review of the evidence for the use of phytoestrogens as a replacement for traditional estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med*, 2001. (161): p. 1161–1172.
162. Merritt, J.C., Therapeutic options: hormone replacement therapy–soy therapy. *J Natl Med Assoc*, 2001. (93): p. 288–292.
163. Kang, H.J., Ansbacher, R. and Hammound, M., Use of alternative and complementary medicine in menopause. *Int J Gynaecol Obstet*, 2002. (79): 195–207.
164. Wuttke, W., et al., Phytoestrogens for hormone replacement therapy? *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2003b. (1789): 1–15.

165. Rossouw, J.E., et al., Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principle results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* , 2002. (288): p. 321–333
166. Tham, D.M., Gardner, C.D. and Haskell, W.L., Clinical Review 97:potential benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological, and mechanistic evidence. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998. (83): p. 2223–2235.
167. Scheiber, M.D. and Rebar RW., Isoflavones and postmenopausal bone health: a viable alternative to estrogen therapy, *Menopause*, 1999. (6): p. 233–241
168. Vincen,t A. and Fitzpatrick, L.A., Soy isoflavones: are they useful in menopause? *Mayo Clin Proc*, 2000. 7(5): p. 1174–1184.
169. Boker, K.L., et al., Dietary phytoestrogens and breast cancer risk. *Am J Clin Nutr.*, 2004. (79): p. 282– 288.
170. Büyüktuncer, Z., Fitoöstrojenlerin menopoz üzerine etkileri. IV. Uluslararası Beslenme ve Diyetetik Kongresi Bildiriler Kitabı, 67, 2000.
171. Alekel, D.L., et al., Isoflavone rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of premenopausal women. *Am J Clin Nutr.*, 2000. (72): p. 844–852.
172. Gambacciani, M., et al., Effects of combined low dose of the isoflavone derivate ipriflavone and estrogen replacement on bone mineral density and metabolism in postmenopausal women. *Maturitas*, 1997. (28): p. 75– 81
173. File, S.E., et al., Eating soya improves human memory. *Psychopharmacology(Berl)*, 2001. (157): p. 430–436.
174. File, S.E., Duffy, R. and Wiseman, H., Improved memory and frontal lobe function in postmenopausal women after 3 months' treatment with soya supplements. *Eur JNeuropsychopharmacol*, 2002. (12): p. 406.
175. Sirtori, C.R., Risks and benefits of soy phytoestrogens in cardiovascular diseases, cancer, climacteric symptoms and osteoporosis. *Drug Saf*, 2001. (24): p. 665–682.
176. Martini, M.C., Dancisak, B.B. and Haggans, C.J., Effects of soy intake on sex hormone metabolism in premenopausal women, *Nutritionand Cancer*, 1999. p. 133-139.
177. Büyüktuncer, Z. ve Başaran, A.A., Fitoöstrojenler ve sağlıklı yaşamdaki önemleri Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Dergisi, 2005.(25): p. 79-94,.
178. Lu, W.L.J., et al., Effects if an isoflavone-free soy diet on ovarian hormonesin premenopausal women, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2001. (86): p. 3045-3052.
179. Ibarreta, D., Daxenberger, A. and Meyer, H.H.D., Possible health impact of phytoestrogens and xenoestrogens in food. *APMIS*,2001. (109): p. 161-184
180. Bennets, H.W., Underwood, E.J. and Shier, F.L., A specific breeding problem of sheep on subterranean clover pastures in western Australia. *Aust Vet J*, 1946. (22): p. 2-12.
181. Setchell, K.D.R., et al., Dietary estrogens- a probable cause of infertility and liver disease in captive cheetahs. *Gastroentriology*,1987.(93): p. 225-233.
182. Sharpe, R.M. and Skakkebaek, N.E., Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* ,1993. (341): p. 1392-1395.
183. Santti, R., et al., Phytoestrogens: potential endocrñn disruptors inmales. *Toxicol Ind Health*, 1998. (14): p. 223-237.
184. Whitten, P.L. and Naftolin, F., Reproductive actions of phytoestrogens. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*, 1998. (12): p. 667-690.