Fitoöstrojenler: Yararlı mı, Zararlı mı?

Phytoestrogens: Beneficial or Detrimental?

Zeynep Caferoğlu[1], Betül Çiçek[1]

[1] Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü Kayseri, Türkiye

ÖZET

Günümüzde birçok fitoöstrojen, endokrin bozucu olarak bilinmektedir. Çeşitli moleküler ve hücresel hedefler üzerinde, insanların ürettiği endokrin bozucu bileşiklerle benzer davranışlar göstermektedir. Ancak, genel halk ve klinisyenlerin tutumu, sentetik endokrin bozucular için olumsuz yönde iken, soya fitoöstrojenleri için genellikle pozitif yöndedir. Üstelik pestisitler, endüstriyel yağlar ve plastikleştiriciler gibi birçok sentetik endokrin bozucu bileşiklere maruziyet sıklıkla üreme sistemi sağlığında bozulma ve artmış kanser ve obezite oranıyla ilişkilendirilirken, fitoöstrojenlerin karsinogenezis, aterosklerozis ve osteoporozdan korunma ve tedavisini de kapsayan birçok yararlı etkiler sağladığına inanılmaktadır. Soya ve soya fitoöstrojenleri tüketiminin insan sağlığı üzerine etkilerini araştırmak için yapılan klinik ve deneysel çalışmalar, çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. Bu derleme, fitoöstojenlerin insan sağlığı üzerine kabul edilen yararlı etkilerinin yanısıra, olası sakıncalı etkilerini ortaya koyan çalışmaları özetlemek amacıyla yapılmıştır.

Anahtar kelimeler: *Fitoöstrojen, soya, endokrin bozucular, sağlık*

ABSTRACT

Today, many phytoestrogens are known as endocrine disrupters. They exert similar effects to human-made endocrine disrupting compounds on a number of molecular and cellular targets. Artificial endocrine disrupting compounds are generally considered as negative, however soya phytoestrogens are recognized as positive by public and clinicians. Moreover, phytoestrogens are accepted to have beneficial effects on both protection and treatment of carcinogenesis, atherosclerosis and osteoporosis, while exposure to a number of artificial endocrine disrupting compounds; as pesticides, industrial oils and plastifiers are related to reproductive system disorders and increased cancer and obesity prevalences. Clinical and experimental studies examining the effects of soya and soya phytoestrogens consumption on human health revealed inconsistent results. This review aimed to summarize the studies demonstrating detrimental effects, besides the accepted beneficial effects of phytoestrogens on human health.

Keywords: *Phytoestrogen, soya, endocrine disrupting compounds, health*

GİRİŞ

Tarih boyunca Asyalı toplumlarda, Batılı toplumlara göre kardiyovasküler hastalıklar, menopozal semptomlar, meme kanseri (ve hormonlarla ilişkili diğer kanserler), diyabet ve obezite daha nadir görülmektedir (1,2). Geleneksel Asya diyetinin temel taşını soya oluşturduğu için, yapılan gözlemsel çalışmalar da soyalı yiyecek tüketiminin hastalık riskini azalttığı fikri üzerine yoğunlaşmaktadır (1).

Diğer kurubaklagillerle karşılaştırıldığında soya, zengin ve kaliteli protein içeriğine sahiptir ve folat, potasyum gibi vitamin ve mineraller ve posa için iyi bir kaynaktır. Yüksek karbonhidrat içeriğine rağmen, düşük glisemik indeksli olduğu için glisemik yükü de düşük ve aynı zamanda antioksidan içeriği de oldukça yüksektir (2). Tüm bu olumlu besinsel özelliklerinin yanı sıra soya, izoflavonları da (genistein, daidzein ve glisitein) kapsayan çeşitli biyolojik aktif bileşikler (saponinler ve lunasin, fitik asit, fitosteroller, tripsin inhibitörleri ve peptitler) içermektedir (2,3). Soya fitoöstrojenleriolan izoflavonlar, soyanın sağlık üzerine olumlu etkilerden sorumlu olan bileşikler olarak kabul edilmektedir.

İletişim/Correspondence:
Araş. Gör. Zeynep Caferoğlu
Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 38039 Melikgazi, Kayseri

E-posta: *zeynepcaferoglu@gmail.com, zcaferoglu@erciyes.edu.tr*
Geliş tarihi/Received: *04.10.2013*
Kabul tarihi/Accepted: *22.12.2014*

Potansiyel Endokrin Bozucu Olarak Fitoöstrojenler

Endokrin sistem, büyüme (kemik büyüme/değişmesini de kapsar), üreme, stres, laktasyon, metabolizma, enerji dengesi, osmoregülasyon ve homeostazisin sürdürülmesinde yer alan diğer tüm süreçlerin düzenlemesinde önemli bir role sahiptir. Hormon sekresyonundaki artış veya azalışı kapsayan endokrin sistem işlevlerindeki herhangi bir bozukluk, kaçınılmaz şekilde bir hastalıkla sonuçlanır ve etkileri birçok farklı organlara yayılabilir, hatta hayati bir tehlike bile oluşturabilir (2).

Endokrin-bozucu bileşikler, endokrin sistemin gelişimini ve işlevini değiştiren, ekzojen madde veya madde karışımlarıdır (2,4). Bu maddeler, hormonların üretim, salınım, bağlanma, taşınma, aktivite, yıkım ve vücuttan atılımları üzerine etki etmektedir. Beyin ve hipotalamik nöroendokrin sistem, hipofiz, troid, adrenal bez, kardiyovasküler sistem, meme bezi, adipoz doku, pankreas, kadınlarda ovaryum ve uterus, erkeklerde testis ve prostatı kapsayan tüm hormon-duyarlı fizyolojik sistemler, endokrin-bozucu bileşiklerden zarar görebilirler (2,5). Doğal bir endokrin bozucu bileşik olan fitoöstrojenlerin, bu sistemlerden bazıları üzerine etkileri incelenecektir.

Soya-Bazlı Bebek Mamaları

Kırk yıldan uzun süredir soya bazlı mamalar, matür bebeklerde yeterli besin kaynağı olarak kullanılmaktadır. Bu mamalar, büyüme ve gelişmeyi desteklemek için gerekli olan aminoasitler, mineraller, vitaminler ve yağlarla desteklenmiş soya protein izolatlarından oluşmaktadır. Amerika Pediatri Akademisi (American Academy of Pediatrics – AAP) ya da Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition – ESPGHAN) Beslenme Komitesi gibi önemli otoritelerin rehberlerinde, soya-bazlı olmayan mamalar ve/veya anne sütünün yerine sadece soyalı mamaların kullanımı önerilmemektedir. Bu soya-bazlı mamaların kullanımı sadece, inek sütü alerjisi veya laktoz intoleransı gelişen bebeklerde önerilmektedir (6). Bununla birlikte Amerikalı bebeklerin yaklaşık %25'i, inek sütü alerjisi, kolik ya da diğer sağlıkla ilgili endişelerden ziyade sağlık için yararlı oldukları veya vejetaryen yaşam biçimini sürdürebilmek için soyalı mamalarla büyütülmektedir (1,2). Tahmin edilebileceği gibi bebeklik dönemi, endokrin bozulmalar için çok duyarlı bir periyoddur ve gelişimin bu kritik periyodunda önemli düzeyde fitoöstrojenlere maruz kalmak, üreme verimlilik ve davranışlarında zararlı uzun dönem etkilere neden olabilir (6,7).

Soya-bazlı bebek mamaların izoflavon içerikleri, çeşitli çevresel ve genetik etmenlere bağlı olarak değişiklik göstermekle birlikte, bu mamalarla beslenen bir bebek ortalama 6-9 mg/kg/gün izoflavon almaktadır. Bu miktar, Amerika Gıda ve İlaç Kurumu (U.S. Food and Drug Administration-FDA)'nun soya tüketim rehberinde, yetişkinler için önerilenden veya Asyalıların geleneksel soya bazlı diyetlerinde tükettiklerinden (0.3-1.2 mg/kg/gün) 7 kat daha fazladır (1). Ayrıca 6-9 mg/kg/gün izoflavon alımı bebeklerde, anne sütü (9.4µg/L) ve süt-bazlı mamalarla (4.7 µg/L) beslenenlere göre çok daha yüksek plazma izoflavon düzeyi ile (980 µg/L) sonuçlanmaktadır (6). Karşılaştırma yapıldığında, soyalı mamalarla beslenen bebeklerin kan dolaşımlarındaki fitoöstrojen düzeyleri, endojen östrojen düzeylerinden 13.000-22.000 kat daha fazla veya hamile bir kadındaki östradiol düzeyinden 50-100 kat daha fazladır (1,6).

Soya bazlı mamaların üreme, fertilite ve davranış üzerine uzun dönem etkilerine dair epidemiyolojik veya klinik çalışmalar oldukça azdır. Önceden yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, beslenme durumu, büyüme parametreleri ve soyanın, artırılmış iyot alımıyla düzeltilemeyen hipotroidizm ve guatra neden olduğu fark edildiğinden troid sistemine etkileri üzerinde durulmuştur (1). Soya bazlı mama kullanımının üreme sistemine etkisi olabileceğine dair yapılan birkaç çalışmada, yetersiz örneklem sayısı ve uygun duyarlılıkta ölçümlerin yokluğu nedeniyle sınırlanmıştır (1,6).

2008 yılında Zung ve arkadaşları (8) tarafından 694 bebekle yapılan çalışmada, 2 yaşındaki soya bazlı mamayla beslenen kız bebekler, anne sütü ve süt

bazlı mamayla beslenenlerle karşılaştırıldığında meme büyüme prevelansının daha yüksek olduğu görülmüştür. Benzer şekilde 2 gün -6 ay arası bebekler ile yapılan prospektif bir çalışmada, soya bazlı mamayla beslenen kız bebeklerde süt bazlı mama veya anne sütüyle beslenenlerin aksine östrojenlenmiş vajinal epitelyum varlığı rapor edilmiştir (9).

Soyalı mamaların üreme sağlığı üzerine uzun dönem etkilerine dair yapılan retrospektif kohort bir çalışmada, bebekken soya-bazlı mama tüketen kadınlarda süt-bazlı mama tüketenlere göre pubertenin başlangıcında ya da üreme işlevlerinde anlamlı bir farklılığın olmadığı ancak belirgin derecede daha uzun menstrual kanama ve menstruasyona bağlı daha fazla rahatsızlık olduğu bulunmuştur (10). Yakın zamanda D'Aloisio ve arkadaşları (11) tarafından yapılan 19.972 kadını içeren geniş kapsamlı çalışmada, uterusun iyi huylu düz kas tümörlerinin (uterinleiomyomata ya da fibroidler) gelişme riskindeki artış ile bebeklikte soyalı mamalarla beslenme arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.

Kullanılabilir insan verilerinin azlığı ve önemli uzun dönem olumsuz etkilerle ilgili belirgin boşluk, tüketicilerin, klinisyenlerin ve sağlık örgütlerinin neden soyalı mamaları anne sütüne karşı güvenli bir alternatif olarak gördüklerini açıklayabilir (1,6). Ancak kanıtların yokluğu, olmadığının kanıtı değildir ve soya bazlı mamalara dair endişelerin doğruluğu ya da yanlışlığını ortaya koyabilmek için çok daha fazla insan çalışmasına gereksinme vardır (6).

Kadın Üreme Sistemi

Soya izoflavonları, östrojenden çok daha düşük östrojenik etkiye sahip oldukları gerçeğine rağmen, östrojen reseptörü α ve β'nın her ikisi için de liganttır. Bu nedenle, östrojen çalışma mekanizmasını taklit edebilir ve/veya antagonist etki yapabilirler ve böylece hipofiz-gonodal aksisin endokrin ve üreme işlevlerinin her ikisine de zarar verebilirler (2).

İzoflavonların fark edilen ilk sağlık yararları, perimenopozal kadınlardaki sıcak basması ve gece terlemesi gibi menopoz şikayetlerini hafifletme potansiyelidir. Kısa sürede çeşitli izoflavon ve soya ürünleri, besin desteği ve ilaç formunda kolaylıkla ulaşılabilir hale gelmiştir. Menopoz şikayetlerinden korunmada etkili, hormon replasman tedavilerine doğal alternatif olarak reklamlanmışlardır. Ancak yakın zamanda yapılan plasebo-kontrollü klinik çalışmaların büyük çoğunluğu, psikosomatik menopoz şikayetleriyle ilgilenildiğinde plasebo etkisi %30-50 olduğu için izoflavon preparatlarının plasebodan daha üstün olmadığı fikrini desteklemektedir (1,2). Ayrıca yüksek doz (150 mg/kg) soya izoflavonlarına maruz kalmanın da, klasik hormon replasman tedavisine benzer biyolojik etkiler gösterdiğini vurgulamak gerekmektedir. Buna bağlı olarak, yüksek doz izoflavon tüketimleri endometriyal ve meme bezi dokularında artmış proliferasyon riskine ve hatta kanser gelişimi riskine neden olabilir (2).

Bazı araştırmacılar, izoflavonların kadın hormon düzeyleri üzerine etkisinin olmadığını bulsalarda, yapılan çok yönlü insan çalışmaları, premenopozal kadınlarda soya izoflavonlarının hipofiz-gonadal aks üzerine baskılayıcı etkiye sahip olduklarını, izoflavonlardan zengin soyalı yiyecek tüketiminin serum östojen ve progesteron düzeylerini bastırdığını ve FSH ve LH'ın ovülasyon öncesi artışını hafiflettiğini kanıtlamıştır (2,6). 2009 yılında yapılan ve 47 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde ise, premenopozal kadınlarda soya ve izoflavon tüketiminin dolaşımdaki luteinleştirici hormon (LH) ve folikül stimüle edici hormon (FSH) düzeylerini azalttığı ve menstrual siklus uzunluğunu artırdığı sonucuna ulaşılmıştır. Bunun aksine postmenopozal kadınların hormonal durumlarında ise herhangi bir istatistiksel etki gözlenmemiştir (12).

Fitoöstrojenlerin, kadın üreme sistemi üzerine etkilerine dair kullanılabilir veriler oldukça heterojendir. Bu yüzden, gebe kalmak isteyen ya da menstrual siklus düzensizlikleri olan kadınlar, izoflavonla zenginleştirilmiş soya ürünlerini veya desteklerini tüketirken dikkatli olmalıdırlar (2).

Erkek Üreme Sistemi

Soya fitoöstrojenleri, yalnız veya bazı diğer

endokrin bozucu bileşiklerle birlikte, androjen hormon üretimi, spermatogenezis, sperm kapasitesi ve fertiliteyi olumsuz etkileyebilir. Erkek üreme sistemi, prenatal evrede ve erken bebeklik döneminde bilhassa hassastır ve bu dönemlerde östrojen iltimasındaki hormonal dengenin bozulması, yetişkinlikteki cinsiyete özgü fizyolojide ve davranışlarda geri dönüşü olmayan anormalliklere neden olabilir (2).

Kadınlardaki duruma benzer şekilde, soya ve fitoöstrojenlerin, erkeklerdeki fertilite ve üreme parametreleri üzerine etkilerine dair çalışmalar oldukça azdır (6). Yakın zamandaki meta-analiz sonuçları, ne soyalı yiyeceklerin ne de izoflavon desteklerinin yetişkin erkeklerde biyolojik olarak kullanılabilir testosteron düzeyini değiştirmediğini öne sürmektedir (2). Bununla birlikte, Tanaka ve arkadaşları (13), soya izoflavonlarının kısa dönem kullanımının, testosteron ve dihidrotestosteronu (DHT) düşürdüğünü ve cinsiyet hormonu-bağlayıcı globulin düzeyini artırdığını rapor etmiştir.

Anormal sperma parametreleri olan 48 erkek ve 10 kontrol grubuyla yapılan çalışmada (14), izoflavon alımıyla sperm sayısı ve motilitesi arasında pozitif korelasyon bulunurken, 99 erkek bireyi kapsayan kesitsel bir çalışmada (15), diyette soyalı yiyecek ve izoflavon alımının, sperm düzeyiyle ters ilişkili olduğu bulunmuştur. Sperm motilitesi, sperm morfolojisi ve boşalma volümü gibi sperma kalite parametrelerinde ise belirgin değişiklikler olmamıştır (15). Ancak, soya tüketiminin ve serum izoflavon düzeylerinin kesin olarak değerlendirilmemesi ve katılımcıların, çocuk sahibi olma yeteneği normale göre az olan çiftlerin erkek partneri olması tedbiri artırır ve bulguların yorumlanmasını zorlaştırır (6).

Erkek üreme sistemi üzerine fitoöstrojenlerin etkileri, gelişim safhası ve maruziyet süresi, dozu ve diğer etmenlere bağlı karmaşık bir süreçtir. Şu an için, soyalı ürünler erkek üreme sistemi üzerine olumsuz gelişimsel etkilere neden olup olmadığına ilişkin kanıtlar yetersizdir (2).

Puberte Başlangıç Zamanı

Büyüme-gelişme sürecinin ve puberteye erişme yaşının, genetik ve etnik özellikler yanında çevresel etmenlerden de etkilendiği uzun yıllardan beri bilinmektedir (16). Puberte zamanına genetik ve çevresel etmenlerin etkisini incemek amacıyla 1828 ikiz erkek ve 2309 kız üzerinde yapılan çalışmada, kızların ve erkeklerin puberte zamanlarındaki değişimin sırasıyla %86 ve %82'sinin genetik etmenlere bağlı olduğu ve geriye kalan kısmın ise çevresel etmenlerle ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (17).

Puberte zamanındaki toplumsal değişiklikler, hem fizyolojik hem de psikolojik olarak ileriki hastalıklar için sağlık riski oluşturabilir. Erken pubertesi olan çocuklar, hızlanmış kemik matürasyonu ve kısa yetişkin boyu, psikolojik sorunlar, davranış bozuklukları ve muhtemel cinsel istismar açısından risk altındadırlar. Geç pubertal matürasyon ise psikolojik stres ve azalmış kemik mineralizasyonu ile ilişkilidir (18). Değişmiş pubertal zaman, aynı zamanda, erken menarş ile meme kanserinin bağlantısı gibi erişkin yaşamdaki üreme sistemi kanserleriyle de ilişkilidir (7,18). Erken adrenarşın, obezite, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıkları kapsayan metabolik sendrom gelişme riskini artırdığı rapor edilmiştir (18).

Daha erken puberteye doğru kayan yüzyılın eğilimi (secular trend), daha çok geçen yüzyıla göre iyileştirilmiş halk sağlığı ve beslenmeye atfedilse de, endokrin bozucu bileşikler de bir role sahip olabilir. İnsanlarda, endokrin bozucu bileşikler hem hızlanmış hem de gecikmiş pubertal başlangıçla ilişkilidir (18). Bununla birlikte, fitoöstrojenler ve pubertal matürasyona dair kullanılabilir veri oldukça azdır. Dokuz yaşındaki sağlıklı kızlarda yapılan kesitsel bir çalışmada, daha yüksek fitoöstrojen alımının, daha geç meme gelişimiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (19). Benzer şekilde, Cheng ve arkadaşları da (20) yaptıkları çalışmada, prepubertal dönemde daha fazla izoflavon alan sağlıklı kızların, daha geç yaşta puberteye girdiğini gözlemlemişlerdir. Ancak aynı durum erkekler için geçerli değildir. Puberte zamanı üzerine diyet izoflavonlarının etkisine ilişkin prospektif kanıtlara gereksinme duyulmaktadır.

Hormona-Bağlı Kanser Türleri

Meme ve prostat kanseri gibi hormona-bağlı kanser türlerinin insidansı, Asya'da batılı ülkelerden daha azdır. Asya'dan göç edenler Batı'da da yaşasa, eğer geleneksel diyetini sürdürüyorsa, daha düşük hastalık riski taşımaktadır. Ancak daha çok batı diyetine yönelmeye başlandığında risk artmaktadır (2).

Öncelikle soya izoflavonlarının seçici östrojen reseptör modulatörlerinin özellikleri keşfedilmiş ve Asyalı toplumlarda hormona-bağlı kanser insidansının düşük olmasıyla, yüksek soya tüketimi arasında ilişki olabileceği hipotezi üzerinde durulmaya başlanmıştır. Bu durum, son yıllarda Batılı toplumlarda soyalı yiyecekler ve diyet destekleri şeklinde izoflavonlarının tüketiminin neden bu kadar arttığını açıklamaktadır (2).

Bununla birlikte, 2010 yılında Patisaul ve Jefferson (1) tarafından yazılan bir derlemede soya bazlı mamaların güvenliği tartışılmış ve ömrü boyunca soya tüketen Asyalılar (geleneksel "soyadan zengin" diyet tüketen) ile Kafkaslar (geleneksel "batı" diyeti tüketen) arasındaki önemli farklar üzerinde durulmuştur. Asya'da soya tüketimi, yaşamın ilk aylarındaki kısa anne sütü ile beslenilen süre hariç, ömür boyunca yüksektir. Bunun aksine Batı'da ise bireyler, bebeklerini soya bazlı mamayla beslemektedirler, böylece yaşamın ilk yılı izoflavon alımı en yüksek olmakta ve sonra ileri yaşlardaki artışın yanısıra neredeyse sıfıra düşmektedir (1,2). Bununla ilişkili olarak bazı yazarlar, Asyalı kadınlardaki düşük meme kanseri insidansının, küçük yaşlarda başlayıp tüm yaşamları boyunca soya tüketmeye devam etmelerine bağlı olabileceği fikrini desteklemektedir (2,21). Maskarinec ve arkadaşları (22) ise yaptığı çalışmada, yaşamı boyunca daha fazla soya tüketen Kafkas kadınlarında tüketmeyenlere göre, daha yoğun meme dokusu (meme kanseri risk etmeni) olduğu sonucuna varmıştır.

Meme kanseri: Fitoöstrojenlerin etkilerinin araştırıldığı kanser türleri arasında en çok çalışılan kanser türüdür. Çalışmaların bir kısmı fitoöstrojenlerin meme kanseri riskini azalttığını savunurken, bir kısmı da meme kanseri gelişimini uyararak, riski artırdığını göstermektedir (23).

Östrojene aşırı maruz kalma (erken menarş, kısa süreli emzirme ve az doğum sayısı), meme kanserinin gelişmesine neden olan temel etmendir. Soya izoflavonları nispeten daha yüksek östrojen reseptörlerine bağlanma kapasitesine sahip olduklarından, yüksek fitoöstrojen alımının, östrojen-duyarlı tümörlerin büyümesini destekleyebileceği veya meme kanserini yenen bireylerde yenileme riski oluşturabileceği endişelerini artırmaktadırlar (1,2).

Meme kanserinden korunmada ve tedavide izoflavonların rolüne dair veriler tartışmalıdır. Kullanılan tahlile, var olan endojen östrojen düzeyine, yaşam evresine ve tümör tipine bağlı olarak genistein, hem proliferatif hem de antiproliferatif bir ajan gibi davranabilir (1,7). Bazı yazarlar genisteinin fizyolojik olarak uygun olan düşük düzeylerinin, östrojenik özelliklerine bağlı olarak, östrojen reseptör-pozitif tümörleri stimüle edebilecekken, daha yüksek düzeylerde anti-kanser aktivitelerinin baskın olabileceğini öne sürmektedirler (2). Shu ve arkadaşları (24) da tüketilen soya izoflavonlarının doza-bağlı etkilerini önermektedir. Günde 40 mg'dan fazla alımı antiproliferatif etkiler ortaya çıkarırken, düşük dozda alımı meme kanserinin tekrarlaması ve artmış mortalite oranıyla ilişkilidir. Bu sonuçlar, östrojen reseptör-pozitif ve negatif meme kanseri olan kadınların her iki grubunda da kanıtlanmıştır.

Meme kanseri tedavisinde kullanılan tamoksifen ve diğer seçici östrojen reseptör modülatörleri de, doza ve doku türüne bağlı olarak farklı etkiler gösterebilir. Soya fitoöstrojenlerinin seçici östrojen reseptör modülatörlerine benzer aktivite göstermeleri, özellikle beslenme rehberlerinin güvenle yayınlanmasını zorlaştırmaktadır. Diyete müdahale edilen çalışmalarda genellikle, negatif sonuçlar elde edilmektedir (1). Yapılan geniş kapsamlı çalışmalardan birinde, 1-2 yıl süreyle 50-100 mg/gün izoflavon tüketiminin, artmış riskin biyolojik göstergesi olan mamografik densiteyi azaltmadığı bulunmuştur (25). Aynı zamanda, kızıl yoncadan elde edilen izoflavonların besin desteği olarak kullanılması da, bir yıldan sonra mamografik meme densitesini değiştirmeyi başaramamıştır (26).

Araştırmacılar soya izoflavonlarının, östrojen reseptörlerine bağlanmak için östrojenlerle yarışarak meme kanserine karşı koruduklarını ileri sürmektedirler. Bununla birlikte soya izoflavonları, cinsiyet hormonlarının biyolojik yararlılığını azaltan cinsiyet hormonu bağlayıcı globulin sentezini artırırlar, östrojen sentezini azaltan 17β-hidroksisteroid dehidrogenazı inhibe ederler ve kan dolaşımından steroidlerin atılımını artırırlar (2). Aynı zamanda, yapılan başka bir çalışmada izoflavonların meme dokusunda östrojen inaktivasyonunu katalize eden bir enzim olan sülfotransferazı, lokal östrojen üretimini katalize eden sülfataz enziminden on kat daha fazla inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu durum, tümör büyümesini sitimüle edebilecek olan tümör dokularında serbest östrojen düzeylerinin artmasına yol açabilir (27).

Sonuç olarak, 20 yıldan uzun süredir bu konuda araştırmalar yapılmasına rağmen fitoöstrojenlerin meme kanserine etkisi ile ilgili veriler çelişkilidir. Bu nedenle meme kanserinden korunmak veya tedavi etmek için fitoöstrojen alımı ile ilgili öneriler yapmak henüz mümkün değildir (1,23). Bu noktada bilinenler, fitoöstrojenlerin doza, dokuya ve kullanılan fitoöstrojen türüne göre farklı davranabildikleri, düşük düzeyde alımlarının meme tümörlerinin klinik veya subklinik büyümesini artırabildiği ve olası östrojenik mekanizmayı kullanarak tamoksifenin antitümöral etkisini antagonize edebildiği, yüksek düzeyde alımlarının ise meme tümörlerinin büyümesini baskılayabildiği ile sınırlıdır (23). Bununla birlikte, fitoöstrojenlerin yararlı mı yoksa zararlı mı, ya da bazı gruplarda ne zaman kontrendike olabileceğine dair net bir fikir birliği bulunmamaktadır (1). Etki mekanizmaları aydınlatılamadığı sürece, fitoöstrojenlerin meme kanserine karşı koruyucu bileşikler olduğu söylemek ve tedavide kullanmak doğru olmaz. Bu konuda uzun süreli insan çalışmalarının yapılarak bu noktaların aydınlatılması ve önerilerin bu sonuçlar doğrultusunda verilmesi gerekmektedir (23).

Prostat kanseri: Fitoöstrojenlerin erkekler üzerindeki etkilerine dair çalışmalar oldukça azdır. Birçok epidemiyolojik çalışma, fitoöstrojen alımının fazla olduğu ülkelerde prostat kanseri görülme sıklığının düşük olduğuna işaret etse de, yapılan bir epidemiyolojik çalışmada, prostat kanseri riskindeki artışın bazı fitoöstrojenlere (kampesterol ve stigmasterol) bağlı olduğu gösterilmiştir (23,28).

İzoflavonlara yaşam boyu maruziyet, Asyalı erkeklerde görülen düşük prostat kanseri insidansında önemli rol oynar. Bununla birlikte, soya tüketiminin prostat kanseri oluşumuna etkileri, hastalığın evreleriyle ilişkili olarak değişebilir (2). Kurahashi ve arkadaşları (29), diyetteki soya izoflavonlarının lokalize prostat kanseri riskini azaltırken, soya içeren miso çorbasının ilerlemiş prostat kanseri riskini artırdığını rapor etmişlerdir. Elde edilen sonuçlar, ilerlemiş tümörde östrojen reseptörlerinin hasarına bağlı olabilir ya da besinlerin porsiyonundaki olası hatalar ve ilerlemiş prostat kanseri olan bireylere daha az miktarda verilmiş olmasına da bağlı olabilir.

Hamilton-Reeves ve arkadaşları (30), izoflavonlu veya izoflavonsuz soya proteini izolatlarının, ilerlemiş prostat kanseri gelişme riski yüksek olan bireylerde hormon reseptör ekspresyonunu etkilediğini rapor etmişlerdir. İzoflavonsuz soya proteini izolatlarının alımı androjen reseptör ekspresyonunu baskılama eğilimi gösterirken, izoflavonlu soya proteini izolatlarının alımı prostattaki östrojen reseptör β ekspresyonunu değiştirmeden androjen reseptör ekspresyonunu önemli düzeyde baskılar. Araştırmacılar soya proteini izolatlarının tüketiminin prostat kanserinden korunmada yararlı olabileceği sonucuna ulaşmışlar ve soya izoflavonlarının, latent prostat kanserinin ilerlemesini belki yavaşlatabileceği ancak engelleyemeyeceği hipotezi üzerinde durmuşlardır (30).

Hussain ve arkadaşları (31) 2003 yılında yaptıkları çalışmada, soya ile zenginleştirilmiş diyet tüketen prostat karsinomalı hastaların, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında prostat-spesifik antijen (PSA) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğunu bulmuşlardır. Ancak, daha yakın tarihte yapılan bir çalışmada, aglikonizoflavonlar genistein ve daidzeinin daha yüksek miktarlarının,

düşük-volümlü prostat kanseri olan erkeklerde PSA düzeylerini daha çok düşürmediği ispat edilmiştir (32).

Meme ve prostat tümörlerinde östrojenik, antiandrojenik ve/veya nonöstrojenik izoflavon aktiviteleriyle birlikte potansiyel sağlık yararlarının aydınlatılabilmesi için, besinsel olarak uygun doz üzerine deneysel çalışmalara gereksinme duyulmaktadır (2).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak, fitoöstrojenler yararlı mı, yoksa zararlı mıdır? Bu sorunun yanıtı şüphesiz ki oldukça karmaşıktır ve sonuçta yaş, cinsiyet, sağlık durumu, tüketilen miktar ve hatta bireylerin intestinal mikrofloranın bileşimine bağlı olabilir (1,2). Genellikle fitoöstrojen tüketiminin potansiyel yararlı etkileriyle ilgilenilirken, bu bileşiklerin olası olumsuz etkileri önemsenmemektedir. Ancak, alkol ya da kafein gibi diğer birçok bileşiğe benzer şekilde, orta düzeyde soya alımının da artı ve eksileri vardır (1).

Fitoöstrojenlerin sadece koroner kalp hastalığına karşı koruyucu etkisi bilimsel kurumlar tarafından onaylanmış ve diğer olumlu etkilerini destekleyen yeterli veriler olmadığı için halen araştırma düzeyinde kalmışlardır (23). Ayrıca, soya bazlı mama ile beslenen bebeklerin çok yüksek fitoöstrojen düzeyine maruz kalması gibi çeşitli formlarda alınan fitoöstrojenlerin aşırı doz etkilerinin uzun dönemli sonuçları bilinmemektedir (1,23). Bu nedenle bu tür ürünlerin kullanımının önerilebilmesi için mutlaka, fitoöstrojenlerin bu etkilerinin kanıtlanmasını sağlayacak yeni, kontrollü, uzun süreli ve iyi planlanmış klinik çalışmalara gereksinim duyulmaktadır (23).

Diğer yandan, tüketiciler, soyanın endokrin bozucu bileşikler içerdiğinin farkında olmalı ve tercihlerini buna göre yapmalıdırlar. Tipik bir tüketicinin soyalı yiyeceklerden korkmasına gerek yoktur ancak soyadan zengin diyetin tüm hastalıklara iyi geleceğine inanan birisi için bu korku gereklidir. Aynı zamanda, gebe, emzikli veya gebelik planlayan kadınlar, soyalı yiyecekleri dikkatli kullanmalı ve soyalı mamaların, bebekleri için en iyi tercih olmayabileceğinin farkında olmalıdırlar (1).

Çıkar çatışması/Conflict of interest: *Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.*

KAYNAKLAR

1. Patisaul HB, Jefferson W. The pros and cons of phytoestrogens. Front Neuroendocrinol 2010;31:400–419.
2. Sosic-Jurjevic B, Filipovic B, Sekulic M. Soybean Phytoestrogens – Friends or Foes? In: Krezhova D, editor. Recent Trends for Enhancing the Diversity and Quality of Soybean Products: InTech; 2011. p. 131-74.
3. İnanç N, Tuna Ş. Fitoöstrojenler ve sağlıktaki etkileri. Erciyes Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi 2005;2:91-95.
4. Çetinkaya S. Endokrin çevre bozucular ve ergenlik üzerine etkileri. Dicle Tıp Dergisi 2009;36:59-66.
5. Yeşilkaya E. Endokrin bozucular. Güncel Pediatri 2008;6:76-82.
6. Cederroth CR, Zimmermann C, Nef S. Soy, phytoestrogens and their impact on reproductive health. Mol Cell Endocrinol 2012;355:192-200.
7. Cederroth CR, Nef S. Soy, phytoestrogens and metabolism: A review. Mol Cell Endocrinol 2009;304:30-42.
8. Zung A, Glaser T, Kerem Z, Zadik Z. Breast development in the first 2 years of life: An association with soy-based infant formulas. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;46:191-195.
9. Bernbaum JC, Umbach DM, Ragan NB, Ballard JL, Archer JI, Schmidt-Davis H, et al. Pilot studies of estrogen-related physical findings in infants. Environ Health Perspect 2008;116:416-420.
10. Strom BL, Schinnar R, Ziegler EE, Barnhart KT, Sammel MD, Macones GA, et al. Exposure to soybased formula in infancy and endocrinological and reproductive outcomes in young adulthood. JAMA 2001;286:807-814.
11. D'Aloisio AA, Baird DD, DeRoo LA, Sandler DP. Association of intrauterine and early-life exposures with diagnosis of uterine leiomyomata by 35 years of age in the sister study. Environ Health Perspect 2010;118:375-381.
12. Hooper L, Ryder JJ, Kurzer MS, Lampe JW, Messina MJ, Phipps WR, et al. Effects of soy protein and isoflavones on circulating hormone concentrations in pre- and post-menopausal women: A systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2009;15:423-440.
13. Tanaka M, Fujimoto K, Chihara Y, Torimoto K, Yoneda T, Tanaka N, et al. Isoflavone supplements stimulated the production of serum equol and decreased the serum dihydrotestosterone levels in healthy male volunteers. Prostate Cancer Prostatic Dis 2009;12:247-252.
14. Song G, Kochman L, Andolina E, Herko RC, Brewer KJ, Lewis V. Beneficial effects of dietary intake of plant phytoestrogens on semen parameters and sperm DNA integrity in infertile men. Fertil Steril 2006;86:49.
15. Chavarro JE, Toth TL, Sadio SM, Hauser R. Soy food and isoflavone intake in relation to semen quality parameters among men from an infertility clinic. Hum Reprod 2008;23:2584-2590.
16. Saka HN, Neyzi O. Püberte başlangıç yaşı değişiyor mu? Türk Pediatri Arşivi 2005;40:7-14.
17. Wehkalampi K, Silventoinen K, Kaprio J, Dick DM, Rose RJ, Pulkkinen L, et al. Genetic and environmental influences on pubertal timing assessed by height growth. Am J Hum Biol 2008;20:417-423.
18. Jacobson-Dickman E, Lee MM. The influence of endocrine disruptors on pubertal timing. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2009;16:25-30.
19. Wolff MS, Britton JA, Boguski L, Hochman S, Maloney N, Serra N, et al. Environmental exposures and puberty in inner-city girls. Environ Res 2008;107:393-400.
20. Cheng G, Remer T, Prinz-Langenohl R, Blaszkewicz M, Degen GH, Buyken AE. Relation of isoflavones and fiber

intake in childhood to the timing of puberty. Am J Clin Nutr 2010;92:556-564.
21. Warri A, Saarinen NM, Makela S, Hilakivi-Clarke L. The role of early life genistein exposures in modifying breast cancer risk. Br J Cancer 2008;98:1485-1493.
22. Maskarinec G, Franke AA, Williams AE, Hebshi S, Oshiro C, Murphy S, et al. Effects of a 2-year randomized soy intervention on sex hormone levels in premenopausal women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13:1736-1744.
23. Büyüktuncer Z, Başaran AA. Fitoöstrojenler ve sağlıklı yaşamdaki önemleri. Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi 2005;25:79-94.
24. Shu XO, Zheng Y, Cai H, et al. Soy food intake and breast cancer survival. JAMA 2009;302:2437-2443.
25. Maskarinec G, Takata Y, Franke AA, Williams AE, Murphy SP. A 2-year soy intervention in premenopausal women does not change mammographic densities. J Nutr 2004;134:2911-2912.
26. Atkinson C, Warren RML, Sala E, Dowsett M, Dunning AM, Healey CS, et al. Red-clover-derived isoflavones and mammographic breast density: A double-blind, randomized, placebocontrolled trial [ISRCTN42940165]. Breast Cancer Res 2004;6:170-179.
27. Harris RM, Wood DM, Bottomley L, Blagg S, Owen K, Hughes PJ, et al. Phytoestrogens are potent inhibitors of estrogen sulfation: İmplications for breast cancer risk and treatment. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:1779-1787.
28. Wanibuchi H, Kang JS, Salim EI, Morimura K, Fukushima S. Toxicity vs. beneficial effects of phytoestrogens. Pure Appl Chem 2003;75:2047-2053.
29. Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, Otani T, Inoue M, Tsugane S. Soy product and isoflavone consumption in relation to prostate cancer in Japanese men. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007;16:538-545.
30. Hamilton-Reeves JM, Rebello SA, Thomas W, Slaton JW, Kurzer MS. Isoflavone-rich soy protein isolate suppresses androgen receptor expression without altering estrogen receptor-beta expression or serum hormonal profiles in men at high risk of prostate cancer. J Nutr 2007;137:1769-1775.
31. Hussain M, Banerjee M, Sarkar FH, Djuric Z, Pollak MN, Doerge D, et al. Soy isoflavones in the treatment of prostate cancer. Nutr Cancer 2003;47:111-117.
32. deVere White RW, Tsodikov A, Stapp EC, Soares SE, Fujii H, Hachman RM. Effects of a high dose, aglycone-rich soy extract on prostate-specific antigen and serum isoflavone concentrations in men with localized prostate cancer. Nutr Cancer 2010;62:1036-1043.