

Glukosinolatlar ve Sağlık

Glucosinolates and Health

Damla Yılmaz¹, Zehra Büyüktuncer Demirel¹

¹ Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

ÖZET

İlk kez 17. yüzyılın başlarında tanımlanan glukosinolatlar, lahanaya, brokoli, karnabahar gibi Brassica sebzelerinin kendilerine has keskin tat ve kokularından sorumlu olan, yapılarında azot ve kükürt bulunduran ikincil bitki metabolitleridir. Çiğneme, kesme, ısıtma ya da böcek saldırıları gibi dış etkenlerle hücrenin parçalanması sonucunda mirosinaz enzim aktivitesi ile glukosinolatlardan oluşan hidroliz ürünlerinin antioksidan, antimikrobiyal ve antikanserijen aktiviteleri başta olmak üzere birçok biyolojik aktiviteye sahip olduğu bildirilmektedir. Glukosinolatların nötral pH'da majör yıkım ürünleri olan izotiyosiyanatların, karsinogenezin başlamasında görev alan faz-1 enzimlerini inhibe etmeleri ve hücrel antioksidan aktivitenin artmasında etkili olduğu gösterilen faz-2 enzimlerini indüklemeleri antikanserijen aktivitelerinin başlıca mekanizması olarak açıklanmaktadır. Brokolide baskın olarak bulunan glukosinolat olan glukorafaninin hidroliz ürünü olan sülforafanın antikanserijenik aktivitesinin diğer izotiyosiyanatlara göre daha kuvvetli olduğu bildirilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, diyetle Brassica sebzelerinin tüketimi ile çeşitli kanser türlerinin ve kardiyovasküler hastalıkların azalmış riskleri arasındaki ilişkiye işaret etse de, glukosinolat metabolizmasında farklılığa neden olan genetik varyasyonların bu ilişkileri etkiliyor olabileceği vurgulanmaktadır. Ayrıca, depolama, hazırlama ve pişirme koşulları besinlerdeki glukosinolatların miktarını ve biyoyararlılığını etkilemektedir. Sağlığın korunması için günde 5-9 porsiyon sebze ve meyve tüketilmesi önerilmekle birlikte, Brassica sebzelerine özgü uluslararası kabul görmüş olan bir tüketim önerisi henüz yoktur.

Anahtar kelimeler: İşlevsel besin, brasika sebzeler, lahanagiller, glukosinolatlar, izotiyosiyanat

ABSTRACT

Firstly defined in the beginning of the 17th century, glucosinolates are nitrogen and sulphur containing secondary plant metabolites that give Brassica vegetables such as cabbage, broccoli, cauliflower their characteristic strong taste and smell. When the plant cell is damaged by external factors like chewing, cutting, heating or insect attack; glucosinolates are hydrolysed by the enzyme called myrosinase to release breakdown products that have antioxidant, antimicrobial and anticarcinogenic biological activities. Isothiocyanates, the major breakdown products of glucosinolates under neutral pH, exhibit their anticarcinogenic activity mainly by inhibiting phase-1 enzymes that have role in the beginning of carcinogenesis and inducing phase-2 enzymes that have role in the inhibition of carcinogenesis. Among different isothiocyanates, sulforaphane, the breakdown product of glucoraphanin that is the major glucosinolate in broccoli, has been shown to have the strongest anticarcinogenic activity. Although epidemiological studies have indicated some associations between Brassica vegetable consumption and reduced risk of some cancer types and cardiovascular diseases, it is emphasized that the genetic variations that affect the metabolism of glucosinolates may interfere these associations. Also, the storage, preparation and cooking conditions affect the amount and the bioavailability of glucosinolates in foods. In order to maintain good health, it is recommended to consume 5-9 servings of fruits and vegetables per day, but there isn't any specific recommendation for Brassica vegetable consumption that is internationally accepted yet.

Keywords: Functional foods, brassica vegetables, glucosinolates, isothiocyanate

GİRİŞ

Glukosinolatlar, lahanaya, karnabahar, brokoli gibi Brasika (Brassica, Brassicaceae) sebzelerine verdikleri güçlü kokuları ve tatlarıyla, insan diyetinde binlerce yıldır var olan besin bileşenleridir. Hardal yağları olarak da tanımlanan glukosinolatların özellikleri ilk kez 17. yüzyılın başlarında, hardal gibi sebzelerin tohumlarının kendilerine has keskin

tatlarının kimyasal kaynağını saptama çabalarının sonucu olarak tanımlanmıştır. Polat (1) tarafından belirtildiğine göre Gadamer tarafından 19. yüzyılın sonlarında tanımlanan kimyasal yapıları, 1956 yılına kadar doğru olarak kabul edilmiş, ancak aktif yan zincirin bu tanımlamada belirtildiği gibi N-C-S grubundaki azota değil de, karbona bağlı olduğunun anlaşılması ile kimyasal yapı gösterimi bu şekilde değiştirilmiştir.

İletişim/Correspondence:

Araş. Gör: Damla Yılmaz
Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, D Blokları, 06100 Sımanpazarı, Ankara, Türkiye

E-posta: damla.yilmaz@hacettepe.edu.tr

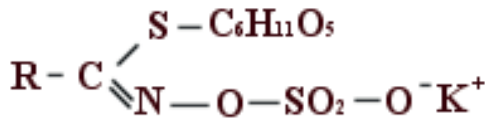
Geliş tarihi/received: 31.07.2012

Kabul tarihi/accepted: 29.08.2012

Son yüzyılda işlevsel besin kavramının gelişmesi ile ikincil bitki metabolitlerine olan ilginin artması, glukosinolatlar ve potansiyel etkinlikleri ile ilgili araştırmaların sayılarının artmasını da beraberinde getirmiştir (2). Bu derlemede, glukosinolatların genel özellikleri, biyolojik aktiviteleri ve sağlık üzerine olan etkileri ele alınmıştır.

Glukosinolatların Genel Özellikleri

Bir β -tioglukozit-N-hidroksisülfat olan glukosinolatlar, yan zincirlerinde 120'den fazla aminoasit içermektedir (3). Genel kimyasal yapılarında β -D-tiyoglukoz grubu, sülfonlanmış oksim ($-C=NOH$) grubu ve metionin, triptofan, fenilalanin veya dallı zincirli aminoasitlerden türemiş bir yan zincir bulunmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. Glukosinolatların genel kimyasal yapısı (4)

Yan zinciri oluşturan aminoasitlerde veya aminoasitlerin sıralanmalarında oluşan küçük bir değişiklik, farklı glukosinolat bileşiklerinin oluşması ile sonuçlanmaktadır. Besinlerde bulunan glukosinolatların yaygın yan zincirlerine göre sistematik isimleri Tablo 1'de verilmiştir. Glukosinolatlar suda çözünebilir, anyonik, uçucu olmayan ve ısıya karşı stabil özellik göstermektedir (4).

Glukosinolatların Diyetteki Kaynakları

Günümüzde tek başına 350 cins ve 3000 türe sahip Brasika sebzelerinin glukosinolat içeriklerine ilişkin geniş bir literatür bilgisi mevcuttur. Glukosinolat içeren bitki türlerini içine alan 16 bitki familyasından Brassicaceae, Capparaceae, Cruciferae ve Caricaceae familyaları glukosinolat içerikleri bakımından en zengin olanlardır (5).

Bitkilerin glukosinolat içeriği ve bileşimi, bitkinin incelenen kısmına ve yaşına göre değişmektedir. Aynı sebzenin köklerinde, yapraklarında, saplarında ve tohumlarında glukosinolat düzeyleri farklıdır. Bitki tohumlarının glukosinolat içerikleri en yüksek iken, bunu sırasıyla kök, yaprak ve sap bölümleri izlemektedir.

Tablo 1. Besinlerde bulunan başlıca glukosinolatların sistematik ve yaygın isimleri (4)

Sistematik isim/yan zincir	Yaygın isim
Metil glukosinolat (CH ₃ -)	Glukokapparin
2-propenil glukosinolat (CH ₂ =CH-CH ₂ -)	Sinigrin
3-butenil glukosinolat (CH ₂ =CH-CH ₂ -CH ₂ -)	Glukonapin
4-pentenil glukosinolat (CH ₂ =CH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -)	Glukobrassikanapin
3-metiltiyopropil glukosinolat	Glukoiberberin
4-metiltiyobütil glukosinolat (CH ₃ -S-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -)	Glukoerusin
3-metilsülfenilpropil glukosinolat (CH ₃ -SO-CH ₂ -CH ₂ -)	Glukoiberin
4-metilsülfenilbütil glukosinolat	Glukorafanin
Benzil glukosinolat	Glukotropaeolin
p-hidroksibenzil glukosinolat	Sinalbin
3-indolmetil glukosinolat	Glukobrassicin
2-hidroksi-3-butenil glukosinolat (CH ₂ =CH-CHOH-CH ₂ -)	Progoitrin

Ayrıca, toprak verimliliği, bitkiye zarar veren patojenlerin varlığı gibi çevresel etmenler, yetiştirme koşulları ve tarımsal uygulamalar da sebzelerin glukosinolat bileşimini etkileyebilmektedir (6). Brasika sebzelerinin glukosinolat içerikleri bitkinin bazı dokularında kuru ağırlığın yaklaşık %1'i olarak belirtilmektedir. Toplam kükürt içeriğinin yaklaşık yarısını glukosinolatların oluşturduğu bazı bitki tohumlarında ise bu oran %10'a kadar çıkabilmektedir (5). Brassica sebzelerin toplam glukosinolat içeriği, tohumun özelliği ve yetiştirme koşulları gibi etmenlere bağlı olarak, 500-2000 μ g/g aralığında değişmektedir (6). Tablo 2'de bazı brasika sebzelerinin glukosinolat içerikleri verilmiştir (7).

Tablo 2. Bazı brasika sebzelerinin toplam glukosinolat içerikleri (mmol-1 kuru ağırlık) (7)

Sebze	Alifatik/aromatik glukosinolatlar	İndolil glukosinolatlar
Karnabahar	0.7	1.8
Brüksel lahanası	28.3	34.9
Brokoli	13.5	16.7
Mor lahana	6.2	10.4
Beyaz lahana	11.5	15.4
Turp	6.0	7.0
Sarı şalgam	6.4	8.7

Besin Depolama, Hazırlama ve Pişirme Yöntemlerinin Glukosinolat İçeriğine Etkisi

Depolama koşullarının Brasika sebzelerinin glukosinolat içeriklerine etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, bu sebzeler 4-8°C'de 3 gün süresince depolandığında glukosinolat içeriğinde önemli

değişiklik oluşmadığı, ancak 7 günlük depolama sonunda glukosinolat içeriğinde %9-26 oranında azalma olduğu gösterilmiştir (8). Zhang ve arkadaşlarının (9) yaptığı bir çalışmada da, 22 taze ve 7 donmuş brokoli örneğinin biyolojik aktiviteleri araştırılmış, donmuş örneklerin faz 2 enzimlerini indükleyici aktiviteleri 9.000-15.000 birim/g olarak saptanırken, taze örneklerin indükleyici aktiviteleri 8 kat daha fazla bulunmuştur. Bu nedenle, özellikle uzun süreli depolamanın glukosinolatların potansiyel yararlı etkilerini azaltabileceği düşünülmektedir.

Glukosinolat içeren sebzelere hazırlanma sürecinde uygulanan kesme, doğrama, dilimleme gibi işlemler sebze doğal olarak bulunan mirosinazı aktif hale getireceğinden, glukosinolat miktarı ve hidroliz ürünlerinin miktarları değişmektedir. Bu işlemler sonucunda özellikle izotiyosiyanatların miktarında artış olduğu bilinmektedir (10).

Sebzelerin glukosinolat içeriklerinin uygulanan pişirme sürecinden de etkilendiği bilinmektedir. Mithen ve arkadaşları (11) tarafından, farklı glukosinolat bileşiklerinin, uygulanan pişirme yöntemi (klasik, mikrodalga, yüksek basınç), pişirme sıcaklığı ve süresine bağlı olarak %30-60 oranında azaldığı bildirilmiştir. Özellikle uzun süre pişirme, tiyosiyanatlar dışındaki bileşiklerin tamamen yıkımına neden olabilmektedir (11). Başka bir araştırmada da, bu sebzelerin 9-15 dk süre haşlanması ile toplam glukosinolat içeriğinin %18-59 azaldığı gösterilmiştir (12). Glukosinolatların suda çözünür olmasına bağlı olarak, haşlama gibi yöntemlerde aktif bileşiklerin pişirme suyuna geçtiği bilinmektedir. Uygulanan pişirme yönteminin etkisinin yanında, sebzelerin glukosinolat içeriği de kayıp oranını etkilemektedir. Örneğin, bir araştırmada, farklı haşlama koşullarında, brokolide glukosinolat kayıpları fazlayken, brüksel lahanasında çok az olarak saptanmıştır (13). Brassica sebzelerinin taze olarak, kısa sürede ve az suda pişirilmesi aktif bileşiklerin kaybının önlenmesi açısından önemlidir.

Diyetle Alım

Kişi başına ortalama glukosinolat alımı Kanada'da 8 mg/gün, İngiltere'de 46 mg/gün, Almanya'da ise 43 mg/gün olarak bildirilmiştir. Glukosinolat-

ların izotiyosiyanatlara dönüşüm oranı en fazla %67 olarak kabul edilmektedir. Buna göre günlük toplam izotiyosiyanat alımları sırasıyla 5, 31, 29 mg/gün'dür. FDA'ya (Besin İlaç Dairesi'ne) göre Amerika'da kişi başına ortalama alil-izotiyosiyanat alımı 0.2 mg/gündür (14).

Glukosinolatların Metabolizması ve Biyoyararlılığı

Glukosinolatlar bitkilerin kendi dokularında doğal olarak bulunan "mirosinaz" enzimi ile hidrolize uğrarlar (12). Normal koşullarda bitki dokusunun sitoplazmasına yerleşmiş olan glukosinolatların, hücre duvarının dış yüzeyinde bulunan mirosinaz enzimi ile etkileşime girebilmesi için çiğneme, pişirme için yapılan kesme, doğrama gibi hazırlıklar, ısıtma ya da böcek saldırıları gibi dış etkenlerle hücrenin parçalanması gerekmektedir (15). Memeli hücrelerinde endojen mirosinaz aktivitesi yoktur. Bitkilerde ve insan barsak mikroflorasında mirosinaz enzimleri bulunur, ancak intestinal florada ki mirosinaz aktivitesinin bitki dokularındaki aktiviteyle kıyaslandığında çok düşük olduğu belirtilmektedir. Glukosinolatların biyoyararlılığı pek çok etmenden etkilenmektedir, ancak en önemli etmen glukosinolatlardan, izotiyosiyanatlar başta olmak üzere, hidroliz ürünlerinin oluşma oranıdır (16).

Glukosinolatların hidrolizi sonucu açığa çıkan aroma ve lezzet bileşikleri izotiyosiyanatlar, tiyosiyanatlar, nitriller, hidroksinitriller ve epitiyonit-rillerdir. Mirosinaz enzimi tiyoglukozidik bağın hidrolitik parçalanmasını katalize etmekte ve sonuçta D-glikoz ve aglikon yapı oluşmaktadır. Aglikon yapıdan enzimatik olmayan yollarla sülfatın ayrılması sonucu olası son ürünler oluşmaktadır. Aglikon yapıdan hangi bileşiklerin oluşacağı ortam pH'sı, depolama koşulları, sıcaklık ve nem gibi etmenler tarafından belirlenmektedir (17). Örneğin, nötral pH'da majör glukosinolat yıkım ürünleri izotiyosiyanatlardır. Stabil olmayan beta-hidroksi-izotiyosiyanatlar, okzadolidin-2-tion ve indol izotiyosiyanatları spontan olarak ilişkili oldukları alkollere (indol-3-karbinol gibi) dönüşürler. Bazı izotiyosiyanatların besinsel kaynakları ve glukosinolat öncülleri Tablo 3'de verilmiştir (10). Glukosinolatların aksine hidroliz ürünleri yağda

çözünen, uçucu, oldukça reaktif, keskin tat ve koya sahip bileşiklerdir (4).

Glukosinolatların hidroliz ürünleri, besinlerle alındığında ya da gastrointestinal sistemde mirosinaz aktivitesi sonucu glukosinolat öncüllerinden oluştuktan sonra gastrointestinal sistem epitelini pasif difüzyonla geçmektedir (15). İzotiyosiyanatlar baskın olarak merkaptürik asit yoluyla metabolize olmaktadır. Bu reaksiyonlarda izotiyosiyanatlardaki $-N=C=S$ grubunun merkezinde bulunan elektrofilik karbon glutatyonun (GSH) sülfidril grubu ile reaksiyona girerek GSH konjugatını oluşturur. GSH konjugasyonunu katalize eden enzimler GST enzim ailesine üyedir. Bu enzimlerdeki polimorfizmler izotiyosiyanat metabolizmasını önemli ölçüde etkileyebilmektedir (16). Oluşan GSH konjugatı gama-glutamil transpeptidaz, sisteinil glisinaz ve N-asetil transferaz enzimlerinin aktivitesi aracılığıyla metabolize edilmektedir. Glukosinolatların major idrar metabolitleri olan merkaptürik asit türevleri diyetle lahanagil sebze alımını önemli ölçüde yansıtmaktadır (10,15).

Tablo 3. Bazı izotiyosiyanatların besinsel kaynakları ve glukosinolat öncülleri (10)

Glukosinolat	İndol/ izotiyosiyanat	Besin kaynakları
Glukorafanin	Sülforafan	Brokoli filizleri, brokoli, Brüksel lahanası, lahana
Glukobrassisin	İndol-3-karbinol	Brokoli, Brüksel lahanası, lahana, karnabahar
Glukonasturtiin	Fenetil izotiyosiyanat	Su teresi
Sinigrin	Allil izotiyosiyanat	Lahana, hardal, yaban turpu

Biyolojik Aktiviteleri

Glukosinolatların enzimatik hidrolize uğramadan önemli bir biyolojik aktivite gösteremeyeceği düşünülmekte ve biyolojik aktivitelerinin çok büyük bir kısmı hidroliz ürünlerinin aktiviteleri ile ilişkilendirilmektedir (2,5). Glukosinolatların hidroliz ürünlerinin, özellikle izotiyosiyanatların, antimikrobiyal, antikarsinojenik, antioksidan, insektisidal ve nematosidal etkileri son yıllarda büyük ilgi çekmektedir (4).

Antimikrobiyal aktivite: İzotiyosiyanatların antimikrobiyal etkilerini proteinlerin $-SH$ grupları ile reaksiyona girerek gösterdiği düşünülmektedir (18). Lahanada doğal olarak bulunan alil-izotiyosiy-

siyanatın oldukça güçlü antimikrobiyal aktivitesi olduğu bildirilmektedir. Bu aktivitenin, pH 5-7 aralığında sodyum benzoatın 20-100 misli olduğu belirtilmektedir (19). Benzer şekilde, Uzakdoğu mutfağında sıklıkla kullanılan Japon turpu olarak da adlandırılan wasabi'nin antimikrobiyal özelliği, yüksek oranda içerdiği alil-izotiyosiyanat ile ilişkilendirilmiştir (20).

Antikanserojenik aktivite: Glukosinolat hidroliz ürünlerinin karsinojenleri metabolize eden enzimleri düzenleme, hücrel antioksidanları artırarak oksidatif stresi azaltma, kanserin başlangıç aşamasında neoplastik hücrelerin klonal çoğalmasını önleyerek hücre proliferasyonunu inhibe etme, bunların yanında anti-inflamasyon, anti-infeksiyon gibi diğer olası etkiler yoluyla kanseri önlemede etkili olabileceği bildirilmektedir (21).

Hücre bir karsinojene maruz kaldığında kanserin oluşup oluşmayacağı, büyük ölçüde karsinojenleri aktive eden faz-1 enzim aktivitesi ile reaktif karsinojenleri detoksifiye eden faz-2 enzimleri arasındaki dengeye bağlıdır (21). Crucifere ailesinde yer alan krusifer sebzelerin kimyasal koruyucu etkileri arasında en öne çıkanı, insan vücudunda faz-1 ve faz-2 enzim aktiviteleri üzerine olan etkileri olduğu bildirilmiştir. Diyetle alınan prokarsinojenler DNA hasarı ve kanseri başlatmak için metabolik aktivasyona gereksinim duyarlar. Bu aktivasyon faz-1 enzimleri (sitokrom P450) tarafından katalizlenir. Genellikle bu enzimler prokarsinojenleri DNA bazlarının duyarlı bölümlerinde hasar oluşturabilen yüksek reaktiviteye sahip elektrofilik karsinojenlere dönüştürürler ve karsinogenezisi başlatırlar. İzotiyosiyanatlar, faz-1 enzimleri olarak adlandırılan sitokrom P450 enzimlerini inhibe etme özelliğine sahiptir. Dolayısıyla, izotiyosiyanatların kanserogenezisin ilk basamağında önemli koruyucu fonksiyonlara sahip olduğu kabul edilmektedir (18,21-23).

DNA ve diğer makro moleküllerde elektrofillerin ve reaktif oksijen türlerinin neden olduğu hasara karşı temelde faz-2 enzimleri koruyucudur. Glutatyon, faz-2 enzimleri tarafından düzenlenir ve elektrofillerle reaktif oksijen yapılarına karşı korunmada önemli rol oynar (21). Faz-2 enzimlerinin indüksiyonu sonucunda hücrel antioksidan

aktivitenin arttığı bildirilmiştir (24). Birçok izotiyosiyanat, kinon redüktaz, glutatyon-S-transferaz, UDP-glukronozil transferaz, gama-glutamil sistemin transferaz, tioredoksin redüktaz ve aldoketore-düktaz gibi faz-2 enzimlerinin potansiyel uyarıcı-sıdır (21).

Antikanserojenik etki açısından, farklı hidroliz ürünlerinin aktiviteleri araştırılmaktadır. Örneğin, brokolideki temel glukosinolat olan glukorafanın mirosinaz enzimi ile hidrolizi sonucu oluşan sülforafan bunlardan biridir. Sülforafanın diğer izotiyosiyanatlara göre hücre içinde daha uzun süre tutulduğu ve daha hızlı biriktiği bildirilmektedir (25). Sülforafan, faz-2 enzimlerini indükleyerek sitokrom P450 enzim sistemini inhibe etmekte, dolaylı olarak antioksidan aktivite göstermekte ve hücre apoptosizini uyarmaktadır. Ayrıca, sülforafanın mide kanserlerine temel hazırlayan *Helicobacter pylori* tedavisinde de potansiyel olumlu etkilerinin olabileceği bildirilmiştir (26).

Glukobrassisinin hidroliz ürünü olan indol 3-karbinol ve glukonasturtiinin hidroliz ürünü olan fenetil izotiyosiyanatlar, kanser önleyici potansiyel özellikleri bakımından araştırılan diğer glukosinolat yıkım ürünleridir. İndol glukosinolatlardan oluşan izotiyosiyanatlar kararsızdır ve spontan olarak indol-3 karbinole ayrılırlar. Bu bileşiğin midenin asit ortamında kondanse olarak toksik bileşenler meydana getirebileceği bildirilmesine karşın, meme kanserine ve respiratuvar papilomaya karşı olumlu etkileri gösterilmiştir. İndol-3-karbinolün kinon redüktaz ve glutatyon transferaz (faz-2 enzimleri) düzeylerini yükselttiği bildirilmektedir. Fenetil izotiyosiyanatın, karsinogen aktivitesi ile ilişkili faz-1 enzimlerinin aktivitelerini inhibe ederek, akciğer ve özefagus kanserlerinin oluşumunu önlediği hayvan tümör modellerinde gösterilmiştir (27). Kuang ve Chen (28), yapmış oldukları çalışmalarında indol-3 karbinol, fenetil izotiyosiyanat ve benzil izotiyosiyanatın insan akciğeri kanser hücresinde apoptozisin indüklenmesinde etkili olduğunu göstermişlerdir. Kanser gelişme riskine karşı etkinlikte izotiyosiyanatların indol bileşiklerine göre daha etkili olduğunu bildirilmektedir (27).

Antioksidan aktivite: Glukosinolatların antioksidan özelliklerini belirlemeye yönelik yapılan bir araştırmada, Cruciferae familyasına ait krusifer sebzelerden izole edilmiş glukosinolatların antioksidan aktiviteleri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, toplam glukosinolat içeriği bu sebzelerin antioksidan aktiviteleri ile çok az ilişkili bulunmuş ve glukosinolatların direkt olarak antioksidan özelliğe sahip bileşikler olarak kabul edilemeyeceği bildirilmiştir (29). Diğer taraftan, yirmi sekiz farklı bitki türünün antioksidan aktivitelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, en yüksek antioksidan aktivite turp tohumunda saptanmış ve bu sonuç turp tohumu yağındaki çok yüksek oranda bulunan allil-izotiyosiyanat ile ilişkilendirilmiştir (30). Ayrıca, izotiyosiyanatların hayvan hücrelerinin antioksidan kapasitelerini yükseltme ve oksidatif stresi düşürmede dolaylı olarak etkili olabileceği gösterilmiştir (18). Glukosinolatların, diğer bazı fitokimyasallara kıyasla daha zayıf antioksidan aktive göstermelerine karşın, bazı türlerinin ve bunları bulduran kaynaklarının antioksidan aktiviteleri göz ardı edilmemelidir.

Guatrojenik etkileri: Cruciferae familyasına ait bitkilerde bulunan “tiyoglukositler” guatrojen maddelerin temel kaynağıdır. Tiyoglukositlerin parçalanma ürünü olan tiyosiyanat iyonunun tiroitteki iyot konsantrasyonunu düşürebildiği bildirilmiştir (4). Ayrıca, insanlarda iyot yetersizliği söz konusu olduğunda, tiyosiyanat iyonunun guatr ajanı olarak görev yapabileceği ileri sürülmüştür (31). Ancak, insanlarda glukosinolat hidroliz ürünlerinin guatrojenik etkilerine ilişkin epidemiyolojik kanıtların yeterli olmadığı belirtilmektedir (4). Glukosinolatların potansiyel guatrojenik etkilerine ilişkin daha fazla çalışma yapılması gerektiği vurgulanmaktadır (27).

Glukosinolatların Sağlık Üzerine Etkilerine İlişkin Bazı Epidemiyolojik Çalışmalar

Başta izotiyosiyanatlar olmak üzere glukosinolat hidroliz ürünleri, kanser oluşumunun önlenmesinde potansiyel rolü olan önemli biyoaktif bileşenlerdir. Yüksek brassika sebze tüketiminin en çok akciğer, mide ve kolon kanserlerini önlemede etkili olduğu gösterilmiş, bu sebze grubunun tüketimi ile prostat, endometrium ve over kanserleri

riskleri arasındaki ilişkinin ise daha zayıf olduğu bildirilmiştir (32).

Kanser türleri: Hollandalı 62.573 kadın ve 58.279 erkek ile yapılan bir kohort çalışmada, haftada 3 veya daha sık Brasika sebze tüketen bireylerde akciğer kanseri için rölatif risk 0.3 ve haftada 1 kezden daha nadir tüketenlerde 0.9 olarak bulunmuştur (33). Avrupa Kanser ve Beslenme Çalışması (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-EPIC) kapsamında, sebze-meyve tüketimi ile akciğer kanseri riskinin araştırıldığı bir çalışmada ise krusifer sebze tüketimi ile akciğer kanseri riski arasında önemli ilişki saptanmamıştır (34). Sebze-meyve tüketimi ile akciğer kanseri riski ilişkisini araştıran 77.283 kadın, 47.778 erkek bireyin katıldığı bir başka çalışmada kadınlarda krusifer sebze tüketimi ile akciğer kanseri riski negatif ilişkili bulunmuştur (35).

Gastrointestinal sistem (GİS) kanserleri ile krusifer sebze tüketimi ilişkisini saptamak üzere Japonya’da yapılan bir çalışmada, mide kanseri ile Çin lahanası ve brokoli tüketimi arasında zıt ilişki saptanmıştır (36). Hemşireler Çalışması (Nurse’s Study) ve Sağlık Profesyonelleri (Health Professionals) kohortlarından 47.325 erkek ve 88.764 kadın birey ile yapılan bir izlem çalışmasının sonucunda, haftalık krusifer sebze tüketimi arttıkça kolon kanseri gelişimi için rölatif riskin azaldığı gösterilmiştir (37). Kanser Önleme Çalışması-II kohortunda yapılan benzer bir araştırmanın sonucunda da besin tüketim sıklığı ile saptanan günlük krusifer sebze tüketimi ile kolon kanseri gelişme riski negatif ilişkili bulunmuştur (38).

Terry ve arkadaşlarının (39), yaşları 50 ile 74 arasında değişmekte olan, meme kanseri tanısı almış 2832 kadının diyetleri ile 2650 sağlıklı kadının diyetleri karşılaştırdıkları çalışmalarında, toplam sebze ve meyve tüketimi ile meme kanseri riski arasında ilişki bulunmazken, günde 1-2 porsiyon krusifer sebze tüketimi olan post-menapoz dönemdeki kadınlarda meme kanseri riskinin %20 ile %40 arasında daha düşük olduğu gösterilmiştir. Diğer taraftan, sebze-meyve tüketimi ile meme kanseri ilişkisini araştıran 7 geniş ölçekli prospektif kohort araştırmasının değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasının sonucunda, krusifer sebze

tüketimi ile meme kanseri arasında önemli ilişki olmadığı bildirilmiştir (40).

Prostat kanseri riski ile krusifer sebzeleri arasındaki ilişkiyi araştıran 6 çalışmanın değerlendirildiği bir derlemede, izotiyosiyanatlardan zengin sebze alımının prostat kanseri riskini azaltacağına yönelik kuvvet derecesi yüksek olmayan kanıtlar olduğu bildirilmiştir (41).

Sebze-meyve tüketimi ile pankreas kanseri riski ilişkisini saptamaya yönelik 81.922 katılımcı ile yapılan bir araştırmada, haftada bir porsiyondan daha az krusifer sebze tüketen bireylerle 3 porsiyon veya üzerinde tüketen bireyler karşılaştırılmış, pankreas kanseri riski ile bu sebzelerin tüketimi arasında önemli olmayan bir ilişki saptanmıştır (42).

Kardiyovasküler hastalıklar: Asya popülasyonunda krusifer sebze tüketimi ile kardiyovasküler hastalık (KVH) mortalitesi arasındaki ilişkiyi saptamaya yönelik 134.796 Çinli yetişkin bireyde yapılan bir izlem çalışmasında, sebze meyve tüketimi ile KVH mortalitesi arasında anlamlı ilişki gösterilmiş, doz-yanıt ilişkisinin özellikle krusifer sebzelerin tüketimi için belirgin olduğu bildirilmiştir (43).

Sebze-meyve tüketimi ile inme riski arasındaki ilişkiyi araştıran bir izlem çalışmasında, tüm bireylerde besin tüketim sıklığı ile saptanan krusifer sebze tüketimi ile inme riski arasında negatif ilişki saptanmıştır (44). Buna karşın, Danimarka Diyet Kanser ve Sağlık Araştırması (Danish Diet, Cancer and Health Study) kapsamında 54.506 yetişkin bireyin 3 yıl süresince izlendiği ve 266 inme vakası saptandığı bir başka çalışmada krusifer sebzelerin tüketimi ile inme riski arasında önemli ilişki bulunmamıştır (45).

Krusifer sebze tüketimi ile kanser ve KVH başta olmak üzere hastalık riskleri arasındaki ilişkiyi saptamaya yönelik yapılan çalışmalardan çelişkili sonuçlar elde edilmesinin nedenleri, seçilen araştırma yöntemlerindeki farklılıklar, farklı bölgelerde yetişen sebzelerin glukosinolat içeriklerinin hem tür hem de miktar olarak farklılık göstermesi, bu sebzelerin yetiştirilmesi, hazırlanması, pişirilmesinde kullanılan yöntemlerin farklılığı, hasta-

lığın oluşumunda etkili olabilecek diğer etmenlerin kontrol edilememesi ve en önemlisi de bireylerin genetik farklılıkları olarak sıralanabilir. Genetik farklılıkların, özellikle de bazı tek nükleotid polimorfizmlerinin, glukozinolat hidroliz ürünlerinin metabolizmasını etkilediği iyi bilinmektedir (10).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Kükürt ve azot içeren ikincil bitki metabolitleri olan glukosinolatlar özellikle lahanagiller olarak da adlandırılan krusifer sebzelerde yüksek oranda bulunmaktadır. Glukosinolatların biyolojik aktivitelerinin çok büyük bir kısmı kesme, doğrama, çiğneme gibi etkileşimler sonucu aktif hale geçen mirosinaz enzimine bağlı hidroliz sonucu açığa çıkan son ürünlerin aktivitelerinden kaynaklanmaktadır. Glukosinolatların biyoyararlılığını arttırabilmek için çiğ tüketilen sebzeler iyi çiğnenmeli ve bu sebzelerin uzun süre depolanmasından, uzun süre, yüksek sıcaklıkta ve bol suda pişirme yöntemlerinden kaçınılmalıdır.

Başta sülforafan olmak üzere izotiyosiyanatların birçok mekanizma aracılığı ile antikanserojenik etki gösterdiği bildirilmektedir. İzotiyosiyanatların faz-1 enzimlerini inhibe, faz-2 enzimleri indüklemeleri en önemli antikanserojen mekanizmalarından birisidir. Epidemiyolojik çalışmalar diyetle yüksek krusifer sebze tüketilmesinin düşük akciğer ve kolorektal kanseri riskiyle ilişkili olduğunu göstermekte, ancak mide, prostat, meme, pankreas kanserleri ile kardiyovasküler hastalık riskleri üzerine etkilerinin açıklanabilmesi için daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

Bazı prospektif çalışmalardan elde edilen veriler yetişkinlerde haftada en az 5 porsiyon krusifer sebze tüketimini önermektedir. Ancak tüm uluslararası sağlık kuruluşlarınca kabul edilen günde 5-9 porsiyon sebze-meyve tüketimi içinde krusifer sebzelerin ne kadar tüketilmesi gerektiğine yönelik, uluslararası kabul görmüş bir tüketim önerisi henüz bulunmamaktadır.

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

KAYNAKLAR

1. Polat U. The effects on metabolism of glucosinolates and their hydrolysis products. *J Biol Environ Sci* 2010;4(10):39-42.
2. Halkier BA, Gershenzon J. Biology and biochemistry of glucosinolates. *Ann Rev Plant Biol* 2006;57:303-333.
3. Herr I, Büchler M. Dietary constituents of broccoli and other cruciferous vegetables: Implications for prevention and therapy of cancer. *Cancer Treat Rev* 2010;36(5):377-383.
4. Yemiş O, Artık N. Glukosinolatlar ve insan sağlığı. *Gıda* 2007;32(6):293-303.
5. Fahey JW, Zalcmann AT, Talalay P. The chemical diversity and distribution of glucosinolates and isothiocyanates among plants. *Phytochemistry* 2001;56:5-51.
6. Fenwick GR, Haney RK, Mullin WJ. Glucosinolates and their breakdown products in food and food plants. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1983;18:123-201.
7. Kore AM, Spencer F, Walling MA. Purification of the w-(Methylsulfinyl)alkyl glucosinolate hydrolysis products: 1-Isothiocyanato-3-(methylsulfinyl) propane, 1-Isothiocyanato-4 (methylsulfinyl) butane, 4-(methylsulfinyl) butanenitrile, and 5-(methylsulfinyl) pentanenitrile from broccoli and lesqurella fendleri. *J Agric and Food Chem* 1993;41:89-95.
8. Song L, Thornalley PJ. Effect of storage, processing and cooking on glucosinolate content of Brassica vegetables. *Food Chem Toxicol* 2007;45:216-224.
9. Zhang Y, Fahey JW, Talalay P. Broccoli sprouts: An exceptionally rich source of inducers of enzymes that protect against chemical carcinogens. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:10367-10372.
10. Higdon JV, Delade B, Williams DE, Dashwood RH. Cruciferous vegetables and human cancer risk: epidemiologic evidence and mechanistic basis. *Pharmacol Res* 2007;55:224-236.
11. Mithen RF, Dekker M, Verkerk R, Rabot S, Johnson IT. The nutritional significance, biosynthesis and bioavailability of glucosinolates in human foods. *J Sci Food and Agric* 2000;80:967-984.
12. McNaughton SA, Marks GC. Development of a food composition database for the estimation of dietary intakes of glucosinolates, the biologically active constituents of cruciferous vegetables. *Br J Nutr* 2003;90:687-697.
13. Goodrich RM, Anderson JL, Stoewsand GS. Glucosinolate changes in blanched broccoli and Brussels sprouts. *J Food Proc Preserv* 1989;13:275-280.
14. Kassie F, Knasmüller S. Genotoxic effect of allyl isothiocyanate and phenil isothiocyanate. *Chem Biol Interact* 2000;127:163-180.
15. Wu X, Zhou QH, Xu K. Are isothiocyanates potential anti-cancer drugs? *Acta Pharmacol Sin* 2009;30:501-512.
16. Clarke JD, Dashwood RH, Ho E. Multi-targeted prevention of cancer by sulforafane. *Cancer Lett* 2008;269(2):291-304.
17. Cole R. Isothiocyanates, nitriles and thiocyanates as products of autolysis of glucosinolates in cruciferae. *Phytochemistry* 1976;15:759-762.
18. Onsekizoğlu P, Acar J. İzotiyosiyanatlar ve insan beslenmesindeki önemi. *Gıda Mühendisliği Dergisi* 2003;15:37-42.
19. Kyung KH, Fleming HP. Antimicrobial activity of sulfur compounds derived from cabbage. *J Food Protect* 1997;60:67-71.
20. Li L, Lee W, Lee WJ, Auh JH, Kim SS, Yoon J. Extraction of allyl isothiocyanate from Wasabi (*Wasabia Japonica*

- Matsum) using supercritical carbon dioxide. *Food Sci Biotechnol* 2010;19(2):405-410.
21. Zhang Y. Cancer-preventive isothiocyanates: measurement of human exposure and mechanism of action. *Mut Res* 2004;555:173-190.
 22. Brown KK, Hampton MB. Biological targets of isothiocyanates. *Biochimica et Biophysica Acta* 2011;1810:888-894.
 23. Talalay P, Wahey WJ. Phytochemicals from Cruciferous plants protect against cancer by modulating carcinogen metabolism. *J Nutr* 2001;131(suppl):3027S-3033S.
 24. Fahey JW, Talalay P. Antioxidant functions of sulphoraphane: a potent inducer of phase II detoxification enzymes. *Food Chem Toxicol* 1999;37:973-979.
 25. Navarro SL, Li F, Lampe JW. Mechanisms of action of isothiocyanates in cancer chemoprevention: an update. *Food Funct* 2011;2:579-587.
 26. Fahey JW, Haristoy X, Dolan PM, Kensler TW, Scholtus I, Stephenson KK, et al. Sulforaphan inhibits extracellular, intracellular, and antibiotic-resistant strains of *Helicobacter pylori* and prevents benzo[a]pyrene-induced stomach tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:7610-7615.
 27. Cartea ME, Velasco P. Glucosinolates in brassica foods: bioavailability in food and significance for human health. *Phytochem Rev* 2008;7:213-229.
 28. Kuang YF, Chen YH. Induction of apoptosis in a non-small cell human lung cancer cell line by isothiocyanates is associated with P53 and P21. *Food Chem Toxicol* 2004;42:1711-1718.
 29. Plumb GW, Lambert N, Chambers SJ, Wanigatunga S, Heaney RK, Plumb JA, et al. Are whole extracts and purified glucosinolates from cruciferous vegetables antioxidants? *Free Radic Res* 1996;25(1):75-86.
 30. Velioglu YS, Mazza G, Gao L, Oomah BD. Antioxidant activity and total phenolics in selected fruits, vegetables and grain products. *J Agric and Food Chem* 1998;46:4113-4117.
 31. Stoewsand GS. Bioactive organosulphur phytochemicals in Brassica oleracea vegetables- A review. *Food Chem Toxic* 1995;33:537-543.
 32. Van Poppel G, Verhoeven DTH, Verhagen H, Goldbohm R. Brassica vegetables and cancer prevention. *Epidemiology and Mechanisms. Adv Exp Med Biol* 1999;472:159.
 33. Voorrips LE, Goldbohm RA, Verhoeven DT, van Poppel G, Sturmans F, Hermus RJ, et al. Vegetable and fruit consumption and lung cancer risk in the Netherlands Cohort Study on Diet Cancer. *Cancer Causes Control* 2000;11:101-115.
 34. Miller AB, Altenburg HP, Mesquita BB, Boshuizen HC, ADudo A, Berrino F, et al. Fruits and vegetables and lung cancer. Findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2004;108:269-276.
 35. Feskanich D, Ziegler RG, Michaud DS, Giovannuci EL, Spezier FE, Willett WC, et al. prospective study of fruit and vegetable consumption and risk of lung cancer among men and women. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1812-1823.
 36. Hara M, Hanaoka T, Kobayashi M, Otani T, Yukari H, Montani A, et al. Cruciferous vegetables, mushrooms, and gastrointestinal cancer risk in a Multicenter, Hospital-Based Case-Control Study in Japan. *Nutr Cancer* 2003;46:138-147.
 37. Michels KB, Giovannucci E, Jooshipirua K, Rosner BA, Stamfer MJ, Charles SF, et al. Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancer. *J Natr Cancer Inst* 2000;92:1740-1752.
 38. McCullough ML, Robertson AS, Chao A, Jacobs EJ, Stampfer MJ, Jacobs DR, et al. A prospective study of whole grains, fruits, vegetables and colon cancer risk. *Cancer Causes Control* 2003;14:959-970.
 39. Terry P, Wolk A, Persson I, Magnusson C. Brassica vegetables and breast cancer risk. *JAMA* 2001;285:2975.
 40. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami, HO, Beerson WL, van der Brandt P. ve ark. Intake of fruits and vegetables and risk of breast cancer. *JAMA* 2001;285:769-776.
 41. Kristal AR, Lampe JW. Brassica vegetables and prostate cancer risk: a review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 2002;42:1-9.
 42. Larsson SC, Hakansson N, Naslund I, Bergvist L, Wolk A. Fruit and vegetable consumption in relation to pancreatic cancer: a prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:301-305.
 43. Zhang X, Shu XO, Xiang YB, Yang G, Li H, Gao J, et al. Cruciferous vegetable consumption is associated with a reduced risk of total and cardiovascular disease mortality. *Am J Clin Nutr* 2011;94:240-246.
 44. Joshipura KJ, Ascherio A, Manson JE, Stamfer MJ, Rimm EB, Speizer FE, et al. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* 1999;282:1233-1239.
 45. Johnsen SP, Overvad K, Stripp C, Tjonneland A, Husted SE, Sorensen H. Intake of fruits and vegetables and the risk of ischemic stroke in a cohort of Danish men and women. *Am J Clin Nutr* 2003;78:57-64.