

GLUKOSİNOLATLAR VE İNSAN SAĞLIĞI

GLUCOSINOLATES AND HUMAN HEALTH

Oktay YEMİŞ*, Nevzat ARTIK

Ankara Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Ankara

Geliş Tarihi: 30.03.2007

ÖZET: Bu derlemede, glukosinolatların genel kimyasal yapılarına, adlandırılmalarına, bitkilerdeki dağılımına, parçalanma ürünlerine, içerik üzerine etki eden faktörlere, işleme ve depolama sırasında meydana gelen değişimlere, analiz yöntemlerine, sağlık açısından özellikle guatrojenik ve antikarsinojenik etkilerine değinilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Glukosinolat, hidroliz, guatrojenik, antikanserojenik

ABSTRACT: In this review, general chemical structure, nomenclature, content and distribution among plants, degradation products, factors affecting glucosinolate composition, changes during processing and storage, analytical methods, health effects especially for goitrogenic and anticarcinogenic of glucosinolates have been discussed.

Key Words: Glucosinolate, hydrolysis, goitrogenic, anticarcinogenic

GİRİŞ

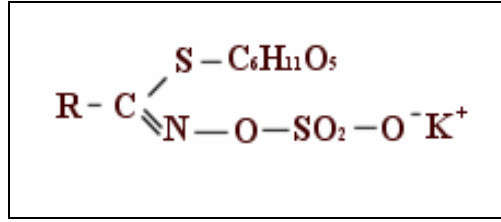
Glukosinolatlar genellikle *Brassica (Cruciferae)* familyasındaki bitkilerde yer alan, S ve N içeren ikincil bitki metabolitleridir. Bu bileşen grubunun yapısında β -D-tiyoglukoz grubu, sülfonlanmış oksim grubu ve metionin, triptofan veya fenilalanin'den türemiş bir yan zincir söz konusudur. Glukosinolatlar suda çözünebilir, anyonik, uçucu olmayan ve ısıya karşı stabil bileşiklerdir. Enzimatik parçalanmaya uğramamış bu başlangıç bileşenlerinin direkt olarak önemli bir biyolojik aktiviteye sahip olduğuna inanılmamaktadır (1, 2).

Bitki dokusu kesme, doğrama, çiğneme gibi çeşitli işlemlerle parçalandığında veya zedelendiğinde glukosinolatlar, dokuda doğal olarak bulunan endojen mirosinaz (tiyoglukozit glukohidrolaz, E.C. 3:2:3:1) tarafından hidrolize edilmekte ve bu parçalanma sonucunda; pH, depolama koşulları, sıcaklık ve neme bağlı olarak izotiyosiyanatlar, tiyosiyanatlar, nitriller, oksazolidin-2-tiyonlar, hidroksinitriller, epitiyonitriller gibi aroma bileşenleri oluşmaktadır. Enzimatik yolla meydana gelen bu aroma oluşumu, bu grup sebzelerin karakteristik özelliğidir. Sülfür içeren bileşenlerin lezzet üzerine en önemli etkisi güçlü ve karakteristik bir aromaya sahip olmalarından kaynaklanmaktadır. Öyle ki bu bileşenler ppb gibi çok düşük eşik değerlerinde bile algılanabilmektedir. Glukosinolatların aksine parçalanma ürünleri, yağda çözünen nitelikte, uçucu, oldukça reaktif, keskin bir tat ve kokuya sahip olup bazılarının antibakteriyel, antifungal, antiprotozal, nematosidal ve alleopatik etkileri vardır. Bugüne kadar 16 familyadan yaklaşık 450 türde 120 farklı glukosinolat saptanmıştır (1, 2, 3, 4, 5). Özellikle *Cruciferae* familyasında yer alan brokoli, brüksel lahanası, beyaz lahana, mor lahana, karnabahar gibi *Brassica* sebzeleri günlük hayatımızda çok sık tükettiğimiz glukosinolat kaynaklarıdır.

Glukosinolatların genel yapıları ve adlandırılmaları

Ekonomik öneme sahip *Brassica* sebzelerinin hemen hemen hepsinde bulunan glukosinolatların temel yapısında, β -D-tiyoglukoz grubu, sülfonlanmış oksim ($-C=NOH$) grubu ve metionin, triptofan, fenilalanin veya dallanmış zincirli amino asitlerden türemiş değişken bir yan zincir bulunmaktadır (Şekil 1).

*E-posta: yemis@eng.ankara.edu.tr



Şekil 1. Glukosinolatların genel yapısı

Buradaki R yan zinciri, oldukça değişken yapıdaki alifatik, aromatik veya heterosiklik yapıdaki amino asitten türemiştir. Yan zincirdeki küçük bir değişiklik, farklı glukosinolatların oluşumuna neden olmaktadır. Bu değişiklik sonucu bugün 100'den fazla üyesi olan büyük bir bileşik grubu oluşmuştur. Glukosinolatların yapısında bulunan sülfat grubu ise, bu bileşene güçlü asidik özellik kazandırmakta ve bitki dokularında bulunan K^+ katyonu tarafından dengelenmiş halde bulunmaktadır (2, 3, 4).

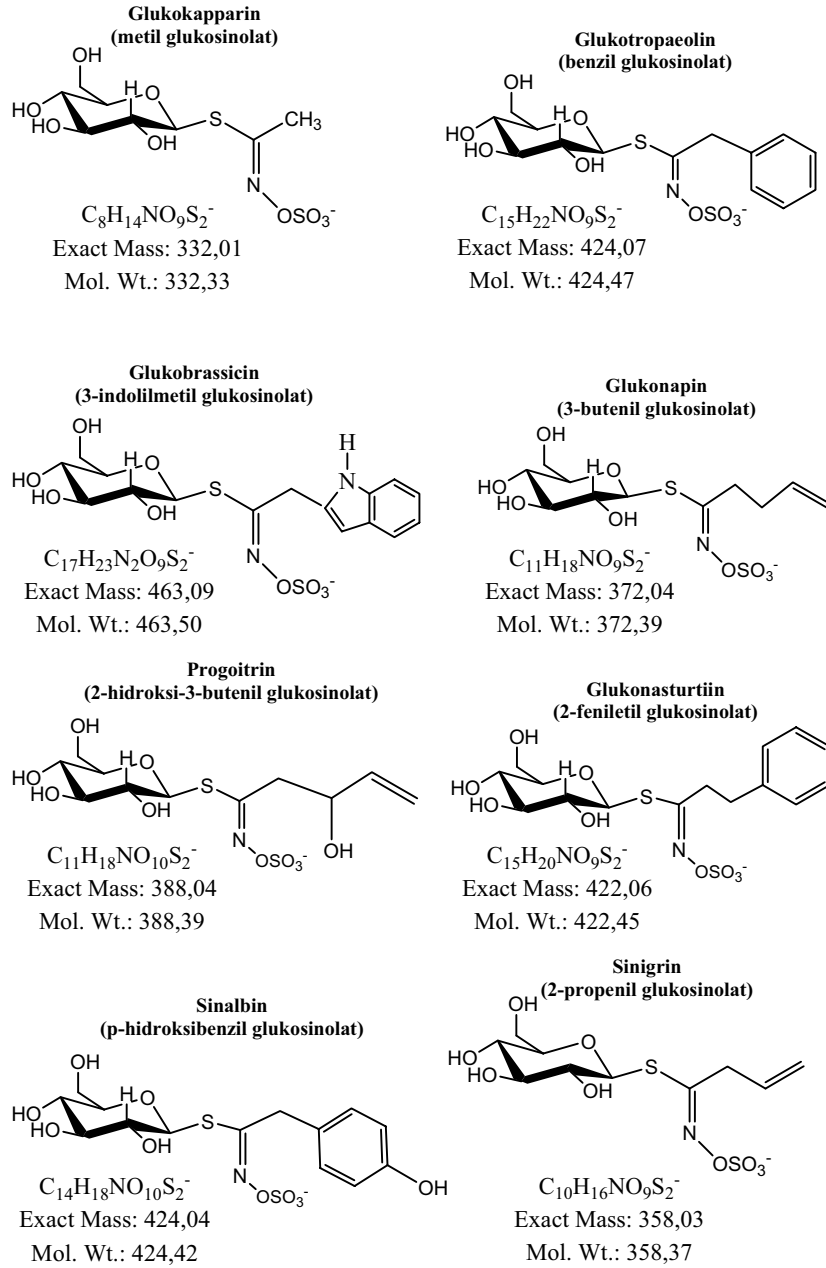
Glukosinolatlar önceleri klasik yaygın isimleri ile adlandırılmalarına karşın daha sonraları, sayının artması ile bu terminolojiden vazgeçilmiştir. Yaygın isimlendirmede 'gluko' ön ekine izole edilen bitkinin botanik tür isimleri eklenerek isimlendirme benimsenmektedir (glukoiberin *İberis amara*, glukoerusin *Eruca sativa* gibi). Fakat her geçen gün glukosinolatların sayısının artması ile bu terminolojinin kullanılması pek mümkün olmamıştır. Daha sonraları terk edilen bu terminoloji yerine, glukosinolat kelimesine aglikon yapının kimyasal adı ön ek olarak kullanılması önerilmiştir. Bugün konu ile ilgili birçok araştırmada glukosinolatlar, hem yaygın hem de sistematik isimleri ile birlikte kullanıldığı görülmektedir (1). Gıdalarda bulunan glukosinolatların yaygın ve yan zincirlere göre sistematik isimleri Çizelge 1'de, kimyasal şekilleri ve formülleri Şekil 2'de toplu halde verilmiştir.

Glukosinolat içeren başlıca bitkiler

Glukosinolatların bitkilerdeki varlığı dikotiledon (çift çenekli) angiospermelerin belirli familyaları ile sınırlıdır. Bu bileşenler 15 farklı familyada saptanmasına karşın *Capparaceae*, *Cruciferae*, *Moringaceae*, *Resedaceae* ve *Tovariaceae* familyalarında baskındır. Bu familyalar içerisinde de *Cruciferae* (haçlı çiçekliler) familyasında yer alan lahana, brüksel lahanası, brokoli, tere, turp, karnabahar, kolza, hardal ve şalgam ekonomik öneme sahip bitkilerdir. *Cruciferae* familyasının tüm üyelerinde glukosinolat varlığı, bu familyanın sınıflandırılmasında önemli

Çizelge1. Gıdalarda bulunan başlıca glukosinolatların sistematik ve yaygın isimleri (1, 2).

Sistematik isim/yan zincir	Yaygın isim
Metil glukosinolat (CH_3-)	Glukokapparin
2-propenil glukosinolat ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$)	Sinigrin
3-butenil glukosinolat ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)	Glukonapin
4-pentenil glukosinolat ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)	Glukobrassikanapin
3-metiltiyopropil glukosinolat	Glukoiberin
4-metiltiyobütül glukosinolat ($\text{CH}_3-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)	Glukoerusin
3-metilsülfenilpropil glukosinolat ($\text{CH}_3-\text{SO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)	Glukoiberin
4-metilsülfenilbütül glukosinolat	Glukorafanin
Benzil glukosinolat	Glukotropaeolin
p-hidroksibenzil glukosinolat	Sinalbin
3-indolmetil glukosinolat	Glukobrassicin
2-hidroksi-3-butenil glukosinolat ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$)	Progoitrin



Şekil 2. Gıdalarda bulunan bazı glukosinolatların kimyasal şekilleri ve formülleri

bir kemotaksonomik kriter olarak kullanılmasına neden olmuştur. Ayrıca bu familya dışında papaya (*Carica papaya* L.) gibi glukosinolatların ara sıra görüldüğü familyalar da söz konusu olmaktadır. Çizelge 2'de başlıca *Brassica* sebzelerinin glukosinolat kompozisyonu ve toplam miktarları verilmiştir (4).

Glukosinolatların bitkilerin değişik kısımlarındaki dağılımı belirgin bir şekilde farklı olup, en çok tohumda daha sonra kök, yaprak ve saplarda saptanmıştır. Toplam glukosinolat içeriği ve kompozisyonu, bitkinin incelenen kısmına göre değişmektedir. *Brassica* sebzelerinin toplam glukosinolat içeriği 500-2000 µg/g aralığında değiştiği ve bu değerlerin çeşit, yetiştirme koşulları, iklim ve tarımsal uygulamalara göre değişebilmektedir (1). Kolza tohumu, %40 gibi yüksek yağ içeriği ile dünyada en önemli yağlı tohumlardan birisi olmasının yanında protein ve amino asit kompozisyonu ile de çok önemli bir yağ ve yem kaynağıdır. Ancak yapısında bulunan

Çizelge 2. Brassica sebzelerinin glukosinolat içerikleri (mmol⁻¹ kuru ağırlık) (4)

Sebze	Alifatik/aromatik glukosinolatlar										İndolil glukosinolatlar					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Toplam 1-9	10	11	12	13	Toplam 10-13	Toplam 1-13
Karnabahar	0.2	-	0.2	-	0.3	-	-	-	-	0.7	0.1	0.7	0.2	0.1	1.1	1.8
Brüksel lahanası	3.1	7.6	8.2	2.1	0.3	7.0	0.3	-	-	28.3	1.2	4.5	0.9	-	6.6	34.9
Savoy lahanası	4.3	0.3	4.3	0.4	0.3	0.4	-	-	-	10.0	0.4	2.4	1.8	0.1	4.7	14.7
Brokkoli	0.5	6.2	-	5.9	0.3	0.6	-	-	-	13.5	-	2.1	0.2	0.9	3.2	16.7
Mor lahana	1.6	1.2	2.7	0.3	0.1	0.4	-	-	-	6.2	0.1	3.8	0.3	-	4.2	10.4
Beyaz lahana	6.8	0.2	4.2	0.1	0.2	-	-	-	-	11.5	-	3.4	0.4	0.1	3.9	15.4
Çin lahanası	-	-	-	-	-	-	0.5	-	-	0.5	-	1.3	1.5	0.1	2.9	3.4
Turp	-	0.2	-	-	0.2	-	-	4.9	0.7	6.0	0.2	0.3	0.5	-	1.0	7.0
Sarı şalgam	-	2.3	-	-	0.7	-	2.9	-	0.5	6.4	0.2	0.9	0.3	0.9	2.3	8.7

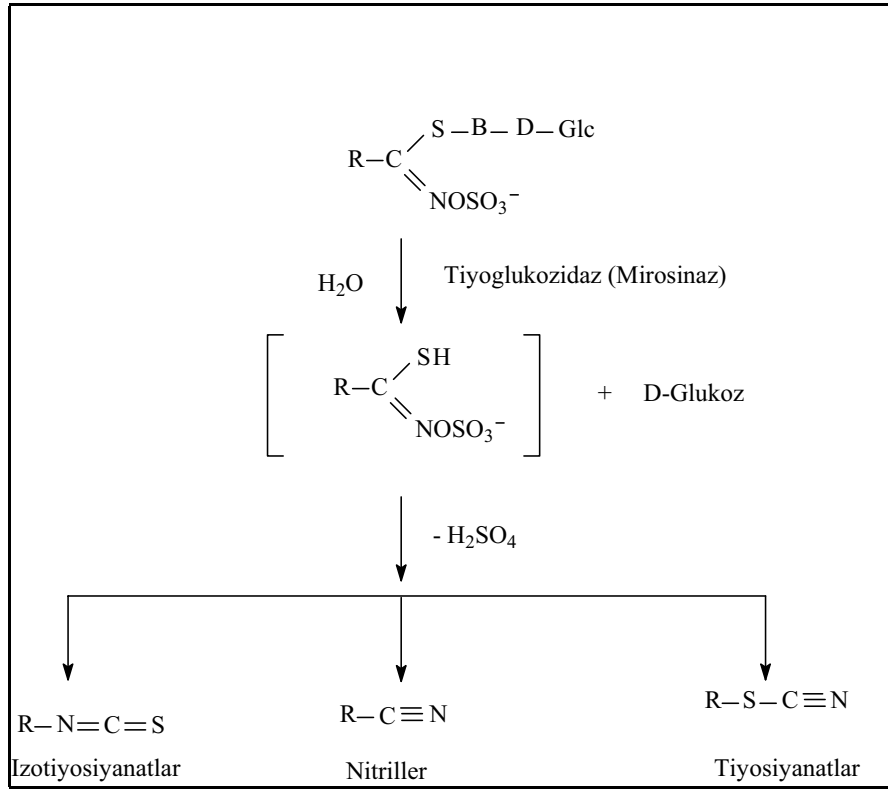
1: gluukoiberin 2: progointrin 3: sinigrin 4: gluukoalisin 5: glukorafanin 6: glukonapin 7: glukosturtiin 8: 4-metiltiyobutenil glukosinolat 0:tanmlanamayan 10: 4-hidroksiglukobrassicin 11: glukobrassicin 12: 4-metoksiglukobrassicin 13: neoglukobrassicin

glukosinolatlar yem bitkisi olarak kullanımını sınırlamaktadır. 1970'li yıllarda düşük erusik asit ve glukosinolat içeriğine sahip yeni kültürlerin geliştirilmesi ile bugün Kanola (Canola-Canadian oil) ismi ile yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Glukosinolatlar toksik bileşikler olmamasına karşın, hidroliz sonucu oluşan ürünler, hayvanların gelişimi, üremesi, iç organları üzerinde anormalitelere neden olmaktadır (1, 2, 6, 7). Bu nedenle 18 µmol/g'den düşük glukosinolat içeriğine sahip yeni çeşitler geliştirilmiştir (6, 7).

Cruciferous sebzeleri, aromatik ve alifatik izotiyosiyanatları oldukça yüksek miktarda içerdiklerinden son zamanlarda popüler hale gelmiştir. Bunlardan brokolide bulunan sulforafan [1-izotiyosiyano-4-(metilsülfünil)-butan], metilsülfünil alkil glukosinolatın (glukorafaninin) enzim veya asit hidrolizi ile oluşmaktadır (8). Sulforafanın kimyasal koruyucu etkisinin faz II enzimlerini indüklemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu enzimlerin insan organizmasında detoksifikasyon işleminden sorumlu en önemli enzim grubu olduğu bilinmektedir. Sulforafanın hem hayvanlarda *in vivo*, hem de kültür hücrelerinde *in vitro* olarak çeşitli deneysel modellerde çok sayıda tümör oluşumunu inhibe ettiği görülmüştür. Berteli et al. (9) brokoli ile yaptıkları çalışmada, filiz, yaprak ve saplarda sulforafan miktarlarını tespit etmişlerdir. Solvent ekstraksiyonu ile elde ettikleri ekstraktları katı faz ekstraksiyonuna (SPE) tabi tutarak saflaştırmışlar ve daha sonra RP-HPLC analiz etmişlerdir. En yüksek sulforafan miktarının yaklaşık 110 µg g⁻¹ düzeyi ile yapraklarda olduğunu saptamışlardır. Glukosinolatların kişi başına ortalama tüketim miktarı Kanada'da 16 mg/gün, İngiltere'de 30 mg/gün ve Japonya'da 112 mg/gün olduğu bildirilmiştir (10).

Glukosinolatların hidrolizi

Mirosinaz (tiyoglukohidrolazlar, EC3:2:3:1), glukosinolatların hidrolitik parçalanmasından sorumlu enzimdir ve mirosin olarak adlandırılan özelleşmiş bitki hücrelerinin vakuollerinde lokalize olmuştur. Bu enzimin mirosin hücreleri tarafından salgılanabileceği gibi, enterik bakteriler veya funguslar tarafından da üretilebileceği saptanmıştır. Glukosinolatlar, doku parçalandığı zaman bitkinin bünyesinde doğal olarak bulunan mirosinaz enziminin etkisiyle özgün aroma ve lezzetten sorumlu bileşiklere dönüşmektedir. Bu bileşiklerin tipik hardal yağı diye nitelendirilen izotiyosiyanatlar, tiyosiyanatlar, nitriller ile oksazolidin-2-tiyonlar, hidroksinitriller, epitiyonitriller olduğu belirlenmiştir. Bitki dokusu zedelendiğinde veya glukosinolat içeren tohuma su eklendiğinde mirosinazlar tiyoglukozidik bağın hidrolitik parçalanmasını katalize etmekte ve sonuçta D-glukoz ve aglikon yapı oluşmaktadır. Aglikon kısım enzimatik olmayan yolla yeniden düzenlenerek sülfatın ayrılması sonucu olası birkaç üründen birine dönüşmektedir (Şekil 3). İzotiyosiyanatlar, tiyosiyanatlar, nitriller ve oksazolidintiyonlar ortam pH'sına, depolama koşullarına, sıcaklık ve neme bağlı olarak oluşmaktadır (5, 6). *Brassica* sebzelerindeki izotiyosiyanatların, insektisidal, bakterisidal, nematosidal, fungisidal antikarsinojenik etkileri üzerine bir çok araştırma gerçekleştirilmiştir. Allil izotiyosiyanat gibi parçalanma ürünlerinin antimikrobiyel özelliklerinden dolayı, gıdaların muhafazasında kullanılmaktadır (11). Glukosinolat parçalanma



Şekil 3. Glukosinolatların hidroliz ürünleri

ürünlerinin pestisidal (12), fungisidal (13), bakterisidal (14) ve nematosidal (15, 16) etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Glukoiberin, glukotropaeolin ve glukoerusin parçalanma ürünlerinin 0.1 mg/mL konsantrasyonlarda fungal gelişmeyi %50 oranında inhibe ettiği saptanmıştır (17).

Glukosinolat içeriğine etki eden faktörler

Bitki yetiştiricileri, *Cruciferous* tohumlarındaki glukosinolatları genetik kontrol yolu ile kolza gibi bazı bitkilerde azaltarak, bazılarında (hardal) ise zenginleştirerek yeni kültürler geliştirmişlerdir. Böylece daha az glutrojenik nitelikte yem bitkisi elde edilmesi amaçlanmıştır. Günümüzde özellikle Polonya'da düşük hatta sıfır diye nitelendirilebileceğimiz glukosinolat içeriğine sahip kolza yetiştiriciliği gerçekleştirilmiş bulunmaktadır. Başarılı bir genetik manipülasyondaki amaç, istenmeyen aglikonların azaltarak veya flavor için gerekli olan glukosinolatların zenginleştirerek glukosinolatların bağıl oranını değiştirmektir (1).

Glukosinolat içeriği, yalnızca türler değil çeşitler arasında da büyük farklılıklar olduğu saptanmıştır. Bu durum, brüksel lahanası, lahana, çin lahanası, sarı şalgam ve şalgam üzerinde yapılan detaylı çalışmalarda görülmüştür. Glukosinolat içeriği ve glukosinolat kaynaklı uçucu bileşenler *Brassica* familyasının bazı kültürlerinin tanımlanmasında kullanılabilir bir veri niteliğindedir. Bir bitkinin glukosinolat içeriği, bitkinin incelenen kısmına bağlı olduğu için glukosinolat ile ilgili bir araştırmada analiz edilen materyalin botaniksel yapısı mutlaka belirtilmelidir (1). Glukosinolat içeriğinin belirlenmesinde önemli faktörlerden birisi de çevresel faktörlerdir. Siyah hardal ve kolzada glukosinolat içeriğinin artan nitrat uygulaması ile azaldığı saptanmıştır (1). Sulama rejimi de glukosinolat içeriğine etki eden faktörlerden birisidir. Freeman ve Mossadeghi (18), su teresi üzerine yaptıkları çalışmada su stresinin artması ile glukosinolat içeriğinin arttığını saptamışlardır.

İşleme ve depolamanın glukosinolatlar üzerine etkisi

Cruciferous sebzeleri ham halde, pişmiş, kurutulmuş veya diğer işlenmiş şekillerde tüketilebilir. Günlük hayatta *Brassica* sebzeleri tüketilmeden önce genellikle doğranırlar. Kesme veya dilimleme işlemi ile, sebze dokusunda kompleks reaksiyonlar sonucu glukosinolat miktarı ve bunu takiben parçalanma ürünlerinin miktarı da değişecektir. Ancak, doğrama ile glukosinolat içeriğinin azalmadığı hatta arttığını gösteren çalışmalar da yapılmıştır. Taze dokunun kesilmesi ile mirosinaz enzimi için optimal koşullar oluşmakta ve dolayısıyla yüksek oranda glukosinolat hidrolizi meydana gelmekte bu da degradasyon ürünleri oluşumu ile sonuçlanmaktadır. MacLeod and MacLeod (19), pişirmenin glukosinolatlar üzerine etkisini incelemiş, pişirme işleminin, uygulanan yöntem (klasik, mikrodalga, yüksek basınç) ve pişirme yoğunluğuna (sıcaklık, zaman) bağlı olarak, glukosinolat bileşen tipinin değiştiği bununla beraber içeriğinin de % 30-60 oranında azalttığını saptamıştır (4). İşleme; haşlama, dondurma veya fermentasyon basamaklarını içerebilir. Tüm bu uygulamalardaki kabuk soyma ve doğrama işlemleri, son ürünün glukosinolat içeriğine etki etmektedir. *Brassica* sebzelerinden ticari olarak üretilmiş temel gıda maddelerinden lahanada; yıkama, kesme ve paketleme, fermente lahanada; yıkama, kesme, fermentasyon, paketleme dondurulmuş lahanada ise; yıkama, kesme, haşlama/pişirme, dondurma, paketleme gibi işlem basamakları söz konusudur (20).

Daxenbichler et al. (21) beyaz lahanadan sauerkraut (lahana turşusu) üretiminde, tüm glukosinolatların 2 haftalık fermentasyon basamağı sırasında tamamen hidrolize olduğunu saptamışlardır. Özellikle dondurma ve kurutma işlemlerinden önce, off-flavor gelişiminin önlenildiği haşlama işlemi sırasında, istenmeyen katalaz ve peroksidaz enzimleri inaktive olurken lezzet oluşumundan sorumlu mirosinaz enzimi de inaktive olmaktadır. Brüksel lahanası ve brokoli ile yapılan bir çalışmada, farklı haşlama koşullarında, brokolide büyük glukosinolat kayıpları görülürken brüksel lahanasında çok az kayıplar saptanmıştır (22).

Glukosinolatların analizi

Glukosinolatların analizinde spektroskopik (23), enzim immobilizasyon (24), gravimetrik (25), X-ray floresans (26), gaz-sıvı kromatografi (GLC) (27, 28) ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) (29, 30, 31, 32) tekniklerinden yararlanılmaktadır. Bu teknikler içinde HPLC tekniği glukosinolatların saptanmasında en yaygın kullanılan ve en güvenilir metottur. Glukosinolatların HPLC ile analizinde 3 temel yöntem bulunmaktadır. Bunlar;

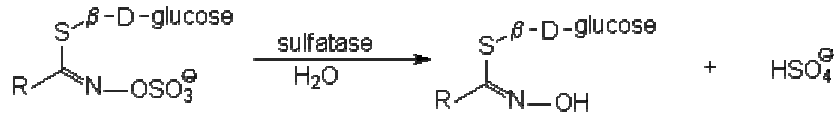
- Anyonik formdaki glukosinolatlar enzimatik olarak desülfo formuna sokularak (Şekil 4) (30),
- İyonik halde ortama iyon-çiftleme ajanları katılarak, (Ion-Paired Chromatography) (29),
- Mobil faza spesifik tuzlar katılarak iyon baskılama tekniği (Ion Suppression Chromatography) (31).

Bu üç yöntemden enzimatik yöntem, oldukça spesifik, çok fazla uygulanan ve tavsiye edilen bir yöntem olmasına karşın bazı glukosinolatların belirlenememesi ve zaman alıcı olması (12 saat) yöntemin en büyük olumsuzlukları olarak görülmektedir. Bu enzimatik basamağın çok büyük dikkat gerektirdiği ve özellikle sıcaklık, pH, kullanılan suyun miktarı ve sülfataz enziminin aktivitesi gibi noktaların çok önemli olduğu bilinmektedir.

İyon çiftleme kromatografisinde ise kullanılan iyon çiftleme ajanlarının pahalı olması en büyük dezavantajdır. Bu yöntemler içerisinde en ekonomik yöntemin ion-suppression (iyon baskılama) tekniği olduğu saptanmıştır (31, 32).

Glukosinolatların sağlık açısından önemi

Bugün özellikle *Cruciferae* familyasında yer alan sebzelerdeki bu aktif bileşenlerin tıbbi özelliklerini ortaya koyan birçok çalışma mevcuttur. Bu biyoaktif bileşenlerin sağlık açısından hem olumlu hem de olumsuz özellikleri bulundurma bu bileşen grubu üzerine çok fazla sayıda araştırma yapılmasına neden olmuştur.



Şekil 4. Glukosinolatların sülfataz enzimi yardımı ile desülfo forma getirilmesi

Guatrojenik etki

Glukosinolatların parçalanma ürünlerinin hayvanlar üzerinde toksik ve beslenmeyi olumsuz yönde etkileri söz konusu olabilmektedir. Bugüne kadar doğal olarak meydana gelen toksikantlar üzerine yapılmış tartışmalarda, glukosinolatlar ve parçalanma ürünleri hakkında bu savı destekler çok az kanıt ortaya konmuştur. Glukosinolatlar ve hidroliz ürünlerinin fizyolojik özellikleri üzerine, kolza ile besleme deneylerine dayalı birçok araştırma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda, tiroid, adrenal bez, böbrek ve karaciğer büyümesi olduğu görülmüş ve kolza unu ile beslenen kümes hayvanlarında karaciğer kanaması (Karaciğer Kanama Sendromu-LHS) olduğu saptanmıştır. Nishie ve Daxenbichler (33), 3 glukosinolat ve 9 parçalanma ürününün, fareler üzerindeki toksikolojik etkilerini araştırmışlardır. Bu bileşiklerin hiçbirinin teratojenik etkisi saptanmazken, 2-propenil izotiyosiyanat, 3-metilsülfünilpropil izotiyosiyanat ve 1-siyano-3,4-epitiyobütan'ın embriyotoksik olduğu görülmüştür. Bugün çok sayıda doğal izotiyosiyanatın sitotoksik olduğu saptanmış olup, Yamaguchi (34) yaptığı çalışmada 5 tane doğal izotiyosiyanatın (metil, n-bütül, 2-metilpropil, 2-propenil ve benzil) mutajenesini incelemiştir. Bu bileşenlerin hepsinin *Salmonella typhimurium* TA 100 üzerine pozitif sonuçlar verdiği ve 2-propenil'in en fazla etkiye sahip olduğu saptanmıştır (1).

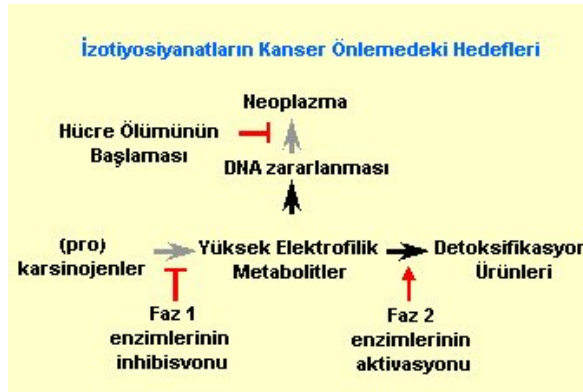
Cruciferae familyasına ait bitkilerde bulunan doğal 'tiyoglukozitler', guatrojen maddelerin temel kaynağıdır. Nitekim, parçalanma ürünü olan tiyosiyanat iyonu, tiroiddeki iyot konsantrasyonunu düşürmektedir (35). Tiyosiyanat iyonu, iyotun rekabetçisi olup fareler üzerinde yapılan bir araştırmada beslenmede iyot miktarının artırılması ile guatrojenik etkinin azaldığı saptanmıştır. Greer (36), guatr hastalığının görülme sıklığının yalnızca %4'nün temel iyot eksikliği ile ilgili olmadığını belirtmiştir. Ayrıca β -hidroksil grup içeren alifatik yan zincire sahip glukosinolatlardan oluşan oksazolidin-2-tiyonlar da guatrojenik özelliğe sahip diğer bir parçalanma ürünüdür. Özellikle 5-viniloksazolidin-2-tiyon tiroksin sentezinde doğrudan inhibitör olarak görev yaptığı düşünülmektedir. *Cruciferous* bitkileri ile beslenen birçok insanda endemik guatr hastalığı görüldüğü iddialarına rağmen, bu konuda inandırıcı kanıtlar mevcut değildir. Bu bileşenlerin guatrojenik özelliği çiftlik hayvanlarının *Brassica* yem bitkileri ile beslenmelerinde sınırlayıcı bir faktördür. Özellikle yağlı bir tohum olmasına karşın çok zengin bir protein kaynağı olan kolza tohumunun glukosinolat içeriği, hayvan yemi kullanımında bir kriterdir. Ayrıca bu bileşikler bu grup bitki ile beslenen hayvanların sütleri ile indirekt olarak da insanlara geçebilmektedir. Astwood (37) beslenmede iyot yetersizliği söz konusu olduğunda, tiyosiyanat iyonunun guatr ajanı olarak görev yaptığını saptamıştır. Lahana veya diğer *Brassica* tohumları ile beslenen deney hayvanlarında antitiroid etkilerde artışlar gözlemlenmiştir. Bu duruma neden olan bileşik şalgamdan, daha sonra da diğer *Brassica* tohumlarından izole edilmiş ve (-)5-vinil-2-oksazolidintiyon olarak tanımlanmıştır. Daha sonraları bu bileşiğin tiroksin sentezini interfere ettiği anlaşılmıştır. Daha sonraları 2-propenil izotiyosiyanat, 3-metilsülfünilpropil izotiyosiyanat ve benzil tiyosiyanat'ın guatrojenik olduğu görülmüştür (1). Temelde insanlarda da yukarıda değinilen hidroliz ürünlerinin guatrojenik etkilerinin olması olasılığına karşın, epidemiolojik olarak yeterli kanıt söz konusu değildir. Örneğin yetişkin bir insanın günde 150 g brüksel lahanası yemesi durumunda, tiroid hormonlarının düzeyi üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Burada pişirme sırasında mirosinaz enziminin inaktive olduğu ve dolayısıyla biyolojik yararlılığının azaldığı düşünülmektedir (4).

Antikarsinojenik etkileri

Bugüne kadar glukosinolatların antikarsinojenik etkileri üzerine birçok araştırma gerçekleştirilmiştir. Bu araştırmalar *Cruciferous* sebzelerinin tüketimi ile kanser riski arasında çok güçlü bir ters ilişki olduğu ortaya koymuştur. Glukosinolatların parçalanma ürünlerinin deney hayvanları üzerine antikarsinojenik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu kimyasal koruyucu etki insan vücudunda faz 1 ve faz 2 enzimlerine etkisinden kaynaklanmaktadır (Şekil 4). Dünya Kanser Araştırma Fonu, kanser ve beslenmeyi konu alan derlemesinde, *Cruciferous* sebzeleri ile zengin bir diyetle beslenmenin özellikle kolon, rektum, tiroid, akciğer, pankreas, prostat, deri, mide kanserlerine karşı koruyucu etkisi olduğunu bildirmiştir (38, 39). Glukosinolatların parçalanma ürünlerinden izotiyosiyanatlar, faz 1 enzimlerinin inhibe ederek koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır

Wattenberg (40), fareler üzerinde yaptığı araştırmada karsinojen (DMBA-7,12-dimetilbenzil(a)antrasen) uygulamasından önce glukotropaelin glukosinolatının parçalanma ürünü olan benzil izotiyosiyanatın, ağız yoluyla verildiğinde meme tümörü indüksiyonunu önlediğini bildirmiştir. Yine benzil ve 2-feniletıl izotiyosiyanat'ın mide tümörünü inhibe ettiği saptanırken, benzil tiyosiyanatın herhangi bir etkisi görülmemiştir. Bu etki karsinojenin aktivasyonunun önlenmesinden kaynaklanmakta, kanser oluşumunun başlangıç aşaması olan DNA zararlanması bloklanmaktadır. Dolayısıyla kimyasal karsinojenden önce veya o anda verildiğinde indükleyici tümörlere karşı koruyucu etkiye sahip bu maddeler, "**bloklama ajanları**" olarak adlandırılmaktadır. Buna karşılık bu biyoaktif bileşenler karsinojen metabolizması tamamlandıktan sonra verildiğinde de kanser oluşumunu inhibe ederse "**baskılama ajanları**" olarak nitelendirilmektedirler. En önemli faz 1 enzimi sitokrom P450s, toksinleri metabolize etmesine karşın, aynı zamanda bazı karsinojenleri de aktive edebileceği saptanmıştır. İzotiyosiyanatlar elektrofillerin detoksifikasyonunda rol oynayan faz 2 enzimlerini (glutatyon-s-transferaz, UDP-glukoronozil transferaz, NAD(P)H:kinon redüktaz) aktive ederek koruyucu etki göstermektedirler. Faz 2 enzimleri indükleyicilerinin koruyucu etkileri, bu enzimlerin reaktif elektrofilleri detoksifiye etme kabiliyetinden kaynaklanmakta ve bu indükleme işlemi '**elektrofil karşı koyma tepkisi**' olarak nitelendirilmektedir (41, 42, 43).

Bu indükleyicilerin indükleme potansiyelleri büyük oranda birbirinden farklılık göstermelerine karşılık çok az yapısal benzerlik göstermektedirler. Fakat hepsi sülfidril gruplarına reaktif olup birçoğu glutatyon transferaz (GSTs) enziminin substratıdır. Son zamanlarda bu sınıflamaya karotenoidler, kurkuminler ve ilişkili polienlerden oluşan dokuzuncu bir grup eklenmiştir. Burada özellikle izotiyosiyanatlar antikarsinojenik faz 2 enzimlerini indükleyen ilginç bir sınıfı oluşturmaktadır. İnsan diyetinde *Cruciferae* kaynaklı birçok izotiyosiyanat mevcuttur ve 20'den fazla izotiyosiyanatın çeşitli hayvansal organlardaki tümör oluşumunu inhibe ettiği saptanmıştır. İzotiyosiyanatların kimyasal koruyucu mekanizması faz 2 enzimlerini indüklemesinden kaynaklanırken, bazı karsinojenleri aktive eden faz 1 enzimlerinin inhibisyonunda rol oynamaktadır.



Şekil 5. İzotiyosiyanatların faz 1 ve faz 2 enzimlerine etkisi

İzotiyosiyanatlar güçlü elektrofilik yapıya sahiptirler, ancak bununla beraber izotiyosiyanat grubunun (-N=C=S-) fizyolojik koşullar altında direkt rol alan bir antioksidan olarak oksidasyon veya redüksiyon reaksiyonlarına katıldığına dair kimyasal veya biyokimyasal hiçbir delil bilinmemektedir. Aynı zamanda direkt antioksidanlar gibi de prooksidan olarak görev yaptığına dair herhangi bir delil yoktur (41). Son zamanlarda bir izotiyosiyanat olan sulforafan üzerine yoğun çalışmalar yapılmakta olup, faz 2 enzimlerini indükleyen en etkili indükleyici olduğu bulunmuştur. Bu etkili izotiyosiyanat sulforan, glukorafanın glukosinolatının enzimatik yolla parçalanması ile oluşmakta ve brokolide zengin olarak bulunmaktadır. Zhang *et al.* (44) yaptıkları çalışmada tek oral doz uygulanan DMBA (9,10-dimetil-1,2-benz(a)antrasen), dişi farelerde meme kanserini inhibe ettiği saptanmıştır. Glukonasturtiin'in bir türevi olan ve büyük oranda su teresinde bulunan fenil izotiyosiyanatın, kemirgenlerde akciğer kanserine neden olan NNK (4-metilnitroazamino-1-3-piridil-1-bütanon)'nın aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (4).

SONUÇ

Glukosinolat içeren bitkilerin sağlık üzerine olumlu etkilerinin anlaşılmasından sonra bu sebzelere olan ilgi artmıştır. Glukosinolatların özellikle parçalanma ürünü olan izotiyosiyanatların antikarsinojen bir ajan olarak gündeme gelmesi ile bu bileşen grubunu içeren haç yapraklı sebzelerin daha popüler olmasına neden olmuştur. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, *Brassica* sebzelerinin tüketimi ile akciğer, pankreas, kolon, rektum, deri, tiroid, prostat ve mide kanserine yakalanma riski arasında güçlü ters bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Bugün dünyada her üç ölümden birinin nedeninin kanser hastalığı olduğu ve beslenme ile arasındaki sıkı ilişki göz önüne alındığında bu biyoaktif bileşenlerce zengin sebzelerin beslenmedeki önemi bir kez daha ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Fenwick GR, Haney RK, Mullin WJ. 1983. Glucosinolates and their breakdown products in food and food plants. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 18, 123-201.
2. Fahey JW, Zalcmann AT, Talalay P. 2001. The chemical diversity and distribution of glucosinolates and isothiocyanates among plants. *Phytochemistry*, 56:5-51.
3. McGregor DI, Mullin WJ, Fenwick GR. 1983. Analytical methodology for determining glucosinolate composition. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, 66(4), 825-840.
4. Mithen RF, Dekker M, Verkerk R, Rabot S, Johnson IT. 2000. The nutritional significance, biosynthesis and bioavailability of glucosinolates in human foods. *J. Sci. Food and Agric.*, 80, 967-984.
5. Cole RA. 1976. Isothiocyanates, nitriles and thiocyanates as products of autolysis of glucosinolates in *cruciferae*. *Phytochemistry*, 15, 759-762.
6. Matthaus B, Fiebig HJ. 1996. Simultaneous determination of isothiocyanates, indoles, and oxazolidinethiones in myrosinase digests of rapeseeds and rapeseed meal by HPLC. *J. Agric. Food Chem.*, 44, 3894-3899.
7. Szimigielska AM, Schoenau JJ, Levers V. 2000. Determination of glucosinolates in canola seeds using anion exchange membrane extraction combined with the high-pressure liquid chromatography. *J. Agric. Food Chem.*, 48, 4487-4491.
8. Kore AM, Spencer F, Walling MA. 1993. 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 *Lesquerella fendleri*. *J. Agric. and Food Chem.*, 41, 89-95.
9. Berteli D, Plessi M, Braghiroli D, Monzani A. 1998. Separation by solid phase extraction and quantification by reverse phase HPLC of sulforaphane in brocccoli. *Food Chem.*, 63(3), 417-421.
10. Troyer JK, Stephenson KK, Fahey JW. 2001. Analysis of glucosinolates from broccoli and other cruciferous vegetables by hydrophilic interaction liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*, 919: 299-304.
11. Delaquis PG, Mazza G. 1995. Antimicrobial properties of isothiocyanates in food preservation. *Food Technology*, 49(11), 73-84.
12. Peterson CJ, Tsao R, Coats JR. 1998. Glucosinolate aglucones and analogues: insecticidal properties and a QSAR. *Pesticide Science*, 54, 35-42.

13. Pedras M, Soledade C, Sorensen JL. 1998. Phytoalexin accumulation and antifungal compounds from the crucifer wasabi. *Phytochemistry*, 49(7), 1959-1965.
14. Ono H, Tesaki S, Tanabe S, Watanabe M. 1998. 6-methylsulfanylhexyl isothiocyanate and its homologues as food-originated compounds with antibacterial activity against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Bioscience and Biotechnology and Biochemistry*, 62(2), 363-365.
15. Lazzeri L, Tacconi R, Palmieri S. 1993. In vitro activity of some glucosinolates and their reaction products toward a population of the nematode *Heterodera schachtii*. *J. Agric. and Food Chem.*, 41, 825-829.
16. Donkin SG, Eiteman MA, Williams PL. 1995. Toxicity of glucosinolates and their enzymatic decomposition products to *Carnorhabditis elegans*. *Journal of Nematology*, 27(3), 258-268.
17. Manici LM, Lazzeri L, Palmieri S. 1997. In vitro fungitoxic activity of some glucosinolates and their enzyme-derived products towards plant pathogenic fungi. *J. Agric. and Food Chem.*, 42, 2768-2773.
18. Freeman GG, Mossadeghi N. 1973. Studies on relationship between water regime and flavour strength in watercress (*Rorippa nasturtium-aquaticum* (L)), cabbage (*Brassica oleracea capitata*) and onion (*Allium cepa*). *J. Hortic. Sci.* 48, 365.
19. MacLeod AJ, MacLeod G. 1968. Volatiles of cooked cabbage. *J. Sci. Food and Agric.*, 19, 273-277.
20. De Vos RH, Blijleven WGH. 1988. The effect of processing conditions on glucosinolates in cruciferous vegetables. *Zeitschrift Lebensmittel Untersuchung Forschung*, 187, 525-529.
21. Daxenbichler ME, Van Etten CH, Williams PH. 1980. Glucosinolate products in commercial sauerkraut. *J. Agric. Food Chem.*, 28, 809-811.
22. Goodrich RM, Anderson JL, Stoewsand GS. 1989. Glucosinolate changes in blanched broccoli and Brussels sprouts. *J. Food Proc. Preserv.*, 13, 275-280.
23. Wetter LR, Youngs CG. 1976. A thiourea-UV assay for total glucosinolate content in rapeseed meals. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 53, 162-164.
24. VanEtten CH, McGrew CE, Daxenbichler ME. 1974. Glucosinolate determination in cruciferous seed and meals by measurement of enzymatically released glucose. *J. Agric. and Food Chem.*, 22(3), 483-487.
25. McGhee JE, Kirk LD, Mustakas GC. 1965. Methods for determining thioglucosides. in. *Crambe abyssinica*. *Am. Oil Chem. Soc.* 42, 889-891.
26. Zhao F, Evans EJ, Bilsborrow PE, Chung E, Syers JK. 1992. Correction for protein content in the determination of the glucosinolate content of rapeseed by the X-RF method. *J. Sci. Food and Agric.*, 58(3), 431-433.
27. Heaney RK, Fenwick GR. 1980. Glucosinolates in Brassica vegetables. Analysis of 22 varieties of Brussels sprout (*Brassica oleracea* var. *gemmifera*). *J. Sci. Food and Agric.*, 31, 785-793.
28. Slominski BA, Campell LD. 1987. Gas chromatographic determination of indole glucosinolates - a re-examination. *J. Sci. Food and Agric.*, 40(2), 131-143.
29. Helboe P, Olsen O, Sorensen J. 1980. Separation of glucosinolates by high performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography*, 197, 199-205.
30. Minchinton I, Sang J, Burke D, Truscott JW. 1982. Separation of desulphoglucosinolates by reversed phase high performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography*, 247, 141-148.
31. Björkqvist B, Hase A. 1988. Separation and determination of intact glucosinolates in rapeseed with HPLC. *Journal of Chromatography*, 435, 501-507.
32. Kaushik N, Agnihotri A. 1999. HPLC method for separation and quantification of intact glucosinolates. *Chromatographia*, 49(5/6), 281-284.
33. Nishie K, Daxenbichler ME. 1980. Toxicology of glucosinolate, related compounds (nitriles, R-goitrin, isothiocyanates) and Vitamin K found in Cruciferae. *Food and Cosmetics Toxicology*, 18(2), 159-172.
34. Yamaguchi T. 1980. Mutagenicity of isothiocyanates, thiocyanates and thioureas on *Salmonella typhimurium*. *Agricultural and Biological Chemistry*, 44, 3017-3018.
35. Cemerioğlu B, Yemenicioğlu A, Özkan M. 2001. *Meyve ve Sebzelerin Bileşimi, Soğukta Depolanmaları*. Gıda Teknolojisi Yayınları No:24, 328 s. Ankara.
36. Greer MA. 1965. The natural occurrence of goitrogenic agents. *Recent Progress in Hormone Research*, 18, 450-451.
37. Astwood EB. 1943. The chemical nature on compounds which inhibit function of the thyroid gland. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 78(1), 79-89.
38. World Cancer Research Fund. 1997. *Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*, American Institute of Cancer Research, Washington, U.S.A.

39. Keck AS, Finley JW. 2004. Cruciferous Vgetables: Cancer protective mechanism of glucosinolate hydrolysis products and selenium. *Integrative Cancer Therapies*, 3(1), 5-12.
40. Wattenberg LW. 1977. Inhibition of carcinogenic effects of polycyclic hydrocarbons by benzyl isothiocyanate and related compounds. *Journal of the National Cancer Institute*, 58, 395-398.
41. Fahey JW, Talalay P. 1999. Antioxidant Functions of Sulforaphane: a Potent Inducer of Phase II Detoxication Enzymes. *Food and Chemical Toxicology*, 37, 973-979.
42. Conaway C, Yang-Ming Y, Fung-Lung C. 2002. Isothiocyanates as cancer chemopreventive agents: Their biological activity and metabolism in rodents and humans. *Current and Drug Metabolism*, 3, 233-255.
43. Jin Y, Mingfu W, Rosen R, Chi-Tang H. 1999. Thermal degradation of sulphoraphane in aqueous solution. *J. Agric. and Food Chem.* 47: 3121-3223.
44. Zhang Y, Kensler TW, Cho CG, Posner GH, Talalay P. 1994. Anticarcinogenic activities of sulforaphane and structurally related synthetic norbornyl isothiocyanates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.* 91(8), 3147-3150.