

**Sülforafan, Potansiyel Etki Mekanizması ve Hastalıklarla İlişkisi****Sulforaphane, Potential Mechanism of Action and Its Relationship with Diseases**Emine KOÇYİĞİT<sup>a</sup> Eda KÖKSAL<sup>b</sup>

**ÖZ** Bitkilerin yapısında doğal olarak bulunan biyoaktif bileşenler sağlığın korunması ve kronik hastalıkların önlenmesinde rol oynamaktadır. Direkt olarak genler üzerine etki edebildikleri gibi, çeşitli moleküllerle konjuge olarak indirekt etki de gösterebilmektedirler. Brokoli ve diğer krusifer grubu sebzelerin (turp, lahanası, karnabahar, brüksel lahanası) hastalıklar üzerine etkisinin değerlendirildiği çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu etkilerini yapılarında bulunan izotiyosiyanatlar aracılığı ile sağladıkları belirtilmektedir. İzotiyosiyanatlar bitkilerde glukozinolat öncülleri olarak depo edilmekte; hasat, çiğneme, kesme, doğrama gibi işlemlerle aktivite kazanan mirosinaz enzimi glukozinolatları izotiyosiyanatlara hidrolize etmektedir. Sülforafan brokolide bulunan başlıca izotiyosiyanat olarak öne çıkmaktadır. Organizmada faz II enzimlerini uyarma, faz I enzimleri ile histon deasetilaz enzim aktivitesini inhibe etme ve tioredoksin redüktaz enzim ekspresyonunu artırma gibi etki mekanizmaları ile başta kanser olmak üzere, diyabet, oksidatif stres, *helicobacter pylori* enfeksiyonu, nörolojik hastalıklar, göz hastalıkları gibi birçok hastalık üzerinde olumlu sonuçlar doğurduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Araştırmalar sonucunda sülforafanın toksik etkisine rastlanmadığı ve güvenli olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada, sülforafanın metabolizması, etki mekanizmaları, sağlık üzerine etkileri, biyoyararlılığı ve bunu etkileyen etmenler ile etkin dozları değerlendirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Glukozinolat, izotiyosiyanat, sülforafan

**ABSTRACT** Bioactive compounds found naturally in the structure of plants plays a role in protecting the health and prevention of chronic diseases. They can act directly on genes or indirectly as conjugates with various molecules. There are a number of studies evaluating the effect of broccoli and other cruciferous vegetables (radish, cabbage, cauliflower, brussel sprouts) on diseases. It is stated that these effects are provided by the isothiocyanates present in the structure. Isothiocyanates are stored as glucosinolate precursors in plants; the myrosinase enzyme glucosinolates, which gain activity by processes such as harvesting, chewing, cutting, chopping, are hydrolyzed to isothiocyanates. Sulforaphane is the major isothiocyanate present in broccoli. In organism, the mechanisms of action such as stimulation of phase II enzymes, inhibition of phase I enzymes and histone deacetylase enzyme activity and increase of thioredoxin reductase enzyme expression have positive effects on many diseases such as cancer, diabetes, oxidative stress, *helicobacter pylori* infection, neurological diseases, eye diseases the results of which have been demonstrated by studies. Studies were not found to result in toxic effects of sulforaphane and concluded to be safe. In this study, sulforaphane metabolism, mechanism of action, effects on health, bioavailability and effective dose of the factors affecting it were evaluated.

**Keywords:** Glucosinolate, isothiocyanates, sulforaphane

**Giriş**

Epidemiyolojik çalışmalar *Brassica* (krusifer) ailesinde yer alan sebzelerin tüketiminin kanser, ateroskleroz, diyabet gibi kronik hastalıkların gelişimini önleyebileceğini, bu önleyici etkinin

yapılarında bulunan glukozinolatlardan (GLS) ileri geldiğini bildirmektedir (1). Bitkilerin yapısında 120'den fazla GLS fraksiyonu var olmakla beraber birçoğunun fonksiyonu tam

**Geliş Tarihi/Received:**16-02-20108 **Kabul Tarihi/Accepted:**02-10-2018

<sup>a</sup>Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü e-mail:kocyigitem@gmail.com, ORCID:0000-0002-9459-9557

<sup>b</sup>Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü email:betkoksal@yahoo.com, ORCID: 0000- 0002-7930-9910

**Sorumlu yazar / Correspondence:** Emine KOÇYİĞİT, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü e-mail:kocyigitem@gmail.com, ORCID:0000-0002-9459-9557

\* Çalışma I.Uluslararası Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Kongresi'nde (Konya, 9-12 Mayıs 2017) poster bildiri olarak sunulmuştur.

**Atf:** Koçyiğit E, Köksal E. Sülforafan, potansiyel etki mekanizması ve hastalıklarla ilişkisi. Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi 2019;6(1): 153-160

**Citation:** Koçyiğit E, Köksal E. Sulforaphane, potential mechanism of action and its relationship with diseases. Journal of Health Science and Profession 2019;6(1): 153-160

olarak bilinmemektedir. Ancak bitkinin tadı ve kendine has kokusunun GLS'lerden ileri geldiği belirtilmektedir (2). İnsan ve hayvanlarda biyoaktivite göstermeyen GLS'ler, kesme, doğrama, pişirme, dondurma, çiğneme gibi bitki yapısının zarar gördüğü durumlarda mirosinaz enzimi ile izotiyosiyanat (ITC), nitril, tiyosinat, indol-3 karbinollere hidrolize olarak aktivite kazanırlar. Brokolinin yapısında bol miktarda bulunan sülforafan (SFN), en fazla çalışılan ITC bileşiği olarak karşımıza çıkmaktadır (3, 4). Johns Hopkins Üniversitesi'nde 1992 yılında keşfedilen SFN, brokolinin sağlık üzerine etkilerinden sorumlu biyoaktif bileşen olarak tanımlanmıştır. Özellikle brokoli filizleri, GLS fraksiyonu ve sülforafanın (SFN) kaynağı olan ara yıkım ürünü glukorafaninden (GRA) oldukça zengindir (5, 6).

Sülforafan, antikarsinojenik ve antiinflamatuar özelliği ile insan ve hayvanlarda kanser gelişimine neden olan maddelerin vücuttan uzaklaştırılmasını sağlamakta, oksidatif strese karşı koruyucu rol oynayarak hücre hasarını engellemektedir (7). Tümör supresör genleri ile DNA metiltransferaz ekspresyonunu arttırmakta, histon deasetilazı inhibe edici nitelik göstererek gen aktivitesi ve epigenetik modifikasyonlar üzerinde etkili olmaktadır. Tüm bu olumlu etkileri sayesinde başta kanser olmak üzere birçok hastalık üzerine etkisinin incelendiği çok sayıda çalışma yapılmıştır (6, 8).

Bu derlemede sülforafanın organizmada yer aldığı reaksiyonlar, hastalıklar üzerine etkileri ve biyoyararlılığı ile biyoyararlılığını etkileyen etmenler ve etkin dozları değerlendirilmiştir.

### Sülforafanın Kimyasal Yapısı

Sülforafan (1-izotiyosiyanat-4-(metilsülfinil) bütan veya 4-metilsülfinilbütül izotiyosiyanat) organosülfür bileşiklerinin ITC grubunda yer alan suda çözünmez özellik gösteren ancak metanol, metilen, klorid, asetonitril ve etil asetat gibi organik çözücülerde kolayca çözünebilen bir moleküldür (9).

Brokolinin yapısında en fazla bulunan GLS olan GRA, mirosinaz enzim aktivitesiyle SFN'ye parçalanmaktadır. Glukorafanın, yoğun olarak brokoli, karalahana ve lahananın yapısında bulunmakla birlikte özellikle brokoli filizlerinin yapısındaki toplam GLS'lerin yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır (10). Organizmaya alınan SFN, absorpsiyon aşamasını takiben glutatyon-s-transferaz enziminin katalizörliğünde glutatyon ile

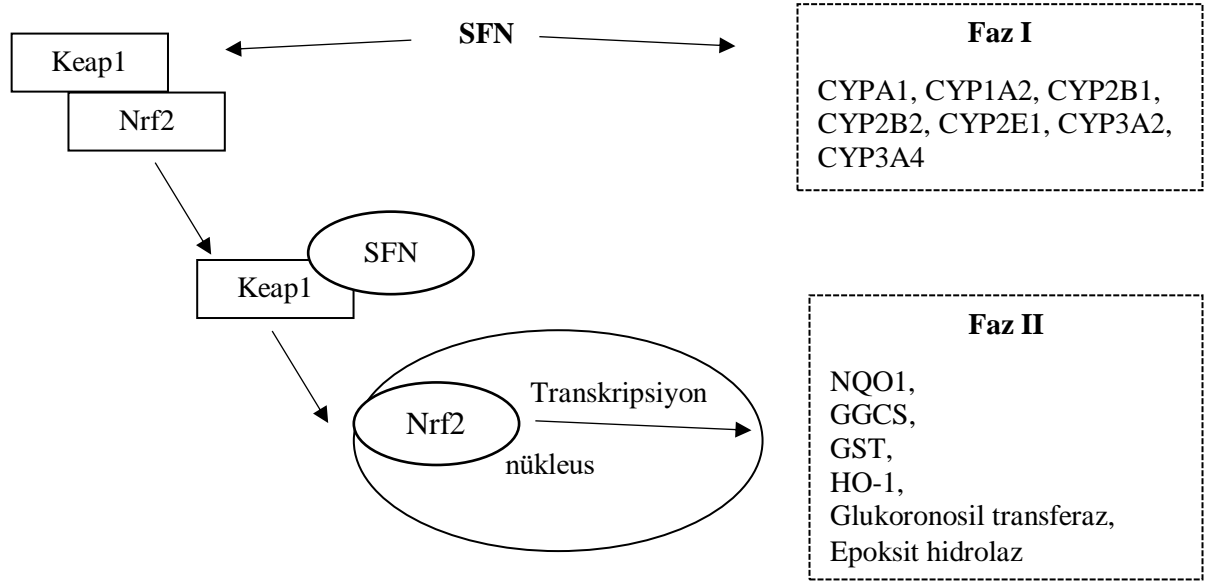
konjugasyon yapmaktadır. Ardından glutamin ve glisinin  $\gamma$ -glutamil transpeptidaz (GTP) ve sisteinilglisinaz (Cgase) ayrılmasının ardından L-sistein konjugatı oluşmaktadır. Oluşan konjugat N-asetiltransferaz enzimi ile asetillenerek, N-asetil-L-sistein konjugatını (merkaptürik asit) oluşturmakta ve bu son ürün idrarla vücuttan uzaklaştırılmaktadır (11, 12).

### Etki Mekanizmaları

SFN, hücre içinde ksenobiyotik detoksifasyonunda rol alan nükleer faktör eritroid ilişkili faktör-2 (Nrf2) bağımlı faz II enzimlerinin transkripsiyonunu başlatmaktadır. Antioksidan yanıtlayıcı elementler (ARE) olarak bilinen NADH kinon redüktaz (NQO1),  $\gamma$ -glutamil sentetaz (GGCS), hem oksijenaz (HO-1), glutatyon transferaz (GST), glukuronosil transferaz ve epoksit hidrolaz faz II enzimlerini oluşturur. Faz II enzimlerinin aktivasyonu Nrf2 transkripsiyon faktörü ile regüle edilmektedir (13). Hücresel düzeyde Nrf2, Kelch benzeri ECH-ilişkili protein 1'e (Keap1) bağlı olarak bulunmaktadır. Oksidatif stres durumunda SFN, Keap1 proteinine bağlanarak Nrf2'nin Keap1 proteininden ayrılmasını sağlamaktadır. Serbest hale geçen Nrf2 ARE'lerin transkripsiyonunu sağlayarak, enzimler aracılığı ile karsinojenleri inaktif metabolitlere dönüştürmekte ve DNA ile reaksiyona girmelerini önlemektedir (14). Faz I sitokrom p450 (CYP) enzimleri (CYP1A1, CYP2B1/2 ve CYP3A4), prokarsinojenikleri aktive edip, suda çözünme özelliklerini artırarak hücre mutasyonlarına ve DNA hasarına neden olmaktadır. SFN, faz I enzimlerinin inhibisyonunu hızlandırarak hücre hasarlarının önüne geçmektedir (15, 16). Sülforafan vücutta farklı yollarla kemopreventif etki (kansere oluşumunu önleyici, şiddetini veya tekrarlama riskini azaltan etki) gösterebilmektedir. İnsan doku hücrelerinde, kromatin ve DNA modifikasyonları gen diziliminin kontrolünü sağlamaktadır. Histonların asetilasyon durumu, histon asetil transferaz (HAT) ve histon deasetilaz (HDAC) enzimlerinin geri dönüşebilir dengesi ile belirlenmektedir. Histon asetilasyonundaki azalma kanserin şiddetini ve tekrarlama riskini arttırmaktadır. SFN, kanser hücrelerinde HDAC enzimini inhibe ederek transkripsiyon ve hücre büyümesinin önüne geçmektedir (17). Ayrıca nükleer faktör kapp B'yi (NF-kB) regüle ederek, kanser hücrelerinin apoptozisini regüle etmektedir. Böylece SFN, tümörlerin anjiyogenez ve metastazını inhibe ederek, hücre migrasyonunun önüne geçmektedir (18, 19).

Bunun yanında tiyoredoksinler organizmada her hücrede bulunan redoks proteinleridir. Tiyoredoksin redüktaz (TrxR) ve pentoz fosfat yolundan kazanılan NADPH ile birlikte indirgenen tiyoredoksin, stres durumlarında NF- $\kappa$ B, AP-1 ve p53 gibi transkripsiyon faktörlerinin indirgenmiş durumunu koruyarak,

hücreleri apoptozisden korur. Tiyoredoksin redüktaz enzimi aynı zamanda reaktif oksijen türlerinin aktivitesini inhibe etmektedir. SFN'nin TrxR'nin sitoplazmada bulunan formu TrxR1 ve mitokondrideki formu TrxR2 ekspresyonunu arttırarak hücre hasarlarının ve yıkımlarının önüne geçtiği belirtilmektedir (20).



Şekil 1. Sülföranın Etki Mekanizması

### Hastalıklarla İlişkisi

Yapılan araştırmalar, SFN'nin en fazla çalışılan izotiyosanat olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle son 20 yıldır, in vitro ve in vivo çalışmalar SFN'nin sağlık yararları ve SFN'den zengin diyetin organizmaya etkisini irdelemiştir. Bu makalede SFN'nin belirli hastalıklar üzerine potansiyel etki mekanizmaları incelenmiştir.

### Kanser

Dünya genelinde kanser yüksek mortalite ve morbiditeye sahip hastalıkların başında gelmektedir. Yaklaşık olarak 8.8 milyon insanın 2015 yılında kanser nedeniyle hayatını kaybettiği bildirilmiştir (21). Epidemiyolojik çalışmalar krusifer grubu sebzelerin (brokoli, lahana, turp, karnabahar gibi) belirli kanser formlarının gelişim riskini inhibe ettiğini belirtmektedir (1, 22). Bilinen ilk çalışma Wattenberg'in kemirgenlere ITC uygulaması yaparak kanser hücrelerini inhibe etmesi ile ortaya konmuştur. Bu koruyucu etkinin SFN'nin GLS prekürsörü olan GRA ile ilişkili olduğu, karsinogenez gelişimini inhibe ederek etki

gösterdiği belirtilmektedir (23, 24). In vitro çalışmalar doza ve zamana bağlı SFN uygulamasının çeşitli meme kanseri hücrelerinde (HepG2, MCF7, MDA-MB-231, LNCaP, HeLa ve HT-29) faz II enzim (GST, NQO1, aldoketo redüktaz (AKR), GR) seviyelerini arttırdığını göstermiştir. Benzer olarak yapılan in vivo çalışmalarda yüksek dozlarda (~1000 mmol/kg/gün) SFN verilen rat ve farelerin akciğer, karaciğer, meme bezi, pankreas, mide, ince bağırsak ve kolon hücrelerinde faz II enzim aktivitesinin arttığı görülmüştür (25-27). İnsanlarla yapılan ilk çalışma Çin'de 200 (25-65 yaş) sağlıklı ancak yüksek miktarda aflatoksin alımı ve kronik hepatit B enfeksiyonu maruziyeti olan bireyle gerçekleştirilmiştir. İki hafta süre ile 400  $\mu$ mol/gün glukorafanın içeren brokoli filiziyle hazırlanan sıvı tüketen bireylerde üriner aflatoksin atımının azaldığı, DNA hasarına neden olan aflatoksin eklentileri ile GRA metabolitlerinin üriner atımı arasında negatif ilişki gözlenmiştir (28).

## Diyabet

Antikanser özelliğine ek olarak SFN'nin diyabet üzerine etkileri insan ve hayvan çalışmalarıyla ortaya konmuştur. Mirmiran ve ark. yaptığı araştırmada SFN'nin diyabetli bireylerde inflamatuvar belirteçlere etkisini incelenmiştir, 4 hafta süren çalışmada brokoli filizi tozu verilen gruplarda (5 g/gün ve 10 g/gün) serum C reaktif protein (CRP), interlökin-6 ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) seviyelerinin azaldığı tespit edilmiştir (29). Başka bir araştırmada diyabetlilerde SFN içeriği zengin brokoli filizi tozu tüketiminin lipid peroksidasyonu ve oksidatif stres üzerine olumlu etkisinin olduğu belirlenmiştir (30). Diyabetlilerde SFN'nin serum insülin seviyelerini azaltarak HOMA-IR düzeyinde iyileşme sağladığı bildirilmektedir (31). Aynı zamanda diyabetik hayvan modellerinde ve hücre kültürlerinde diyabete bağlı gelişen vasküler hasarda olumlu sonuçlar verdiği, ileri glikasyon ürünlerini (AGE) inhibe ederek, AGE reseptörlerinde ve serum AGE seviyelerinde azalma sağladığı tespit edilmiştir (32, 33). Sağlıklı bireylerin 2 ay süre ile SFN içeriği yüksek brokoli (25 g/gün) tüketimi sağlandığında, vücut ağırlığı, beden kütle indeksi, bel çevresi, HbA1c ve total kolesterol seviyeleri ile diyastolik kan basıncında azalma olduğu görülmüştür (34). Hayvan modellerinde SFN'nin diyabete bağlı gelişen nöropati, böbrek yetmezliği ve ateroskleroza karşı koruyucu görev üstlendiği belirtilmektedir (35, 36).

## Kardiyovasküler Hastalıklar ve Hipertansiyon

Glukorafanın, antioksidan ve antiinflamatuvar özelliği ile kardiyovasküler hastalıklara karşı koruma sağlayarak oksidatif stres ve kan basıncını azaltmakta, lipid profilini iyileştirmektedir. İn vitro ve in vivo çalışmalarda SFN'nin süperoksit dismutaz ve HO-1 seviyelerini arttırarak (%66), reaktif oksijen türlerinde anlamlı azalma (%7) sağladığı, antitrombotik özellik gösterdiği ancak inflamatuvar yolaklar ile kardiyak fonksiyon üzerinde anlamlı etki oluşturmadığı belirtilmiştir (37, 38). Ratların aort hücrelerine farklı konsantrasyonlarda SFN uygulamasının konsantrasyon dozuna bağlı olarak antioksidanların ve faz II enzimlerinin (SOD, GPx, GR, GST, NQO1) aktivitesini arttırdığı, hücre ölümlerini engellediği görülmüştür (39). Çin'de 134,796 bireyle yürütülen çalışmada özellikle krusifer grubu sebze tüketiminin kardiyak sağlık ve yaşam süresindeki artışla

anlamlı ilişki gösterdiği saptanmıştır (40). Sigara kullanan bireylerle yürütülen çalışmada bireyler 10 gün süre ile günlük beslenmelerine ek olarak 250 g/gün brokoli tükettiklerinde DNA oksidasyonunun azaldığı, peroksit radikallerine direncin arttığı gözlenirken, DNA hasarını onarıcı görev alan OGG1 enzim aktivitesinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Randomize kontrollü bir diğer çalışmada sigara kullanan bireylerde brokoli tüketimi (200 g/gün, 10 gün süre ile) sonucu okside DNA seviyelerinde azalma, peroksit radikallerine dirençte artış olduğu belirlenmiştir (41, 42).

## *Helicobacter pylori* Enfeksiyonu

Sülforafan, zengin GRA içeriği ile *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) gelişimini inhibe eden ITC'lerden biridir. Farelerde *H.pylori* enfeksiyonuna karşı bakteriyostatik ajan gibi davranırken, insan epitel hücrelerinde bakteriyosidal etki göstermektedir. Sülforafandan zengin brokoli filizi uygulamasının 2 ayın sonunda farelerde *H.pylori* kolonizasyonunu azalttığı, fare ve insanlarda enfeksiyona bağlı sekelleri iyileştirerek inflamasyonu azalttığı belirtilmiştir (43). *H.pylori* bireylerin (n=27) 1 hafta süre ile günde 2 kez brokoli (14g, 28 g ve 56 g) tüketimi sonunda, 14 g/gün tüketen 3 bireyde, 28 g/gün ve 56 g/gün tüketen 2 bireyde bakteri kolonizasyonu negatif sonuç vermiştir (44). Nitrik oksit (NO) metabolitleri *H.pylori* enfeksiyonunu tetikleyerek, gastrit ve gastrik kanser gelişiminde risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Yalnızca brokoli filizi tozu (6 g/gün) ve standart tedaviye ek olarak brokoli filizi tozu (6 g/gün) alan bireylerin 28.günün sonunda serum NO seviyelerinin azaldığı tespit edilmiştir (45). Randomize kontrollü çift kör çalışmada 4 hafta süre ile günde 2 kez 250 mg brokoli filizi kapsülü (1000  $\mu$ g/gün) alan bireylerde ise *H.pylori* enfeksiyonu inhibe edilmezken, gastrik mukoza hücrelerinde lipid peroksidasyonunun azaldığı belirlenmiştir (46).

## Nörolojik Hastalıklar

Son yıllarda SFN'nin doğal yapısı sayesinde pleyiotropik özellik gösterdiği, çeşitli yolakları modüle ederek nöronlara etki ettiği bildirilmektedir. Yapılan çalışmalar SFN'nin Alzheimerın temelinde yer alan amiloid beta (A $\beta$ ) peptid birikimini nöronları oksidatif stres ve inflamasyondan koruyarak ve proteazom

aktivitesini indükleyip sitotoksisteyi önleyip dolaylı yoldan koruduğunu göstermektedir (47, 48). Dopaminerjik nöronların progresif kaydı sonucu gelişen Parkinson hastalığında SFN, NQO1 enzim aktivitesi ve mRNA seviyesini arttırarak dopaminerjik hücreleri nörotoksisteden korumaktadır. Aynı zamanda dopaminin otosforilasyonu sonucu oluşan ve nöron hasarına neden olan dopamin kinon seviyelerini azaltarak hücre koruyucu özellik göstermektedir. Antioksidan özelliği ile apoptozis ve nekrozisi önleyerek intrasellüler redoks tepkimelerini normalize etmektedir (49, 50).

### Göz Hastalıkları

Hayvan çalışmalarında, SFN uygulamasının retinal Trx, TrxR ve Nrf2 seviyelerini arttırarak fotoreseptörleri koruduğu ve bu reseptörlerin morfolojik fonksiyonlarını iyileştirdiğini belirtilmektedir. Fare lenslerine uygulanan (5 µM) SFN'nin TrxR aktivitesini 18 kat arttırdığı, dokuları oksidatif strese karşı koruyarak katarakt gelişiminin önüne geçebileceği ileri sürülmektedir (51, 52). Bunun yanında SFN'nin, glutasyon ve NADH kinon reduktaz enzimlerini etkileyerek retina pigment epitel hücrelerinde gelişen foto-oksidatif hasardan koruyucu etkinlik göstererek yaşa bağlı gelişen maküler dejenerasyonu önleyebileceği belirtilmektedir (53).

### Biyoyararlılık ve Farmokolojik Doz

Sülforafanın emilimini ve biyoyararlılığını birçok etmen etkilemektedir. Bunlardan biri GST enziminin aktivitesini etkileyen polimorfizmlerin varlığıdır. Buna göre GSTM1 veya GSTT1 null genotipinin insanlardaki varlığı GST enzimlerinin üretilmemesine sebep olmaktadır. Enzim aktivitesi düşük olan bireylerde ITC'lerin vücuttan daha yavaş atılıp, daha uzun süre maruz kalınmasına bağlı olarak krusifer grubu sebzelerin koruyucu etkilerinin artabileceği bildirilmektedir (54, 55). Mirosinaz enzimi ısıya duyarlı bir enzim olduğundan pişirme yöntemleri enzim aktivitesini 3 kata kadar azaltabilir. Bunun sonucu olarak GLS'ler ITC'lere dönüşmeden sindirim sistemine geçtiğinde, SFN'nin biyoyararlılığı 6 kat azalmaktadır. SFN'yi metabolize eden genlerde polimorfizm varlığı biyoyararlılığını azaltmaktadır. GLS'ler suda çözünen bileşikler olduğundan 9-15 dakikalık haşlamalarda %18-59 oranında değişen kayıplar görülmektedir (56, 57). Bir porsiyon brokoli 60 mg'a kadar GRA

içerebilmektedir. Ancak GRA içeriği mevsim, tür ve tazeliğe göre değişim gösterdiğinden 3 günlük olgun kültürlerin daha olgun olanlara oranla 10-100 kat fazla glukorafanın içerdiği saptanmıştır. Rat ve insan kanser hücrelerinde büyüme durduran tipik SFN düzeyi 4.4 mg/kg/gün olarak bulunmuştur. Ancak teröpatik dozları klinik çalışmalarda kesin olarak saptanmamıştır. Beslenme ile alınan SFN miktarı hesabı yapılırken, GRA'nın vücutta yalnızca %20'sinin biyolojik yararlı olduğu belirtilmektedir (1).

### Toksisite

Yüksek biyoyararlılığa sahip olan SFN, hızlıca bağırsak hücrelerinde emilmekte ve organizmada kullanılmaktadır. İnsanlar üzerinde yürütülen çalışmalarda toksik etkiye rastlanmamakla birlikte mevcut kesin bir doz belirtilmemektedir. İlaç metabolizmasında görev alan CYP enzimlerini inhibe edici özelliği ve faz II enzim aktivitesini arttırıcı özelliği ile olası SFN-ilaç etkileşimlerine dikkat edilmesi gerekmektedir. Benzer şekilde CYP enzimleri kolesterol ve vazoaaktif moleküllerin homeostazının korunmasında etkindir. SFN'nin terapötik amaçla kullanımından önce normal hücre fonksiyonlarına etkisi değerlendirilmelidir (12).

### Sonuç ve Öneriler

Son yıllarda pek çok besinin hastalıkların gelişimi ve önlenmesi üzerine etkisi araştırılmaktadır. SFN, çeşitli metabolik yollardaki etkinliği sayesinde umut veren bir besin bileşeni olarak gündeme gelmiştir. Kesin bir tüketim önerisi olmamakla birlikte yapılan çalışmalar, haftalık sebze tüketiminin en az 5 porsiyonun krusifer grubu sebzelerin tüketimine ayrılması gerektiğini göstermektedir (1 porsiyon sebze yaklaşık 150 gram). Biyoyararlılığı arttırmak için, sebzeler iyi çiğnenmeli yüksek ısı uygulamalarından ve aşırı haşlamalardan kaçınılmalıdır. Brokoli pürinden zengin besinler arasında yer aldığından gut hastalarının tüketimine dikkat etmesi gerekmektedir.

Sülforafanın etkinliğinin değerlendirildiği çalışmaların çoğu in vivo koşullarda gerçekleştirilmiştir. Besinlerin sindirim ve emilim oranları yaş, cinsiyet, hastalık durumu, ilaç kullanımı gibi çeşitli faktörden etkilenmekte, brokoli ve diğer krusifer grubu sebzelerin tüketimleri bireyin aldığı net ITC miktarını yansıtmamaktadır. SFN'yi metabolize

eden enzimlerdeki polimorfizmler de SFN'nin organizmadaki yararını etkileyen bir diğer konudur. İnsanlarda GST enzimlerinde meydana gelen polimorfizmler, enzim aktivitesini azaltmakta, böylece ITC'ler vücutta daha uzun kalarak koruyucu etkilerinin artabileceği düşünülmektedir.

Sülforafanın tüm bu özellikleri ile hastalıkları tamamen önleyebileceği veya ortadan kaldıracabileceği sonucuna varılmamalıdır. İnsanlar üzerinde etkili dozların belirlenebilmesi için geniş çapta klinik araştırmaların planlanıp yürütülmesi gerekmektedir.

### Kaynaklar

- Herr I, Büchler MW. Dietary constituents of broccoli and other cruciferous vegetables: implications for prevention and therapy of cancer. *Cancer treatment reviews*. 2010;36(5):377-83.
- Bohinc T, Ban SG, Ban D, Stanislav T. Glucosinolates in plant protection strategies: a review. *Archives of Biological Sciences*. 2012;64(3):821-4.
- Sulforaphane glucosinolate. *Monograph. Alternative Medicine Review* 2010;15(4):352-60.
- Fatma Ç, Gülden K. Kanser ve Sülforafan. *Beslenme ve Diyet Dergisi*. 2013;41(3):266-73.
- Zhang Y, Talalay P, Cho C-G, Posner GH. A major inducer of anticarcinogenic protective enzymes from broccoli: isolation and elucidation of structure. *Proceedings of the national academy of sciences*. 1992;89(6):2399-403.
- Conzatti A, Froes F, Schweigert Perry ID, Souza C. Clinical and molecular evidence of the consumption of broccoli, glucoraphanin and sulforaphane in humans. *Nutr Hosp*. 2014;31(2):559-69.
- Guerrero-Beltrán CE, Calderón-Oliver M, Pedraza-Chaverri J, Chirino YI. Protective effect of sulforaphane against oxidative stress: recent advances. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2012;64(5):503-8.
- Kaufman-Szymczyk A, Majewski G, Lubecka-Pietruszewska K, Fabianowska-Majewska K. The role of sulforaphane in epigenetic mechanisms, including interdependence between histone modification and DNA methylation. *International journal of molecular sciences*. 2015;16(12):29732-43.
- Dinkova-Kostova AT, Jenkins SN, Fahey JW, Ye L, Wehage SL, Liby KT, et al. Protection against UV-light-induced skin carcinogenesis in SKH-1 high-risk mice by sulforaphane-containing broccoli sprout extracts. *Cancer letters*. 2006;240(2):243-52.
- Guo R, Yuan G, Wang Q. Effect of sucrose and mannitol on the accumulation of health-promoting compounds and the activity of metabolic enzymes in broccoli sprouts. *Scientia Horticulturae*. 2011;128(3):159-65.
- Steck SE, Gammon MD, Hebert JR, Wall DE, Zeisel SH. GSTM1, GSTT1, GSTP1, and GSTA1 polymorphisms and urinary isothiocyanate metabolites following broccoli consumption in humans. *The Journal of nutrition*. 2007;137(4):904-9.
- Elbarbry F, Elrody N. Potential health benefits of sulforaphane: a review of the experimental, clinical and epidemiological evidences and underlying mechanisms. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2011;5(4):473-84.
- Kensler TW, Egner PA, Agyeman AS, Visvanathan K, Groopman JD, Chen J-G, et al. Keap1–nrf2 signaling: a target for cancer prevention by sulforaphane. *Natural Products in Cancer Prevention and Therapy: Springer*; 2012. p. 163-77.
- Kelsey NA, Wilkins HM, Linseman DA. Nutraceutical antioxidants as novel neuroprotective agents. *Molecules*. 2010;15(11):7792-814.
- Wu X, Zhou Q-h, Xu K. Are isothiocyanates potential anti-cancer drugs? *Acta Pharmacologica Sinica*. 2009;30(5):501-12.
- Fimognari C, Lenzi M, Hrelia P. Chemoprevention of cancer by isothiocyanates and anthocyanins: mechanisms of action and structure-activity relationship. *Current medicinal chemistry*. 2008;15(5):440-7.
- Bassett SA, Barnett MP. The role of dietary histone deacetylases (HDACs) inhibitors in health and disease. *Nutrients*. 2014;6(10):4273-301.
- Jeong W-S, Kim I-W, Hu R, Kong A-NT. Modulatory properties of various natural chemopreventive agents on the activation of NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Pharmaceutical research*. 2004;21(4):661-70.
- Bertl E, Bartsch H, Gerhäuser C. Inhibition of angiogenesis and endothelial cell functions are novel sulforaphane-mediated mechanisms in chemoprevention. *Molecular cancer therapeutics*. 2006;5(3):575-85.
- Burke-Gaffney A, Callister ME, Nakamura H. Thioredoxin: friend or foe in human disease? *Trends in pharmacological sciences*. 2005;26(8):398-404.

21. Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, Anderson HR, Bhutta ZA, Biryukov S, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016;388(10053):1659-724.
22. Latté KP, Appel K-E, Lampen A. Health benefits and possible risks of broccoli—an overview. *Food and Chemical Toxicology*. 2011;49(12):3287-309.
23. Wattenberg LW. Inhibition of Carcinogenic Effects of Polycyclic Hydrocarbons by Benzyl Isothiocyanate and Related Compounds 2. *Journal of the National Cancer Institute*. 1977;58(2):395-8.
24. Singh SV, Singh K. Cancer chemoprevention with dietary isothiocyanates mature for clinical translational research. *Carcinogenesis*. 2012;33(10):1833-42.
25. Li Y, Zhang T, Korkaya H, Liu S, Lee H-F, Newman B, et al. Sulforaphane, a dietary component of broccoli/broccoli sprouts, inhibits breast cancer stem cells. *Clinical Cancer Research*. 2010;16(9):2580-90.
26. Park SY, Kim GY, Bae S-J, Yoo YH, Choi YH. Induction of apoptosis by isothiocyanate sulforaphane in human cervical carcinoma HeLa and hepatocarcinoma HepG2 cells through activation of caspase-3. *Oncology reports*. 2007;18(1):181-8.
27. Rudolf E, Andělová H, Červinka M. Activation of several concurrent proapoptotic pathways by sulforaphane in human colon cancer cells SW620. *Food and Chemical Toxicology*. 2009;47(9):2366-73.
28. Kensler TW, Chen J-G, Egner PA, Fahey JW, Jacobson LP, Stephenson KK, et al. Effects of glucosinolate-rich broccoli sprouts on urinary levels of aflatoxin-DNA adducts and phenanthrene tetraols in a randomized clinical trial in He Zuo township, Qidong, People's Republic of China. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2005;14(11):2605-13.
29. Mirmiran P, Bahadoran Z, Hosseinpanah F, Keyzad A, Azizi F. Effects of broccoli sprout with high sulforaphane concentration on inflammatory markers in type 2 diabetic patients: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Journal of Functional Foods*. 2012;4(4):837-41.
30. Bahadoran Z, Mirmiran P, Hosseinpanah F, Hedayati M, Hosseinpour-Niazi S, Azizi F. Broccoli sprouts reduce oxidative stress in type 2 diabetes: a randomized double-blind clinical trial. *European journal of clinical nutrition*. 2011;65(8):972-7.
31. Bahadoran Z, Tohidi M, Nazeri P, Mehran M, Azizi F, Mirmiran P. Effect of broccoli sprouts on insulin resistance in type 2 diabetic patients: a randomized double-blind clinical trial. *International journal of food sciences and nutrition*. 2012;63(7):767-71.
32. Fukami K, Matsui T, Yamagishi S. Sulforaphane inhibits formation of advanced glycation end products in vitro. *Diabetes Frontier Online*. 2014;1:e1-e001.
33. Kajikawa M, Nakashima A, Fujimura N, Maruhashi T, Iwamoto Y, Iwamoto A, et al. Ratio of serum levels of AGEs to soluble form of RAGE is a predictor of endothelial function. *Diabetes Care*. 2015;38(1):119-25.
34. Yamagishi S, Nishino Y, Ojima A, Matsui T, Nishi H. Oral consumption of sulforaphane precursor-rich broccoli supersprouts decreases serum levels of advanced glycation end products in humans. *Diabetes Frontier Online*. 2015;2:e1-e011.
35. Miao X, Bai Y, Sun W, Cui W, Xin Y, Wang Y, et al. Sulforaphane prevention of diabetes-induced aortic damage was associated with the up-regulation of Nrf2 and its down-stream antioxidants. *Nutrition & metabolism*. 2012;9(1):84.
36. Negi G, Kumar A, S Sharma S. Nrf2 and NF-κB modulation by sulforaphane counteracts multiple manifestations of diabetic neuropathy in rats and high glucose-induced changes. *Current neurovascular research*. 2011;8(4):294-304.
37. Bonetto JHP, Fernandes RO, Seolin BGdL, Müller DD, Teixeira RB, Araujo AS, et al. Sulforaphane improves oxidative status without attenuating the inflammatory response or cardiac impairment induced by ischemia–reperfusion in rats. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 2015;94(5):508-16.
38. Ku S-K, Bae J-S. Antithrombotic activities of sulforaphane via inhibiting platelet aggregation and FIIa/FXa. *Archives of pharmacal research*. 2014;37(11):1454-63.
39. Zhu H, Jia Z, Strobl JS, Ehrlich M, Misra HP, Li Y. Potent induction of total cellular and mitochondrial antioxidants and phase 2 enzymes by cruciferous sulforaphane in rat aortic smooth muscle cells: cytoprotection against oxidative and electrophilic stress. *Cardiovascular toxicology*. 2008;8(3):115.

40. Zhang X, Shu X-O, Xiang Y-B, Yang G, Li H, Gao J, et al. Cruciferous vegetable consumption is associated with a reduced risk of total and cardiovascular disease mortality. *The American journal of clinical nutrition*. 2011;94(1):240-246.
41. Riso P, Martini D, Møller P, Loft S, Bonacina G, Moro M, et al. DNA damage and repair activity after broccoli intake in young healthy smokers. *Mutagenesis*. 2010;25(6):595-602.
42. Riso P, Martini D, Visioli F, Martinetti A, Porrini M. Effect of broccoli intake on markers related to oxidative stress and cancer risk in healthy smokers and nonsmokers. *Nutrition and cancer*. 2009;61(2):232-7.
43. Fahey JW, Haristoy X, Dolan PM, Kensler TW, Scholtus I, Stephenson KK, et al. Sulforaphane inhibits extracellular, intracellular, and antibiotic-resistant strains of *Helicobacter pylori* and prevents benzo [a] pyrene-induced stomach tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002;99(11):7610-5.
44. Galan MV, Kishan AA, Silverman AL. Oral broccoli sprouts for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a preliminary report. *Digestive diseases and sciences*. 2004;49(7):1088-90.
45. Mirmiran P, Bahadoran Z, Ghasemi A, Jeddi S, Azizi F. High-sulforaphane broccoli sprout powder reduces serum nitric oxide metabolites in *Helicobacter pylori* infected patients. *Journal of Functional Foods*. 2017;34:356-8.
46. Chang YW, Jang JY, Kim YH, Kim J-W, Shim J-J. The effects of broccoli sprout extract containing sulforaphane on lipid peroxidation and *Helicobacter pylori* infection in the gastric mucosa. *Gut and liver*. 2015;9(4):486.
47. Park H-M, Kim J-A, Kwak M-K. Protection against amyloid beta cytotoxicity by sulforaphane: role of the proteasome. *Archives of pharmacal research*. 2009;32(1):109-15.
48. Kim HV, Kim HY, Ehrlich HY, Choi SY, Kim DJ, Kim Y. Amelioration of Alzheimer's disease by neuroprotective effect of sulforaphane in animal model. *Amyloid*. 2013;20(1):7-12.
49. Han JM, Lee YJ, Lee SY, Kim EM, Moon Y, Kim HW, et al. Protective effect of sulforaphane against dopaminergic cell death. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2007;321(1):249-56.
50. Tarozzi A, Morroni F, Merlicco A, Hrelia S, Angeloni C, Cantelli-Forti G, et al. Sulforaphane as an inducer of glutathione prevents oxidative stress-induced cell death in a dopaminergic-like neuroblastoma cell line. *Journal of neurochemistry*. 2009;111(5):1161-71.
51. Varma SD, Chandrasekaran K, Kovtun S. Sulforaphane-induced transcription of thioredoxin reductase in lens: possible significance against cataract formation. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2013;7:2091.
52. Kong L, Tanito M, Huang Z, Li F, Zhou X, Zaharia A, et al. Delay of photoreceptor degeneration in tubby mouse by sulforaphane. *Journal of neurochemistry*. 2007;101(4):1041-52.
53. Tanito M, Masutani H, Kim Y-C, Nishikawa M, Ohira A, Yodoi J. Sulforaphane induces thioredoxin through the antioxidant-responsive element and attenuates retinal light damage in mice. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2005;46(3):979-87.
54. Cotton S, Sharp L, Little J, Brockton N. Glutathione S-transferase polymorphisms and colorectal cancer: a HuGE review. *American journal of epidemiology*. 2000;151(1):7-32.
55. Lam TK, Gallicchio L, Lindsley K, Shiels M, Hammond E, Tao XG, et al. Cruciferous vegetable consumption and lung cancer risk: a systematic review. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2009;18(1):184-95.
56. Conaway CC, Getahun SM, Liebes LL, Pusateri DJ, Topham DK, Botero-Omary M, et al. Disposition of glucosinolates and sulforaphane in humans after ingestion of steamed and fresh broccoli. *Nutrition and cancer*. 2000;38(2):168-78.
57. Higdon JV, Delage B, Williams DE, Dashwood RH. Cruciferous vegetables and human cancer risk: epidemiologic evidence and mechanistic basis. *Pharmacological Research*. 2007;55(3):224-36.