# Kanser ve Sülforafan

## *Cancer and Sulphoraphane*

**Fatma Çelik[1], Gülden Köksal[1]**

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

## *ÖZET*

*Kanser tüm dünyada morbidite ve mortaliteyi etkileyen dinamik ve çok yönlü bir hastalıktır. Besinlerde bulunan biyoaktif bileşenlerin kanserden koruyucu etkileri epidemiyolojik verilerle desteklenmiştir. Özellikle sebze ve meyvelerden zengin diyetler akciğer, kolon, prostat, meme ve pankreas gibi farklı türdeki kanser risklerinde düşüş ile ilişkilendirilmiştir. Bu ilişki brokoli, karnabahar, lahana, Brüksel lahanası ve turp gibi krusifer grubu (turpgiller) ve soğan, sarımsak, pırasa gibi allium grubu bazı sebze gruplarında daha baskındır. Krusifer grubu sebzelerin kanseri önleyici özellikleri içerdikleri izotiyosiyanatlara (ITC) atfedilmiştir. ITC'ler, bitkilerde glukozinolat (GLS) prekürsörleri şeklinde depo edilirler. Kesme ya da çiğneme gibi işlemlerle oluşan doku hasarı sonucu bitkilerdeki mirosinaz enzimi aktive olur ve GLS'lerin hidrolizi ile ITC'ler oluşur. Sülforafan (SFN), brokoli başta olmak üzere krusifer grubu sebzelerde bulunan bir ITC'dir. In vitro ve in vivo çalışmalar SFN'nin faz 2 enzimlerinin uyarılması yoluyla karsinojenik ara ürünlerin detoksifikasyonunu artırarak, faz I enzimlerinin baskılanması yoluyla karsinojenlerin aktivasyonunu azaltarak, kanser hücrelerinde apoptozisi uyararak ve hücre döngüsünü durdurarak karsinojenezdeki pek çok basamağı etkilediğini göstermiştir. Ayrıca yapılan klinik çalışmalar SFN'nin güvenli ve tolere edilebilir olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu derlemede, SFN'nin karsinojenez üzerindeki etki mekanizmaları, metabolizması, farmakokinetiği, biyoyararlılığı ve bunu etkileyen etmenler ile farmakolojik olarak etkili dozları üzerinde durulacaktır.*

***Anahtar kelimeler:*** *Sülforafan, krusifer sebzeler, glukozinolatlar, brokoli, kanser*

## *ABSTRACT*

*Cancer is a dynamic and multifaceted disease that effects morbidity and mortality globally. The chemoprotective effects of dietary compounds which are biologically active has been supported with epidemiological data. Diets, particularly rich in fruits and vegetables are associated with a decrease in the risks of lung, colon, prostate, breast, and pancreas cancers. This relationship is more predominant in cruciferous vegetables such as broccoli, cauliflower, cabbage, Brussel sprouts and raddish and in allium vegetables such as onion, garlic and leek. The cancer protective role in cruciferous vegetables is primarly attributed to their isothiocyantes (ITCs) content. These ITCs are stored as their precursor form, glucosinolates, in plants. After tissue damage, caused by harvesting, chopping, chewing etc., an enzyme called myrosinase in plants becomes active and ITCs are produced by the hydrolysis of glucosinolates. The sulphoraphane (SFN) is one of the ITCs in cruciferous vegetables, particularly in broccoli. In vitro and in vivo studies suggested that SFN can impact on multiple steps of carsinogenesis by increasing detoxification of carsinogenic metabolites by stimulation of phase II enzymes and decreasing activation of carsinogenes by inhibition of phase I enzymes, inducing apoptosis and cell cycle arrest in the cancer cells. Also, in clinical studies it was revealed that SFN is safe and well-tolerable. In this review we will discuss the mechanisms of action of SFN in carcinogenesis, as well as its metabolism, pharmacokinetics, bioavailability and related factors and pharmacological active doses.*

***Keywords:*** *Sulphoraphane, crucifeous vegetables, glucosinolates, broccoli, cancer*

## GİRİŞ

Karsinojenez, hücre proliferasyonu, apoptozis, hücre farklılaşması ve hücrenin yaşlanması basamakalarını içeren ve bir takım genetik ve epigenetik değişiklikler tarafından kontrol edilen moleküler bir süreçtir. Başlangıç hücrelerinden, ileri ve metastatik kansere doğru gelişim 10-30 yıla kadar sürebilmektedir. Karsinojenezin yavaş ilerleyen ve uzun bir süreç olması, teorik olarak habis tümörler ortaya çıkmadan önce bazı yaşam tarzı değişiklikleri ya da kanseri önleyici uygulamalarla (kemoprevensiyon) bu sürece müdahale edebilme şansının olduğunu göstermektedir (1,2). Beslenmenin, kanserin etiyolojisinde önemli bir rol oynadığı uzun süredir bilinmektedir.

***İletişim/Correspondence:***
*Araş. Gör. Fatma Çelik*
*Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, D Blokları, 06100 Samanpazarı, Ankara, Türkiye*

***E-posta:*** *fatma.celik@hacettepe.edu.tr*
***Geliş tarihi/received:*** *20.08.2012*
***Kabul tarihi/accepted:*** *02.11.2013*

Eldeki verilerde, diyetin kansere yol açabilen maddeleri içerebildiği gibi, pek çok anti-kanser ajanları sağladığı da gösterilmiştir (3). Anti-kanser özellikteki bu biyoaktif bileşikleri yeterli miktarda içermeyen diyetler gastrointestinal sistem kanserleri de dahil, bazı kanser türlerinin riskini artırabilir (1). Bu nedenle beslenme alışkanlıklarında yapılacak olan değişiklikler, pek çok kanserin önlenmesinde rol oynayabilmektedir.

Özellikle diyetle alınan sebze ve meyveler kemopreventif bileşiklerin zengin kaynakları olarak görülmektedir (4). Epidemiyolojik çalışmaların meta-analizleri genellikle sebze ve meyve tüketiminin kanser insidansı ve mortalitesi ile negatif ilişkili olduğu sonucuna varmıştır. Brokoli, karnabahar, beyaz ve karalâhana, Brüksel lahanası, turp gibi krusifer grubu sebzelerin (brasika ya da turpgiller olarak da adlandırılır) tüketimi, genel sebze tüketiminin aksine, kansere karşı çok daha güçlü bir koruyuculuk sağlamaktadır (1). İnsanlarda bu sebzelerin kolorektal kanser (5), akciğer kanseri (6) ve prostat kanserine (7) karşı koruyucu olduğu görülmüştür. Bu nedenle, krusifer grubu sebzelerdeki spesifik kemopreventif bileşiklerin ve kanserin tüm evrelerindeki etki mekanizmalarının tanımlanmasına olan ilgi giderek artmaktadır (8).

Krusifer grubu sebzeler pek çok biyoaktif bileşik içermektedir. Bunlar arasında kuarsetin gibi flavonoidler, selenyum gibi mineraller ve C vitamini gibi vitaminler de yer almaktadır. Krusifer grubu sebzelerde kanserden koruyucu olduğu bilinen ve üzerinde en çok çalışılan biyoaktif bileşikler ise glukozinolatlardır (GLS) (1). GLS'nin genel yapısında bir β-D-tiyoglukoz grubu ve metionin, fenilalanin, triptofan veya dallı-zincirli aminoasitlerden elde edilen bir yan zincir bulunur (2,8). GLS'ler, krusifer grubu sebzelerdeki acı ve keskin tattan sorumlu olan bileşiklerdir ve böcek saldırısı, kopma, kesilme v.b. durumlarda bitkinin zarar görmesi sırasında salınırlar (9). Krusifer grubu sebzelerin GLS içerikleri, bitkinin yetiştiği çevre ve genotipe göre büyük oranda farklılık göstermektedir ve 120'den fazla glukozinolat tanımlanmıştır (8). GLS'ler, biyolojik olarak aktif değildirler ve izotiyosiyanat (ITC) ya da indol-3 karbinollere hidroliz olmadıkları sürece kemopreventif etki göstermezler (2). Hidroliz reaksiyonu, bitkinin hasat edilmesi, işlenmesi (kesme, doğrama vb) veya çiğnenmesi sonucu hücre duvarının zarar görmesi ile salınan mirosinaz adlı endojen bir enzim tarafından katalize edilir. Bu enzim aynı zamanda insanların barsaklarındaki bakteriler tarafından da salgılanabilmektedir. En iyi karakterize edilen ITC bileşiği sülforafandır (SFN). SFN'nin öncüsü olan glukozinolat türü ise glukorafanindir. Glukorafanin en çok brokoli, karnabahar, beyaz ve kara lahanada bulunmakla birlikte, en yüksek içeriğe brokoli ve brokoli filizleri sahiptir (1,8).

SFN'nin kemopreventif mekanizmaları üzerinde oldukça fazla çalışılmıştır ve karsinojenezin aşamalarına göre farklı yanıtlar alınmıştır. SFN, prokarsinojenleri karsinojenlere dönüştüren faz I enzimlerini baskılayarak ve karsinojenleri detoksifiye eden ve vücuttan atımını kolaylaştıran faz II enzimlerini uyararak kanseri başlangıç aşamasında bloke edebilmektedir. Kanser başladığında ise, SFN kanserli hücrelerde hücre döngüsünü durdurarak ya da apoptozisi uyararak kanserin ilerlemesini baskılayabilmektedir (4,8,10).

Bu derlemede, SFN'nin karsinojenez üzerindeki etki mekanizmaları, metabolizması, farmakokinetiği, biyoyararlılığı ve bunu etkileyen etmenler ile farmakolojik olarak etkili dozları üzerinde durulacaktır.

## Sülforafan'ın Karsinojenez Üzerindeki Etki Mekanizmaları ve Anti-kanser Özellikleri

SFN ilk olarak 1992 yılında potansiyel kemopreventif bir ajan olarak keşfedilmiştir (11). İlk araştırmalarda, SFN'nin faz 2 enzimlerini uyararak ve karsinojen aktivasyonunda görevli enzimleri baskılayarak kanseri önlemedeki etkileri üzerine odaklanılmıştır. Daha sonraki çalışmalarda ise, SFN'nin kanser başladıktan sonraki evrelerde tümör gelişimine karşı koruyucu ve baskılayıcı mekanizmaları üzerinde durulmuştur. Buna göre SFN, kanserin başlangıç evresinde faz 1 enzimlerini baskılayarak ve faz 2 enzimlerini uyararak karsinojenezi bloke

etmektedir. Başlangıç evresinden sonra ise, hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını, apoptozisi ve hücre döngüsünü kapsayan çeşitli yollarla kanserin ilerlemesini baskılayabilmektedir (1,8).

**1. Faz I Enzimlerinin İnhibisyonu**

Vücutta başlıca sitokrom P450 enzimleri (CYPs) ile katalize edilen faz I metabolizması ile prokarsinojenler genellikle suda daha çözünür bir yapıya dönüşürken, aynı zamanda özellikle oksidasyon reaksiyonları sırasında DNA, RNA ve protein gibi kritik moleküllere bağlanabilen ve yüksek oranda reaktivite gösteren örneğin serbest radikaller gibi ara ürünlere dönüştürülürler (9,12). CYP'lerin aktivitesini etkileyen bileşiklerin, kimyasallarla uyarılan karsinojenezinin önlenmesinde önemli olduğu düşünülmektedir (2). SFN de farklı CYP genlerinin ekspresyonunu ve işlevinidüzenleyebilmektedir(13-15).

Yapılan çalışmalarda, SFN'nin kemirgenlerde belirli CYP izoformlarının düzeylerini değiştirerek DNA eklentilerinin oluşmasını ve kimyasal karsinojenezi önlediği (15,16), rat hepatositlerinde CYP1A1 aktivitesini baskıladığı ve insan hepatositlerinde CYP3A4 aktivitesini azalttığı gösterilmiştir(16).

SFN ayrıca faz I enzimlerini baskılayarak karsinojen indüklü DNA eklentilerinin oluşumunu da önleyebilmektedir. In vitro ve in vivo çalışmalarda SFN'nin özellikle kızartma ya da kavurma yöntemi ile pişirilen etlerde oluşan ve kolon, prostat ve meme kanseri gibi kanser türlerinin etiyolojisinde yer aldığı bilinen heterosiklik aminlerin (HCA) indüklediği mutajeniteyi inhibe ettiği desteklenmiştir (14,17).

Sonuç olarak, SFN çeşitli CYP enzimlerinin aktivitelerini baskılayabilmekte ve bu sayede pro-karsinojenlerin aktivasyonunu azaltabilmektedir.

**2. Faz II Enzimlerinin Uyarılması**

Faz II enzimleri, karsinojenik ara ürünleri inaktif moleküllere dönüştürerek vücuttan atılabilir duruma getirmektedir. Bu sayede karsinojenlerin DNA, RNA ve proteinler gibi makromoleküllerle reaksiyona girmesini önleyerek, hücreleri ve dokuları korumaktadır (18,19). SFN hem hayvan, hem de insanlarda faz II enzimlerinin [kinon redüktaz, glutatyon-S-transferaz (GST) ve UDP-glukuronosil transferaz] doğal bir indükleyicisi olarak önem kazanmıştır(20).

In vitro olarak SFN karaciğer, kolon (21,22) ve prostat (23,24) kanseri hücrelerinde faz II enzim aktivitelerini artırmıştır. In vivo olarak 4-5 gün boyunca yüksek dozlarda (1000 mmol/kg/gün'e kadar) verilen SFN'nin ise rat ve farelerde faz II enzim aktivitelerini karaciğer, akciğer, meme bezleri, pankreas, mide, ince barsaklar ve kolonda artırdığı bildirilmiştir (11,22,25,26). İnsanlarda ise brokoli ekstratlarının in vivo jejunal perfüzyonunu takiben SFN'nin enterositlerde faz II enzimlerini 2-2.4 kat artırdığı (15) ve yüksek miktarda brasika tüketiminin GST enzim aktivitesinde artışa yol açtığı ortaya çıkmıştır (27,28). Bu nedenle diyetsel dozlarda bile SFN'nin karsinojen metabolizmasını detoksifikasyon yönüne kaydırabileceği anlaşılmaktadır (18).

**3. Hücre Döngüsünün Durdurulması**

Kanserin ayırıcı özelliklerinden birisi de hücre döngüsünü düzenleyen mekanizmaların kaybına bağlı olarak oluşan anormal hücre çoğalmasıdır. Normalde bir hücre bölündükten sonra, bir sonraki bölünmeye kadar bir dizi basamaktan oluşan ve hücre döngüsü adını alan bir süreçten geçer. DNA hasarı oluşursa, hücre döngüsü DNA'nın kendisini onarabilmesi için geçici olarak durdurulur. Eğer hasar onarılamayacak düzeyde ise apoptozise yol açan bazı yolaklaraktive edilir. Hasarlı hücrelerde, hücre döngüsünün düzenlenmesi, kanser gelişimine yol açan mutasyonların yayılması ile sonuçlanabilir. Normal hücrelerin aksine kanserli hücreler hızlıca çoğalır ve hücre ölümü sinyallerine yanıt verme yeteneklerini kaybederler (8,29). SFN'nin de arasında bulunduğu izotiyosiyanatların kültüre edilmiş hücrelerde, hücre döngüsünü durdurduğu saptanmıştır (30-32).

## 4. Apoptozisin Uyarılması

Apoptozis (programlanmış hücre ölümü) homeostazın sürdürülebilmesi ve organizma için artık gerekli olmayan, zarar görmüş hücrelerin yok edilmesi için önemli bir rol oynamaktadır. Apoptozisin uygun bir şekilde düzenlenememesi, nöral dejenerasyon, otoimmün hastalıklar ve kanserler gibi pek çok bozukluğa yol açabilmektedir (8,18).

Sülforafan ile apoptozisin uyarılmasına ilişkin ilk veriler insanlarda 15-50 μM SFN ile muamele edilen kolon kanseri hücrelerinin incelenmesinden elde edilmiştir (18). Daha sonraki yıllarda da hem kolon hem de prostat kanseri hücrelerinde SFN'nin doza-bağımlı olarak apoptozisin başlamasından ve düzenlenmesinden sorumlu olan kaspazları aktive ettiği saptanmıştır (8).

Tümü ele alındığında, çalışmalar SFN'nin potansiyel bir pro-apoptotik ajan olduğunu göstermektedir. SFN'nin aktivitesi pek çok farklı mekanizma ile ilişkilidir. Bu mekanizmalar başlangıç hücrelerinin yayılmasını güçlü bir şekilde önlemekte ya da bu hücrelerin programlanmış hücre ölümünü sağlamaktadır.

## Metabolizması ve Biyoyararlılığı

SFN'nin metabolizmasında başlangıç basamağı glukorafaninin enzimatik hidrolizidir. Bu reaksiyon mirosinaz enzimi tarafından katalizlenir. Bu enzim, glukozinolattakiglikonu ayırarak glukoz, hidrojen sülfat ve farklı aglikon türlerinin (tiyosiyanat, ITC ya da nitril vb) oluşmasını sağlar. Nötral pH'da başlıca hidroliz ürünü stabil olan izotiyosiyanatlardır. Emilimden sonra, SFN baskın olarak merkaptürik asit yoluyla metabolize olur. SFN metabolizmasındaki son basamaklar idrarda SFN-sistein (Cys) ve SFN-N-asetil sistein (NAC) oluşumudur (8).

SFN'nin emilimi ve biyoyararlığı pek çok etmenden etkilenir. İlk etmen, SFN'nin mirosinaz enzimi aracılığıyla glukorafaninden hidrolizidir. Bu başlangıç basamağı oldukça önemlidir çünkü glukozinolatların sadece ITC formunun biyolojik olarak aktif olan ve istenilen anti-kanser özellikleri gösterebilen formu olduğu düşünülmektedir. Ancak memeli hücrelerinde endojen mirosinaz aktivitesi yoktur. Bitkilerde ve barsaklarımızdaki mikrobiyal florada mirosinaz enzimleri bulunur. Krusifer grubu sebzelerde mirosinaz enzimi bitki hücresinin duvarı ile glukozinolatlardan fiziksel olarak ayrı bulunmaktadır. Fiziksel bir yıkım olduğunda (kesme, çiğneme, doğrama vb) enzim salınır ve ITC'ler ortama verilir. Ancak mirosinaz ısıya duyarlı bir enzimdir bu nedenle pişirme yöntemleri enzimin işlevsel özelliğini kaybetmesine neden olabilir ve SFN'nin biyoyararlılığını 3 kata kadar azaltabilir (33). Mirosinaz aktivitesinin bir diğer kaynağı da intestinal mikrobiyal floradır (8). Ancak, intestinal floradaki mirosinaz aktivitesi ile karşılaştırıldığında, bitkideki mirosinaz aktivitesi çok daha etkilidir. Glukozinolatların ITC'lere dönüşümü besinin sindirim sistemine geçişinden önce gerçekleşmezse, SFN'nin biyoyararlılığı 6 kat azalmaktadır (34). Ayrıca bireyler arasında barsaklardaki mikrobiyal flora açısından farklılık bulunabilmektedir. Bu da bireyler arasında SFN'nin biyoyararlılığını belirleyen etmenlerden birisidir (8).

SFN biyoyararlılığını etkileyen etmenlerden bir diğeri ise SFN'yi metabolize edici genlerdeki polimorfizmlerle ilişkilidir. İnsanlarda GST enzimlerinin aktivitesini etkileyen genetik polimorfizmler tanımlanmıştır. Buna göre GSTM1 ve GSTT1 null genotipine sahip bireylerde ilgili GST enzimleri üretilememektedir. Bu bireylerde GST aktivitesinin düşük olması, krusifer grubu sebzelerin tüketiminden sonra, ITC'lerin daha yavaş vücuttan atılması ve bireylerin daha uzun süre ITC'lere maruz kalması ile sonuçlanmaktadır (35). Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda, GSTM1-null ve/veya GSTT1-null genotipine sahip bireylerde krusifer grubu sebzelerden alınan ITC'ler ile akciğer (6,36) ve kolon kanseri (35,37) riski arasındaki negatif ilişkinin daha baskın olduğu bulunmuştur. Bu bulgular, ITC gibi koruyucu bileşikleri daha yavaş metabolize eden bireylerde yüksek miktarda krusifer grubu sebze alımının koruyucu etkilerinin daha da artabileceğini göstermektedir.

## Krusifer Grubu Sebzelerin Glukozinolat İçerikleri

Krusifer grubu bitkilerde 120 farklı glukozinolat tanımlanmıştır. İşleme teknikleri, depolama ve pişirme de bitkilerin glukozinolat içeriğini etkileyebilmektedir. Örneğin, brokoli 4-metilsülfinilbütil glukozinolattan (glukorafanin) zenginken, Brüksel lahanası allil ve 2-hidroksi-3-bütenil glukozinolat (progoitrin) açısından, bahçe ve su teresi ise arilalifatik glukozinolatlardan zengindir (38).

Brokoli ve karnabahar gibi bazı krusifer grubu sebzelerin 3 günlük olgun kültürleri, daha olgun olanlara oranla 10-100 kat daha fazla glukorafanin içermektedir. Bu nedenle, az miktardaki genç krusifer filizleri (3 günlük), daha olgun sebzelere oranla 10-100 kat daha fazla indükleyici potansiyele sahip olduğundan, kansere karşı daha etkin bir koruma sağlayabilir (39). Olgun brokolinin içeriğindeki glukorafanin miktarları oldukça farklı olabildiğinden, insanlarda standart miktarlarda glukorafanin ve SFN alımını sağlayabilmek için 3-günlük genç brokoli filizlerinin kullanımı yaygındır (9).

## Pişirme ve Dondurmanın Krusifer Grubu Sebzelerdeki Glukozinolat İçeriğine Etkisi

Glukozinolatlar, suda-çözünen bileşikler olduğundan pişirme suyuna geçebilmektedirler. Bir çalışmada 10 dakika boyunca haşlanan beyaz lahanada glukozinolat kayıplarının %50'den fazla olduğu saptanmıştır (40). Yine 9-15 dk kaynatma süresince krusifer grubu sebzelerdeki toplam glukozinolat içeriğinin %18-59 oranında azalttığı bulunmuştur (41). Pişirme suyu ile kayıplara ek olarak, kaynatma, buharda pişirme ve mikrodalgada pişirme (850-900 W gibi yüksek güçte) gibi pişirme yöntemlerinde glukozinolatların, biyolojik olarak aktif olan ITC'lere dönüşümünü sağlayan mirosinaz enziminin inaktive olmakta ve bu inaktivasyon, insanlarda ITC'lerin biyoyararlılığını önemli oranda azaltmaktadır (42). Bu nedenle, krusifer grubu sebzelerdeki ITC'lerin biyoyararlılığını artırabilmek için pişirmeden kaçınılmalı veya pişirme yöntemi olarak daha az su kullanılan buharda veya mikrodalgada pişirme gibi yöntemler tercih edilmelidir. Pişirme sularının çorba ya da sos yapımında kullanılması ile kayıplar kısmen telafi edilebilir.

Dondurma işleminin glukozinolat içeriğine olan etkisini gösteren daha az çalışma bulunmaktadır. Taze ve dondurulmuş Brüksel lahanasında belirgin bir farklılık saptanmıştır. Taze örneklerdeki tiyosiyanat içeriği, dondurulmuş olan örneklerden neredeyse iki kat daha fazladır. Ancak dondurulmuş ürünlerde oluşan bu kaybın, dondurma işleminin kendisinden mi yoksa dondurma öncesi uygulanan ağartma işleminden mi kaynaklandığı net değildir (43). Yine dondurulmuş örneklerde faz II enzimlerini uyarıcı aktivite 8 kat azalabilmektedir(41). Bu durum, dondurulmuş brokolinin depolama koşullarının kötü olmasından veya dondurma öncesinde uygulanan ağartma esnasında glukozinolatların kaybolmasından kaynaklanabilir.

Krusifer grubu sebzelerin oda sıcaklığı (12–22°C) ve buzdolabında (4-8□C) 7 gün boyunca bekletilmesi sırasında da %9-26 oranında glukozinolat kayıpları gerçekleşmiştir (44). Bu nedenle, krusifer grubu sebzelerin taze olarak tüketilmesi de biyoaktif bileşiklerin alım düzeylerine etki edebilmektedir.

## Farmokolojik Dozlar

Brokoli bilinen en iyi SFN kaynağıdır. Bir porsiyonu, mevsime, türüne ve tazeliğine bağlı olarak, 60 mg'a kadar glukorafanin (SFN öncüsü) içerebilir (9). Farelerde, insan kanser ksenograftlarının büyümesini durduran tipik SFN düzeyleri4.4 mg/kg/gün'dür (45). Bu da 70 kg'lık bir insanda günlük 308 mg SFN'ye denk gelmektedir. Bu miktara, tek başına brokoli tüketimi ile ulaşmak zordur. Öyle ki, 500 g standart brokolide ortalama 55 mg glukorafanin olduğu düşünüldüğünde, bu miktarı karşılamak için günde 6 adet bütün ve pişirilmemiş brokoli başı tüketilmesi gerektiği ortaya çıkmaktadır. Olgunlaşmış brokoli başlarından 10-100 kat daha fazla glukorafanin içeren brokoli filizlerinin tüketilmesi daha etkilidir. Buna alternatif olarak, dondurularak-kurutulmuş brokoli filizinden elde edilen suplemanlar da ticari olarak mevcuttur.

Bu ürünlerin bazıları özel melez türlerinden ve ön işlem görmüş brokolilerden elde edilmekte ve tablet başına 10 mg SFN içerebilmektedir. Ancak, SFN'nin terapötik dozları klinik çalışmalarda henüz kesin olarak saptanmamıştır ve farelerdeki aktif dozları, hastalardaki aktif dozlara benzetmek hatalı olabilir. Beslenme ile alınan SFN miktarını hesaplarken, glukorafaninin vücutta yalnızca %20 'sinin biyolojik olarak yararlı olduğu ve SFN'ye dönüştürülebildiği unutulmamalıdır. Sebzelerin iyi bir şekilde çiğnenmesi ve kaynatma gibi pişirme yöntemlerinden kaçınılması da glukorafaninin SFN'ye dönüşümü artırılabilir (9).

## SONUÇ ve ÖNERİLER

Farklı besin ya da besin gruplarının çeşitli kanser türleri üzerindeki etkileri üzerinde oldukça çalışılan bir konudur. Kanserin başlamasında ve gelişmesinde beslenme de dahil pek çok etmen rol oynadığından, kanseri birden fazla yolla önleyen ajanların kullanımı daha avantajlı olabilmektedir. SFN'nin hem faz I ve faz II enzimleri yoluyla kanserin başlamasını önleyici mekanizmalarının bulunması, hem de kanser başladıktan sonra hücre proliferasyonunu hedefleyen çeşitli mekanizmalarla baskılayıcı bir özelliğinin olması, SFN'yi umut vaad eden diyetsel bir terapötik ajan haline getirmektedir.

Klinik çalışmalarda henüz terapötik olarak etkili düzeyleri değerlendirilmemiş olsa da, günlük 100 mg glukorafaninin (500 g brokoli başındaki miktar kadar) ya da 10 mg saflaştırılmış SFN alımının insanlarda iyi bir şekilde tolere edilebileceği görülmüştür. Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü gibi pek çok organizasyon günde 5-9 porsiyon sebze-meyve tüketimini önerse de, krusifer grubu sebzeler için ayrı olarak belirtilen bir öneri bulunmamaktadır. Ancak bazı prospektif çalışmalardan elde edilen verilere göre yetişkinlerde haftada en az 5 porsiyon krusifer sebze tüketimi (sebze türüne göre değişmekle birlikte yaklaşık 5 çiçek brokoli,150 gram) hedeflenmektedir.

SFN için yukarıda bahsedilen etkilerin çoğunun in vivo çalışmalarda kullanılan düzeylerde elde edildiği unutulmamalıdır. Epidemiyolojik çalışmalarda, krusifer grubu sebze tüketimi, daha düşük bir kanser riski ile ilişkilendirilse de, bu koruyucu etkilerin ITC'lerle mi, yoksa bu sebzelerin içerisindeki diğer diyetsel ögelerle mi ilişkili olduğunu saptamak güçtür. Bireylerin krusifer grubu sebzelerden aldıkları ITC miktarlarının değerlendirilmesi tek başına bireyin maruz kaldığı ITC düzeylerini yansıtmamaktadır. Bunun nedeni bir takım etmenler nedeni ile vücuttaki dönüşümlerinin ya da emilim oranlarının değişebilmesidir. İdrarda ITC atım ürünlerinin tayin edilmesi daha etkili bir yoldur ancak çalışmalarda, idrarda ITC atımı ile kanser riski arasındaki ilişki çok fazla incelenmemiştir.

Glukozinolatların biyoyararlılığını artırabilmek için sebzeler iyi çiğnenmeli ve haşlama gibi pişirme işlemlerinden kaçınılmalıdır. Ayrıca, krusifer grubu sebzelerin, yoğurt gibi probiyotik özelliği sayesinde barsak florasını olumlu yönde etkileyen besinlerle birlikte tüketilmesi, barsaklardaki mirosinaz aktivitesini artırarak, kanserden koruyucu bu bileşiklerin vücutta daha etkin olarak kullanılabilmesini sağlayabilir.

Son olarak, yüksek miktarda krusifer grubu sebze tüketiminin (özellikle brokoli ya da karnabahar) kansere karşı tamamen koruyabileceği ya da kanseri tümüyle tedavi edebileceği sonucu çıkarılmamalıdır. Mevcut veriler sadece, yeterli sıklıkta krusifer grubu sebze tüketiminin riski azaltabileceği ve bazı bireylerde tümörlerin metastazını zayıflatabileceği sonucunu ortaya çıkarmaktadır. Ayrıca bu koruyucu etkiler, bireyler arasındaki genetik farklılıklardan (polimorfizmler) ve pişirme yöntemlerinden büyük oranda etkilenebilmektedir.

SFN ve diğer ITC'ler için etkili terapötik dozların belirlenebilmesi ve insanlardaki etkilerinin daha iyi belirlenebilmesi için daha büyük ölçekli klinik çalışmalara gerek duyulmaktadır.

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

## KAYNAKLAR

1. Fimognari C, Hrelia P. Sulforaphane as a promising molecule for fighting cancer. Mutat Res 2007;635(2-3):90-104.

2. Cheung KL, Kong AN. Molecular targets of dietary phenethyl isothiocyanate and sulforaphane for cancer chemoprevention. AAPS J 2010;12(1):87-97.
3. Antosiewicz J, Ziolkowski W, Kar S, Powolny AA, Singh SV. Role of reactive oxygen intermediates in cellular responses to dietary cancer chemopreventive agents. Planta Med 2008;74(13):1570-1579.
4. Keum YS, Jeong WS, Kong AN. Chemopreventive functions of isothiocyanates. Drug News Perspect 2005;18(7):445-451.
5. van Poppel G, Verhoeven DT, Verhagen H, Goldbohm RA. Brassica vegetables and cancer prevention. Epidemiology and mechanisms. Adv Exp Med Biol 1999;472:159-168.
6. London SJ, Yuan JM, Chung FL, Gao YT, Coetzee GA, Ross RK, et al. Isothiocyanates, glutathione Stransferase M1 and T1 polymorphisms, and lung-cancer risk: A prospective study of men in Shanghai, China. Lancet 2000;356(9231):724-729.
7. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of cruciferous vegetables and prostate cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003;12(12):1403-1409.
8. Clarke JD, Dashwood RH, Ho E. Multi-targeted prevention of cancer by sulforaphane.Cancer Lett 2008;269(2):291-304.
9. Herr I, Büchler MW. Dietary constituents of broccoli and other cruciferous vegetables: Implications for prevention and therapy of cancer. Cancer Treat Rev 2010;36(5):377-383.
10. Hayes JD, Kelleher MO, Eggleston IM. The cancer chemopreventive actions of phytochemicals derived from glucosinolates. Eur J Nutr 2008;47(Suppl 2):73-88.
11. Zhang Y, Talalay P, Cho CG, Posner GH. A major inducer of anticarcinogenic protective enzymes from broccoli: Isolation and elucidation of structure. Proc Natl Acad Sci USA 1992;89(6):2399-2403.
12. Nelson DR, Kamataki T, Waxman DJ, Guengerich FP, Estabrook RW, Feyereisen R, et al. The P450 superfamily: Update on new sequences, gene mapping, accession numbers, early trivial names of enzymes, and nomenclature. DNA Cell Biol 1993;12(1):1-51.
13. Yoxall V, Kentish P, Coldham N, Kuhnert N, Sauer MJ, Ioannides C. Modulation of hepatic cytochromes P450 and phase II enzymes by dietary doses of sulforaphane in rats: Implications for its chemopreventive activity. Int J Cancer 2005;117(3):356-362.
14. Bacon JR, Williamson G, Garner RC, Lappin G, Langouet S, Bao Y. Sulforaphane and quercetin modulate PhIP-DNA adduct formation in human HepG2 cells and hepatocytes. Carcinogenesis 2003;24(12):1903-1911.
15. Langouet S, Furge LL, Kerriguy N, Nakamura K, Guillouzo A, Guengerich FP. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by 1,2-dithiole-3-thione, oltipraz and its derivatives, and sulforaphane. Chem Res Toxicol 2000;13(4):245-252.
16. Maheo K, Morel F, Langouet S, Kramer H, Le Ferrec E, Ketterer B, et al. Inhibition of cytochromes P-450 and induction of glutathione S-transferases by sulforaphane in primary human and rat hepatocytes. Cancer Res 1997;57(17):3649-3652.
17. Shishu, Kaur IP. Inhibition of mutagenicity of food-derived heterocyclic amines by sulforaphane – a constituent of broccoli. Indian J Exp Biol 2003;41(3):216-219.
18. Juge N, Mithen RF, Traka M. Molecular basis for chemoprevention by sulforaphane: A comprehensive review. Cell Mol Life Sci 2007;64(9):1105-1127.
19. Fimognari C, Lenzi M, Hrelia P. Interaction of the isothiocyanate sulforaphane with drug disposition and metabolism: pharmacological and toxicological implications. Curr Drug Metab 2008;9(7):668-678.
20. Vasanthi HR, Mukherjee S, Das DK. Potential health benefits of broccoli- a chemico-biological overview. Mini Rev Med Chem 2009;9(6):749-759.
21. Basten GP, Bao Y, Williamson G. Sulforaphane and its glutathione conjugate but not sulforaphane nitrile induce UDP-glucuronosyl transferase (UGT1A1) and glutathione transferase (GSTA1) in cultured cells. Carcinogenesis 2002;23(8):1399-1404.
22. Matusheski NV, Jeffery EH. Comparison of the bioactivity of two glucoraphanin hydrolysis products found in broccoli, sulforaphane and sulforaphane nitrile. J Agric Food Chem 2001;49(12):5743-5749.
23. Jiang ZQ, Chen C, Yang B, Hebbar V, Kong AN. Differential responses from seven mammalian cell lines to the treatments of detoxifying enzyme inducers. Life Sci 2003;72(20):2243-2253.
24. Brooks JD, Paton VG, Vidanes G. Potent induction of phase 2 enzymes in human prostate cells by sulforaphane. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001;10(9):949-954.
25. Posner GH, Cho CG, Green JV, Zhang Y, Talalay P. Design and synthesis of bifunctional isothiocyanate analogs of sulforaphane: Correlation between structure and potency as inducers of anticarcinogenic detoxication enzymes. J Med Chem 1994;37(1):170-176.
26. Keck AS, Staack R, Jeffery EH. The cruciferous nitrile crambene has bioactivity similar to sulforaphane when administered to Fischer 344 rats but is far less potent in cell culture. Nutr Cancer 2002;42(2):233-240.
27. Bogaards JJ, Verhagen H, Willems MI, van Poppel G, van Bladeren PJ. Consumption of brussels sprouts results in elevated alpha-class glutathione S-transferase levels in human blood plasma. Carcinogenesis 1994;15(5):1073-1075.
28. Petri N, Tannergren C, Holst B, Mellon FA, Bao Y, Plumb GW, et al. Absorption/metabolism of sulforaphane and quercetin, and regulation of phase II enzymes, in human jejunum in vivo. Drug Metab Dispos 2003;31(6):805-813.
29. Stewart ZA, Westfall MD, Pietenpol JA. Cell-cycle dysregulation and anticancer therapy. Trends Pharmacol Sci 2003;24(3):139-145.
30. Singh SV, Herman-Antosiewicz A, Singh AV, Lew KL, Srivastava SK, Kamath R, et al. Sulforaphane-induced g2/m phase cell cycle arrest involves checkpoint kinase 2-mediated phosphorylation of cell division cycle 25c. J Biol Chem 2004;279(24):25813-25822.
31. Herman-Antosiewicz A, Xiao H, Lew KL, Singh SV. Induction of p21 protein protects against sulforaphane-induced mitotic arrest in LNcap human prostate cancer cell line. Mol Cancer Ther 2007;6(5):1673-1681.
32. Parnaud G, Li P, Cassar G, Rouimi P, Tulliez J, Combaret L, et al. Mechanism of sulforaphane-induced cell cycle arrest and apoptosis in human colon cancer cells. Nutr Cancer 2004;48(2):198-206.
33. Conaway CC, Getahun SM, Liebes LL, Pusateri DJ, Topham DKW, Botero-Omary M, et al. Disposition of glucosinolates and sulforaphane in humans after

ingestion of steamed and fresh broccoli. Nutr Cancer 2000;38(2):168-178.
34. Shapiro TA, Fahey JW, Wade KL, Stephenson KK, Talalay P. Chemoprotective glucosinolates and isothiocyanates of broccoli sprouts: Metabolism and excretion in humans. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001;10(5):501-508.
35. Seow A, Yuan JM, Sun CL, Van Den Berg D, Lee HP, Yu MC. Dietary isothiocyanates, glutathione s-transferase polymorphisms and colorectal cancer risk in the Singapore Chinese Health Study. Carcinogenesis 2002;23(12):2055-2061.
36. Zhao B, Seow A, Lee EJ, Poh WT, Teh M, Eng P, et al. Dietary isothiocyanates, glutathione S-transferase-M1, -T1 polymorphisms and lung cancer risk among Chinese women in Singapore. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001;10(10):1063-1067.
37. Turner F, Smith G, Sachse C, Lightfoot T, Garner RC, Wolf CR, et al. Vegetable, fruit and meat consumption and potential risk modifying genes in relation to colorectal cancer. Int J Cancer 2004;112(2):259-264.
38. Vermeulen M, van der Berg R, Freidig AP, van Bladeren PJ, Vaes WHJ. Association between consumption of cruciferous vegetables and condiments and excretion in urine of isothiocyanate mercapturic acids. J Agric Food Chem 2006;54(15):5350-5358.
39. Fahey JW, Zhang Y, Talalay P. Broccoli sprouts: an exceptionally rich source of inducers of enzymes that protect against chemical carcinogens. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94(19):10367-10372.
40. Rosa EAS, Heaney RK. The effect of cooking and processing on the glucosinolate content: Studies on four varieties of Portuguese cabbage and hybrid white cabbage. J Sci Food Agric 1993;62:259-265.
41. 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(3):687-697.
42. Higdon JV, Delage B, Williams DE, Dashwood RH. Cruciferous vegetables and human cancer risk: epidemiologic evidence and mechanistic basis. Pharmacol Res 2007;55(3):224-236.
43. De Vos R, Blijleven WGH. The effect of processing conditions on glucosinolates in cruciferous vegetables. Z Lebensm Unters Forsch 1988;187(6):525-529.
44. Song L, Thornalley PJ. Effect of storage, processing and cooking on glucosinolate content of Brassica vegetables. Food Chem Toxicol 2007;45(2):216-224.
45. Kallifatidis G, Rausch V, Baumann B, Apel A, Beckermann BM, Groth A, et al. Sulforaphane targets pancreatic tumour-initiating cells by NF-kappa B-induced antiapoptotic signalling. Gut 2009;58(7):949-963.