

İZOTİYOSİYANATLAR ve İNSAN BESLENMESİNDEKİ ÖNEMİ

ÖZET

Cruciferae familyasında yer alan pek çok sebzenin bileşiminde yer alan izotiyosiyanatların insan sağlığı için önemi bir çok araştırmacı tarafından incelenmektedir. Bu bileşiklerin insan vücudunda bulunan ve faz 2 enzimleri olarak bilinen bir grup enzimi aktive ederek vücuttaki antioksidan kapasitenin artmasına yol açtığı belirtilmektedir. Bu şekilde indirekt antioksidan etki sağlayan bu bileşiklerin gıdalarla alınan fenolik bileşikler, askorbik asit, β -karoten gibi direkt antioksidan etkili bileşikler gibi bazı kanser türlerinin, kalp ve damar hastalıklarının önlenmesinde olumlu etkili olduğu da bildirilmektedir.

1. GİRİŞ

Organizmalar, var olabilmek ve yaşamlarını sürdürebilmek için oksijene gereksinim duyarlar. Oksijen tüketimi, fizyolojik koşullar altında endojen reaktif oksijen türlerinin oluşumunu beraberinde getirirken, sigara, çevre kirliliği, ultraviyole ışık gibi eksojen kaynaklardan da reaktif oksijen türlerinin üretimi söz konusudur.

Bugün, reaktif oksijen türlerinin kalp-damar hastalıkları, kanser, katarakt, sinir sistemi hastalıklarının gelişiminden sorumlu olduğu bilinmektedir. İnsan vücudunun reaktif oksijen türlerine karşı savunulmasında antioksidan olarak görev alan enzim sistemleri ve diyet ile alınan bazı bileşenlerin rolü büyüktür (1,6).

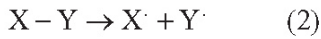
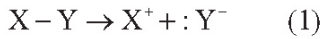
İnsan sağlığı açısından bazı kanser çeşitlerinin ve kalp damar hastalıkları gibi bazı hastalıkların önlenmesinde beslenmenin çok önemli rol oynadığı bilinmektedir. Gerek epidemiyolojik ve gerekse *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar sonucunda meyve ve sebze alımıyla tümör oluşumu arasında ters bir ilişkinin olduğu bulunmuştur. Önemli antikanserojenik özelliği olan sebzelerden bir grup da *Cruciferae* (Harçlıgiller) sebzeleridir. *Cruciferae* familyası, mor lahanası, beyaz lahanası, karnabahar, Savoy lahanası, Brüksel lahanası, brokoli gibi sebzelerle kolza gibi yağlı tohumlar ve hardal gibi baharatları da kapsamaktadır. Bu familyadan *Brassica* cinsinde yer alan sebzeler dünyada en çok tüketilen sebzeler arasında yer almaktadır. Yapılan çalışmalarla, *Cruciferae* familyasında bulunan sebzelerin tüketiminin böbrek, prostat, kolon, idrar kesesi, akciğer ve rektum kanseri riskini azalttığı saptanmıştır.(3,4).

Cruciferae familyasındaki sebzelerin bazıları kuru madde bazında %1'e kadar ulaşan, oldukça fazla miktarda 'glukosinolatlar' (β -tiyoglukozid N-hidroksisülfatlar) adı verilen bir grup bileşeni içermektedir (16). Glukosinolatlar ve parçalanma ürünleri, insan sağlığı üzerine etkileri ile sebzelerde tat koku oluşumu, antimikrobiyal ve toksik etkileri gibi nedenlerle önem taşımaktadır. Ancak, son yıllarda izotiyosiyanatların antioksidatif etki gösteren enzimleri indüklemeleri ve böylece indirekt olarak hücrelerin antioksidan kapasitelerini arttırmaları da ön plana çıkmıştır (2, 10, 11, 14, 16, 20).

Glukosinolat içeren bitkiler kesilip doğrandığında veya çiğneme vb. gibi işlemlerle doku parçalandığında aktif hale geçen mayrosinaz (β -tiyoglukozidglukohidrolaz, EC 3.2.3.1) enzimi β -glukozid bağının hidrolizini katalize ederek indirekt antioksidanların ilginç bir sınıfını oluşturan izotiyosiyanatları oluşturur. Glukosinolatlar ve onların parçalanma ürünleri olan izotiyosiyanatlar canlı organizmalardaki fizyolojik etkilerinin yanında, bir çok gıdanın besinsel ve organolaptik özelliğini de etkilemektedir. İzotiyosiyanatlar, serbest radikalleri inaktive eden veya serbest radikal oluşturan kimyasal reaksiyonları engelleyen direkt antioksidanların aksine, hücrelerin antioksidan kapasitelerini elektrofillerin detoksikasyonunda rol oynayan faz 2 enzimlerinin (glutasyon transferaz, NAD(P)H: kinon redüktaz, UDP- glukuronozil transferaz gibi) indüksiyonu yoluyla arttırmaktadır.

2. OKSİDANLAR (PROOKSİDANLAR) VE ANTIOKSİDANLAR

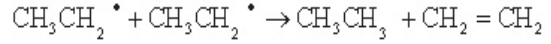
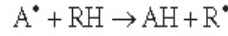
Atom ve moleküllerin yapılarındaki elektronlar genelde çift konumdadır. Bir atom veya molekül bir orbital üzerinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron taşıyorsa radikal olarak tanımlanır. Normalde, kimyasal olarak bağlanmış iki veya daha fazla elektron içeren moleküllerin elektron düzeni, stabilitelerini belirler. Eğer elektronun eşi yoksa molekül son derece reaktif davranır ve stabil konuma geçmek için bir elektronla çift oluşturma eğilimi gösterir. Elektron çiftleri arasındaki bağlar ters yöndedir. Bu bağ koştuğu zaman ya reaksiyon (1)'de gösterildiği gibi iki elektronun her biri bir partnere bağlanır ve iyonlar meydana gelir (heteroliz) veya reaksiyon (2)'de olduğu gibi her biri eşleşmemiş iki elektron içeren iki fragman meydana gelir (homoliz) ve bu türler radikal olarak adlandırılır (2,6).



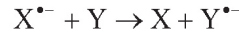
Serbest radikal kendi moleküller çevresinin dışına çok hızlı hareket edebilen radikaldır. Reaktif oksijen türleri ise kimyasal olarak reaktif, bir veya daha fazla oksijen atomu içeren moleküller olarak tanımlanmaktadır. Reaktif oksijen türleri, hidroksil radikali (OH \cdot), peroksil radikali (ROO \cdot) ve superoksit radikali (O $_2$ \cdot) gibi serbest radikalleri ve ozon (O $_3$), singlet oksijen (1 O $_2$) ve hidrojen peroksit (H $_2$ O $_2$) gibi biyolojik moleküller okside edebilen radikal olmayan reaktif bileşikler kapsar. Bu nedenle reaktif oksijen türleri aynı zamanda oksidanlar veya prooksidanlar olarak da ifade edilmektedir (6).

Radikal reaksiyonları atom ayrılması, elektron transferi ve radikal eklenmesi olmak üzere üç genel sınıfa ayrılmaktadır. (6)

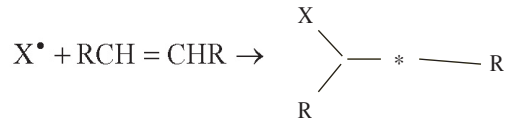
1. Atom ayrılması:



2. Elektron transferi:



3. Radikal eklenmesi:



Kanser oluşumunun başlangıç, gelişme ve ilerleme aşamalarından oluşan mekanizmasında reaktif oksijen türlerinin varlığının tümör oluşumu ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Oksidatif strese maruz bırakılan hücrelerde DNA bazlarının değişikliğe uğradığı bulunmuştur. DNA bazlarının değişikliğe uğraması kanser oluşumunun ilk adımı olan mutasyona neden olmaktadır. Bunun yanında reaktif oksijen türlerinin karsinojen maddeleri yakalama özelliği gösteren detoksifikasyon enzimlerinin aktivitelerini engellemesi de başka bir yaklaşımdır. Diğer taraftan, oksidatif stres, özellikle düşük yoğunluklu lipoprotein oksidasyonu kalp hastalığı için bir risk faktörü oluşturur. Düşük yoğunluklu lipoprotein oksidasyonuna serbest radikallerin başlattığı lipid peroksidasyon reaksiyonu neden olur. (6)

İnsan vücudu serbest radikallere ve diğer reaktif oksijen türlerine karşı birkaç savunma sistemine sahiptir. Bu mekanizmalar birbirinin tamamlayıcısı veya etkisini artırıcı durumdadırlar.

Vücudun savunma sistemleri temel olarak iki grupta toplanabilir: (6)

a. *Enzimatik ve enzimatik olmayan sistemler: glutasyon peroksidaz, superoksit dismutaz, metal bağlayan proteinler.*

b. *Antioksidan maddeler:*

b.a. *Diyetle alınanlar: E vitamini, askorbik asit, karotenler, fenolik bileşikler.*

b.b. *Vücutta bulunanlar: glutasyon.*

Bu savunma sistemleri biyolojik sistemlerde antioksidan olarak görev yapar. Antioksidanlar, okside olabilen, substrata göre düşük konsantrasyonlarda bulunan ve substratın oksidasyonunu önleyen veya geciktiren maddeler olarak tanımlanabilir. (2,6)

Antioksidanlar direkt, ve indirekt olmak üzere iki grupta incelenmektedir. Direkt antioksidanlar (glutasyon, tokoferoller, askorbik asit ve karotenoidler gibi) serbest radikalleri inaktive eden veya serbest radikal oluşturan kimyasal reaksiyonları engelleyen, biyokimyasal, fizyolojik veya hücrel proselere katılabilen maddelerdir. İndirekt antioksidanlar direkt antioksidanların aksine radikal veya redoks reaksiyonlarına katılmazlar ancak hücrelerin antioksidan kapasitelerini bir çok yolla artırır ve oksidatif parçalanmaya karşı koruyucu etkiyi bu şekilde gösterirler. Örneğin insan vücudunda faz 2 enzimlerini indüklerler (7).

3. CRUCIFERAE FAMILİYASINDA YER ALAN SEBZELERİN İNSAN SAĞLIĞI AÇISINDAN ÖNEMİ

Son yıllarda, *Cruciferae* familyasında yer alan sebzelerdeki aktif bileşenleri ve koruyucu etkilerini sağlayan moleküler mekanizmalarını anlamak için bir çok çalışma yapılmıştır. Bunlar arasında, bu sebzelerin kimyasal koruyucu etkilerinin en önemlisinin insan vücudunda faz 1 ve faz 2 enzimlerine etkileri ve faz 1 enzimlerinin inhibisyonu olduğu bulunmuştur.

Diyetle alınan prokarsinojenler, örneğin, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, heterosiklik aminler ve nitrozaminler, DNA hasarı ve kansere yol açabilmek için metabolik aktivasyona gereksinim duyarlar. Bu prokarsinojenlerin aktivasyonu faz 1 enzimleri tarafından katalizlenir. Dolayısıyla dokuları koruyucu etki ya aktivasyon enzimlerinin inhibisyonu ve/veya kanserojenlerin atılması ve detoksifikasyonunu hızlandıran faz 2 enzimlerinin indüksiyonu yoluyla sağlanır. (15,18)

Faz 2 enzimlerinin (glutasyon transferaz, NAD(P)H: kinon redüktaz, UDP- glukoronozil transferaz gibi) elektrofillerin detoksifikasyonunda rol oynadığına dair önemli bulgular vardır (4,7,22). Faz 2 enzimlerinin reaktif elektrofilleri detoksifikasyonu veya indüktif etkisi "elektrofil karşı koyma tepkisi" olarak adlandırılmıştır (8). Faz 2 enzimlerinin indüksiyonunun çok önemli bir sonucu hücrel antioksidan aktiviteyi arttırmasıdır (7,15).

Son zamanlarda faz 2 enzimleri indükleyicileri üzerine yapılan yoğun araştırmalar sonucu bunların kimyasal özellikleri hakkında önemli bilgiler edinilmiştir. Bu kimyasal ajanlar 8 sınıfa ayrılır. (15)

1. Difenoller, fenilendiaminler, kinonlar
2. Michael reaksiyonu katalistleri : elektron yakalayıcı gruplara konjuge olan ve olefin veya asetilen bağları içeren bileşikler.
3. İzotiyosiyanatlar

4. Hidroperoksit ve hidrojen peroksitler

5. 1,2-ditiyol-3-tiyonlar

6. Dimerkaptanlar

7. Trivalent arsenikaller

8. Divalent ağır metaller

Bu indükleyiciler etkileri bakımından farklılık gösterir. Ortak özellikleri sülfidril gruplarına kimyasal olarak reaktif olmalarıdır. Ayrıca pek çoğu glukosinolatların substratıdır (7).

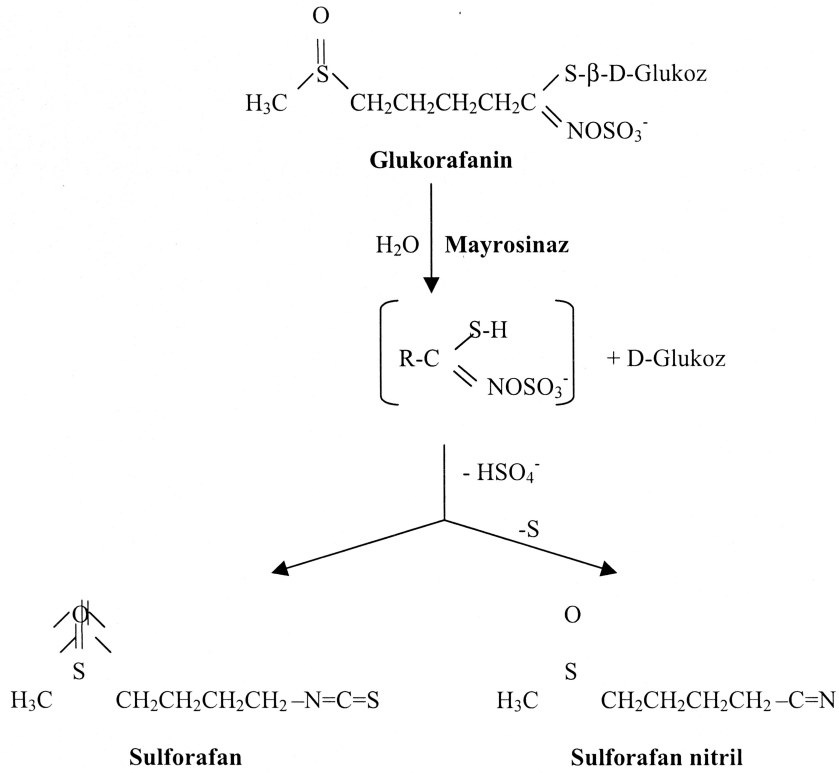
İzotiyosiyanatlar faz 2 enzim indükleyicilerinin ilginç bir sınıfını oluşturur. Deney hayvanlarının birçok organındaki tümör oluşumunu engellediği bilinen yirmiden fazla izotiyosiyanat bulunmaktadır. İnsan diyetinde de çok çeşitli izotiyosiyanat (çoğu *Cruciferae* familyasında olmak üzere) fazlaca bulunmaktadır (7,16).

3.1. İzotiyosiyanatların kimyasal özellikleri

Cruciferae familyasında yer alan lahanalar, brokoli, karnabahar ve turp gibi sebzeler glukosinolatlar (β -tiyoglukozid N-hidroksisülfatlar) adı verilen ve bir β -D-tiyoglukoz grubu, bir sülfonlanmış oksim grubu ve metiyonin, triptofan, fenilalanin veya dallanmış zincirli amino asitlerden türemiş değişken yan zincirleri kapsayan genel bir yapıya sahip bir grup bileşeni içermektedir. Glukosinolatlar, suda çözünen, anyonik karakterli ve uçucu olmayan maddelerdir. Isıya dayanıklıdır. Önemli bir direkt biyolojik aktivitelerinin olduğuna inanılmamaktadır. Glukosinolat içeren bitkiler kesilip doğrandığında veya çiğneme vb. gibi işlemlerle doku parçalandığında mayrosinaz (β -tiyoglukozidglukohidrolaz, EC 3.2.3.1) enzimi aktif hale geçer ve β -glukozid bağının hidrolizini katalize eder (7, 9,12, 17).

Lahana gibi sebzelerin yapraklarında mayrosinaz enzimi içeren pek çok bağımsız mayrosin hücresi bulunmaktadır. İntestinal bazı mikroorganizmalarda oldukça fazla mayrosinaz benzeri aktiviteye rastlanmıştır (17).

İşte, glukosinolatlar, ya bağımsız mayrosin hücrelerinden salgılanan mayrosinaz enzimi veya enterik bakteri veya funguslar tarafından hidrolize edilmektedir (7,17). Mayrosinaz aktivitesi sonucu glukosinolatlardan, glukoz, sülfat ve bir kararsız aglukon ara ürünü oluşmaktadır. Bu aglukon ara ürünü çeşitli aglukon ürünlerini oluşturmak üzere yeniden düzenlenir. İzotiyosiyanatlar veya nitriller oluşan kararsız aglukonların temel ürünleridir. Brokolide başlıca glukosinolat olan glukorafanin [4-(metilsülfenil) bütül glukosinolat] molekülünün mayrosinaz tarafından katalizlenen hidrolizi sonucu oluşan temel aglukon ürünleri, sülforafan [4-(metilsülfenil) bütül izotiyosiyanat] ve sülforafan nitril oluşumları Şekil 1'de verilmektedir (12,13).



Şekil 1. Glukorafaninin sulforafan ve sulforafan nitrile enzimatik dönüşümü (Matusheski N.,2001)

İzotiyosiyanatlar, kendilerini oluşturan glukosinolatların aksine, lipofilik ve yüksek derecede reaktif, uçucu, kötü kokulu, keskin veya bitter tatlıdır. Bazıları antibakteriyal, antifungal, antiprotozoal, alelopatik etkili olup, bazıları ise guatr yapan parçalanma ürünleri oluşturmaktadır (7).

3.2. İzotiyosiyanatların antioksidan fonksiyonları

İzotiyosiyanatlar $-\text{N}=\text{C}=\text{S}$ - grubundaki merkezi karbon atomundan kaynaklanan kuvvetli elektrofilik özelliğe sahiptir ve bu özelliğinden dolayı sülfür, azot ve oksijen gibi bazı nükleofillerle rahatlıkla tepkimeye girerler. Bu grubun bir direkt antioksidan gibi fizyolojik koşullarda oksidasyon/redüksiyon reaksiyonlarına katıldığını gösteren kimyasal veya biyokimyasal bilinen bir kanıt olmamasına rağmen, hayvan hücrelerinin antioksidan kapasitesini yükseltmek ve oksidatif gerilimi düşürmek için indirekt etkili olduğu konusunda bazı sonuçlar bulunmaktadır. (9,15) Örneğin, çeşitli sebze, meyve, buğday ve yağlı tohumları da içeren 28 bitki ürününün antioksidan aktivitelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, turp tohumu yağında diğer bitkilere nazaran oldukça

yüksek antioksidan aktiviteye rastlanmıştır. Turp tohumu yağındaki antioksidan aktivitenin 400 mg/L düzeyindeki bütillenmiş hidroksianisol (BHA) ve bütillenmiş hidrok-sitoluen (BHT)'den ve 200 mg/L α -tokoferolden yüksek olduğu bulunmuştur. Turp tohumu yağındaki temel bileşenin %90-92 oranında bulunan allil izotiyosiyanat olduğu bilinmektedir. (19)

Dokudaki glutatyon (GSH) seviyesinin yükselmesi

İzotiyosiyanat gibi mono fonksiyonel indükleyiciler faz 1 enzimlerini etkilemezler ve direkt antioksidan yanıtlama elementleri (ARE = Antioksidant response element) ile etkileşime girerler. İzotiyosiyanatlar, antioksidan yanıtlama elementlerini uyararak dokudaki glutatyon seviyesini yükseltir. Glutatyon, elektrofilik bileşenlerle konjuge olarak suda çözünen kararlı reaktif bileşikler oluşturma yeteneğinde bir direkt antioksidandır. Bütün hücrelerde doğal olarak milimolar konsantrasyonlarında zaten bulunan glutatyon miktarının bu şekilde yükselmesinin hücrel antioksidan savunma mekanizmasını güçlendirdiği düşünülmektedir (7,15).

3.3. Antimikrobiyal etkileri

İzotiyosiyanatların antimikrobiyal etkili olduğu ve proteinlerin -SH grupları ile reaksiyona girerek bu etkiyi gösterdiği düşünülmektedir. İzotiyosiyanatlar ve proteinler arasındaki reaksiyonların pH:6'dan daha yüksek pH'larda da devam ettiği belirtilmektedir (11).

Lahanadaki bazı sülfür bileşiklerinin 15 bakteri türü ve 4 maya türü üzerindeki inhibitör etkisinin ve minimum inhibitör konsantrasyonunun belirlenmesi amacıyla yapılan bir çalışmada lahanadaki aromadan sorumlu izotiyosiyanat olan allil izotiyosiyanatın minimum inhibitör konsantrasyonu değerleri (Gram pozitif, Gram negatif, patojen ve laktik asit bakterilerini de içeren) bakteriler için 50-500 ppm, mayalar için ise 1-4 ppm olarak bulunmuştur. Allil izotiyosiyanata karşı Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin duyarlılığı arasında bir fark olmadığı bildirilmektedir. Allil izotiyosiyanatın yapıtaşı olan sinigrinin ise 1000 ppm'e kadar bakteriler ve mayalar üzerine inhibitör etki göstermediği bulunmuştur. Lahanadaki sinigrin miktarı ise 154,8 ppm kadardır. (11)

Lahanada doğal olarak bulunan allil izotiyosiyanatın oldukça güçlü antimikrobiyal aktivitesi olduğu bildirilmektedir. Bu aktivite ortamın pH değerine bağlı olup pH 5-7 arasında sodyum benzoatın 20-100 mislidir (11).

Allil izotiyosiyanatın asidik olmayan minimum işlenmiş gıdalarda koruyucu olarak kullanımı da düşünülmektedir. Bu konudaki limitasyonlar tat ve kokuyu olumsuz yönde etkileyebilmesi ve toksik etkili olduğu konusundaki görüşlerdir. Allil izotiyosiyanat, doğal olarak bulunduğu gıdalarda da koruyucu olarak rol almaktadır. (11)

3.4. Guvatrojenik etkileri

Brassica cinsinde yer alan lahana gibi sebzelerle beslenen hayvanlarda ilk zararlı etki 70 yıl önce, normalden fazla miktarda lahana ile beslenen siçanlarda guatr oluşumuyla gözlenmiştir. Daha sonra indol glukosinolatın ve allil izotiyosiyanatın da iyot yetersizliğiyle birlikte tiroid bezinin büyümesi ile karakterize guatr hastalığına yol açtığı saptanmıştır (14,17). Ancak bu sebzelerin pişirilmesi sırasında uçucu olan bu maddelerin miktarı çok azalmaktadır.

3.5. Genotoksik etkileri

İzotiyosiyanatların genotoksik ve kanserojen olduğuna dair pek çok iddia da bulunmaktadır. Bu amaçla mikroorganizmalar üzerinde yapılan çalışmalarda, Allil izotiyosiyanatın mutajenik etkileri indüklediği ve fenil izotiyosiyanatın da memeli hücrelerindeki kromozom ayrılmalarını ve nükleotid çiftlerinin yer değişimlerini indüklediği bulunmuştur (10,20).

İzotiyosiyanatlar deneysel modellerde kanserojen maddelerin aktivitelerini inhibe etmesine rağmen, pek çok araştırmacı allil izotiyosiyanatın ve fenil izotiyosiyanatın DNA

hasarına yol açtığını ileri sürmektedir. Ancak bu ajanların tek başlarına kanserojen etkili olduğu konusunda kesin bir yargıya varılamamaktadır. Bununla beraber, glukosinolat içeren *Cruciferae* sebzeleri çok uzun zamandan beri tüketilmesine rağmen bu güne kadar hiçbir zararlı etkisi gözlenmemiştir. Ancak izotiyosiyanat miktarının herhangi bir amaçla genetik olarak artırılması veya izotiyosiyanatların kemoterapi amacıyla genotoksik/antikanserojenik etkileri araştırılmadan insanlarda kullanılması sağlık sorunlarına yol açabilir. (10)

İngiltere, Almanya ve Kanada'da glukosinolatların ortalama tüketim miktarı kişi başına sırasıyla, 46, 43, 8 mg/gün olduğu bildirilmektedir. Glukosinolatların izotiyosiyanatlara maksimum dönüşüm oranının %67 olduğu kabul edilirse, günlük alınan toplam izotiyosiyanat miktarı sırasıyla, 31, 29 ve 5 mg/gün olmaktadır. İzotiyosiyanatların ayrı ayrı günlük tüketim miktarları bilinmemekle birlikte, FDA'ya (Food and Drug Administration) göre Amerika'da kişi başına günlük alınan allil izotiyosiyanat miktarı 0,2 mg/gün (0,003 mg/kg) kadardır. Bu miktar, genotoksik etkinin gözlendiği allil izotiyosiyanat miktarının 4-5 misli altında olmakla beraber, antikanserojen etkinin gözlendiği seviyelere yakındır (10).

4. Bazı gıda işleme yöntemlerinin izotiyosiyanat miktarına etkileri

Gıdaların kurutulması, tuzlanması, pişirilmesi gibi bazı işlemlerin 4-(metiltiyo)-3-butenil izotiyosiyanat gibi uçucu izotiyosiyanatların miktarında önemli azalmalara neden olduğu bilinmektedir (5,20).

Brokolideki temel izotiyosiyanat olan sulforafanın ise kararsız bir bileşik olduğu için ısı etkisiyle uçucu bileşiklere parçalandığı ve sıcaklığın artması ile bu etkinin de arttığı saptanmıştır (8).

Baltimore'da yöresel süper marketlerden alınan 22 taze ve 7 donmuş brokoli örneğinin indükleyici aktivitelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, donmuş örneklerin indükleyici aktivitelerinin 9,000-15,000 birim/g arasında değişirken, taze örneklerin yaklaşık 8 misli aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. (21)

Sonuç olarak *Cruciferae* familyasında yer alan lahana, brokoli, karnabahar ve turp gibi sebzelerde tipik tat ve kokularının oluşmasında önemli rol üstlenen izotiyosiyanatlar, bir yandan da genotoksik, kanserojenik ve mutajenik etkili olduğu ileri sürülen, diğer yandan çeşitli kanser türleri, kardiyovasküler hastalıklar, katarakt ve sinir sistemi hastalıkları gibi oksidanlardan kaynaklanan pek çok hastalığın önlenmesinde faz 2 enzimlerini indükleyerek etki gösteren indirekt antioksidanların ilginç bir sınıfını oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

- (1) Benzie Iris F. F., 2000. Evolution of antioxidant defence mechanisms. *Eur J Nutr.* 39:53-61.
- (2) Belitz D. And Grosch, 2001. *Food Chemistry.*
- (3) Bonnesen Christine, Eggleston I.M. and Hayes J. D. 2001. Dietary Indoles and isothiocyanates that are generated from *Cruciferous* vegetables can both stimulate apoptosis and confer protection against DNA damage in human colon cell lines. *Cancer Research*, 61:6120-6130.
- (4) Conaway C., Yang Yang-Ming and Chung Fung-Lung, 2002. Isothiocyanates as cancer chemopreventive agents : Their biological activity and metabolism in rodents and humans. *Current and Drug Metabolism.* 3:233-255.
- (5) Coogan R.C., Wills R. B., 2002. Effect of drying and salting on the flavor compound of Asian white radish. *Food Chemistry.* 77:305-307.
- (6) El Sedef N. 1999. Bazı gıdalardaki fenolik bileşiklerin antioksidan aktivitelerinin in vitro koşullarda saptanması. TÜBİTAK proje çalışması
- (7) Fahey J. W., Talalay P., 1999. Antioxidant functions of sulphoraphane: a potent inducer of phase II detoxication enzymes. *Food and Chemical Toxicology.* 37: 973-979.
- (8) Jin Yi, Mingfu W., Rosen R., Chi-Tang H., 1999. Thermal Degredation of sulphoraphane in aqueous solution. *J. Agric. And Food Chem.* 47: 3121-3123.
- (9) Karcher A., Hassan A., Zial El Rassi, 1999. High performance liquid phase seperation of glycosides-5 determination of individual glucosinolates in cabbage and rapeseed by laser- induced flourescence capillary electrophoresis via the enzymatically released isothiocyanate aglycon. *J. Agric. And Food Chem.* 47: 4267-4274.
- (10) Kassie F., Knasmüller s., 2000. Genotoxic effect of allyl isothiocyanate and phenyl isothiocyanate, *Chemico-Biological Interactions.* 127:163-180.
- (11) Kyung K.H., Fleming H.p., 1997. Antimicrobial activity of sulphur compounds derived from cabbage. *J. Of Food Protection.* 60:67-71.
- (12) Matusheski N., Jeffrey E. H., 2001. Comparision of the bioactivity of two glucoraphanin hydrolysis products found in broccoli: sulphoraphane and sulphoraphane nitrile. *J. Agric and Food Chem.* 49:5743-5749.
- (13) Matusheski N., Wallig M.A., Juvik J., Klein B., Mosbah M., Jeffrey E. 2001. Preperative HPLC method for the purification of sulphoraphane and sulphoraphane nitrile from *Brassica oleracea.* *J. Agric and Food Chem.* 49:1867-1872.
- (14) Ed. Saldamlı İ., 1998. *Gıda Kimyası. H. Ü. Yayınları.*
- (15) Steinkellner H., Rabot S., Freywald C., Nobis E., Scharf G., Chabicovsky M., Knasmüller S. Kassie F., 2001. Effect of *Cruciferous* vegetables and their constituents on drug metabolizing enzymes involved in bioactivation of DNA-reactive dietary carcinogens. *Mutation Research.* 480-481: 285-297.
- (16) Stephen S. Hect, 1999. Chemoprevention of Cancer by isothiocyanates, Modifiers of Carcinogen metabolism. *Symposium on Phytochemicals: Biochemistry and Physiology.*
- (17) Stoewsand G. S., 1995. Bioactive organosulphur phytochemicals in *Brassica oleracea* vegetables- A review. *Food Chem. Toxic.* 33:537-543.
- (18) Talalay P., Fahey J. W., 2001. Phytochemicals from Cruciferous plants protect against cancer by modulating carcinogen metabolism. *American Institute for Cancer Research 11th Annual Research Conference on Diet, Nutrition and Cancer.*
- (19) Velioglu Y.S., Mazza G., Gao L., Oomah B.D., Antioxidant activity and total phenolics in selected fruits, vegetables and grain products. *J. Agric. and Food Chem.* 46:4113-4117.
- (20) Yasushi M., Takako I., Tanaka A., Koutani J., Matsuo T., Okamoto S., Sato K., Ohtsuki K., 2001., 4-(Methylthio)-3-butenyl isothiocyanate, a pricipal antimutagen in daikon (*Raphanus sativus*; Japanese white radish). *J. Agric. and Food Chem.* 49:5755-5760.
- (21) Zhang Y., Fahey J. W., Talalay P., 1997, Broccoli sprouts: An exceptionally rich source of inducers of enzymes that protect against chemical carcinogens. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 94:10367-10372.
- (22) Zhang Y., Cho C-G., Posner G. H., Talalay P., A major induver of anticarcinogenic protective enzymes from broccoli: isolation and elucidation of structure. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 89:2399-2403. ■