

Bromelain ve Kanser

Bromelain and Cancer

^aTuğba GÜNDOĞDU^a,

^bGamze AKBULUT^b

^aBeslenme ve Diyet Bölümü,
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Antalya, TÜRKİYE
^bBeslenme ve Diyetetik Bölümü,
Gazi Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Ankara, TÜRKİYE

Received: 07.08.2018

Accepted: 07.08.2018

Available online: 12.04.2019

Correspondence:

Tuğba GÜNDOĞDU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Beslenme ve Diyet Bölümü, Antalya,

TÜRKİYE/TURKEY

tugbaeroll@hotmail.com

ÖZET Kanser, dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur ve günümüzde en yaygın ölüm nedenlerinden biridir. Kanserden korunmada ve kanser tedavisinde beslenme büyük bir öneme sahiptir. Günümüzde kanser tedavisinde besinsel desteklere ilgi giderek artmaktadır. Besinsel destekler arasında ananastan elde edilen ve ham sulu bir özüt olan bromelain ön plana çıkmaktadır. Bromelain, güvenli kullanım geçmişine sahiptir ve uzun süre tüketildiğinde insan vücudunda ciddi düzeyde yan etkilere neden olmamaktadır. Bromelainin yapısında endopeptidazlar, fosfatazlar, glukozidazlar, peroksidazlar, selülazlar, glikoproteinler, proteinaz inhibitörleri, kalsiyum ve karbonhidrat bulunmaktadır. Bromelainin anti-kanser aktivitesi proteolitik aktivitesinden kaynaklanmaktadır. Bromelain antikanser aktivitesini; büyüme/invaziv kapasite, apoptoz/hücre sağkalımı, inflamasyon, immünomodülatör, hemostatik sistem üzerine etkileri ile göstermektedir. Farelerde yürütülen çalışmalarda; bromelainin Bax ekspresyonunu artırdığı, Akt ve Erk gibi hücre sağkalım düzenleyicilerinin aktivitesini azalttığı ve tümörlerde apoptotik hücre ölümünü teşvik ettiği bildirilmiştir. Bromelain; inflamatuvar yollar aracılığı ile kanserli hücreler üzerinde nükleer faktör kappa-B, siklooksijenaz-2 ve prostaglandin E2 aktivitesinin inhibisyonunu sağlamaktadır. Ayrıca, bromelainin dolaşımdaki CD44 birikimini engellediği, dönüştürücü büyüme faktörü beta ekspresyonunu azalttığı ve tümörlü hücrelerde reaktif oksijen türleri üretimini artırdığı rapor edilmiştir. Kanser hastalarında bromelain süplemantasyonu ile yapılan çalışmaların yetersiz olmasından dolayı, aktif kanser tedavisi sırasında süplemantasyon kullanımının uygunluğu ve dozu hakkında net bir öneri verilememekte, ancak bromelainin birlikte kullanılan kemoterapik ilaçlar ile kanserli hücrelere karşı sinerjik etkiler gösterdiği ve ilaçların sitotoksik aktivitesini artırdığı vurgulanmaktadır. Sonuç olarak, bromelain proteolitik aktivitesinden dolayı anti-kanser aktivite göstermektedir ve gelecekte kanser tedavisi için etkin bir besinsel destek olabileceği düşünülmektedir. Ancak, bu konu hakkında yürütülecek daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kanser; bromelain; beslenme; süplemantasyon

ABSTRACT Cancer is a major public health problem worldwide and is one of the most common causes of death today. Nutrition has a great importance in prevention and treatment of cancer. At present, interest in nutritional supplements in cancer treatment is increasing. Among the nutritional supplements, bromelain, which is obtained from ananas (ananas cosmosus) and is a raw juice extract, is the foreground. Bromelain has a history of safe use and does not cause serious side effects in the human body when consumed for a long time. Bromelain structure includes endopeptidases, phosphatases, glucosidases, peroxidases, cellulases, glycoproteins, proteinase inhibitors, calcium and carbohydrates. Anti-cancer activity of bromelain is due to its proteolytic activity. Bromelain shows anticancer activity via its effects on growth/invasive capacity, apoptosis/cell survival, inflammation, immunomodulator, hemostatic system. Studies conducted in mice have reported that bromelain increases Bax expression, decreases the activity of cell survival regulators such as Akt and Erk, and induces apoptotic cell death in tumors. Bromelain provides inhibition of nuclear factor kappa-B, cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 activity on cancer cells via inflammatory pathways. It has also been reported that bromelain inhibits circulating CD44 accumulation, decreases the expression of transforming growth factor beta, and increases the production of reactive oxygen species in tumor cells. Since studies with bromelain supplementation in cancer patients are inadequate, there is no clear recommendation on the suitability and dosage of supplementation during active cancer treatment. Finally, it has been emphasized that bromelain has synergistic effects on cancerous cells, when it is used in combination with chemotherapeutic drugs, and increases the cytotoxic activity of the drugs. As a result, bromelain shows anti-cancer activity due to its proteolytic activity and it is considered that there may be an effective nutritional supplement for cancer treatment in the future. However, there is a need to study more about this issue.

Keywords: Cancer; bromelain; nutrition; supplementation

Kanser; morfolojik hücresel transformasyonu, kontrolsüz hücre proliferasyonu, apoptozun deregüasyonu, invazyon, anjiyojenez ve metastazı içeren bir hiperproliferatif bozukluktur.¹ İki bin on iki yılında dünya genelinde 14,1 milyon yeni kanser vakası ve 8,2 milyon kanser nedeniyle ölüm saptanmıştır. En sık teşhis edilen kanserler arasında akciğer, meme ve kolorektal kanser yer almaktadır. Kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ise akciğer, karaciğer ve mide kanseri bulunmaktadır.² Kemoterapi, radyoterapi, fotodinamik terapi ve aktif immünoterapi gibi terapötik yöntemler kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Bu yöntemler ile uygulanan tıbbi tedaviler kanser hücrelerini yok etmekle beraber, sağlıklı hücrelere de zarar vererek insan vücudunda ciddi düzeyde yan etkilere neden olmaktadır. Kanser tedavisinde etkili yöntemin; tümörle savaşan ve yeni metastaz lezyonu oluşumunu önleyen terapi yönteminin olacağı düşünülmektedir.³ Bu nedenle, günümüzde kanserden korunmak ve hastalığın tedavisi sırasında tedaviye bağlı oluşabilecek yan etkileri minimum düzeye indirmek için besinsel destekler ön plana çıkmaktadır. Bu besinsel destekler arasında ananastan (ananas cosmosus) elde edilen hamsulu bir özüt olan bromelain üzerinde durulmaktadır.

Kimyasal olarak 1875 yılından itibaren bilinen ve fitomedikal bir bileşik olarak kullanılan bromelain, 1956 yılından bu yana farmasötik bir ürün olarak değerlendirilmektedir.^{4,5} Bromelainin, meyve bromelain (EC 3.4.22.33) ve stem bromelain (EC 3.4.22.32) olmak üzere iki temel besinsel kaynağı bulunmaktadır. Stem bromelainin maliyeti düşüktür ve ticari bir ürün olarak kullanılmaktadır.⁶ Bromelaini saflaştırma teknikleri arasında; klasik santrifüleme, ultrafiltrasyon ve liyofilizasyon yer almaktadır. Son yıllarda jel filtrasyon, iyon değişim kromatografisi, afinite kromatografisi, sulu iki fazlı ekstraksiyon ve ters misel kromatografisi gibi daha modern arıtma tekniklerinin geliştirilmesi ile dünya çapında bromelain üretiminde bir artış meydana gelmiştir.⁷ Bromelainin yapısında endopeptidazlar, fosfatazlar, glukozidazlar, peroksidazlar, selülazlar, glikoproteinler, proteinaz inhibitörleri, kalsiyum ve karbonhidrat bulunmaktadır.⁶ Stem bromelain, meyve bromelaine kıyasla daha yüksek

miktarda proteaz içeriğine sahiptir.⁸ Bromelainin proteolitik aktivitesi, saklama koşullarına ve biyokimyasal işleme özel olarak duyarlıdır ve ham ananas meyvelerinin oral tüketimiyle terapötik düzeylerde bromelain alımını karşılamak mümkün olmayabilmektedir.⁶ Bromelain 4,5-9,5 pH aralığında aktivite göstermektedir. İnsan bağırsağından fonksiyonel olarak bozulmadan emilmektedir ve 6-9 saatlik yarı ömrü ile biyolojik olarak aktif kalmaktadır. Etiketli bromelainin yaklaşık olarak %40'ı bağırsaktan yüksek düzeyde moleküler formda emilmektedir. Ayrıca, 4 saatlik reaksiyon sonrasında; yapay mide suyunda 3,66 mg/mL bromelainin; yapay kan içinde ise 2,44 mg/mL bromelainin stabil kaldığı bildirilmiştir. Bromelain, güvenli kullanım geçmişine sahiptir ve tüketildiğinde insan vücudunda yan etkilere neden olmamaktadır.⁸ Yaklaşık olarak 12 g/gün bromelain önemli bir yan etki olmadan tüketilebilmektedir.⁴ Günümüzde bromelain Batı'da popülerdir ve sindirim sistemi sağlığını desteklemek için besin takviyesi olarak sağlıkla ilgili gıda mağazalarında satılmaktadır.¹ Bromelainin terapötik etkilerinin arasında; yara iyileşmesi, antiinflamatuvar, antitrombotik, antiödematöz, fibrinolitik etkiler, antikanser aktivite, immünmodülatör etkileri bulunmaktadır.⁸

Bromelain antikanser aktivitesini; büyüme/invaziv kapasite, apoptoz/hücre sağkalımı, inflamasyon, immünomodülatör, hemostatik sistem üzerine etkileri ile göstermektedir.⁸ Kimyasal olarak indüklenen fare cilt papillomalarında bromelainin topikal uygulanmasının tümör oluşumu ile tümör hacmini düşürdüğü ve apoptotik hücre ölümüne neden olduğu bildirilmiştir.⁹ Gastrik karsinoma Kato III hücrelerinin bromelain tedavisini içeren bir çalışmada ise bromelain tedavisinden sonra hücre çoğalmasında belirgin bir azalma olduğu gözlenmiştir.¹⁰ Glioma hücrelerinde yürütülen bir çalışmada ise bromelain tedavisinin tümör hücrelerinin göç etme ve invaziv kabiliyetlerini azalttığı ve etkilerinin geri dönüşümlü olduğu rapor edilmiştir.¹¹ Batkin ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada, farelerde 140-400 mg/kg/gün bromelain maruziyeti akciğer kanser metastazında azalmaya neden olmuştur.¹² Farelerde yürütülen

bir başka çalışmada ise 20 µg/mL bromelain ile inkübe edilen sarcoma L-1 hücrelerinin deney farelerine inoküle edilmesinden 14 gün sonra; farelerde lokal tümör ağırlığında, deneysel akciğer metastazında ve sistemik bromelain tedavisine bağlı olarak (1 mg/1, 4, 7, 10, 13. gün) 14 gün sonunda ortalama tümör ağırlığında azalma meydana gelmiştir.¹³

BROMELAIN VE APOPTOTİK MEKANİZMA

Apoptotik mekanizma; hücre büzülmesi, kromatin yoğunlaşması, DNA parçalanması ve kaspazlar olarak bilinen spesifik sistein proteazlarının aktivasyonu ile karakterizedir. Apoptoz mekanizmasında mitokondriyal yolak, pro-apoptotik bir protein olan B hücreli lenfoma 2 [B-cell lymphoma (Bcl-2)]-benzeri protein 4 (Bax)'ün ekspresyonunu up-regüle etmek için bir transkripsiyon faktörü olarak işlev gören p53'ü içermektedir. Bax, mitokondriyal membranda yer alan anti-apoptotik bir protein olan Bcl-2'yi antagonize etmektedir. Bax/Bcl-2 oranı arttıkça Bcl-2'nin mitokondriyal membran üzerindeki koruyucu etkisi bozulmaktadır. Kaspaz-9'un aktivasyonu yoluyla kaspaz kaskadı başlamaktadır ve sitoplazmik proteinlerin ve DNA'nın enzimatik yıkımı yolu ile hücre ölümü meydana gelmektedir.⁸ Bromelainin p53 ve fare cilt papillomalarında bir başka apoptoz aktivatörü olan Bax ekspresyonunu artırdığı bilinmektedir. Aynı zamanda, bromelainin Akt ve Erk gibi hücre sağkalım düzenleyicilerinin aktivitesini azalttığı ve tümörlerde apoptotik hücre ölümünü teşvik ettiği bildirilmiştir.¹⁴ İnsan meme kanseri MCF-7 ve MDA-MB-231 hücre hatlarında, hücreler 96 veya 120 saat boyunca bromelain (10 µg/mL) ile muamele edildiğinde; bromelainin; MCF-7 ve MDA-MB-231 hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği, ERK1/2'nin fosforilasyonunu azaltarak LC3BII ve beclin-1 gibi otofaji ile bağlantılı proteinlerin ekspresyonunu artırarak MCF-7 hücrelerinde otofajiye neden olduğu; otofajiyi takiben, Alt-G1 hücre fraksiyonu ve kromatin yoğunlaşması ve nükleer bölünme gibi apoptotik özellikler ile apoptotik hücre ölümüne neden olduğu gözlenmiştir.¹⁵ Dhandayuthapani ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada, GI-101A meme kanseri hücreleri 24 saat boyunca artan düzeylerde brome-

lain konsantrasyonları ile muamele edildiğinde, kaspaz 9 ve kaspaz 3'ün aktivasyonunda ve apoptoz ile hücre ölümlerinde doza bağlı artış meydana gelmiştir.¹⁶ Paroulek tarafından yürütülen diğer bir çalışmada ise bir meme kanseri hastasından elde edilen hücre dizisinin laboratuvar ortamında 10 µg bromelaine maruz bırakılmasını takiben apoptozun indüklendiği rapor edilmiştir.¹⁷ Yapılan bir başka çalışmada, bromelain pERK1/2/total, ERK ve pAkt/Akt ekspresyonlarının down regülasyonu ve reaktif oksijen türleri (ROS)'nin üretimini azaltılması ile ilişkili olarak insan Caco-2 hücrelerinde hücre proliferasyonunu azalttığı ve apoptozu artırdığı rapor edilmiştir. Mevcut çalışmada, antiproliferatif etkinin 3 µg/mL bromelain konsantrasyonundan itibaren önemli olduğu bulunmuştur.¹⁸ Bir başka çalışmada ise gastrik karsinoma KATO-III ve MKN45 hücreleri ile HT29-5M21 ve HT29-5F12 kolon adenokarsinoma hücreleri 72 saat süre ile farklı düzeylerdeki bromelain konsantrasyonlarına (5-1.000 µg/mL) maruz bırakıldığında, bromelainin HT29-5F12, HT29-5M21, MKN45 ve KATO-III hücrelerinin proliferasyonunu 29, 34, 94 ve 142 µg/mL'lik ilgili yarı maksimum inhibisyon konsantrasyon değerlerinde inhibe ettiği ve bromelain ile tedavi edilen MKN45 hücrelerinde kaspaz sisteminin aktivasyonu ile apoptoz mekanizmasının başladığı gözlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada, Akt ve Bcl-2 onkoproteinlerinin ekspresyonlarının bromelain tedavisi ile azalmasının kanser hücrelerinin hayatta kalmasını olumsuz etkilediği bildirilmiştir.⁵

BROMELAIN, İNFLAMASYON VE KANSER

Kronik inflamasyon kanser gelişimine; hücre sel dönüşüm, hayatta kalma, proliferasyon, invazyon, anjiyogenez ve metastaz sırasında katkıda bulunmaktadır. Bromelainin kanser üzerine etki mekanizmalarından inflamatuvar yolaklar arasında; nükleer faktör kappa-B (NF-kB), siklooksijenaz-2 (Cox-2) ve prostaglandin E2 aktivitesinin inhibisyonu, NF-kB yolaklarına bağlı salgılanmış inflamatuvar sitokinlerin bromelain tarafından düzenlenmesi ve ileri glikasyon son ürünlerinin hücre üzerindeki zararlarını azaltıcı rolü bulunmaktadır.¹⁴ Yapılan bir çalışmada, hücreler kültür ortamında değişen

konsantrasyonlarda bromelaine (50, 100, 200 ve 400 µg/mL) 1, 24 veya 48 saat süre ile maruz bırakıldığında, insan epidermoid karsinoma A431 ve melanoma A375 hücrelerinin çekirdeklerinde NF-κB'nin p65 alt biriminin bazal seviyesinin yükseldiği gözlenmiştir. Bu transkripsiyon faktörünün sitozolden çekirdeğe nükleer translokasyonunun neredeyse tamamen inhibisyonunun bromelain tarafından IκB-α'nın fosforilasyonu engellenerek gerçekleştiği bildirilmiştir. Çalışmada, bromelain maksimum 400 µg/mL konsantrasyonunda A431 hücrelerinde NF-κB ekspresyonunu inhibe etmiştir ve Cox-2 ekspresyonunu doza bağımlı bir şekilde baskılamıştır.¹⁹ Fareler üzerinde yürütülen bir başka çalışmada ise 7,12 dimetilbenz(a) anthracene (DMBA) ile başlatılan 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) ile iki aşamalı fare cilt kanseri oluşum modelinde; DMBA-TPA'nın topikal tedavisinin IκBα'nın fosforilasyonunu önemli ölçüde artırarak, NF-κB'nin aktivasyonu ve nükleer translokasyonu ile sonuçlandığı bildirilmiştir. Bromelainin 3 g topikal olarak uygulanmasının ise DMBA-TPA tedavisi ile uyarılan fare cilt papillomalarında IκBα'nın fosforilasyonunu ve Cox-2 ekspresyonunu inhibe ettiği rapor edilmiştir.²⁰ Bir başka çalışmada ise fare cilt tümörlerinde bromelain maruziyeti, p53 ve Bax'ın upregülasyonu ve kaspaz 9 ve kaspaz 3'ün aktivasyonu ile eş zamanlı olarak Bcl-2 ekspresyonunun azalması, Cox-2'nin inhibisyonu ve NF-κB'nin inaktivasyonu ile sonuçlanmıştır.¹

BROMELAIN, İMMÜN SİSTEM VE KANSER

Bromelainin immünomodülatör etkileri aracılığı ile kanser üzerine potansiyel etki mekanizmaları:

a) CD44 aracılı lenfositlerin aktivasyonu: Bromelainin, fare ve insan tümör hücreleri yüzeyinde göç ve invazyonu etkileyen CD44'ü azalttığı ve dolayısıyla dolaşımında CD44'ün kansere neden olabilecek birikimine izin vermediği bilinmektedir.¹⁴ Bromelainin kanser üzerindeki immünolojik etkilerini incelemek amacıyla Eckert ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada, 16 meme kanseri hastasında 10 gün boyunca 3.000 F.I.P ünite/gün bromelain maruziyeti CD44 ekspresyonunun azalmasına neden olmuştur.²¹ Harrach ve ark. ise insan lösemi Molt 4/8 hücrelerinde bromelainin

CD44 reseptör yoğunluğunu azaltmada en aktif bileşik olduğunu bildirmişlerdir.²²

b) Tümör mikro çevresinin değişimi: kemokin profilinin değiştirilmesi.

c) Bağışıklık sistemi inhibitörü olan dönüştürücü büyüme faktörü beta [transforming growth factor beta (TGF-β)] ekspresyonunun azaltılması:¹⁴ Tümör hücrelerinde yüksek miktarlarda TGF-β üretimi olduğu bildirilmiştir. Proteolitik enzimler ise serumda TGF-β seviyelerinin azalmasına neden olmaktadır.²³

d) Nötrofillerin uyarılması: Kanser hastalarının nötrofillerinde ROS üretilmektedir.¹⁴ ROS'nin tümörisidal aktiviteye sahip olduğu ve bromelainin ROS üretimine etkisinin olduğu düşünülmektedir.^{14,24} İnsan melanoma hücre dizilerinin 15 mg bromelain içeren bir polienzim preparatı ile muamelesinde; nötrofillerde ROS'nin salınımında zamana bağlı anlamlı bir artış gözlenmiştir.²⁴

BROMELAIN, HEMOSTATİK SİSTEM VE KANSER

Bromelainin hemostatik sistem ile kanser üzerine etkileri:

1. Fibrinolitik etki: Bromelainin tümör hücrelerinin fibrinler ile "kaplanamamasına" neden olabileceği ve tümörlerin bağışıklık sisteminde görünür hâle gelebileceği düşünülmektedir. Böylece bromelain lenfosit tümör adezyonunu artırmaktadır.

2. Antiplatelet etki: Bromelainin antiplatelet aktivitesinin; platelet aracılı kanser büyümesine ve ilerlemesine müdahale edebileceği ve aynı zamanda tümör trombosit agregatlarının oluşmasını önleyebileceği ve böylece kanser hücrelerini bağışıklık sistemine maruz bırakabileceği hipotezi mevcuttur.²⁵

KANSER TEDAVİSİNDE BROMELAIN SÜPLEMENTASYONU

Bromelain; toksik ve yan etkilere neden olmadığı için günlük olarak 200-2.000 mg doz aralığında uzun süre kullanılabilir. Bromelainin 160 mg/gün gibi düşük dozlarda terapötik fayda sağladığı bilinmektedir. Ancak, 750 mg/gün dozunda tüketildiğinde en iyi sonuçları göstermektedir.²⁶

Bromelainin kanser hastalarında oral olarak ilk kullanımı; 12 meme ve yumurtalık kanser hastası üzerinde, 6 aydan birkaç yıla kadar 600 mg/gün olarak uygulanmıştır. Bu tedavide; bromelainin kanserli kitlelerin çözülmesine ve metastazda azalmaya neden olduğu rapor edilmiştir.²⁵ Ancak, günümüzde kanser hastalarında bromelain süplementasyon çalışmalarının çok sınırlı olmasından dolayı net bir öneri mevcut değildir.

KANSER TEDAVİSİNDE BROMELAIN VE İLAÇ ETKİLEŞİMİ

Bromelain, birlikte kullanılan ilaçların emilimini artırmaktadır.²⁷ Kanser tedavisini bromelain ile desteklemenin, çeşitli ilaçların sitotoksik aktivitesini artırabileceği ve inflamatuvar yanıtları azaltabileceği düşünülmektedir.²⁸ Günde 1.000 mg'ın üzerindeki dozlarda bromelainin, 5-fluorourasil (5-FU) ve vinkristin gibi kemoterapötik ajanlarla birlikte uygulanmasının tümör regresyonuna neden olduğu bildirilmiştir.²⁵ Pauzi ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada; MDA-MB-231 meme kanseri hücrelerinde bromelainin ya da sisplatinin tek başına farklı dozlarda (0,24-9,5 µM) ve aynı zamanda bu iki maddenin 4 farklı doz kombinasyonu ile bireysel ya da sinerjistik etkileri 24 ve 48 saat sonra gözlemlendiğinde; sisplatin veya bromelain ile tek ajan tedavisinin, 24 ve 48 saatte MDA-MB-231 hücrelerinin yaşayabilirliğinde doz ve zamana bağlı azalmalara neden olduğu saptanmıştır. Ancak, bromelain 2 µM+sisplatin 1,5 µM kombinasyon tedavisinin, 48 saat sonrasında, MDA-MB-231 hücrelerine karşı sinerjistik etkiler gösterdiği ve mitokondriyal yolak ile apoptozu indüklediği bildirilmiştir. Bu kombinasyon tedavisi, bromelain ya da sisplatinin tekli tedavisi ile karşılaştırıldığında, proapoptotik protein Bax düzeylerinde artışa neden olduğu rapor edilmiştir.²⁹ Pillai ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada, malign peritoneal mezotelyoma hücreleri laboratuvar koşullarında 72 saat boyunca bromelain ve sitotoksik ilaçlara (sisplatin veya 5-FU) maruz bırakıldığında, bromelain ilavesi ile sisplatinin sitotoksitesinde önemli ölçüde artış olur iken; 5-FU sitotoksitesinde anlamlı bir artış olmamıştır.³⁰ Aktif olarak kanser tedavisi alan hastalara klinikte birçok onkolog tarafından besinsel destek kullanımının önerilmediği göz önünde bulundurulduğunda ve bromelain-ilaç etkileşimi hak-

kında yapılan çalışmalar çok az sayıda ve yetersiz olduğundan bu konuda yapılacak çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

SONUÇ

Bromelain, güvenli bir kullanım geçmişine ve anti-kanser aktiviteye sahip başarılı bir terapötik madde olarak bilinmektedir. Bromelain antikanser aktivitesini; büyüme/invaziv kapasite, apoptoz/hücre sağkalımı, inflamasyon, immünomodülatör, hemostatik sistem üzerine etkileri ile göstermektedir. Ancak, bu potansiyel mekanizmalar net değildir. Hayvanlar ve insan kanser hücreleri üzerinde yürütülen laboratuvar çalışmaları; bromelainin tümör hacmini düşürdüğünü, tümörlü hücrelerin ağırlığını ve invaziv kabiliyetlerini azalttığını, metastazda azalmaya ve apoptozu neden olduğunu göstermiştir. Bromelain, kemoterapik ilaçlar ile etkileşime girerek birlikte kullanılan ilaçların sitotoksik aktivitesini artırmaktadır. Günümüzde, klinik çalışmaların yetersiz olmasından dolayı kanser tedavisinde bromelain süplementasyonu kullanımının uygunluğu ve dozu hakkında net bir öneri mevcut değildir. Ancak, mevcut çalışma bulgularına göre bromelain gelecekte kanser hastaları için terapötik madde olarak kullanılabilir gözükmektedir. Sonuç olarak, önerilerin netleşmesi için, klinikte kanser hastaları ile yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

- Bhui K, Prasad S, George J, Shukla Y. Bromelain inhibits COX-2 expression by blocking the activation of MAPK regulated NF-kappa B against skin tumor-initiation triggering mitochondrial death pathway. *Cancer Lett.* 2009;282(2):167-76. [Crossref] [PubMed]
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-86. [Crossref] [PubMed]
- Mohamed SIA, Jantan I, Haque MA. Naturally occurring immunomodulators with antitumor activity: an insight on their mechanisms of action. *Int Immunopharmacol.* 2017;50:291-304. [Crossref] [PubMed]
- Pavan R, Jain S, Shraddha, Kumar A. Properties and therapeutic application of bromelain: a review. *Biotechnol Res Int.* 2012;2012:976203. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Amini A, Ehteda A, Masoumi Moghaddam S, Akhter J, Pillai K, Morris DL. Cytotoxic effects of bromelain in human gastrointestinal carcinoma cell lines (MKN45, KATO-III, HT29-5F12, and HT29-5M21). *Onco Targets Ther.* 2013;6:403-9. [PubMed] [PMC]
- Muhammad ZA, Ahmad T. Therapeutic uses of pineapple-extracted bromelain in surgical care-a review. *J Pak Med Assoc.* 2017;67(1):121-5. [PubMed]
- Ramli AN, Aznan TN, Illias RM. Bromelain: from production to commercialisation. *J Sci Food Agric.* 2017;97(5):1386-95. [Crossref] [PubMed]
- Rathnavelu V, Alitheen NB, Sohila S, Kanagesan S, Ramesh R. Potential role of bromelain in clinical and therapeutic applications. *Biomed Rep.* 2016;5(3):283-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Báez R, Lopes MT, Salas CE, Hernández M. In vivo antitumoral activity of stem pineapple (*Ananas comosus*) bromelain. *Planta Med.* 2007;73(13):1377-83. [Crossref] [PubMed]
- Taussig SJ, Szekeczes J, Batkin S. Inhibition of tumour growth in vitro by bromelain, an extract of the pineapple plant (*Ananas comosus*). *Planta Med.* 1985;51(6):538-9. [Crossref] [PubMed]
- Tysnes BB, Maurer HR, Porwol T, Probst B, Bjerkvig R, Hoover F. Bromelain reversibly inhibits invasive properties of glioma cells. *Neoplasia.* 2001;3(6):469-79. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Batkin S, Taussig SJ, Szekeczes J. Antimetastatic effect of bromelain with or without its proteolytic and anticoagulant activity. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1988;114(5):507-8. [Crossref] [PubMed]
- Beuth J, Braun JM. Modulation of murine tumor growth and colonization by bromelain, an extract of the pineapple plant (*Ananas comosus* L.). *In Vivo.* 2005;19(2):483-5. [PubMed]
- Chobotova K, Vernallis AB, Majid FA. Bromelain's activity and potential as an anti-cancer agent: current evidence and perspectives. *Cancer Lett.* 2010;290(2):148-56. [Crossref] [PubMed]
- Bhui K, Tyagi S, Prakash B, Shukla Y. Pineapple bromelain induces autophagy, facilitating apoptotic response in mammary carcinoma cells. *Biofactors.* 2010;36(6):474-82. [Crossref] [PubMed]
- Dhandayuthapani S, Perez HD, Paroulek A, Chinnakkannu P, Kandalam U, Jaffe M, et al. Bromelain-induced apoptosis in GI-101A breast cancer cells. *J Med Food.* 2012;15(4):344-9. [Crossref] [PubMed]
- Paroulek AF, Jaffe M, Rathinavelu A. The effects of the herbal enzyme bromelain against breast cancer cell line GI101A. *FASEB J.* 2009;23:LB18.
- Romano B, Fasolino I, Pagano E, Capasso R, Pace S, De Rosa G, et al. The chemopreventive action of bromelain, from pineapple stem (*Ananas comosus* L.), on colon carcinogenesis is related to antiproliferative and proapoptotic effects. *Mol Nutr Food Res.* 2014;58(3):457-65. [Crossref] [PubMed]
- Bhui K, Tyagi S, Srivastava AK, Singh M, Roy P, Singh R, et al. Bromelain inhibits nuclear factor kappa-B translocation, driving human epidermoid carcinoma A431 and melanoma A375 cells through G(2)/M arrest to apoptosis. *Mol Carcinog.* 2012;51(3):231-43. [Crossref] [PubMed]
- Kalra N, Bhui K, Roy P, Srivastava S, George J, Prasad S, et al. Regulation of p53, nuclear factor kappaB and cyclooxygenase-2 expression by bromelain through targeting mitogen-activated protein kinase pathway in mouse skin. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2008;226(1):30-7. [Crossref] [PubMed]
- Eckert K, Grabowska E, Stange R, Schneider U, Eschmann K, Maurer HR. Effects of oral bromelain administration on the impaired immunocytotoxicity of mononuclear cells from mammary tumor patients. *Oncol Rep.* 1999;6(6):1191-9. [Crossref]
- Harrach T, Gebauer F, Eckert K, Kunze R, Maurer H. Bromelain proteinases modulate the cd44 expression on human molt-4/8 leukemia and sk-mel-28 melanoma-cells in vitro. *Int J Oncol.* 1994;5(3):485-8. [PubMed]
- Desser L, Holomanova D, Zavadova E, Pavelka K, Mohr T, Herbacek I. Oral therapy with proteolytic enzymes decreases excessive TGF-beta levels in human blood. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2001;47 Suppl:S10-5. [Crossref] [PubMed]
- Zavadova E, Desser L, Mohr T. Stimulation of reactive oxygen species production and cytotoxicity in human neutrophils in vitro and after oral administration of a polyanzyme preparation. *Cancer Biother.* 1995;10(2):147-52. [Crossref] [PubMed]
- Pillai K, Akhter J, Chua TC, Morris DL. Anticancer property of bromelain with therapeutic potential in malignant peritoneal mesothelioma. *Cancer Invest.* 2013;31(4): 241-50. [Crossref] [PubMed]
- Maurer HR. Bromelain: biochemistry, pharmacology and medical use. *Cell Mol Life Sci.* 2001;58(9):1234-45. [Crossref] [PubMed]
- Taussig SJ, Batkin S. Bromelain, the enzyme complex of pineapple (*Ananas comosus*) and its clinical application. An update. *J Ethnopharmacol.* 1988;22(2):191-203. [Crossref]
- Sak K. Chemotherapy and dietary phytochemical agents. *Chemother Res Pract.* 2012;2012:282570. [Crossref]
- Pauzi AZ, Yeap SK, Abu N, Lim KL, Omar AR, Aziz SA, et al. Combination of cisplatin and bromelain exerts synergistic cytotoxic effects against breast cancer cell line MDA-MB-231 in vitro. *Chin Med.* 2016;11:46. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Pillai K, Ehteda A, Akhter J, Chua TC, Morris DL. Anticancer effect of bromelain with and without cisplatin or 5-FU on malignant peritoneal mesothelioma cells. *Anticancer Drugs.* 2014;25(2):150-60. [Crossref] [PubMed]