

# Bromelain

## Bromelain

Belma KONUKLUGİL,<sup>a</sup>  
Oğuzhan KUŞDEMİR<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Farmakognozi AD,  
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,  
Ankara

Received: 07.04.2017  
Received in revised form: 25.07.2017  
Accepted: 27.07.2017  
Available online: 27.04.2018

Correspondence:  
Belma KONUKLUGİL  
Ankara Üniversitesi  
Eczacılık Fakültesi,  
Farmakognozi AD, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
belma.konuklugil@gmail.com

**ÖZET** Bromelain, Bromeliaceae familyasından *Ananas comosus* (Ananas)'un kabuk meyve ve gövdesinden elde edilen bir enzim karışımıdır. Hem endüstri hem de tedavi alanında geniş bir kullanıma sahip olup, proteolitik aktivitesi nedeni ile, farmakolojik etkileri yoğun olarak, birçok hayvan modelinde araştırılmıştır. Bu çalışmalar sonucu antiinflamatuvar, anti ödem, antitrombotik, anti-metastatik ve antitümörojenik etkileri bulunmuş ve bromelainin faydalı bir doğal madde olduğu görüşüne varılmıştır. Enflamasyon, otoimmünite ve alerjide terapötik hedef olarak aksiyonu nedeniyle bromelaine çok çeşitli terapötik faydalar atfedilmiştir. Bu çalışmada bromelaine bulunan kimyasal maddelerin ve farmakolojik özelliklerinin anlatılması amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Bromelain; *Ananas comosus*; proteolitik enzim

**ABSTRACT** Bromelain is a mixture of enzymes found in vegetable tissues such as peel, stem, fruit and leaves pineapple (*Ananas comosus*, Bromeliaceae family). It has many industrial and therapeutic applications. Due to its proteolytic activity, bromelain has been extensively used in therapeutic applications in several animal models. A wide range of therapeutic benefits have been attributed to bromelain due to its action as therapeutic target in inflammation, autoimmunity and allergy. It has been shown to possess antiinflammatory, anti-edematous, antithrombotic, antimetastatic and antitumorogenic properties. Several studies have been carried out and results generated indicate bromelain is a beneficial natural compound. The current review describes, chemical components and therapeutic properties of bromelain.

**Keywords:** Bromelain; *Ananas comosus*; proteolytic enzyme

**S**on yıllarda öne çıkan bir etkili madde olan bromelain, *Ananas comosus*'un (ananas) (Bromeliaceae) gövde ve meyvesinden ticari olarak elde edilen protein sindirici bir enzimdir.

Ananas Güney Amerika'ya özgü olan ve İspanyol kâşifler tarafından Avrupa'ya getirilen bir bitkidir. Ananas, 1660 yılında İngiltere'ye ulaşmış ve 1720 yılında meyve seralarında yetiştirilmeye başlanmıştır. Daha sonra 19. yüzyılın başlarında Hawaii'de büyük ölçüde üretimine başlanmış olup; ancak 1950'li yıllarda doruğa ulaşmış, daha sonra uluslararası rekabetin baskısı altında yavaş yavaş azalmıştır. Bugün, dünyanın en yüksek ananas mahsulünün toplandığı yerlerin başında Tayland, Filipinler ve Brezilya gelmektedir. Geleneksel olarak, menstrüasyonu ve küretajı indükleyen durumlarda, parazitik amipleri ve solucanları öldürmede ve ayrıca şarap, bira ve lif üretiminde kullanılmaktadır.

*Ananas comosus*, yaklaşık 1,2 metre boyunda, otsu ve geniş bir bitkidir. Bitkinin yaprakları sarmal bir yapıya sahiptir. Tam olarak büyümüş bir ananas bitkisinde, yoğun bir rozet şeklinde yerleşik hâlde bulunan çok sayıda (68-82) yaprak mevcuttur. Ananas 70-80 yaprak oluşumundan sonra çiçek açmaktadır. Ananas meyvesi çekirdeksiz, bileşik meyve durumunda ve şekli poligonaldır. Bir bileşik meyve, bir meyve içinde birçok çiçek füzyonu ile elde edilmektedir. Meyve temel olarak kaynaşık yumurtalık, çanak yapraklar ve merkez çekirdekten oluşmaktadır. Olgun meyvede çanak yapraklar ve yumurtalık dokuları belirgindir. Çiçeğin büyümesi sırasında meyve ağırlığında 20 kat artış gözükmektedir. Meyve ananas bitkisinde 2,3 kg veya daha fazla olabilmektedir. Olgun meyve sarı, kabuklu ve hoş aromalıdır.<sup>1,2</sup>

Ananas suyu piyasası gittikçe artmakta olup son yıllarda 5,6 milyon tona ulaşmıştır. Amerika ve Avrupa tüm pazarın %90'ını karşılayarak birinci sırada yer alır iken Rusya, Japonya ve Orta Doğu ülkeleri bu pazarın %6'lık kısmını oluşturmaktadır.<sup>3</sup>

## ANANAS COMOSUS'UN KİMYASAL İÇERİĞİ

### MEYVENİN İÇERİĞİ

Taze hasat edilen ananas meyvesinde %80-85 su, %12-15 şeker, %0,6 asitler, %0,4 protein, %0,5 kalsiyum, %0,1 katı yağlar, lif ve vitaminler [vitamin B6 10-140, vitamin A 0,02-0,04 (µg/100g) taze ağırlık olarak, Vitamin C 25 mg±10 mg/100 g] bulunmaktadır. *Ananas comosus* meyvesinde majör karbonhidrat bileşeni olarak sakkaroz, basit şeker olarak ise glukoz ve fruktoz mevcuttur. Ayrıca, *Ananas comosus*'da sitrik ve malik asit yüksek oranda bulunmaktadır.

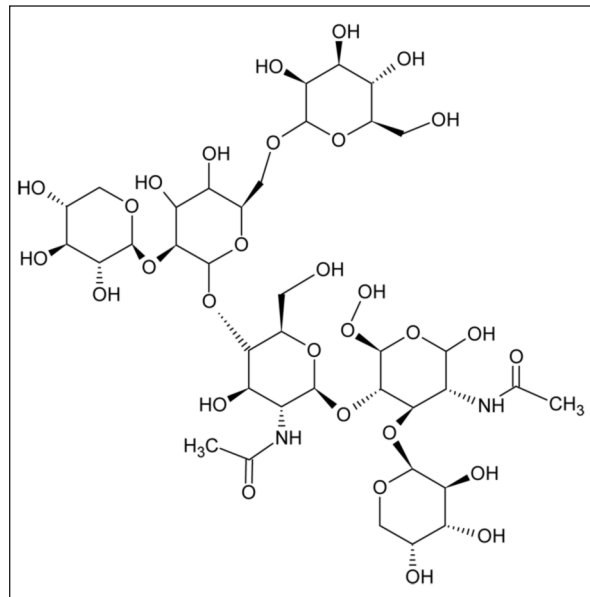
Olgunlaşmış meyve yüksek miktarda glisin, alanin, metiyonin, ve lösin içerirken; lizin, pralin, histidin ve arginin, bunlara göre nispeten düşük miktarda mevcuttur.

Çeşitli uçucu maddeler ananas meyvesinde ve ananas suyunda saptanmıştır. Bunlar; asetik asit, 5-hidroksimetilfurfural, formaldehit, asetaldehit ve aseton gibi maddelerdir.<sup>4,5</sup>

## BROMEALİN VE ELDESİ

Kimyasal yapısı Şekil 1'de gösterilen Bromelain protein sindirim enzimi (protein digesting enzymes) grubuna ait olup, ananasın gövde (EC. 3.4.22.32) ve meyvesinden (EC. 3.4.22.33) elde edilmektedir. Gövde ve meyveden elde edilen bromelain farklılık göstermektedir. Bromelain kompleks birçok farklı tiolendopeptidazlardan ve diğer maddelerden (fosfotaz, glukosidaz, peroksidaz, selülaz, eskharaz glikoproteinler ve karbohidratlar, eskharaz ve birçok proteinaz inhibitörleri) oluşmaktadır. Proteinaz en aktif grup olup toplam proteinin yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır.<sup>6</sup>

Bromelain son yıllarda ilgi çeken bir bileşik olmuştur, yıllardır halk arasında çeşitli sağlık sorunları için kullanılmaktadır. Bromelainin potansiyel terapötik değeri biyokimyasal ve farmakolojik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Ham bromelainin ana bileşeni proteolitik enzimdir ve glikoprotein olarak da adlandırılmaktadır; buna ek olarak mineraller; renkli pigmentler, proteaz inhibitörleri, organik asitler ve organik çözücüler gibi çözülmemeyen bileşikler de dâhildir. Bugüne kadar bromelainden sekiz proteolitik olarak aktif bileşen izole edilmiştir. Proteozlar, toplam proteinlerin %2'sini oluşturan en aktif fraksiyon olarak nitelendirilmiştir. Bromelain, 4,5 ila 9,5 bir pH aralığında aktivite göstermektedir.<sup>7</sup>



ŞEKİL 1: Bromelainin kimyasal yapısı.

Bromelain, ticari olarak ananasın meyve ve gövdesinden elde edilen içeriğindeki diğer çeşitli proteolitik etkili bileşenler ile birlikte bromelain etken maddesinin de içinde bulunduğu bir karışım içermektedir.

Bromelainin saf olarak elde edilmesi için çeşitli yöntemler araştırılmış olup; günümüzde santirifüj, ultrafiltrasyon ve liyofilizasyon işlemlerinden sonra soğutulup ananas suyundan elde edilmektedir.<sup>8</sup>

## BROMELAINİN FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

### ANTİDİYAREİK ETKİ

Bromelainin, *Vibrio cholerae* ve *Escherichia coli* gibi bakteriyel enterotoksinlerin hayvanlarda oluşturduğu diyarelere karşı koruyucu olduğu saptanmıştır. Bromelainin bu etkisinin farklı etki mekanizmalarından olduğu ileri sürülmüştür. Bazı araştırmacılar, bromelainin reseptör bağlanma yerlerini değiştirerek yapışmayı önleyici ajan olarak görev yaptığını ve barsak salgılama sinyal yollarını etkilediğini (adenozin 3' 5' siklik monofosfat, guanozin 3' 5' siklik monofosfat ve de kalsiyum bağımlı sinyal yolları) saptamışlardır. Ayrıca, bazı belirlenen barsak patojenlerinin belirli etkilerini önlemekte ve antibiyotiklerle sinerji yapmaktadır; bunun sonucunda, bromelain spesifik enfeksiyonlara karşı koruma sağlamaktadır. İn vitro deneyler sonucu bromelainin gastrointestinal nematodlara, *Trichuris muris*'e ve *Heligmosomoides polygyrus*'a karşı antihelmintik etkisinin olduğu bulunmuştur.<sup>7</sup>

Bir diğer grup araştırmacılar, farklı bir etki mekanizmasını savunmaktadırlar. Bu mekanizma ise bromelainin *E. coli* enfeksiyonlarında yapışmayı önleyici etkisi sayesinde barsak mukozasında da bulunan spesifik glikoprotein reseptörlerine bakterilerin yapışmasını önlemesidir.<sup>8</sup>

### ANTIİNFLAMATUAR ETKİ

Bromelainin antiinflamatuvar ve analjezik olarak artrit semptomlarının tedavisinde kullanıldığı bildirilmiştir.

Analjezik ve antiinflamatuvar etkinin araziidonik asit yolağının inhibisyonu ile seçici olarak

tromboksan üretiminin azalmasına, tromboksan/prostasiklin oranının değişmesine ve direkt olarak prostaglandin 2 reseptörlerine etki ederek nosiseptörleri etkilemesiyle oluştuğu gözlenmiştir.

Diğer bir etki mekanizmasının ise inflamasyon bölgesinde bradikinin sentezinin inhibisyonu ile oluştuğu gözlenmiştir. Bu durum, plazma kalikrein sistemi üzerinden ve fibrinin pıhtılaşma üzerinde etkisini kısıtlayarak gerçekleşmektedir.<sup>9</sup>

### ANTİMİKROBİYAL ETKİ

Bromelain, *E.coli* ve *V. cholerae*'nın sebep olduğu diyareye karşı koruyucudur. Ayrıca in vitro çalışmalarda, bromelainin *Trichuris muris* ve *Heligmosomoides polygyrus* gibi gastrointestinal nematodlara karşı antihelmintik aktivite gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca *Candida albicans*'a karşı da antifungal etki gösterdiği in vitro çalışma ile saptanmıştır. Bromelainin antibiyotiklerle kombine kullanımında zatürre, bronşit, *Staphylococcus* enfeksiyonlarında, tromboflebitte, sinüzit, idrar yolları enfeksiyonlarında, piyelonefritte, perirektal ve rektal apselerde sadece antibiyotikle tedaviye karşı daha etkili bulunmuştur. Çocuklarda görülen sepsis tedavisinde bromelain, tripsin ve rutinle beraber destekleyici olarak kullanılmıştır. Sodyum alginat, sodyum bikarbonat ve uçucu yağlarla beraber kullanımı dispepsi sorunlarını önemli derecede gidermiştir.<sup>7</sup>

### ANTIÖKSİDAN ETKİ

Ananas suyunda bulunan majör fenolik asitlerin (p-kumarik asit, kafeik asit, ferulik asit, sinapik asit p-kumaroilkinik asit, feruloil glukoz, p-hidroksi benzoik asit, p-hidroksi benzaldehit, şirinjik asit), majör karetonoitlerin [violaksantin %50, leutoksantin %8, α-karoten %9, neoksantin (%8)] ve alkaloidin [6-hidroksi- 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-α- karbolin (0,62 meyve ve 1,69 mg/g meyve suyu)], antioksidan aktiviteden sorumlu oldukları bulunmuştur.

Yapılan bir çalışmada, hem toplam fenolik madde miktarı gallik asit eşdeğerine karşı ölçülmüştür (69,34 mg gallik asit eşdeğer/100 mL) hem de serbest radikal süpürücü aktivite askorbik asit eşdeğeri olarak (25,76 mg askorbik asit eşdeğer/100 mL bulunmuştur.<sup>10</sup>

Taze ananas suyu ile ticari olarak satılan ananas suyunun total fenol miktarına bakılan bir çalışmada ikisi arasında kayda değer bir fark saptanmamıştır ( $P>0,05$ ). Ananas aynı zamanda birçok enzim için kofaktör olan magnezyum için iyi bir kaynaktır. Bu da antioksidan etkiye katkı sağlamaktadır. Yüksek oranda içerdiği magnezyum sayesinde hem cilde faydalıdır hem de kollajen, kırıldak ve kemik yapısı için de önemlidir.<sup>11</sup>

### ANTIOSTEO ARTRİT ETKİ

Bromelain, osteo artriti hafifletici etki göstermektedir. Bromelain, rutozit ve tripsin kombine olarak verilen hastalarda, altı hafta sonunda her iki tedavi sonucunda da intoksikasyon ve diz ağrılarında genellikle verilen nonsteroidal antiinflamatuvar (NSAİİ) ilaçlar [ibuprofen (Advil or Motrin)], naproksen (Aleve), ve diklofenak (Voltaren) kadar etkili olduğu bulunmuştur. Bir başka çalışmada, glukozamin kondroitin sülfat ve magnezyum kombinasyonunun osteo artritte dizlerdeki semptomları azalttığı belirtilmiştir. Ananas enzimleri, romatoid artrit tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır.<sup>12</sup>

Bromelain, NSAİİ'ler ile yapılan tedaviye bir alternatif olarak sunulabilmektedir. Bromelain ağrıyı bradikinin gibi ağrı reseptörleri üzerine etki ederek azaltmıştır.<sup>8</sup>

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda; bromelain, tripsin, rutin gibi proteolitik enzimlerin adjuvant kaynaklı romatoid artritte yararlı olduğu bulunmuştur. Bu çalışmalarda sıçanlar siklosporin, proteolitik enzimler (bromelain, tripsin, rutin) ve de siklosporin ve enzimler birlikte uygulanarak gözlem yapılmıştır. Her iki uygulamada da artrit ile ilişkili inflamasyon ve yıkıcı etkiler azaltılmıştır. En iyi sonuçlar ise siklosporin ve proteolitik enzimlerin birlikte verildiği sıçanlarda meydana gelmiştir. İnsanlarda yapılan kontrolsüz çalışmalarda, bromelainin romatoid artrit tedavisinde yararlı olabileceği öne sürülmüştür. Bromelain, romatizmalı 29 denekte 3-13 ay süreyle eklem şişmesi durumunda verilmiştir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisine rağmen tüm deneklerde rezidüel ortak şişlik var iken ilave olarak, bromelain kullanılmasıyla yumuşak dokudaki 21 şişme durumunda tam

azalma olduğu gözlenmiştir. Bromelainin naproksen piroksikam, ketoprofen, indometazin, etodolak ve diklofenaktan daha iyi tolere edildiği belirlenmiştir.<sup>13</sup>

### ANTİTROMBOTİK ETKİ

Bromelainin kan pıhtılaşmasının süresini arttırdığı gözlenmiştir; bu etkiyi, serum fibrinolitik enziminin etkinliğini ve sentezini inhibe ederek göstermektedir. Sıçanlarda yapılan deneylerde, serum fibrinojen düzeyindeki azalmanın bromelainin dozuna bağımlı olduğu kanıtlanmıştır. Bromelain, yüksek bir dozda protrombin süresi ve tromboplastinin süresini belirgin derecede uzatarak etkisini göstermektedir.<sup>8</sup>

### ANTİKANSER ETKİ

Birçok çalışmada bromelainin antimetastatik ve antimitojenik aktivite gösterdiği saptanmıştır. Yapılan çok sayıda çalışmalar sonucu MCF-7 ve MDA-MB-231 meme kanseri, KBs skuamöz karsinom ve SK-MEL-28 melanoma kanser hücrelerinde büyümeyi inhibe ettiği belirlenmiştir. Ayrıca, bromelain apoptoza giden lösemik hücrelerin farklılaşmasını indüklemektedir.<sup>14</sup>

Bromelain, özellikle c-Jun N-terminal kinaz ve p38 kinaz enzimlerinin yukarı regülasyonunu, meme kanseri hücrelerinin apoptozunu sağlamıştır. Bir başka çalışmada meme kanserinde oluşan GI-101A hücreleri üzerinde doza bağlı sitotoksik etki gösterdiği bulunmuştur. Bromelainin in-vivo deneyler sonucu P-388 lösemi sarkoma (S-37), Ehrlich asit tümör hücreleri (Ehrlich ascites tumor), Lewis akciğer kanseri ve ADC-755 meme adeno kanser hücrelerine karşı antitümör etki gösterdiği bulunmuştur. Çalışmada, tümör hücre inokülasyonunda 24 saat sonra intraperitoneal olarak bromelainin verilmesinin hayatta kalmayı pozitif olarak etkilediği belirtilmiştir. Günde 1.000 mg bromelainin kemoterapötik ajanlarla (fluorouracil, vinkristin) birlikte verilmesinin tümörde gerileme de sağladığı belirtilmiştir.<sup>8</sup>

Devam eden birçok hayvan ve insan çalışmaları sonucu bromelainin antikanser etkisinin olduğu ve bunu T-hücrelerini aktive, (TNF) monositleri süküle ederek, tümör nekrozis faktörünü ve interlökin

(IL)'lerin yapımını artırarak gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca, kanser terapisinde immünomodülatör rol oynadığı da saptanmıştır.<sup>8,14,15</sup>

### İMMÜNOLOJİK ETKİ

Otoimmün hastalıklarda ve kronik iltihaplı oluşumlarda bromelain, adjuvant tedavi yaklaşımı için önerilmektedir.

İn vitro deneyler göstermiştir ki bromelain, yüzeye yapışma ve modüle etme yeteneği sayesinde T-hücreleri, makrofajlar ve doğal öldürücü hücreler üzerinde etkiye sahiptir.

Bromelain Raf-1/ekstraselüler redüktaz kinaz 2 yolları üzerinden T-hücresinin sinyal transduksiyonunu inhibe ederek etkisini göstermektedir.<sup>8</sup>

İn vitro deneyler, bromelainin T-hücreleri, makrofajlar ve doğal öldürücü hücreler üzerindeki yüzey adezyon moleküllerini modüle edebilme özelliğine sahip olduğunu göstermiştir ve periferik kan mononükleer hücreleri ile (IL)-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF-alfa (TNF- $\alpha$ )'nın salgılanmasını da tetiklemektedir.<sup>8</sup>

### KARDİOVASKÜLER ETKİ

Bromelain ile yapılan çalışmalarda; koroner kalp hastalıkları, hipertansiyon, periferik arter hastalıkları, kalp yetersizliği, romatizmaya bağlı kalp hastalıkları, konjenital kalp hastalıkları, inme gibi kardiyovasküler hastalıkların gelişmesini önlediği gösterilmiştir.

Bromelain anjina pektorisin şiddetini azaltıp/önlediği gibi tromboflebitin tedavisinde ve önlenmesinde de yararlı olabilmektedir. Yetmiş üç akut tromboflebitli hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, bromelain ve analjezik birlikte verildiğinde ağrı, ödem, tendonit, deri sıcaklığı gibi inflamasyon semptomlarında azalma görülmüştür.

Bromelainin kolesterol plaklarını yıkabildiği gibi güçlü bir fibrinolitik etkisi de olabileceği düşünülmektedir. Bromelainin diğer nütrientler ile kombinasyonlarının, iskelet kaslarında iskemi/perfüzyon hasarına karşı koruyucu olduğu ve ayrıca sıçan miyokardiyumunda iskemi/reperfüzyon hasarında Akt/Foxo yolağı ile kardiyoprotektif etki gösterdiği bulunmuştur. 120-400 mg/gün potasyum

ve magnezyumla birlikte alındığında, koroner infarkt alan sıklığında önemli ölçüde düşüş gözlenmiştir.

Bromelain, koroner trombozları dağıtabileceği yolunda görüşler olması, trombosit agregasyonunu inhibe etmesi, arteriyel tromboz ve emboli riskini en aza indirmesi sebebiyle kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılabilir. <sup>4,6,8,16</sup>

### DIĞER ETKİLER

Ananas suyunda bulunan C vitamininin ağız hijyeninde önemli rol oynadığı jinvivit (diş eti iltihabı) ve periodontal hastalıkların riskini azalttığı bulunmuştur. İlave olarak, vücudun bakteri ve toksinlere karşı direncini artırıp, zarar gören ağız yumuşak dokularını iyileştirip, aynı zamanda lenf sisteminin sağlıklı çalışmasına da yardımcı olmaktadır.<sup>17</sup>

Literatürde, ananas suyunun larenks ve farinksdeki sağlık sorunları üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir. Ananas enzimlerinin yaralanmaları, diyabetik ülserleri ve genel cerrahi sonucu oluşan doku iyileşmesini hızlandırdığı saptanmıştır.

Ananas suyunda bulunan bromelainin, alınan gıdalardaki proteinleri parçalamada, mide ve barsakta zararlı bakterileri yok etmede yardımcı olduğu gibi iştahsızlığı düzenlediği de bulunmuştur.

Taze ananas suyu nekahet döneminde olan kanser hastaları için verildiği gibi çoğunlukla, tonik ve vücut geliştirmek amacıyla ile kullanılmaktadır. Ayrıca, proteinleri mide ve barsakta parça layarak sindirime yardımcı olup, parçalanmış protein moleküllerinin barsak tarafından absorbe edilmesini sağlayarak daha hızlı kan akışına girmelerini sağlamaktadır. Ananas suyunda bulunan bromelain idrar yolu enfeksiyonunu iyileştirmektedir.<sup>18</sup>

Ananas suyu, kalp rahatsızlığında kullanılabilir. Bunun temel nedeni, kan dolaşımındaki kan pıhtılarının azaltılmasına yardımcı olmasıdır. Daher ve ark., normolipidemik farelerde ananas suyunun, plazma triaçilgliserollerini ve şilomikronu (chylomicron) önemli ölçüde azalttığını saptamışlardır.<sup>19</sup>

Diyetisyenler tarafından ananas suyu, yağların ve kolesterolün metabolizmasına yardımcı olduğu

için kilo vermek isteyenlere önerilmektedir. Ananas suyu demirin insan vücudu tarafından çabuk absorbe edilmesini sağlamaktadır. Bir diğer önemli etkisi, mukusun çözünmesi ve böylece tüberküloz gibi hastalıklardan hızlı bir şekilde iyileşme görülmesine sebep olmaktadır.<sup>20</sup>

## BROMELAINİN CERRAHİDE KULLANIMI

Bromelain cerrahi öncesi ağrının, inflamasyonun süresini, postoperatif ödemini azaltan bir etki göstermektedir. Bromelain günümüzde akut inflamasyon ve spor yaralanmalarının tedavisinde kullanılmaktadır. Doğum sırasında epizyotomi yapılan kadınlarda şişme, morarma ve ağrıyı azaltmada etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca, bromelain cerrahi öncesi ağrı ve inflamasyon süresini azalmaktadır.<sup>6,8</sup>

## BROMELAINİN YARA VE YANIK TEDAVİSİNDE KULLANIMI

Yapılan bir klinik çalışmada, 332 hasta üzerinde bromelainden saflaştırılan bir türev olan "Debridaz" ikinci ve üçüncü derece yanık tedavisinde kullanılmıştır. İki yüz kırk bir hastaya bir, 67 hastaya iki ve 12 hastaya üç kere uygulanmıştır. Sonuçta bir kere uygulananlarda %89±21, iki kere uygulananlarda %77±27, üç kere uygulananlarda %62±27 olumlu etki bulunmuştur. Herhangi bir yan etki görülmemiş olup hızlı, etkili, güvenilir ve komplikasyonsuz enzimatik debridman ajanı "Debridaz" kullanılmasının yanık tedavisinde ümit vadeden bir ajan olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>21</sup>

Bir başka çalışmada, sıçanlarda debridman doku üzerinde, bromelain krem (%35 bromelain) kollajene karşı iki gün uygulandığında, bromelainin nekrozlu dokuya bir yan etki göstermeden tedavi ettiği görülmüştür. Bu etkiden bromelaine bulunan ve proteolitik bir enzim olmayan "escheraz" enziminin (bu enzim normal proteinlere, glukoz aminoglikan substratlara karşı hidrolitik aktivite göstermemektedir) sorumlu olduğu bulunmuştur.

Domuz modelinde yapılan iki farklı enzimatik debridman çalışmasında, farklı bromelain içeren iki ajan, "debriding jel giyinme ve debrase jel giyinme" kullanılmış ve hem yanmamış dokuların korun-

duğu hem de alt derinin nekrotik tabakasının hızlı şekilde oluştuğu saptanmıştır.

Çin domuzları üzerine yapılan bir başka araştırmada, kesilerek yara oluşturulmuş ve topikal bromelain kullanılarak yapılan tedavide, kan perfüzyonunu ve yara dokusundaki pO<sub>2</sub> seviyesini hızlandırdığını, TNF- $\alpha$ 'nın ekspresyonunu kontrol ettiğini ayrıca transforme edici büyüme faktörü-betanin ekspresyonunu artırdığı gözlenmiştir. Bromelain kullanılarak yapılan enzimatik debridman tedavisinin, cerrahi debridman tedavisinden kanama riski ve anestezi yan etkisi olmadığı için daha iyi olduğu belirlenmiştir.<sup>8</sup>

## BROMELAINİN DERMATOLOJİK BOZUKLUKLARDA KULLANIMI

Dermatolojik hastalıkların tedavisinde elma, şeftali, armut, papatya, nar, kiraz, kivi, mandalina ve portakal gibi birçok bitkinin yanında ananastan elde edilen bromelain de kullanılmaktadır.

Tercihen bromelain ve papain ile birlikte genellikle kırışıklıklar ve cilt sarkmasına karşı ve kuru cilt tedavisinde kullanımının uygun olduğu belirtilmiştir.<sup>21</sup>

## BROMELAINİN KOZMETİKTE KULLANIMI

### A. TRANSDERMAL SU KAYBINI DÜZENLEYEN ETKİ

Ananas bitkisinin nemlendirici özelliği, içerdiği karbonhidrat ve  $\alpha$ -hidroksi asitlerden kaynaklıdır. Karbonhidratlar kozmetik sanayinde çok kullanılan maddelerdir. Monosakkaritler higroskopik özellikleri sayesinde su absorbe edebilmektedirler. ve epidermisin en dış tabakasının (horny layer) nem seviyesini dengede tutmaktadırlar, oligosakkaritler de aynı özelliğe sahiptirler. Bu maddelerin temel çalışma prensibi, hidrojeni tutup büyük su kaybının engellenmesi ve dehidratasyonu durdurma şeklindedir.

Ananas, karbonhidrat ve  $\alpha$ -hidroksi asitler (AHA) içerdiğinden dolayı nemlendirici etkiye sahiptir. Ananastan elde edilen karbohidratlar yaygın olarak kozmetikte kullanılmaktadır. Monosakkaritler higroskopik özelliklerinden dolayı suyu emebilmektedirler, dolayısıyla epidermisin en

dış tabakasının nem seviyesini muhafaza etmektedirler. Oligosakkaritler ise aynı özelliğe sahiptirler. Bu aktif bileşikler, hidrojen bağları oluşturarak, su kaybını önlemekte ve dehidrasyonu durdurarak etki etmektedirler. Ayrıca, bu bileşikler deride koruyucu bir film tabakası oluşturarak transepidermal su kaybını önlemekte veya yavaşlatmaktadır. AHA'ların çoğu fizyolojik, doğal ve toksik olmayan bileşiklerdir. Bu gruba ait bileşikler normal keratinleşme ve deri soyulmasına yardım etmektedir. Birden fazla hidroksil grubuna sahip nemlendirici antioksidanlar özellikle hassas ciltler için uygundur. Böylece, ananas ekstresi ciltte nemlendirici ve yumuşatıcı bir etkiye sahip olduğu için kozmetik ürünlerin formülasyonunda kullanımı önerilmektedir.<sup>22</sup>

### B. HÜCRE YENİLENMESİNİ UYARICI ETKİ

Ananas bitkisinin hücre yenilenmesinde, rol oynayan etken maddesi AHA'dır. AHA, stratum korneum üzerine etki etmektedir. Derinin en alt tabakası olan stratum tabakasına etki ederek hem korneositlerin arasındaki uyumu sağlamakta hem de korneum tabakasının kalınlaşmasını engelleyerek cildin esnekliğini artırmaktadır.

Ananas ekstresinin peeling aktivitesi için oluşturulmuş kozmetik ürünlerin formüllerinde yer alabileceği bildirilmiştir.<sup>2</sup>

### C. KOLLAJEN SENTEZİNİ UYARICI ETKİNLİĞİ

Jouandeaud ve ark.'nın çalışmasında, oligosakkaritlerin önemli deri bileşenlerinin sentezini Tip 1 kollajen liflerini uyararak gerçekleştirdiği, ayrıca metaloproteinaz-1 aktivitesini azaltarak hücre dışı matrisin bozulmasını engellediği bulunmuştur. C vitamini ve L-askorbik asit kollajen sentezinin bir kofaktörü olarak görev yapmaktadır. Prolinhidroksilasyonu için C vitamini çok önemli olup, sonuç olarak kollajen bütünlüğüne neden olmaktadır.

Farklı çalışmalar göstermiştir ki kollajen sentezi deride pro-kollajen m-RNA transkripsiyonu ile stabilize edilmiştir. Ek olarak C vitamini, metaloproteinaz enzimlerin oluşumunu hücre dışı matrisinde azaltmaktadır. Altı ay boyunca gönüllüler ile yapılan bir çalışmada, C vitamini ile tedavide, ön kol biyopsilerinde, kollajen-1 ve kollajen -3 oluşumu için m-RNA sentezini artırdığı bulunmuştur.

Bu durum özellikle C vitamininden eksik diyet alanlarda en iyi sonucu vermiştir. C vitamini kollajen aktivitesini stimüle etmektedir, hem yara iyileştirici hem de tedavi özellikleri sebebiyle travma, cilt yanığı veya ameliyatlarda yararlanılmaktadır. Ayrıca, yeni doku oluşumu için faydalı olmaktadır.

Bu nedenle, ananas ekstresinin antiaging ve epitelleştirici/cildi sıkılaştırıcı olarak kozmetik preparatlarda yer alması tavsiye edilmektedir ve ayrıca içerdiği C vitamininden dolayı antioksidan etkisi nedeni ile foto yaşlanmada kullanılmaktadır. Kozmetikte kullanım dozu %0,5-5 olarak belirlenmiştir.<sup>23</sup>

### ANTİBİYOTİK ÜZERİNE ETKİ

Gönüllü kişide yapılan deneylerde bromelainin antibiyotikle kombine kullanımının, kan ve idrar seviyeleri izlenerek daha etkin bir tedavi oluşturduğu gözlenmiştir. Bromelain ve tripsin antibiyotikle kombine olarak zatürre, bronşit, *Staphylo coccus* enfeksiyonlarında, rektal abselerde ve idrar yolu enfeksiyonlarında kullanılmıştır. Ayrıca, sepsisli çocuklarda antibiyotik ile birlikte bromelain, tripsin ve rutin destekleyici tedavi olarak kullanılmıştır.<sup>7,24</sup>

### BROMELAINİN PROSTAT TEDAVİSİNDE KULLANIMI

Biyoflavonoidlerin prostat tedavisindeki iyileştirici etkisi saptandıktan sonra biyoflavonoidlerin absorpsiyonunu artırmak için yapılan çalışmada; bromelain, papain ve kersetin kombinasyonunun (Prosta-Q) 17 kişilik kronik prostat tedavisinde bir aylık kullanımı sonucunda tedaviden daha iyi sonuç alındığı gözlenmiştir.<sup>25</sup>

### BROMELAINİN SOLUNUM YOLLARI HASTALIKLARININ TEDAVİSİNDE KULLANIMI

Akut astım fare modelinde, bromelainle havayolu reaktivitesinde artma olur iken, akciğer inflamasyonunda tahriş edici durumlarda ve duyarlılıkta azalma olmuştur. Bu azalma eozinofiller ve lökositlerin moderasyonu sonucunda sağlanmıştır. Çocuklarda yapılan testlerde de akut sinüzit sendromlarının azaldığı gözlenmiştir. Antibiyotik ile kombine bromelain kullanımında, burun mu-

kozasının iltihaplanmasının ve solunum güçlüğünün azaldığı saptanmıştır.<sup>8</sup>

### BROMELAINİN SİNDİRİME YARDIMCI OLARAK KULLANIMI

Bromelain pankreatektomi, ekzokrin pankreas yetmezliği hastalarında sindirim enzimi olarak kullanılmaktadır. Bromelainin, safra ve pankreatin kombinasyonu sonucu dışkı yolu ile yağ düşürücü etkisi gözlenmiştir. Ayrıca, semptomatik olarak şişkinlik ve ağrı da azalma olmuştur.

Bromelain ile *Aspergillus niger* mantarından elde edilen enzimler birlikte kullanıldığında hazımsızlık, intestinal motilitede azalma ve dışkılamada düzelme görülmüştür.<sup>8</sup>

### BROMELAINİN VÜCUTTAKİ EMİLİMİ VE BİYOYARARLANIMI

Bromelain, vücut tarafından önemli miktarda emilebilmekte ve herhangi bir önemli yan etkisi olmadan yaklaşık 12 gün tüketilebilmektedir. Bromelain mide barsak sistemi tarafından yaklaşık %40 oranında emilmektedir.

Gerçekleştirilen bir çalışmada, Castell ve ark. tarafından bromelainin plazmada proteolitik aktivitesinin  $\alpha$ 2-makroglobulin ve  $\alpha$ 1-antikimotripsin ile bağlantılı olduğu saptanmıştır. Yeni bir çalışmada ise suni mide suyunda bulunan 3,66mg/ml bromelainin 4 saat sonra oluşan reaksiyon sonucunda miktarı 2,44 mg/ml'ye inmiştir. Buna sebep  $\alpha$ 2-makroglobulin ve  $\alpha$ 1 -antikimotripsin enzimleridir. Bromelian aktivitesi bu enzimden ayrı olarak düşünülmektedir.<sup>8,26</sup>

### BROMELAINİN TOKSİSİTESİ

Bromelainin toksisitesi çok düşüktür, LD50 olarak belirtecek olursak; fare, tavşan ve kobaylarda 10 g/kg düzeyindedir. Köpeklerde ise LD50 dozu 750 mg/kg'a kadar çıkartılmış ve altı ay boyunca denenmiştir. Sonuçta hiçbir yan etki oluşmadığı gözlenmiştir. Günde 150 mg/kg doz verilen sıçanlarda herhangi bir karsinojenite ve teratojenite gözlenmemiştir.

İnsanda ise günde 3.000 FIP: ünite, 10 gün boyunca uygulandığında kan pıhtılaşma parametrelerinde anlamlı değişiklikler olmadığı saptanmıştır.<sup>8</sup>

## BROMELAINİN YAN ETKİLERİ

### GASTROİNTESTİNAL ETKİLER

İnsanlar tarafından en çok gözlenen yan etki gastrointestinal etkilerdir. Bu yan etki bulantı, kusma, ishal, çarpıntı, hazımsızlık, iştah kaybı, baş ve kas ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk şeklinde gözlenmektedir. Kadınlarda bunların yanı sıra rahim kanaması ve ağır âdet kanamaları da görülebilmektedir. Peptik ülseri olan kişiler bromelain kullanmamalıdır.

Bunun dışında herhangi bir sindirim bozukluğu olan kişiler de bromelain kullanmadan önce doktora danışmalıdır.

### ALLERJİK REAKSİYONLAR

Bromelain kullananlarda görülen bir diğer yan etki de şiddetli allerjik reaksiyonlardır. Deri allerjileri kurdeşen, deri döküntüsü, kaşıntı ve cilt şişmesi şeklinde kendini göstermektedir. Bunun dışında bazı kişilerde boğaz problemleri ve nefes alır iken sorun oluşabilmektedir. Havuç, rezene, kereviz, çavdar, papaya veya polen, latekse allerjisi olanlarda bromelain de allerjiye neden olabilmektedir.

### ŞİDDETLİ KANAMA

Bromelain etken maddesinin kan akışını arttırdığı teorik olarak bulunmuştur. Kanama bozuklukları ve kan hastalığı tedavisi geçirenler ve tedavi olanlar bromelain kullanmamalıdır. Sadece tıbbi müdahalenin ardından bromelain kullanılması tavsiye edilmekte ve sıkı tıbbi gözetim gerekmektedir. Bromelain ayrıca herhangi bir diş operasyonu ve ameliyatları öncesinde alınmamalıdır. Gebeler ve emziren kadınlar kullanmamalıdır. Karaciğer hastalığı ve böbrek hastalığı olanlar da kullanmaktan kaçınmalıdır.<sup>27</sup>

### BROMELAIN İÇİN ÖNERİLEN KULLANIM DOZU

Bromelain tablet veya kapsül formunda piyasada bulunmaktadır. Topikal olarak yanıklarda kullanılmaktadır.

-Çocuklarda akut sinüzit testlerinde başarı sağlansa da kesin bir güvenilirlik testi oluşmadığından çocuklara verilmemelidir,



-Alman Komisyon E'ye göre günlük doz 80-320 mg ve günde iki, üç kere alınmalıdır,

-Bromelain kanı sulandırıcı etki gösterip pıhtılaşmayı geciktireceğinden dikkatli kullanılmalıdır,

Arıya ve ananas alerjisi olanlar kullanmamalıdır,

Bazı özel durumlarda kullanım dozu şöyle belirlenmiştir;

-Sindirime yardımcı olması için; bölünmüş dozlar hâlinde yemekle beraber 500 mg,

-Yaralanmalarda; 500 mg toplam olacak şekilde aç karnına günde dört dozlama şeklinde,

-Artrit tedavisinde; günde iki kere 500-2,000 mg.<sup>28</sup>

## BROMELAIN VE İLAÇ ETKİLEŞMELERİ

Aspirin, varfarin, heparin gibi kan sulandırıcı (anti-agregan-antitrombosit ilaç) ve NSAİİ ile birlikte kullanımı hekim kontrolü altında olmalıdır. Bromelainle kullanımlarının kanama riskini artırdığı düşünülmektedir, hekim kontrolünde kullanılmalıdır.

Bazı ilaç gruplarının da etkisini arttırdığı düşünülmektedir;

-Amoksisilin, tetrasiklin ve diğer antibiyotikler,

-Vinkristin ve 5-flourourasil gibi kemoterapi ilaçları,

-Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri,

-Benzodiazepin ve barbitürat türevleri, trisiklik antidepresanlar.<sup>28,29</sup>

## SONUÇ

Bromelain etken maddesi *Ananas comosus* bitkisinden elde edilen proteolitik bir enzim olup birçok farmakolojik etkiye sahiptir. Etki mekanizması henüz

tam anlaşılmamış olsa bile uzun yıllardır farklı farmakolojik etkileri (antiinflamatuvar, antikanser, antimikrobiyal vb.) nedeni ile kullanılmaktadır.

Ananas suyu iyi bir antioksidandır ve sağlıkla ilgili birçok olumlu etkileri bulunmaktadır; kan tablosunu düzenlemekte, kabızlık sorununu gidermekte ve en önemli avantajı düşük kaloriye sahip olması nedeni ile diyabetliler için en iyi içeceklerden biri olmasıdır.

Bromelain oral kullanımında iyi absorbe olur ve önemli bir yan etkisi yoktur. Yapılan çalışmalara göre etkili bir fitoterapötik olarak kanser, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklardan korunma amacı ile kullanılabilceği düşünülmektedir. Ayrıca kanser tedavisinde gittikçe önem kazanan oral enzim tedavisinde bromelain ümit vadeden bir aday olmaktadır. Kozmetikteki kullanımına gelince, bromelain içeren, cilt losyonları, antiaging kremleri ve peeling ürünleri yurt dışında satılmaktadır.

Bromelainin, tripsin, rutin enzimlerini kombine halde içeren PHLOGENZYM® (MUCOS Pharma, Almanya) adında bir müstahzarı da bulunmakta olup, antiinflamatuvar olarak kullanılmaktadır.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

### 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.

### Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Office of Gen Technology Regulator. The Biology & Ecology of Pineapple (*Ananas comosus* var. *comosus*) in Australia: 2003. p.20. Erişim tarihi: Mayıs 2017. [http://www.ogtr.gov.au/internet/ogtr/publishing.nsf/content/pineapple-3/\\$FILE/pineapple.pdf](http://www.ogtr.gov.au/internet/ogtr/publishing.nsf/content/pineapple-3/$FILE/pineapple.pdf).
2. Provital Group Natural Efficacy. Pineapple. p.4. Erişim Tarihi: Mayıs 2017. <http://www.centerchem.com/Products/DownloadFile.aspx?FileID=6823>.
3. Khalid N, Hafiz S, Ahmed I, Shahidi F. Pineapple juice. In: Shahidi F, Alasalvar C, eds. Handbook of Functional Beverages and Human Health. 1. baskı. Boca Raton: CRC Press; 2016. p.489-98.
4. Gunde MC, Amnerkar ND. Ethnobotanical and pharmacological properties of pineapple protease. *EJPMR* 2015;2(5):126-35.
5. Salunkhe DK, Kadam SS. Handbook of Fruit Science and Technology: Production, Composition, Storage, and Processing. 1. baskı. USA: CRC Press; 1995. p.632.
6. Maurer RH. Bromelain: biochemistry, pharmacology and medical use. *Cell Mol Life Sci* 2001;58(9):1234-45.
7. 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.
8. Pavan R, Jain S, Shraddha, Kumar A. Properties and therapeutic application of bromelain: a review. *Biotechnol Res Int* 2012;2012: 976203.
9. Kaur R, Ambwani S, Mehta B. Trypsin, ruto-side and bromelain alone and fixed dose combination: a natural, safer and effective anti-inflammatory agent. *J Drug Deliv Therap* 2014;4(1):108-10.
10. Laorko A, Li Z, Tongchitpakdee S, Chantachum S, Youravong W. Effect of membrane property and operating conditions on phytochemical properties and permeate flux during clarification of pineapple juice. *J Food Eng* 2010;100(3):514-21.
11. Mahdavi R, Nikniaz Z, Rafra M, Jouyban A. Determination and comparison of total polyphenol and vitamin C contents of natural fresh and commercial fruit juices. *Pak J Nutr* 2010;9(10):968-72.
12. Orlando L. The Amazing Pineapple, Hawaii's Natural Health Booster, 2006. Erişim Tarihi: Mayıs 2017. <http://www.buzzle.com/editorials/4-2-2006-92514.asp>.
13. Rovenská E, Svík K, Stancíková M, Rovenský J. Inhibitory effect of enzyme therapy and combination therapy with cyclosporin on collagen-induced arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(3):303-9.
14. 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.
15. Tochi BN, Wang Z, Xu SY, Zhang W. Therapeutic application of pineapple protease (bromelain): a review. *Pak J Nutr* 2008;7(4): 513-20.
16. Juhasz B, Thirunavukkarasu M, Pant R, Zhan L, Penumathsa V, Secor ER Jr, et al. Bromelain induces cardioprotection against ischemia-reperfusion injury through Akt/FOXO pathway in rat myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294(3):H1365-70.
17. Chapple IL, Milward MR, Ling-Mountford N, Weston P, Carter K, Askey K, et al. Adjunctive daily supplementation with encapsulated fruit, vegetable and berry juice powder concentrates and clinical periodontal outcomes: a double-blind. *J Clin Periodontol* 2012;39(1): 62-72.
18. Efos M, Bromberg W, Cossu L, Nakeleski E, Katz AE. Novel concentrated cranberry liquid blend, UTI-STAT with proantinox, might help prevent recurrent urinary tract infections in women. *Urology* 2010;76(4):841-5.
19. Daher CF, Abou-Khalil J, Baroody GM. Effect of acute and chronic grapefruit, orange, and pineapple juice intake on blood lipid profile in normolipidemic rat. *Med Sci Monit* 2005; 11(12):BR465-72.
20. Bhowmik D, Chiranjib Chandira RM, Jayakar B, Sampath KP. Recent trends of drug used treatment of tuberculosis. *J Chem Pharm Res* 2009;1(1):113-33.
21. Rosenberg L, Lapid O, Bogdanov-Berezovsky A, Glesinger R, Krieger Y, Silberstein E, et al. Safety and efficacy of a proteolytic enzyme for enzymatic burn debridement: a preliminary report. *Burns* 2004;30(8):843-50.
22. Yu RJ, Van Scott EJ. Hydroxycarboxylic acids, N-acetylamino sugars, and N-acetylamino acids. *Skinmed* 2002;1(2):117-22.
23. Jouandeaud M, Bordes S, Soulie C, Cloos B. The influence of oligosaccharides on skin aging: an alternative to retinoids. *C&T* 2004;119(6):67-76.
24. Bradbrook ID, Morrison PJ, Rogers HJ. The effect of bromelain on the absorption of orally administered tetracycline. *Br J Clin Pharmacol* 1978;6(6):552-4.
25. Shoskes SA, Zeitlin SI, Shahed A, Rajfer J. Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology* 1990; 54(6):960-3.
26. Castell JV, Friedrich G, Kuhn CS, Poppe GE. Intestinal absorption of undegraded proteins in men: presence of bromelain in plasma after oral intake. *Am J Physiol* 1997;273(1 Pt 1):G139-46.
27. Dighe N, Pattan SR, Merekar NA, Laware RB, Bhawar SB, Nirmal SN, et al. Bromelain a wonder supplement: a review. *Pharmacologyonline* 2010;1:11-8.
28. Blumenthal M, Goldberg A, Brinkman J. Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs. 1st ed. Boston Mass: Integrative Medicine Communications; 2000. p.33-5.
29. Amini A, Masoumi-Moghaddam S, Ehteda A, Liauw W, Morris DL. Potentiation of chemotherapeutics by bromelain and N-acetylcysteine: sequential and combination therapy of gastrointestinal cancer cells. *Am J Cancer Res* 2016;6(2):350-69.