

Bromelainin Terapötik Etkileri: Faydaları, Mekanizmaları ve Klinik Uygulamaları

Mustafa Bahar *

*Mersin Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Hareket ve Antrenman Bilimleri, Mersin, Türkiye

* **Correspondence:** Mustafa Bahar, Mersin Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi, Çiftlikköy Kampüsü, Yenişehir-Mersin E-mail: diyetuzmani@gmail.com, Tel:+90 5057730833
Orcid ID: 0000-0002-2895-3802

ÖZET

Bromelain, esas olarak ananas bitkisinin (*Ananas comosus*) meyvesinden ve sapından ekstrakte edilen proteolitik enzimler denilen (veya proteinazlar) proteini amino asitlere veya daha küçük peptitlere dönüştüren biyolojik bir işlev gösteren enzimlerin bir karışımıdır. Bromelain, çeşitli tiol endopeptidazlar ve peroksidaz, selülaz, fosfataz gibi diğer kaynaklardan oluşan bir karışımır. Glikoprotein yapısında olup ksiloz, fukoza, mannoz ve N-asetil glukozamin gibi oligosakkaritler içerir. Çeşitli kültürlerde, özellikle ananasın vatanı olan Orta ve Güney Amerika'da uzun bir geleneksel tıbbi kullanım geçmişine sahiptir. Bromelain, ananas bitkisinin sapından ve meyvesinden elde edilen proteaz enzim özütünün karmaşık bir karışımıdır ve halk hekimliğinde kullanım geçmişi vardır. Çok sayıda biyolojik etkilere sahip olduğu bilinen Bromelain en yaygın olarak anti-inflamatuar ajan olarak kullanılır. Ayrıca antikanser ve antimikrobiyal ajan olarak potansiyeli keşfedilmiş olsa da dolaşım, sindirim ve solunum sistemleri ve potansiyel olarak bağışıklık sistemi üzerinde olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Bu sistematik derleme, bromelainin tarihçesini, yapısını, kimyasal özelliklerini ve tıbbi endikasyonlarını inceleyecektir. Bromelain ilk olarak 1876'da tanımlanmıştır. Ancak çok daha sonrasına kadar tam olarak izole edilmemiş, saflaştırılmamış ve karakterize edilmemiştir. Bromelain 19. yüzyılın sonlarında proteolitik özelliklerini tanımlayan Avrupa'daki araştırmacılar tarafından izole edildi ve tanımlandı. O zamandan beri, bromelain potansiyel terapötik etkileri nedeniyle hem geleneksel hem de modern tıpta tanınırlık kazanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Bağışıklık sistemi, Bromelain, Enflamasyon, Oksidatif stres, Yara iyileşmesi

ABSTRACT

Bromelain is a mixture of enzymes called proteolytic enzymes (or proteinases), which are mainly extracted from the fruit and stem of the pineapple plant (*Ananas comosus*), and have a biological function of converting protein into amino acids or smaller peptides. Bromelain is a mixture of various thiol endopeptidases and other sources such as peroxidase, cellulase, phosphatase. It has a glycoprotein structure and contains oligosaccharides such as xylose, fucose, mannose and N-acetyl glucosamine. It has a long history of traditional medicinal use in various cultures, especially in Central and South America, where the pineapple is native. Bromelain is a complex mixture of protease enzyme extract obtained from the stem and fruit of the pineapple plant and has a history of use in folk medicine. Bromelain is known to have numerous biological effects, most commonly used as an anti-inflammatory agent. Additionally, although its potential as an anticancer and antimicrobial agent has been discovered, it has been reported to have positive effects on the circulatory, digestive and respiratory systems, and potentially the immune system. This systematic review will examine the history, structure, chemical properties and medical indications of bromelain. Bromelain was first described in 1876. However, it was not fully isolated, purified and characterised until much later. Bromelain was isolated and characterised in the late 19th century by researchers in Europe who described its proteolytic properties. Since then, bromelain has gained recognition in both traditional and modern medicine for its potential therapeutic effects.

Keywords: Immune system, Bromelain, Inflammation, Oxidative stress, Wound healing

1. GİRİŞ

Modern tıbbın mikrobiyoloji, kemoterapi veya kardiyoloji gibi birçok alanında önemli gelişmeler kaydedilmesine rağmen, kullanılan bileşiklerin seçiciliği gibi ciddi bir sorunla hala mücadele ediyoruz. En büyük sorun, yeni farmasötiklerin normal hücrelere karşı yüksek toksisitesidir. Bu nedenle modern farmakolojinin en temel hedeflerinden biri, minimum yan etkiyle çok çeşitli etkilerde bulunabilen yeni biyolojik olarak aktif bileşikler aramaktır. Son zamanlarda, bitkilere olan ilgi ve bitki kökenli doğal bileşiklerin tıpta kullanılma olasılığında önemli bir artış gözlemlenmiştir. Bitkilerin günlük diyetimizin hayati bir bileşeni ve mükemmel biyolojik özelliklere sahip doğal kökenli bileşiklerin temel bir kaynağı olduğu gözlemlenmiştir. Bitki kökenli çeşitli tıbbi ürünler, günümüz ilaç endüstrisinin temelini oluşturmaktadır (Majolo vd., 2019). Birçok tıp dalında kullanılan bitki kökenli ümit verici

bir bileşik, ananas bitkilerinde (*Ananas comosus*) bulunan önemli bir sülfidril proteolitik enzim olan bromelaindir. Bromelain, ananas bitkisinden elde edilen proteolitik bir enzimdir ve insan sağlığı üzerinde birçok faydalı özelliğe sahiptir. Bu enzim, anti-inflamatuar, immünomodülatör, antioksidan ve antikanserojen özellikleri ile bilinir ve geleneksel olarak birçok ülkede terapötik potansiyel nedeniyle kullanılmaktadır (Pezzani vd., 2023; Hikisz & Bernasińska-Słomczewska, 2021). Bromelainin düşük toksisitesi, yüksek etkinlik ve kolay erişilebilirlik gibi özellikleri, bilim insanlarının bu enzime olan ilgisini artırmaktadır. Bromelainin antikanser etkileri, sitotoksik, apoptotik, nekrotik, otofajik, immünomodülatör ve anti-inflamatuar etkilerle kullanılabilir. Bu etkiler, kanser oluşumu ve hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Pezzani vd., 2023). Ayrıca bromelainin anti-ödem,

anti-mikrobiyal, anti-koagulan, anti-osteoartrit, anti-travma önleyici ve yara iyileştirici özellikleri de mevcuttur (Varilla vd., 2021). Bromelainin böbrek koruyucu etkileri de oksidatif stresin azaltılması ve antioksidan savunma mekanizmalarının güçlendirilmesi ile açıklanmaktadır (El-Demerdash vd., 2020). Bromelainin tarihi, ananas bitkisinin yerli olduğu Güney Amerika'nın eski uygarlıklarına kadar uzanır. Orta ve Güney Amerika'daki, özellikle Amazon yağmur ormanları ve Karayipler gibi bölgelerdeki yerli halklar, ananas bitkisinin çeşitli kısımlarını sindirim sorunlarını tedavi etmek, iltihabı azaltmak ve yaraları iyileştirmek de dahil olmak üzere tıbbi amaçlar için kullanmışlardır. Bromelainin modern tarihi, araştırmacıların ananas enzimlerinin potansiyel terapötik özelliklerini keşfetmeye başladıkları 19. yüzyılın sonlarında başladı (Youssef, 1960). Devam eden araştırmalar bromelainin terapötik potansiyeline ilişkin yeni bakış açıları oluşturmaya ve çeşitli alanlarda kullanım yelpazesini genişletmeye olanak sağlıyor. Ananas enzimlerinin proteolitik özelliklerine dair ilk belgelenmiş referans 19. yüzyıla dayanır. 1891'de araştırmacılar ananas suyunda proteolitik enzimlerin varlığını tespit ettiler ve proteinleri parçalama yeteneklerini gözlemlediler. 20. yüzyılın başlarında bilim insanları ananasta bulunan proteolitik enzimleri izole etmeye ve karakterize etmeye başladılar. İki ana enzim türü tanımladılar: ananas bitkisinin gövdesinden elde edilen sap bromelaini (EC 3.4.22.32) ve meyveden elde edilen meyve bromelaini (EC 3.4.22.33). II. Dünya Savaşı sırasında bromelain, et yumuşatma yeteneği nedeniyle dikkat çekti. ABD ordusunun Pasifik cephesinde görevli askerler için ananas suyunu et yumuşatıcı olarak kullandığı bildirildi. Bu, bromelainin endüstriyel uygulamalarına, özellikle de gıda işleme endüstrisine olan ilginin artmasına yol açtı. Savaş sonrası yıllarda, araştırmacılar bromelainin potansiyel tıbbi faydalarını araştırmaya başladılar. 20. yüzyılın ortalarında yapılan çalışmalarda, bromelainin iltihap giderici ve ağrı kesici özellik gösterdiği ve böylece terapötik kullanımına ilginin

arttığı tespit edilmiştir. Araştırmacılar, anti-inflamatuar ajan, sindirim yardımcısı, yara iyileştirici ajan ve osteoartrit, sinüzit ve kanser gibi durumlar için yardımcı tedavi olarak kullanımını araştırmıştır. Bromelain talebi arttıkça, endüstriyel üretimi için yöntemler geliştirildi. Başlangıçta bromelain, meyve işlemeden kalan saplar ve çekirdekler gibi ananas atıklarından çıkarılıyordu. Daha sonra, ananas suyunu fermente ederek daha büyük ölçekte bromelain üretme teknikleri geliştirildi. Bromelain, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından Genel Olarak Güvenli Olarak Kabul Edilen (GRAS) bir madde olarak kabul edilmektedir. Bromelain çeşitli tedavi ve endüstriyel uygulamalarda kullanılmaktadır. Tıbbi Uygulamalar; Anti-inflamatuar ve Anti-kanser Özellikleri: Bromelain, anti-inflamatuar ve anti-kanser özellikleri ile dikkat çekmektedir. Bu enzim, kanser oluşumunda apoptoz indüksiyonu, anjiyogenez inhibisyonu ve radyo frekansının reaksiyonunun verdiği gibi etkiler göstermektedir (Locci vd., 2024). Kardiyovasküler ve Kan Pıhtılaşma Bozuklukları: Bromelain, taşıyıcı yayılma ve kan pıhtılaşma bozukluklarının tedavisi mevcuttur. Anti-koagulan ve fibrinolitik faaliyetler sayesinde kanın kırılmasını iyileştirebilir (Pezzani vd., 2023). Enfeksiyon ve İltihapla İlişkili Hastalıklar; Enfeksiyon hastalıkları ve inflamasyonla seyreden hastalıkların tedavisinde bromelainin anti-viral ve anti-inflamatuar etkileri kullanılmaktadır. COVID-19 ve sonrasında tamamlayıcı bir tedavi olarak potansiyel taşıdığı belirtilmiştir (Chakraborty vd., 2021). Sindirim ve Solunum Yolu Hastalıkları; Bromelain, mukolitik etkileri sayesinde solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde de faydalı olabilir (Rathnavelu vd., 2016). Endüstriyel Uygulamalar; Gıda ve İçecek Endüstrisinde bromelain, et yumuşatıcı olarak ve gıda işlemede kullanılmaktadır (Sharma & Vimal, 2023). Kozmetik ve Tekstil Endüstrisi; Kozmetik ürünlerinde cilt bakımında ve tekstil alanında çeşitli işlemlerde bromelain kullanılmaktadır (Abbas vd., 2021). Farmasötik Uygulamalarda bromelain, farmasötik

ürünlerde çeşitli formülasyonlar ve ilaç taşıma sistemleri ile kullanılmaktadır. Mikroenkapsülasyon ve lipozomal formülasyonlar gibi, kırılma verimi ve güvenliği artırılmaktadır (Hikisz & Bernasińska - Słomczewska, 2021). Bromelain, geniş bir uygulama yelpazesine sahip olup, tıbbi alanda anti-inflamatuar, anti-kanser, anti-koagulan ve sindirim özellikleri ile dikkat çekmektedir. Endüstriyel alanda gıda, kozmetik ve farmasötik sektörlerde kullanılmaktadır. Bu enzim, düşük toksiklik ve yüksek etkinlik gibi raporlama sayesinde bilimsel araştırmaların odak noktası olmaya devam etmektedir.

2. Bromelainin fizikokimyasal özellikleri ve farmakokinetiği

2.1. Bromelain kimyasal yapısı

Fizyolojik olarak, bromelain ananas bitkilerinin hem sapında hem de meyvesinde bol miktarda bulunur ve Heinecke ilk olarak 1957'de ananas sapında gerçek meyveden önemli ölçüde daha fazla bromelain olduğunu bulmuştur. Daha sonraki çalışmalar, bunun aynı zamanda palmye ağacının kök sistemi, yaprakçık ve kabuk gibi diğer bölümlerinden de küçük miktarlarda çıkarılabileceğini göstermiştir (Heinicke vd., 1972; Hossain vd., 2015). Bromelain, kök bromelain, meyve bromelaini ve anain gibi çeşitli proteazlar dahil olmak üzere proteolitik enzimlerin karmaşık bir karışımıdır (Azarkan vd., 2020a). Bu enzimler sistein proteaz ailesine aittir ve farklı substrat özgüllükleri ve optimal pH aralıkları sergiler (Sorokin vd., 2023). Bromelain bileşimi, ekstraksiyon kaynağı ve işleme yöntemleri gibi faktörlere bağlı olarak değişebilir (Sharma vd., 2023). Daha ayrıntılı olarak, bromelain aktivitesi pH 3 ile 7 arasında gerçekleşir. Bu değerler ötesinde, giderek azalır ve daha yüksek pH değerlerinde emilimin azalmasına neden olur. Kök bromelaini aktivitesi pH 10'un üzerinde geri dönüşümsüz bir şekilde kaybolur (Dave vd., 2010). Özellikle, birkaç çalışma, bromelain karışımını oluşturan proteolitik enzimlerin, gastrointestinal sistemden sağlam ve

fonksiyonel bir formda emildiğini ve daha sonra bağırsak emilimi için mevcut olduğunu göstermiştir (Maurer, 2001). Yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı, bromelain herhangi bir biçimde tamamen emilir ve bağırsakta bozulma problemi yoktur. Meyve Bromelain ve Kök Bromelain EC 3.4.22.33 (Meyve Bromelain) ve EC 3.4.22.32 (Kök Bromelain), peptidaz ailesi C1'e ait Ananas comosus'tan türetilen bir proteolitik enzim grubu olan bromelain türüdür (Rowan vd., 1990). Bromelainin -20 °C'nin altında saklandığında uzun süre stabil olduğu bildirilmiştir.

2.2. Etki mekanizmaları

Enzimatik Aktivite Bromelainin terapötik etkilerinin birincil mekanizması proteolitik (protein sindirici) aktivitesidir. Bu enzimatik fonksiyon, anti-inflamatuar ve sindirim faydaları için hayati önem taşıyan proteinleri parçalamasına olanak tanır

2.3. Kök ve meyve bromelainin karşılaştırılması

Kaynak ve ekstraksiyon olarak bakıldığında (Tablo 1); Meyve Bromelain (EC 3.4.22.33) öncelikle ananas bitkisinin meyvesinden (özellikle çekirdeğinden) elde edilir. Meyvenin ezilmesi veya suyunun sıkılması ve ardından bromelain enziminin diğer bileşenlerden ayrılmasıyla elde edilir. Kök Bromelain (EC 3.4.22.32) ananas bitkisinin saplarından elde edilir. Saplar, meyveye kıyasla daha yüksek konsantrasyonda bromelain içerir ve ekstraksiyon işlemi, enzimi serbest bırakmak için sapların öğütülmesini veya yumuşatılmasını içerir. Kompozisyon olarak değerlendirildiğinde; tipik olarak, kök bromelain, anain ve comosain gibi çeşitli sistein proteazları dahil olmak üzere proteolitik enzimlerin bir karışımını içerir. Ayrıca diğer enzimler ve biyoaktif bileşikler içerebilir. Kök Bromelain esas olarak sistein proteazlarından oluşur ve baskın enzim bromelainidir. Ayrıca eser miktarda diğer proteolitik enzimler içerebilir. Kök Bromelain için optimum pH'ın çok sayıda çalışmada yaklaşık 7 olduğu bildirilirken, gelişimi göstermek için optimum

koşullar aralığı 50-60 °C'dir (Pavan vd., 2012). Öte yandan, Meyve Bromelain için optimum pH koşulu 3-8 iken, ortalama maksimum sıcaklık çok geniştir, 37-70 °C (Varilla vd., 2021).

2.4. Bromelain izolasyonu ve saflaştırma yöntemleri

Bromelain, meyve özü, sap, kabuk ve yapraklar dahil olmak üzere çeşitli bitki bileşenlerinden çıkarılabilen birkaç bitki proteazından biridir. Ananas bitkisinden elde edilen bu geniş potansiyel enzim kaynakları göz önüne alındığında, araştırmacılar artık çabalarını daha az ve daha ekonomik adımlarla saflaştırılmış bromelain elde etmek için alternatif, daha etkili yöntemler aramaya odaklanmışlardır. Mikroçoğaltma işlemleri, ters mise sistemleri, membran filtrasyonu ve sulu iki fazlı ekstraksiyon bromelain için en çok çalışılmış ve ümit verici ekstraksiyon yöntemleridir. Üstelik bilim insanları, rekombinant bromelainin büyük ölçekli üretimini ve saflaştırılmasını sağlamak için gelişmiş rekombinant DNA teknolojilerinden yararlanmaya devam ediyor (Arshad vd., 2014).

2.5. Bromelainin emilimi ve biyoyararlanımı

Bromelain insan vücudunda etkili bir şekilde emilir ve bu nedenle in vitro bir çalışmada yüksek bir biyoyararlanıma sahiptir. Bu, kanda bulunan iki ana antiproteinaza, alfa 2-makroglobulin ve alfa1-antikimotripsine bağlanma yeteneğinin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Herhangi bir önemli yan etki olmaksızın, in vivo bir çalışmada günde yaklaşık 12 g bromelain alınabileceği kaydedilmiştir. Ek olarak, bromelain aktif formunda gastrointestinal sistem boyunca emilir ve toplam bromelainin yaklaşık %40'ı bağırsaktan yüksek moleküler ağırlıklı formunda emilir. Farmakokinetik açısından, kanda bromelainin maksimum seviyesi oral dozlamadan bir saat sonra elde edildi. Dahası, bromelainin plazma proteolitik işlevini koruduğunu buldu. Buna dayanarak, daha yakın zamanda yapılan bir in vitro test, 4 saat sonra bromelainin yaklaşık %30'unun yapay

mide suyunda stabil kaldığını ve aynı süreden sonra bromelainin yaklaşık %20'sinin yapay kanda da stabil kaldığını gösterdi (Shiew vd., 2010).

3. Bromelain biyolojik etkileri

Bromelain terapötik etkilerini, bromelainin anti-enflamatuar, analjezik, antianjiyojenik ve antioksidan özelliklerine katkıda bulunan çok yönlü bir etki mekanizması yoluyla uygular ve bu da onu çeşitli enflamatuar ve oksidatif stresle ilişkili bozuklukların tedavisi için umut verici bir aday haline getirir. Bu çeşitli biyolojik etkileri, proteolitik aktivite, anti-inflamatuar ve immünomodülatör etkiler, fibrinolitik aktivite, antioksidan özellikler ve hücre sinyal yollarının modülasyonu dahil olmak üzere çoklu etki mekanizmalarına bağlıdır. Bu çok yönlü mekanizmalar şu şekilde özetlenebilir (Pereira vd., 2023):

3.1. Proteolitik aktivite

Bromelain esas olarak proteolitik bir enzim görevi görür. Bu özellik, bromelainin protein sindirimine yardımcı olmasına izin vererek, gastrointestinal sistemdeki diyet proteinlerinin parçalanmasını ve emilimini kolaylaştırır (Kansakar vd., 2024).

3.2. Fibrinolitik aktivite

Bromelain aşırı kan pıhtısı oluşumunu önlemeye ve dolaşımı iyileştirmeye yardımcı olabilir (Azarkan vd., 2020b).

3.3. Antioksidan etkiler

Bromelain, serbest radikalleri ve reaktif oksijen türlerini (ROS) temizleyerek antioksidan özellikler sergiler. Bromelain, oksidatif stresi nötralize ederek hücreleri ve dokuları oksidatif hasarın neden olduğu hasarlardan korumaya yardımcı olur (Parasuraman vd., 2023).

3.4. Bağışıklık modülasyonu

Bromelain, makrofajlar ve T hücreleri gibi bağışıklık hücrelerinin aktivitesini etkileyerek bağışıklık tepkisini modüle edebilir. Bu modülasyon, iltihabı azaltmaya ve potansiyel olarak kanser hücrelerini hedeflemeye yardımcı olur. Bromelain, bağışıklık

fonksiyonunun çeşitli yönlerini artırarak immünomodülatör özellikler sergiler. Makrofajlar, doğal öldürücü (NK) hücreler ve lenfositler gibi bağışıklık hücrelerinin aktivitesini teşvik eder, böylece bağışıklık gözetimini ve patojenlere karşı savunma mekanizmalarını geliştirir. Bromelain ayrıca hem proinflamatuvar hem de antienflamatuvar sitokinlerin üretimini modüle ederek dengeli bir sitokin profilinin korunmasına yardımcı olur. Bu denge, uygun bağışıklık fonksiyonu ve inflamatuvar yanıtlar için çok önemlidir (Paksoy vd., 2023). Bromelainin analjezik ve antienflamatuvar etkilere sahip olduğu bildirilmiştir. Bu etkilerin, ağrı hissi ve enflamatuvar yanıtta yer alan bradikinin (Kritis vd., 2020) gibi ağrı araçlarını doğrudan etkileme yeteneğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Gambardella vd., 2020). Bu yolları ve araçları modüle ederek, bromelain, iltihaplanma ve ağrı ile karakterize durumlar için potansiyel terapötik faydalar gösterir.

3.5. Spesifik hücre sinyal yollarının düzenlenmesi

Bromelain, hücre çoğalması, sağkalımı ve iltihaplanma ile ilgili çeşitli hücre sinyal yollarını etkiler (Juhász vd., 2008).

3.6. Plazma kininojenin aşağı regülasyonu

Bromelainin plazma kininojen seviyelerini aşağı regüle ettiği gösterilmiştir. Kininojenler, iltihaplanma ve vazodilatasyonun güçlü araçları olan kininlerin öncüleridir (Lotz-Winter, 1990). Bromelain, plazma kininojen seviyelerini düşürerek kinin üretimini inhibe edebilir. Böylece iltihabı ve bununla ilişkili ağrı ve şişme gibi semptomları hafifletebilir (Kritis P vd., 2020).

3.7. Prostaglandin E2 ekspresyonunun inhibisyonu

Prostaglandin E2 (PGE2), iltihaplanma ve ağrının önemli bir aracıdır. Araşidonik asitten siklooksijenaz (COX) enzimi ile sentezlenir. Bromelainin, araşidonik asitten prostaglandinlerin sentezinden sorumlu olan COX enzimlerinin, özellikle COX-2'nin ekspresyonunu inhibe ettiği ve böylece PGE2 üretimini azalttığı bildirilmiştir (Brochard

vd., 2021; Insuan vd., 2021; Quarta vd., 2022). Bromelain, PGE2 sentezini inhibe ederek iltihabı hafifletmeye ve ağrıyı hafifletmeye yardımcı olur.

3.8. İleri glikasyon son ürün reseptörlerinin bozunması

Gelişmiş glikasyon son ürünleri (AGE'ler), proteinlerin, lipidlerin ve nükleik asitlerin enzimatik olmayan glikasyonu ve oksidasyonu yoluyla oluşur (Gross vd., 2020). Glikasyon son ürünleri, hücrelere ve dokulara zarar verebilir, iltihaplanmaya yol açabilir ve birçok kronik hastalığın gelişiminde rol oynayabilir. AGE birikimi, diyabet, kardiyovasküler hastalık ve nörodejeneratif bozukluklar dahil olmak üzere çeşitli patolojik durumlarla ilişkilidir. Bromelainin, AGE'ler için reseptör (RAGE) gibi AGE reseptörlerini parçaladığı ve böylece AGE'nin neden olduğu inflamasyonu ve doku hasarını azalttığı gösterilmiştir.

3.9. Anjiyogenezin düzenlenmesi

Önceden var olanlardan yeni kan damarlarının oluşumu olan anjiyogenez, yara iyileşmesi, tümör büyümesi ve iltihaplanma dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde çok önemli bir rol oynar. Bromelainin vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve matris metaloproteinazlar (MMP'ler) dahil olmak üzere anjiyojenik biyobelirteçleri düzenlediği bildirilmiştir (Weinzierl vd., 2022). Anjiyojenik faktörleri modüle ederek, bromelain vasküler yeniden şekillenme ve doku onarım süreçlerini etkileyebilir.

4. Bromelainin tıbbi endikasyonları

Çok sayıda klinik çalışma, antiödem, fibrinolitik, antikanser, anti-inflamatuvar, antibiyotik, antikoagülan ve antitrombotik, sinüzit, cerrahi yaralar, kardiyovasküler sağlık ve sindirim sağlığı dahil olmak üzere çeşitli tıbbi durumlarda bromelainin etkinliğini ve güvenliğini göstermiştir (Bhuvan Chandra vd., 2023; Deplazes vd., 2024). Ek olarak, ameliyat sonrası ağrı ve şişliği iyileştirmeye ve en aza indirmeye yardımcı olabilecek

Tablo 1. Meyve bromelain ve kök bromelainin biyolojik aktiviteleri ve temel uygulamaları

	Meyve Bromelain (EC 3.4.22.33)	Kök Bromelain (EC 3.4.22.32)
Biyolojik aktiviteler	<ul style="list-style-type: none">• Proteolitik aktivite• Anti-enflamatuar etkiler• İmmünomodülatör etkiler• Antioksidan etkiler	<ul style="list-style-type: none">• Enzimatik özellikler• Anti-enflamatuar etkiler• İmmünomodülatör etkiler• Antioksidan etkiler• Yara iyileşmesinin teşviki• Sindirime yardımcı olabilir
Ana uygulamalar	<ul style="list-style-type: none">• Gıda işleme (örn. et yumuşatıcı)• Alternatif tıp uygulamaları• Cilt bakım ürünleri	<ul style="list-style-type: none">• Gıda işleme (örn. et yumuşatıcı)• İlaç• Kozmetik• Daha yüksek enzimatik aktivitesi ve sağlığı nedeniyle sıklıkla tercih edilir

faydalı analjezik tipi özelliklere sahip olabilir. Dahası, bromelainin doku hasarından sonra iyileşmeyi hızlandırdığı ve özellikle antibiyotikler için ilaç emilimini artırdığı gösterilmiştir (Pereira Bresolin vd., 2013). Bromelainin toksisite profiline bakıldığında, bulguları doğrulamak ve farklı endikasyonlar için optimal doz rejimleri ve tedavi protokolleri oluşturmak için daha büyük ölçekli çalışmalara ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Şu anda, bromelainin toksik olmadığı ve yan etkisinin olmadığı düşünülmektedir. Örneğin, Castel ve arkadaşları vücudun herhangi bir önemli yan etki olmaksızın ~ 12 g / gün gibi önemli miktarda bromelain emebileceğini gösterdi (Castell vd., 1997). Özellikle, bromelain 160 mg / gün kadar küçük dozlarda terapötik fayda göstermiş olsa da, en iyi sonuçların 750-1000 mg / gün dozunda başladığında ortaya çıktığını belirtmekte fayda var (Pavan vd., 2012). Ek olarak, günde 1500 mg/kg sıçanlara uygulandığında herhangi bir karsinogenez veya mutajenite etkisine neden olmamış ve gıda tüketimi, büyüme ve gelişme, dalak, böbrek veya hematolojik özellikler üzerinde olumsuz bir etkisi olmamıştır. Bromelain genellikle güvenli kabul edilirken, bazı kişiler gastrointestinal rahatsızlıklar (mide bulantısı, ishal ve karın rahatsızlığı) ve alerjik reaksiyonlar (deri

döküntüleri, kaşıntı ve dudakların, dilin veya boğazın şişmesi) dahil olmak üzere hafif yan etkiler yaşayabilir. Bromelain, bazı antikonvülsanlar, bazı antibiyotikler ve bazı antikoagülanlar (ör. warfarin) dahil olmak üzere bazı ilaçlarla etkileşime girebilir. Bromelainin potansiyel terapötik etkileri açısından incelendiği ana tıbbi durumlar aşağıdaki bölümlerde özetlenmiştir.

4.1. Bromelainin enflamasyon, ödem ve şişme üzerine etkisi

Bromelainin, artrit, spor yaralanmaları ve ameliyat sonrası iyileşme gibi durumlarla ilişkili şişlik, ağrı ve iltihabı azaltmaya yardımcı olabilecek anti-inflamatuar özelliklere sahip olduğuna inanılmaktadır. Gerçekten de, bromelainin sitokinler, prostaglandinler ve lökotrienler dahil olmak üzere çeşitli inflammatuar mediatörlerin üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bromelain, sitokinler, kemokinler ve prostaglandinler dahil olmak üzere çeşitli inflammatuar mediatörleri modüle ederek güçlü anti-inflamatuar etkiler gösterir. İnterlökin-1 beta (IL-1 β), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflammatuar sitokinlerin üretimini inhibe eder (Sahu vd., 2022; Didamoony vd., 2022). Ek olarak, iltihaplanma ve bağışıklık tepkilerinin önemli bir düzenleyicisi olan nükleer faktör-kappa B

(NF-κB) sinyal yolunu baskılar; NF-κB aktivasyonunu inhibe ederek, bromelain enflamatuar genlerin ekspresyonunu azaltır ve inflammatuar kaskadı zayıflatır. Bromelainin proteolitik aktivitesi, ödem oluşumu ve şişmesinde rol oynayan proteinlerin parçalanmasını kolaylaştırır. Bromelain, hücre dışı matris proteinlerini parçalayarak ve dokularda sıvı birikimini azaltarak, iltihapla ilişkili ödemi hafifletmeye yardımcı olabilir (Consorti vd., 2024). Bu özellik, akut yaralanmalar, postoperatif iyileşme ve artrit gibi inflammatuar eklem bozuklukları gibi ödem ve şişlik ile karakterize çeşitli durumlarda bromelain kullanımına yol açmıştır (Parrini vd., 2023). Yakın zamanda yapılan bir klinik çalışma, postoperatif bimalleolar cerrahide bromelainin C vitamini ile ilişkisinin daha iyi sonuçlara yol açtığını ve komplikasyonlarda bir azalmaya izin verdiğini göstermiştir (Meccariello vd., 2024). Özellikle, yukarıda bahsedildiği gibi, bromelain, enflamatuar yanıtı etkileyebilecek immünomodülatör etkilere sahiptir. Enflamasyonu başlatmada ve düzenlemede kritik rol oynayan makrofajlar, lenfositler ve dendritik hücreler gibi bağışıklık hücrelerinin aktivitesini modüle edebilir. Aslında birkaç çalışma, bromelainin proinflammatuar ve antienflamatuar sitokinler ve kemokinler arasındaki dengeyi modüle ederek anti-inflamatuar bağışıklık tepkilerine doğru bir kaymayı teşvik edebileceğini düşündürmektedir (Michelini vd., 2019). Tüm bu faydalı eylemler, bromelainin doku onarımını teşvik etmede bir rolü olabileceğini de öne sürmüştür (Bayat vd., 2019).

4.2. Bromelainin kanser üzerine etkisi

Bromelain ve kanser arasındaki ilişki, bilim camiasında, özellikle terapötik bir ajan olarak potansiyelini araştırmada, artan bir ilgi konusu olmuştur. Aslında, tümör büyümesini inhibe etmede, metastazı önlemede ve kemoterapinin etkinliğini arttırmada potansiyel faydaları gösteren çalışmalarla bromelainin antikanser özelliklerini gösteren yeni kanıtlar ortaya çıkmaktadır (Park vd., 2018; Wen vd., 2023). Bromelain ve asetilsisteinin kombinesini içeren yeni bir

yaklaşım, kanser tedavisindeki etkileri nedeniyle yakın zamanda tartışılmıştır. Bu kombinasyon, kanserin ilerlemesinde ve metastazında rol oynayan kanser hücrelerindeki müsinleri hedef alır. Artan kanıtlar, kemoterapinin etkinliğini arttırmada bromelain + asetilsistein potansiyelini göstermektedir (Mekaway vd., 2023). Ancak terapötik potansiyelini ve etki mekanizmalarını tam olarak anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. İn vitro deneyler, bromelainin meme kanseri hücreleri (özellikle GI-101A hücreleri) dahil olmak üzere kanser hücrelerinde apoptozu indükleyebileceğini göstermiştir (Dhandayuthapani vd., 2012). Bu fenomen, bromelainin kanser hücresi büyümesinin inhibisyonuna katkıda bulunabileceğini ve geleneksel kanser tedavilerinin etkinliğini potansiyel olarak artırabileceğini düşündürmektedir. Hem fraksiyone edilmemiş hem de fraksiyone bromelainin kolorektal kanser hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri, tek başına veya kemoterapötik ajanlarla kombinasyon halinde araştırılmıştır (Tsai vd., 2023). Bulgular, bromelain tedavisinin kolorektal kanser hücrelerinde doza bağlı bir şekilde hücre sağkalımının azalmasına neden olduğunu ve kolorektal kanser tedavisinde tamamlayıcı bir tedavi olarak potansiyelini vurguladığını göstermektedir. Birkaç çalışma, bromelainin kolon kanseri hücrelerinde anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) inhibitör etkilerini de araştırmıştır (Pakbin vd., 2023). ACE2'nin çeşitli fizyolojik süreçlerdeki rolü ve kanserdeki etkileri göz önüne alındığında, bromelainin inhibitör etkileri, spesifik mekanizmalar ve klinik alaka düzeyi daha fazla araştırma gerektirse de, kanser hücrelerini hedeflemek için yeni bir yaklaşım sunabilir (Rodriguez-Ortiz vd., 2024).

4.3. Bromelainin yaşlanma üzerine etkisi

Bromelain ve yaşlanma arasındaki ilişki, ortaya çıkan bir ilgi alanını temsil eder, ancak bu ilişkiyi özel olarak ele alan doğrudan çalışmalar sınırlıdır (Hammer vd., 2024). Hücresel yaşlanma, hücrelerin bölünmeyi bıraktığı ancak ölmediği, yaşlanmaya ve yaşa

bağlı hastalıkların gelişmesine katkıda bulunduğu bir durumdur. Yaşlanan hücreler, doku disfonksiyonuna yol açabilen ve çeşitli rahatsızlıkları teşvik edebilen proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve proteazların salgılanmasını içeren yaşlanmayla ilişkili bir salgı fenotipi (SASP) sergiler. Ananas bitkisinden elde edilen proteolitik enzimlerin karmaşık bir karışımı olan bromelain, anti-inflamatuvar, immünomodülatör ve potansiyel antikanser etkileri dahil olmak üzere çeşitli biyolojik aktiviteleri için incelenmiştir. Bromelainin hücrel yaşlanma üzerindeki etkisi üzerine doğrudan araştırmalar kapsamlı bir şekilde belgelenmemiş olsa da, bilinen özellikleri, anti-enflamatuvar etkiler, immünomodülatör özellikler ve proteolitik aktivite dahil olmak üzere yaşlanmayı ve yaşlanma sürecini etkileyebileceği çeşitli potansiyel mekanizmaları ortaya koymaktadır. Gerçekten de, bromelainin, hücrel yaşlanmanın gelişimi ve kalıcılığı ile yakından bağlantılı olan enflamatuvar süreci modüle ettiği gösterilmiştir.

Bromelain, iltihabı potansiyel olarak azaltarak, yaşlanma ile ilişkili salgı fenotipini dolaylı olarak etkileyebilir ve böylece yaşlanan hücrelerin doku fonksiyonu üzerindeki olumsuz etkilerini azaltabilir (Abbasi Habashi vd., 2016). Bromelainin bağışıklık tepkisini modüle etme yeteneği, hücrel yaşlanmanın etkilerini yönetmede de rol oynayabilir. Bromelain, bağışıklık hücresi aktivitesini etkileyerek, immünoşüveyans olarak bilinen bir süreç olan yaşlanan hücrelerin temizlenmesine yardımcı olabilir, böylece doku homeostazının korunmasına ve yaşa bağlı patolojilerin azaltılmasına katkıda bulunabilir. Bromelainin proteolitik aktivitesi, hücre dışı matrisi modüle ederek ve doku mikroçevresini etkileyerek yaşlanma bağlamında ilgili olabilir (Gallego vd., 2023). Bu aktivite, yaşlanan hücrelerin davranışını ve bunların çevredeki hücreler ve matris bileşenleri ile etkileşimini etkileyebilir (Zhai vd., 2021). Bromelain ve hücrel yaşlanma arasındaki potansiyel ilişki, araştırma için ilgi çekici bir yol sunsa da, bromelainin yaşlanma ve yaşlanmayı etkileyebileceği mekanizmaları aydınlatmak için daha hedefli

çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu mekanizmaları anlamak, bromelainin biyoaktif özelliklerinden yararlanarak yaşlanma ve yaşlanma ile ilişkili hastalıklar için yeni terapötik stratejiler açabilir.

4.4. Bromelainin dermatoloji üzerine etkisi

Bromelain, dermatoloji ve kozmetikte çeşitli uygulamalar bulmuş, bir dizi cilt endişesini ele almak ve kozmetik prosedürleri geliştirmek için benzersiz özelliklerini geliştirmiştir (Baumann, 2007; Wang vd., 2021). Bromelainin proteolitik aktivitesi, hasarlı dokunun çıkarılmasını kolaylaştırarak ve sağlıklı hücrelerin çoğalmasını teşvik ederek yara iyileşmesi ve doku onarım süreçlerine katkıda bulunabilir (Singer vd., 2018). Bromelain, enflamasyonun çözünürlüğünü hızlandırarak ve yaralı dokuların yeniden şekillenmesini destekleyerek vücudun yaralanmalardan, cerrahi prosedürlerden ve diğer doku hasar yaşlarından kurtulma yeteneğini artırabilir (Snyder vd., 2023).

Bromelain, cerrahi olmayan kozmetik prosedürleri takiben morarma ve şişliği yönetmek için kullanılır. Topikal veya oral olarak uygulanması, morlukların gelişiminde bir azalmaya yol açabilir ve ayrıca iyileşme sürecini hızlandırabilir. Bu, özellikle bromelainin anti-enflamatuvar özelliklerinin faydalı olabileceği ekimoz ve ödem yol açabilecek prosedürlerin ardından geçerlidir. Bromelain, kozmetik ürünlerde peeling ajanı olarak işlev görür. Proteolitik aktivitesi, ölü cilt hücrelerini nazıkçe uzaklaştırmasını, cildin yenilenmesini, desteklemesini ve dokuyu iyileştirmesini sağlar. Bu enzimatik pul pul dökülme, fiziksel veya kimyasal eksfoliantlara göre daha nazık bir alternatif olarak kabul edilir ve bu da onu hassas cilt tipleri için uygun hale getirir. Temizleyici yıkamalar ve nemlendirici losyonlar gibi cilt bakım ürünlerinin geliştirilmesinde, proteaz aktivitesi için bromelain dahil edilir. Bu dahil etme, cildin gençleşmesine yardımcı olma, diğer aktif bileşenlerin penetrasyonunu artırma ve cilt nemini koruma yeteneğine dayanmaktadır. Kozmetik geliştirmelerin ötesinde, bromelainin özellikleri

dermatolojide terapötik uygulamalar için araştırılmıştır (Harats vd., 2020).

Anti-enflamatuar ve yara iyileştirici yetenekleri, çeşitli cilt rahatsızlıklarının tedavisinde potansiyel faydalar önermektedir. Ancak bu terapötik kullanımları tam olarak belirlemek için daha hedefli araştırmalara ihtiyaç vardır. Arnika gibi diğer botanik özlerle birlikte bromelain kullanımının, dolgu enjeksiyonları ve diğer kozmetik müdahaleleri takiben morarma ve şişme gibi komplikasyonları en aza indirdiği de belirtilmiştir (Sherban vd., 2021). Bu uygulama, Bromelainin işlem sonrası bakımdaki rolünün altını çizerek hasta sonuçlarını ve memnuniyetini artırır. Bu nedenle, botanik bir kozmesötik olarak bromelain, cilt sağlığını ve görünümünü iyileştirme potansiyeli ile tanınmaktadır. Kozmetik ürünlere dahil edilmesi, çeşitli formülasyonlardaki stabilitesi ve etkinliği ile desteklenmekte ve kozmetik endüstrisindeki artan popülaritesine katkıda bulunmaktadır.

4.5. Bromelainin bulaşıcı hastalıklar üzerine etkisi

Bazı çalışmalar, bromelainin antibakteriyel özellikler sergilediğini (Abbas vd., 2021) bu da yara enfeksiyonlarını önlemeye ve iyileşmeye elverişli steril bir yara ortamını teşvik etmeye yardımcı olabileceğini göstermektedir. Bromelain, patojenik bakterilerin ve diğer mikro-ganizmlerin büyümesini engelleyerek yara komplikasyonları riskini azaltabilir ve iyileşme sürecini kolaylaştırabilir (Chandwani vd., 2022). Bromelain, onu bakteri kaynaklı enfeksiyonları tedavi etmek için bir aday haline getiren doğal antimikrobiyal özellikleri ile tanınmıştır. Çalışmalar, çeşitli patojenlere karşı etkinliğini vurgulamış ve diğer durumların yanı sıra enfeksiyonları, çürükleri ve periodontal hastalıkları yönetmedeki potansiyelini düşündürmektedir. Bromelainin umut vaat ettiği özel bir durum, bulaşıcı bir cilt hastalığı olan pitriyazis likenoides kronikanın tedavisidir. Nispeten yeni gözlemler, bromelain tedavisinin bu durumun tam olarak çözülmesine yol açabileceğini göstermektedir

(Massimiliano vd., 2007). Akhter ve meslektaşları, bromelainin 50 ve 100 µg/mL konsantrasyonlarda tek başına ve ayrıca 50 ve 100 µg/ 20 mg/mL konsantrasyonlarda asetilsistein ile kombinasyon halinde kullanıldığında SARS-CoV-2 virüsünün spike ve zarf proteinlerinin bütünlüğünü bozabileceğini keşfettiler (Akhter vd., 2021). Bromelain ile ön tedavi, VeroE2 hücrelerinde SARS-CoV-6 viral bağlanmasını önemli ölçüde engelledi, bu da viral enfeksiyonun azalmasına ve hücreler içinde SARS-CoV-2 viral RNA kopyalarının azalmasına neden oldu. Ayrıca, bromelainin çok işlevli enzimatik özelliklerinin asetilsisteinin disülfid bağlarını kırma konusundaki güçlü yeteneği ile kombinasyonu, SARS-CoV-2 enfektivitesinin inhibisyonuna yol açtı (Yang vd., 2023). Tallei ve arkadaşları bromelainin ACE2 ile etkileşimini hedefleyerek SARS-CoV-2'nin farklı varyantlarıyla mücadelede potansiyelini keşfetmek için moleküler yerleştirme ve moleküler dinamik simülasyon tekniklerini kullanan bir çalışma yürüttüler ve bu çalışmada araştırmacılar, bromelainin, virüsün ACE2'ye bağlanması için çok önemli olan reseptör bağlama alanının (RBD) çeşitli varyantlarına olumlu bağlanma afinitesi gösterdiğini keşfettiler (Tallei vd., 2021). Bununla birlikte, herhangi bir kesin sonuca varılmadan önce bu bulguları doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bromelainin virüsün bileşenleriyle bağlanma etkileşimlerinin araştırılması, COVID-19'un yanı sıra diğer bakteri aracılı hastalıkların yönetiminde yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Bromelainin bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri, bulaşıcı bozukluklardaki rolüyle de ilgilidir.

Enfeksiyonlara karşı bağışıklık tepkisinde çok önemli süreçler olan makrofaj apoptozu ve aktivasyonunu indüklediği gösterilmiştir. Bromelain, bağışıklık sistemini modüle ederek bağışıklık aracılı durumların tedavisinde yardımcı olabilir ve potansiyel olarak vücudun enfeksiyonlara karşı savunmasını artırabilir. Son olarak, kateterle ilişkili idrar yolu enfeksiyonları da dahil olmak üzere bulaşıcı hastalıkların tedavisi için yeni bir ilaç dağıtım sistemi olarak bromelain

başlıklı altın nanopartiküllerin geliştirilmesi önerilmiştir. Bu yenilikçi yaklaşım, bromelainin tıbbi uygulamalardaki çok yönlülüğünü ve mevcut tedavilerin etkinliğini artırma potansiyelini vurgulamaktadır.

4.6. Bromelainin sindirim sağlığı üzerine etkisi

Bromelain geleneksel olarak sindirime yardımcı olmak ve hazımsızlık, şişkinlik ve mide ekşimesi semptomlarını hafifletmek için kullanılmıştır. Sindirim sistemindeki proteinlerin parçalanmasına yardımcı olduğu düşünülmektedir (Sharma vd., 2023). Bromelainin sindirimin çeşitli yönlerini etkilediği gösterilmiştir. Proteolitik aktivitesi, diyet proteinlerinin daha küçük peptitlere ve amino asitlere parçalanmasına yardımcı olur. Bromelain, protein molekülleri içindeki peptit bağlarını hidrolize ederek, gastrointestinal sistemde sindirimlerini ve emilimini kolaylaştırır. Bromelainin bu özelliği, pankreas yetmezliği veya sindirim enzimi eksiklikleri olanlar gibi protein sindirimi bozulmuş kişiler için özellikle faydalı olabilir (Mekaway vd., 2021). Proteolitik etkisi sayesinde proteinlerden türetilen besinlerin biyoyararlanımını artırabilir. Bromelain, protein komplekslerini daha basit formlara ayırarak, esansiyel amino asitlerin ve peptitlerin bağırsak mukozası boyunca emilimini kolaylaştırabilir. İyileştirilmiş bir protein sindirimi ve besin emilimi, genel beslenme durumuna katkıda bulunabilir ve vücuttaki çeşitli fizyolojik işlevleri destekleyebilir. Ek olarak, bromelain, gastrointestinal sistemdeki iltihaplanma ile ilişkili sindirim rahatsızlığını hafifletmeye yardımcı olabilecek anti-inflamatuar özellikler sergiler. Bromelain, inflammatuar mediatörleri modüle ederek ve mukozal iltihabı azaltarak şişkinlik, gaz ve karın ağrısı gibi semptomları hafifletebilir. Çok sayıda çalışma, bromelain takviyesinin, inflammatuar bağırsak hastalığı ve gastrit dahil üzere sindirim sisteminin inflammatuar rahatsızlıkları olan kişiler için faydalı olabileceğini düşündürmektedir (Bottega vd., 2021).

Bromelain, pankreas ve bağırsak fonksiyonlarını uyarak sindirim

enzimlerinin üretimini ve salgılanmasını dolaylı olarak destekleyebilir. Bromelain, enzimatik aktivite için elverişli bir ortamı teşvik ederek genel sindirim kapasitesini artırabilir (Lee vd., 2023). Bu nedenle, bromelainin anti-enflamatuar etkileri, pankreas ve bağırsak dokularını hasardan korumaya yardımcı olabilir, böylece fonksiyonel bütünlüklerini koruyabilir ve optimal enzim salgılanmasını sağlayabilir.

Bundan böyle, bromelainin proteolitik aktivitesi, anti-inflamatuar özellikleri ve bağırsak mikrobiyotasının potansiyel modülasyonu toplu olarak sindirim sağlığı üzerindeki yararlı etkilerine katkıda bulunur. Bromelain, protein sindirimi, besin emilimi, sindirim rahatsızlığının giderilmesi ve bağırsak mikrobiyota dengesinin korunması dahil üzere sindirimin çeşitli yönlerini destekleyebilir. Bununla birlikte, bromelainin sindirim sağlığı üzerindeki etkilerinin altında yatan spesifik mekanizmaları ve optimal terapötik uygulamalarını aydınlatmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

4.7. Bromelainin kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkisi

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre kalp hastalığı dünya çapında bir numaralı ölüm nedenidir ve her yıl neredeyse diğer tüm hastalıklardan daha fazla kişi bu hastalıktan ölmektedir. Daha da önemlisi, bromelain kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde etkilidir ve herhangi bir kardiyovasküler ilaçtan daha düşük maliyetlidir (Fan vd., 2018).

5. SONUÇ

Bromelain, anti-inflamatuar ve sindirim özelliklerinden bağışıklık modülasyonuna, yaşlanmaya ve yara iyileşmesine kadar çeşitli potansiyel terapötik etkilere sahip doğal bir enzim kompleksidir. Bromelain, potansiyel olarak kanseri, diyabeti ve birden fazla kalp hastalığı türünü azaltmak ve bunlarla mücadele etmek için kullanılabilen etkili bir sağlık takviyesi olma potansiyeline sahiptir. Bromelain ile ilgili araştırmalar genişlemeye

devam ederken, etki mekanizmalarını, optimal doz rejimlerini ve çeşitli tıbbi durumlarda etkinliğini aydınlatmak için daha iyi tasarlanmış klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Ananastan elde edilen bir enzim olan bromelain, çeşitli tedavi alanlarında potansiyel göstermektedir, ancak faydalarını tam olarak anlamak ve kullanmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulan belirli alanlar vardır. Araştırmaya Gerektiren Alanlar; Kanser Tedavisi: Bromelainin kanser üzerindeki etkileri verici umut olsa da, insan kanserlerinde tedavi edilebilir değerde iyileşmek için daha fazla klinik tedavi ihtiyacı vardır (Kumar vd., 2023). Özellikle, bromelainin ilişkileri ve sinyaller üzerindeki ilişkiler daha fazla araştırılmalıdır. Pediatrik Kullanımı: Çocuklarda bromelain kullanım düzeyi sınırı veri bulunmaktadır. Üst solunum yolu hastalıkları, diş problemleri ve yanıklar gibi performansın dayanıklılığının korunmasına rağmen, bu alanda daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır (Ley vd., 2016). COVID-19 ve sonrası: Bromelain'in anti-viral ve anti-inflamatuar özellikleri, COVID-19 ve sonrasındaki tedavilerde tamamlayıcı bir terapi olarak kullanım potansiyeline sahiptir. Ancak bu alandaki veri akışının daha iyi anlaşılması için daha fazla araştırma yapılması gereklidir (El-Demerdash vd., 2020). İlaç Taşıma Sistemleri: Bromelainin biyoyararlanımını ve stabilitesini artırmak için yeni ilaç taşıma sistemleri ve formülasyonlar geliştirilmelidir. Bu, özellikle kanser tedavisi gibi alanlarda bromelainin muhafaza edilmesini sağlayabilir (Chakraborty vd., 2021). Metal Toksisitesi: Bromelainin antioksidan ve şelatlayıcı özellikleri, metal toksisitesine karşı koruyucu etkiler sunabilir. Bu alanda daha fazla araştırma, bromelainin toksikliğinin metallerin azaltılmasındaki potansiyelini ortaya koyabilir (Locci vd., 2024). Bromelain, çeşitli sağlık sorunlarının tedavisinde potansiyel bir biyoaktif olarak dikkat çekmektedir. Ancak özellikle kanser tedavisi, pediatrik kullanım, COVID-19 sonrası tedaviler, ilaç taşıma sistemleri ve metal zehirlenmesi gibi alanlarda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Ananastan elde edilen bir enzim olan bromelain genellikle güvenli kabul edilir ancak bazı yan etkileri olabilir. Baş ağrısı ve hafif sindirim sistemi yan etkilerine neden olabilir. Topikal Kullanımında, cilt üzerindeki değişim, yanma hissi, ağrı, ateş ve sepsis gibi yan etkiler görülebilir. Ancak bu yan etkiler genellikle önemsiz kabul edilir (Leelakanok vd., 2023). Genel Güvenlik: Bromelain, genellikle güvenli bir fitoterapötik ilaç olarak kabul edilir ve ciddi sağlık riskleri bildirilmemiştir (Varilla vd., 2021). Bromelainin klinik kullanımı ve dozaj önerileri; Bromelain özellikle osteoartrit gibi durumlarda alternatif veya tamamlayıcı bir tedavi olarak kullanılabilir (Brien vd., 2004). Bromelainin, ameliyat sonrası ödem ve inflamasyonu azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (De la Barrera-Núñez vd., 2014). Ayrıca, hafif akut diz ağrısı yaşayan sağlıklı yetişkinlerde fiziksel semptomları hafifletip genel iyilik halini artırdığı gözlemlenmiştir (Varilla vd., 2021). Dozaj Önerileri Bromelainin dozajı, kullanım amacına ve bireysel hasta ihtiyaçlarına göre değişebilir (Bormann vd., 2016). Başka bir çalışmada, günlük 200 mg ve 400 mg dozlarının diz ağrısını azaltmada etkili olduğu belirtilmiştir (Walker vd., 2002). Üçüncü molar diş çekimi sonrası inflamasyon ve ağrı için ise, 150 mg/gün dozajı önerilmiştir (De la Barrera-Núñez vd., 2014). Güvenli kullanım sınırları ile bromelain, genellikle güvenli bir takviye olarak kabul edilir ve yan etkilerinin plasebo ile karşılaştırıldığında daha sık olmadığı belirtilmiştir (Ribeiro vd., 2023). Bromelain, çeşitli klinik durumlarda anti-inflamatuar ve analjezik etkileri ile dikkat çeken bir enzimdir. Farklı dozajlarda etkili olduğu gösterilmiş olup, genellikle güvenli bir kullanım profiline sahiptir. Ancak, özellikle çocuklar ve kronik durumlar için daha fazla araştırma gereklidir. Bromelainin klinik kullanımı üzerine yapılan çalışmaların çoğu in vitro ve hayvan modellerine dayanmaktadır. Özellikle pediatrik kullanımı hakkında sınırlı sayıda randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır. Bu durum, bromelainin çocuklarda kullanımının

potansiyel faydalarını tam olarak anlamayı zorlaştırmaktadır. Bromelainin klinik kullanımını üzerine daha fazla ve daha kapsamlı araştırmalar yapılması, bu enzimin potansiyel terapötik faydalarını daha iyi anlamamıza ve klinik uygulamalarda daha etkili bir şekilde kullanılmasına olanak sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

Abbas S, Shanbhag T, Kothare A. Applications of bromelain from pineapple waste towards acne. *Saudi J Biol Sci* 2021;28(1):1001-1009.

Abbasi Habashi S, Sabouni F, Moghimi A, Ansari Majd S. Modulation of Lipopolysaccharide Stimulated Nuclear Factor kappa B Mediated iNOS/NO Production by Bromelain in Rat Primary Microglial Cells. *Iran Biomed J* 2016;20(1):33-40.

Akhter J, Quéromès G, Pillai K, et al. The Combination of Bromelain and Acetylcysteine (BromAc) Synergistically Inactivates SARS-CoV-2. *Viruses* 2021;13(3):425. doi: 10.3390/v13030425.

Arshad ZI, Amid A, Yusof F, et al. Bromelain: An overview of industrial application and purification strategies. *Appl Microbiol Biotechnol* 2014;98(15):7283–7297. doi: 10.1007/s00253-014-5889-y

Azarkan M, González MM, Esposito RC, Errasti ME. Stem Bromelain Proteolytic Machinery: Study of the Effects of its Components on Fibrin (ogen) and Blood Coagulation. *Protein Pept Lett.* 2020a;27(11):1159-1170.

Azarkan M, Maquoi E, Delbrassine F, et al. Structures of the free and inhibitors-bound forms of bromelain and ananain from *Ananas comosus* stem and in vitro study of their cytotoxicity. *Sci Rep* 2020b;10(1):19570. doi: 10.1038/s41598-020-76172-5.

Baumann LS. Less-known botanical cosmeceuticals. *Dermatol Ther* 2007;20(5):330–342. doi: 10.1111/j.1529-8019.2007.00147.x

Bayat S, Amiri N, Pishavar E, Kalalinia F, Movaffagh J, Hashemi M. Bromelain-loaded chitosan nanofibers prepared by electrospinning method for burn wound healing in animal models. *Life Sci* 2019;229:57-66.

Bhuvan Chandra R, Selvarasu K, Krishnan M. Comparison of efficacy of combination of bromelain, rutocidase, and trypsin with serratiopeptidase on postoperative sequelae following mandibular third molar surgery: A randomized clinical trial. *Cureus* 2023;15(11):e48633.

Bormann KH, Weber K, Kloppenburg H, et al. Perioperative Bromelain Therapy after Wisdom Teeth Extraction - A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded, Three-Armed, Cross-Over Dose-Finding Study. *Phytother Res* 2016;30(12):2012-2019. doi: 10.1002/ptr.5707

Bottega R, Persico I, De Seta F, et al. Anti-inflammatory properties of a proprietary bromelain extract (Bromeyal™) after *in vitro* simulated gastrointestinal digestion. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2021;35:20587384211034686.

Brien S, Lewith G, Walker A, et al. Bromelain as a Treatment for Osteoarthritis: a Review of Clinical Studies. *Evid Based Complement Alternat Med* 2004;1(3):251-257. doi: 10.1093/ecam/neh035

Brochard S, Pontin J, Bernay B, et al. (2021). The benefit of combining curcumin, bromelain, and harpagophytum to reduce inflammation in osteoarthritic synovial cells. *BMC Complement Med Ther* 2021;21(1):261. doi: 10.1186/s12906-021-03435-7

- 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-G146.
- Chakraborty AJ, Mitra S, Tallei TE, et al. Bromelain a Potential Bioactive Compound: A Comprehensive Overview from a Pharmacological Perspective. *Life (Basel)* 2021;11(4):317. doi: 10.3390/life11040317
- Chandwani ND, Maurya N, Nikhade P, Chandwani J. Comparative evaluation of antimicrobial efficacy of calcium hydroxide, triple antibiotic paste and bromelain against *Enterococcus faecalis*: An *In Vitro* study. *J Conserv Dent* 2022;25(1):63-67. doi: 10.4103/jcd.jcd_461_21
- Consorti G, Monarchi G, Paglianiti M, et al. Reduction of Post-Surgical Facial Edema Following Bromelain and Coumarin Intake in Traumatology: A Prospective Study with 100 Patients. *J Clin Med* 2024;13(4):922. doi: 10.3390/jcm13040922
- Dave S, Dkhar HK, Singh MP, et al. Hexafluoroisopropanol-induced helix-sheet transition of stem bromelain: Correlation to function. *Int J Biochem Cell Biol* 2010;42(6):938-947. doi: 10.1016/j.biocel.2010.02.004
- de la Barrera-Núñez MC, Yáñez-Vico RM, Batista-Cruzado A, et al. Prospective double-blind clinical trial evaluating the effectiveness of Bromelain in the third molar extraction postoperative period. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2014;19(2):e157-62.
- Deplazes BC, Hofmaenner DA, Scheier TC, et al. Enzymatic debridement with bromelain and development of bacteremia in burn injuries: A retrospective cohort study. *Burns* 2024;50(2):405-412.
- Dhandayuthapani S, Perez HD, Paroulek A, et al. Bromelain-induced apoptosis in GI-101A breast cancer cells. *J Med Food* 2012;15(4):344-349.
- Didamoony MA, Atwa AM, Abd El-Haleim EA, Ahmed LA. Bromelain ameliorates D-galactosamine-induced acute liver injury: role of SIRT1/LKB1/AMPK, GSK3 β /Nrf2 and NF- κ B p65/TNF- α /caspase-8, -9 signalling pathways. *J Pharm Pharmacol* 2022;74(12):1765-1775.
- El-Demerdash FM, Baghdadi HH, Ghanem NF, Mhanna ABA. Nephroprotective role of bromelain against oxidative injury induced by aluminium in rats. *Environ Toxicol Pharmacol* 2020;80:103509.
- Fan P, Gao Y, Zheng M, et al. Recent progress and market analysis of anticoagulant drugs. *J Thorac Dis* 2018;10(3):2011-2025. doi: 10.21037/jtd.2018.03.95
- Gallego M, Grau R, Talens P. Behaviour of texture-modified meats using proteolytic enzymes during gastrointestinal digestion simulating elderly alterations. *Meat Sci* 2023;206:109341.
- Gambardella J, Sorriento D, Bova M, et al. Role of Endothelial G Protein-Coupled Receptor Kinase 2 in Angioedema. Hypertension. 2020;76(5):1625-1636. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15130
- Gross P, Seelert H, Meiser P, Muller R. Characterization of bromelain indicates a molar excess of inhibitor vs. enzyme molecules, a Jacalin-like lectin and Maillard reaction products. *J Pharm Biomed Anal* 2020;181:113075.
- Hammer M, Muuss M, Schickhardt S, et al. Forward Light Scattering of the Vitreous Gel After Enzymatic Aging: An *In Vitro* Model to Study Vitreous Opacification. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2024;65(3):36. doi: 10.1167/iovs.65.3.36
- Harats M, Haik J, Cleary M, et al. A Retrospective Review of an Off-label

- Bromelain-based Selective Enzymatic Debridement (Nexobrid®) in the Treatment of Deep, Partial, and Full Thickness Burns and Hard to Heal Wounds. *Isr Med Assoc J* 2020;22(2):83-88
- Heinicke RM, van der Wal L, Yokoyama M. Effect of bromelain (Ananase) on human platelet aggregation. *Experientia*. 1972;28(7):844-845.
- Hikisz P, Bernasinska-Slomczewska J. Beneficial Properties of Bromelain. *Nutrients* 2021;13(12):4313.
- Hossain MF, Akhtar S, Anwar M. Nutritional value and medicinal benefits of pineapple. *International Journal of Nutrition and Food Sciences* 2015;4(1):84–88.
- Insuan O, Janchai P, Thongchuai B, et al. Anti-Inflammatory Effect of Pineapple Rhizome Bromelain through Downregulation of the NF- κ B- and MAPKs-Signaling Pathways in Lipopolysaccharide (LPS)-Stimulated RAW264.7 Cells. *Curr Issues Mol Biol* 2021;43(1):93-106.
- Juhasz B, Thirunavukkarasu M, Pant R, 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-H1370.
- Kansakar U, Trimarco V, Manzi M, et al. Exploring the Therapeutic Potential of Bromelain: Applications, Benefits, and Mechanisms. *Nutrients* 2024;16(13):2060. <https://doi.org/10.3390/nu16132060>
- Kritis P, Karampela I, Kokoris S, Dalamaga M. The combination of bromelain and curcumin as an immune-boosting nutraceutical in the prevention of severe COVID-19. *Metabol Open* 2020;8:100066. doi: 10.1016/j.metop.2020.100066
- Kumar V, Mangla B, Javed S, et al. Bromelain: a review of its mechanisms, pharmacological effects and potential applications. *Food Funct* 2023;14(18):8101-8128. doi: 10.1039/d3fo01060k
- Lee SY, Kang JH, Lee DY, Jeong JW, et al. Methods for improving meat protein digestibility in older adults. *J Anim Sci Technol* 2023;65(1):32-56.
- Leelakanok N, Petchsomrit A, Janurai T, et al. Efficacy and safety of bromelain: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Health* 2023;29(3):479-503. doi: 10.1177/02601060231173732
- Ley CM, Ni Q, Liao X, et al. Bromelain and cardiovascular risk factors in diabetes: An exploratory randomized, placebo controlled, double blind clinical trial. *Chin J Integr Med* 2016;22(10):728-37. doi: 10.1007/s11655-016-2521-2
- Locci C, Chicconi E, Antonucci R. Current Uses of Bromelain in Children: A Narrative Review. *Children (Basel)* 2024;11(3):377. doi: 10.3390/children11030377
- Lotz-Winter H. On the pharmacology of bromelain: An update with special regard to animal studies on dose-dependent effects. *Planta Med* 1990;56(3):249–253. doi: 10.1055/s-2006-960949
- Majolo F, de Oliveira Becker Delwing LK, Marmitt DJ, et al. Medicinal plants and bioactive natural compounds for cancer treatment: Important advances for drug discovery. *Phytochemistry Letters* 2019;31:196–207.
- Massimiliano R, Pietro R, Paolo S, et al. Role of bromelain in the treatment of patients with pityriasis lichenoides chronica. *J Dermatolog Treat* 2007;18(4):219-222.
- Maurer HR. Bromelain: biochemistry, pharmacology and medical use. *Cell Mol Life Sci* 2001;58(9):1234-1245.

- Meccariello L, Bello AI, Bove G, et al. The ion resonance and bromelain-vitamin C vs bromelainvitamin C to prevent ankle complications in post-operative bimalleolar surgery. *Med Glas (Zenica)* 2024;21(1):236-243. doi: 10.17392/1691-23
- Mekkawy AH, Breakeit M, Pillai K, et al. Intraperitoneal BromAc[®] Does Not Interfere with the Healing of Colon Anastomosis. *Cancers (Basel)* 2023;15(13):3321. doi: 10.3390/cancers15133321.
- Mekkawy AH, Pillai K, Suh H, et al. Bromelain and acetylcysteine (BromAc[®]) alone and in combination with gemcitabine inhibit subcutaneous deposits of pancreatic cancer after intraperitoneal injection. *Am J Transl Res* 2021;13(12):13524-13539
- Michelini S, Fiorentino A, Cardone M. Melilotus, Rutin and Bromelain in primary and secondary lymphedema. *Lymphology* 2019;52(4):177-186
- Pakbin B, Dibazar SP, Allahyari S, et al. ACE2-Inhibitory Effects of Bromelain and Ficin in Colon Cancer Cells. *Medicina (Kaunas)* 2023;59(2):301.
- Paksoy T, Ustaoglu G, Şehirli AÖ, et al. Effect of bromelain on periodontal destruction and alveolar bone in rats with experimental periodontitis. *Int Immunopharmacol* 2023;121:110446.
- Parasuraman R, Jayamurali D, Manoharan N, Govindarajulu SN. Effect of bromelain on chronic unpredictable stress-induced behavioral, biochemical, and monoamine changes in Wistar albino rat model of depression. *Protein Pept Lett* 2023;30(5):411–426.
- Park S, Oh J, Kim M, Jin EJ. Bromelain effectively suppresses Kras-mutant colorectal cancer by stimulating ferroptosis. *Anim Cells Syst (Seoul)* 2018;22(5):334-340. doi: 10.1080/19768354.2018.1512521
- Parrini S, De Ambrosi C, Chisci G. The role of oral bromelain on "bad outcome" in mandibular third molar surgery. A split-mouth comparative study. *Ann Ital Chir* 2023;94:332-335
- Pavan R, Jain S, Shraddha, Kumar A. Properties and therapeutic application of bromelain: A review. *Biotechnol Res Int* 2012;2012:976203.
- Pereira Bresolin IRA, Bresolin ITL, Silveira E, et al. Isolation and purification of bromelain from waste peel of pineapple for therapeutic application. *Brazilian Archives of Biology and Technology* 2013;56(6):971–979.
- Pereira IC, Satiro Vieira EE, de Oliveira Torres LR, et al. Bromelain supplementation and inflammatory markers: A systematic review of clinical trials. *Clin Nutr ESPEN* 2023;55:116–127.
- Pezzani R, Jiménez-García M, Capó X, et al. Anticancer properties of bromelain: State-of-the-art and recent trends. *Front Oncol* 2023;12:1068778.
- Quarta S, Santarpino G, Carluccio MA, et al. Analysis of the anti-inflammatory and anti-osteoarthritic potential of Flonat Fast[®]: A combination of *Harpagophytum procumbens*, *Boswellia serrata*, *Curcuma longa*, bromelain, and escin (*Aesculus hippocastanum*). *Pharmaceuticals (Basel)* 2022;15(10):1263. doi: 10.3390/ph15101263
- Rathnavelu V, Alitheen NB, Sohila S, et al. Potential role of bromelain in clinical and therapeutic applications. *Biomed Rep* 2016;5(3):283–288.
- Ribeiro MR, Conceição MEBAM, Bezerra DKO, et al. Bromelain does not provide significant analgesic and anti-inflammatory benefits over placebo in cats undergoing ovariohysterectomy. *J Am Vet Med Assoc* 2023;261(9):1297-1304.

- Rodríguez-Ortiz L, Vázquez-Borrego MC, Bura FI, et al. Intra-tumoural bromelain and N-acetylcysteine for recurrent and unresectable pseudomyxoma peritonei: Phase I/II trial. *Br J Surg* 2024;111(3):znae045. doi: 10.1093/bjs/znae045
- Rowan AD, Buttle DJ, Barrett AJ. The cysteine proteinases of the pineapple plant. *Biochem J*. 1990;266(3):869–875.
- Sahu M, Sharma AK, Sharma G, Kumar A, et al. Facile synthesis of bromelain copper nanoparticles to improve the primordial therapeutic potential of copper against acute myocardial infarction in diabetic rats. *Can J Physiol Pharmacol* 2022;100(3):210-219. doi: 10.1139/cjpp-2021-0129
- Sharma G, Vimal A. Bromelain: An Enzyme Expanding its Horizon from Food to Pharmaceutical Industry. *Curr Pharm Biotechnol* 2023;24(14):1715-1726. doi: 10.2174/1389201024666230331115338
- Sherban A, Wang JV, Geronemus RG. Growing role for arnica in cosmetic dermatology: Lose the bruise. *J Cosmet Dermatol* 2021;20(7):2062-2068. doi: 10.1111/jocd.14191
- Shiew PS, Fang YL, Majid FA. In vitro study of bromelain activity in artificial stomach juice and blood. In *Proceedings of the 3rd International Conference on Biotechnology for the Wellness Industry*. October 8–9, 2010;Kuala Lumpur, Malaysia.
- Singer AJ, Toussaint J, Chung WT, et al. Development of a contaminated ischemic porcine wound model and the evaluation of bromelain based enzymatic debridement. *Burns* 2018;44(4):896-904. doi: 10.1016/j.burns.2017.07.022
- Snyder RJ, Singer AJ, Dove CR, et al. An open-label, proof-of-concept study assessing the effects of bromelain-based enzymatic debridement on biofilm and microbial loads in patients with venous leg ulcers and diabetic foot ulcers. *Wounds* 2023;35(12):E414-E419. doi: 10.25270/wnds/23099
- Sorokin AV, Goncharova SS, Lavlinskaya MS, et al. Complexation of bromelain, ficin, and papain with the graft copolymer of carboxymethyl cellulose sodium salt and N-vinylimidazole enhances enzyme proteolytic activity. *Int J Mol Sci* 2023;24(14):11246. doi: 10.3390/ijms241411246
- Tallei TE, Fatimawali, Yelnetty A, et al. An analysis based on molecular docking and molecular dynamics simulation study of bromelain as anti-SARS-CoV-2 variants. *Front Pharmacol* 2021;12:717757. doi: 10.3389/fphar.2021.717757
- Tsai KY, Wei PL, Azarkan M, et al. Cytotoxic properties of unfractionated and fractionated bromelain alone or in combination with chemotherapeutic agents in colorectal cancer cells. *PLoS One* 2023;18(6):e0285970. doi: 10.1371/journal.pone.0285970
- Varilla C, Marcone M, Paiva L, Baptista J. Bromelain, a Group of Pineapple Proteolytic Complex Enzymes (*Ananas comosus*) and Their Possible Therapeutic and Clinical Effects. A Summary. *Foods* 2021;10(10):2249.
- Walker AF, Bundy R, Hicks SM, Middleton RW. Bromelain reduces mild acute knee pain and improves well-being in a dose-dependent fashion in an open study of otherwise healthy adults. *Phytomedicine* 2002;9(8):681–686. doi: 10.1078/094471102321621269
- Wang S, Li J, Ma Z, et al. A Sequential Therapeutic Hydrogel With Injectability and Antibacterial Activity for Deep Burn Wounds' Cleaning and Healing. *Front Bioeng Biotechnol* 2021;9:794769. doi: 10.3389/fbioe.2021.794769
- Weinzierl A, Harder Y, Schmauss D, et al. Bromelain Protects Critically Perfused Musculocutaneous Flap Tissue from

Necrosis. *Biomedicines* 2022;10(6):1449. doi: 10.3390/biomedicines10061449

Wen HK, Valle SJ, Morris DL. Bromelain and acetylcysteine (BromAc[®]): a novel approach to the treatment of mucinous tumours. *Am J Cancer Res* 2023;13(4):1522-1532

Yang J, Glenn D, Lodh S, et al. Long-Term Treatment of Unresectable Pseudomyxoma Peritonei with Multiple Treatments of Intratumoural Bromelain and Acetylcysteine (BromAc[®]): A Case Report. *Case Rep Oncol* 2023;16(1):1551-1556.

Youssef AF. The uterine isthmus and its sphincter mechanism: a clinical and radiographic study. III. The effect of bromelain on the uterine isthmus. *Am J Obstet Gynecol* 1960;79:1161–1168.

Zhai Y, Cui Y, Song M, et al. Papain-Like Cysteine Protease Gene Family in Fig (*Ficus carica* L.): Genome-Wide Analysis and Expression Patterns. *Front Plant Sci* 2021;12:681801.