



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



Fizyoloji Anabilim Dalı  
Fizyoloji

[Yüksek Lisans Tezi]

**BROMELAINİN DİYETLE İNDÜKLENEN DENEYSEL OBEZİTE MODELİ  
SIÇANLARDA KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ**

Mustafa Berk BAŞARAN  
ORCID: 0000-0002-5535-8064

Danışman  
Dr. Öğr. Üyesi Raviye ÖZEN KOCA  
ORCID: 0000-0001-6295-5548

Bu tez Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi  
24YL18002 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Konya – 2025



## ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR

Akademik hayatım ve tez çalışmam süresince, her aşamada bilgi ve tecrübeleriyle bana rehberlik eden, enerjisi hiç bitmeyen, akademik gelişimime katkıda bulunarak beni cesaretlendiren ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen anlayışlı ve kıymetli danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Raviye ÖZEN KOCA'ya; fizyoloji alanına yönelmemde ön ayak olan, pozitifliği ve güler yüzüyle bizlere her zaman ilham veren, tecrübeleriyle bana ve arkadaşlarıma büyük katkılar sağlayan Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Z. Işık SOLAK GÖRMÜŞ'e,

Ders ve tez dönemlerimde kıymetli bilgi ve tecrübeleriyle katkıda bulunan, hiçbir sorumluluğu yanıtı bırakmayan değerli hocalarım Prof. Dr. Selim KUTLU'ya, Doç. Dr. Faik ÖZDENGÜL'e, Öğr. Gör. Dr. Ayşe ÖZDEMİR'e ve Uzm. Dr. Aysu ŞEN'e,

Laboratuvar çalışmalarımda bana destek olan çok sevgili çalışma arkadaşlarıma, çalışmamın gerçekleşmesinde katkı sağlayan KONÜDAM Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi ekibine ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü öğrenci işlerine,

Ve nihayet, bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan, hayatımın her döneminde bana koşulsuz desteklerini sunan sevgili AİLEM'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Mustafa Berk BAŞARAN

Ocak 2025

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR</b> .....	<b>iii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>iv</b>
<b>TEZ ONAY SAYFASI</b> .....	<b>vi</b>
<b>TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU</b> .....	<b>vii</b>
<b>BİLİMSEL ETİK BEYANNAMESİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	<b>ix</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>xii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>xiii</b>
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Kardiyovasküler Sisteme Genel Bakış .....	3
2.1.1. Kardiyak dokunun özellikleri .....	4
2.1.2. Kalbin uyarı ve iletim sistemi .....	6
2.1.3. Kardiyovasküler bozukluklar .....	8
2.2. Obezite .....	10
2.2.1. Obezitenin etiyolojisi .....	11
2.2.2. Adipoz doku .....	12
2.2.3. Vücuttaki oksidatif stres ile obezitenin ilişkisi .....	14
2.2.4. Obezitenin kardiyovasküler sistem ile ilişkisi.....	15
2.3. Bromelain .....	17
2.3.1. Bromelain çeşitleri .....	18
2.3.2. Yapısal özellikleri .....	19
2.3.3. Biyolojik etkileri .....	19
2.4.4. Kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi.....	22
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>25</b>
3.1. Deney Hayvanlarının Genel Özellikleri ve Barınma Koşulları .....	25
3.1. Çalışmada Kullanılan Yemlerin Özellikleri .....	26
3.2. Obezite Modelinin Oluşturulması .....	27
3.3. Bromelain Uygulaması.....	27
3.4. Ratların Ağırlık Değişimleri, Açlık Kan Glukoz Düzeylerinin Ölçümleri .....	27
3.5. İzole Organ Banyosu Sistemi ve Dokuların Asılması.....	28
3.5.1. Krebs-Henseleit solüsyonu ve hazırlanması .....	28
3.5.2. Atriyum ve aort şeritlerinin izole organ banyosuna asılması.....	28
3.6. Histolojik Analizler .....	30
3.6.1. Nötral formaldehit tespit solüsyonunun hazırlanışı .....	30

3.6.2. Hematoksilen-eozin boya protokolü .....	31
3.7. Biyokimyasal Analizler .....	31
3.8. İstatiksel Metot .....	31
<b>4.BULGULAR .....</b>	<b>33</b>
4.1. Ağırlık Değişimleri .....	33
4.2. Atriyum ve Aort Kasılma Verileri .....	34
4.3. Açlık Kan Şekeri Ölçümleri .....	40
4.4. Histopatolojik Bulgular .....	42
4.4. Biyokimyasal Bulgular .....	43
4.4.1. ALT ve AST değerleri .....	43
4.4.2. Kan lipit profili .....	45
4.4.3. Serum GSH-Px ve MDA değerleri .....	47
4.4.4. Karaciğer GSH-Px ve MDA değerleri .....	48
<b>5.TARTIŞMA .....</b>	<b>51</b>
<b>6.SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>57</b>
6.1. Sonuç .....	57
6.2. Öneriler .....	57
<b>7.KAYNAKLAR .....</b>	<b>59</b>
<b>8. EKLER .....</b>	<b>65</b>
8.1. EK 1 Etik kurul kararı .....	65

## TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi **MUSTAFA BERK BAŞARAN**'ın “**Bromelainin Diyetle İndüklenen Deneysel Obezite Modeli Sıçanlarda Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri**” başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Konya / 16.01.2025

Tez Danışmanı	Dr. Öğr. Üyesi Raviye ÖZEN KOCA Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi / Fizyoloji Anabilim Dalı
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Z. Işık SOLAK GÖRMÜŞ Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi / Fizyoloji Anabilim Dalı
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Hatice SOLAK Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi / Fizyoloji Anabilim Dalı

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 29/01/2025 tarih ve 03/09 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hasibe VURAL

Enstitü Müdürü

## TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

“*Bromelainin Diyetle İndüklenen Deneysel Obezite Modeli Sıçanlarda Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri*” başlıklı tez çalışmamın toplam **52** sayfalık kısmına ilişkin, 07/02/2025 tarihinde tez danışmanım tarafından **Turnitin** adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı **%5** olarak belirlenmiştir.

Uygulanan filtrelemeler:

1. Tez kabul sayfası hariç
2. Tez çalışması orijinallik raporu sayfası hariç
3. Bilimsel etik beyannamesi sayfası hariç
4. Önsöz hariç
5. İçindekiler hariç
6. Simgeler ve kısaltmalar hariç
7. Materyal ve metot hariç
8. Kaynaklar hariç
9. Alıntılar dahil
10. 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tez Çalışması Orijinallik Raporu Uygulama Esaslarını inceledim ve tez çalışmamın, bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranının (%30) altında olduğunu ve intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

07/02/2025

Mustafa Berk BAŞARAN

Dr. Öğr. Üyesi Raviye ÖZEN KOCA

## **BİLİMSEL ETİK BEYANNAMESİ**

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini, tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez hazırlama kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel kurallara uygun olarak atıf yapıldığını ve bu kaynakların kaynaklar listesine eklendiğini beyan ederim.

30/12/2024

Mustafa Berk BAŞARAN

## SİMGELER VE KISALTMALAR

### KISALTMALAR

ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim  
ADP: Adenozin Difosfat  
AG: İleri Glikasyon  
AMPK: Adenozin Monofosfat Kinaz  
AMPK: AMP ile Aktive Edilmiş Protein Kinaz  
APTT: Aktive Edilmiş Parsiyel Tromboplastin Zamanı  
BAD: Beyaz Adipoz Doku  
BIA: Biyoelektrik Empedans Analizi  
CAT: Katalaz  
COX-2: Siklooksijenaz-2  
CRP: C-Reaktif Protein  
DCP: Dikalsiyum Fosfat  
DEXA: Dual Enerji X-ışını Absorbsiyometri  
DPP-4: Dipeptidil Peptidaz-4  
DVT: Derin Ven Trombozu  
eNOS: Endotel Nitrik Oksit Sentazı  
FBM: Meyve Bromelaini  
IL-10: İnterlökin-10  
IL-18: İnterlökin-18  
IL-1 $\beta$ : İnterlökin-1 Beta  
IL-6: İnterlökin-6  
I/R: İskemi Reperfüzyon  
KVH: Kardiyovasküler Hastalıklar  
LD: Ölümcül Doz  
LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein  
Na<sup>+</sup>: Sodyum  
NO: Nitrik Oksit  
NOX: NADPH Oksidaz  
oxLDL: Oksitlenmiş LDL  
PAI-1: Plasminojen Aktivatör İnhibitörü-1  
PE: Fenilefrin  
PGE2: Prostaglandin E2  
PT: Prothrombin Zamanı  
PVC: Prematür Ventriküler Kompleksler  
ROS: Reaktif Oksijen Türleri  
SA: Sinoatriyal  
SB: Standart Besin  
SB+B: Standart Besin + Bromelain  
SOD: Süperoksit Dismutaz  
SH: Tiyol  
TIA: Geçici İskemik Atak  
TNF- $\alpha$ : Tümör Nekroz Faktörü-Alpha  
TXA2: Tromboksan A2  
vWF: Von Willebrand Faktörü  
YYB: Yüksek Yağlı Besin  
YYB+B: Yüksek Yağlı Besin + Bromelain

## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo No</b>	<b>Sayfa No</b>
Tablo 2.1. Adipoz doku türlerinin gösterdiği farklı özellikler. ....	13
Tablo 2.2. Obezite sonucu oluşan kardiyovasküler değişiklikler. ....	16
Tablo 3.1. %35 yağlı / enerjinin %60'ı yağdan gelen bitkisel yağlı yemin besin değerleri. ....	26
Tablo 3.2. %35 yağlı / enerjinin %60'ı yağdan gelen bitkisel yağlı yemin içeriği. ....	27
Tablo 3.3. Nötral formaldehit solüsyonu hazırlamak için kullanılan maddeler ve miktarları. ....	30
Tablo 4.1. Açlık kan şekeri değerleri karşılaştırmaları .....	41

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Pulmoner ve sistemik dolaşım (Fox, 2018).....	3
Şekil 2.2. Kardiyak fiberler arasındaki sinsityal yapı (Guyton & Hall, 2011).....	4
Şekil 2.3. Kardiyak kas fiberinin bileşenleri (Derrickson, 2016).....	5
Şekil 2.4. Kalbin uyarı ve ileti sisteminin gösterimi (Derrickson, 2016).....	6
Şekil 2.5. Kardiyak aksiyon potansiyeli (Derrickson, 2016).....	8
Şekil 2.6. Aterosklerotik plak yapısı (Encyclopaedia Britannica, 2007).....	9
Şekil 2.7. Sırası ile beyaz, bej ve kahverengi adipoz dokuların temsili görüntüleri (Lee vd., 2021). ....	12
Şekil 2.8. Bromealinin AMPK aracılı antioksidatif antihiperlipidemik ve antiinflamatuvar etkileri (C. H. Chen vd., 2023). ....	22
Şekil 3.1. Obezite modeli oluşturmak için kullanılan yüksek yağlı yemin görüntüsü. ....	26
Şekil 3.2. İzole organ banyosu sistemi. ....	28
Şekil 3.3. Atriyoventriküler dokunun izole organ banyosu haznesi içerisindeki görüntüsü. ....	29
Şekil 3.4. Aort şeritlerinin izole organ banyosu haznesi içerisindeki görüntüsü.....	30
Şekil 4.1. Deneysel grupların ağırlık takipleri .....33	
Şekil 4.2. Atriyum ve aort kasılmalarının SB, SB+B, YYB+, YYB+B grupları arasındaki toplu gösterimi. ....	34
Şekil 4.3. Dengeye ulaşıktan sonra atriyum dokularındaki spontan kasılmalar. ....	35
Şekil 4.4. Atriyum dokularının adrenalin verildikten sonraki gerim değerleri.....	36
Şekil 4.5. Sırası ile 30. 60. ve 90. dakikalardaki (1. 2. ve 3. zaman) SB, SB+B, YYB+, YYB+B gruplarındaki atriyum gerim değerleri.....	37
Şekil 4.6. Aort şeritlerinin fenilefrin verilmeden önceki spontan gerim değerleri. ....	38
Şekil 4.7. Aort şeritlerinin fenilefrin verildikten sonraki gerim değerleri.....	39
Şekil 4.8. Sırası ile 30. 60. ve 90. dakikalardaki (1. 2. ve 3. zaman) SB, SB+B, YYB+, YYB+B gruplarındaki aort gerim değerleri.....	40
Şekil 4.9. Açlık kan şekeri değerlerinin grafiksel gösterimi. ....	41
Şekil 4.10. Kalp dokusu Hematoksilen – Eozin boyama görüntüleri.....	42
Şekil 4.11. Aort dokusu Hematoksilen – Eozin boyama görüntüleri.....	43
Şekil 4.12. Serum ALT değerlerinin grafiksel gösterimi .....44	
Şekil 4.13. Serum AST değerlerinin grafiksel gösterimi .....44	
Şekil 4.14. Serum total-kolesterol değerlerinin grafiksel gösterimi .....45	
Şekil 4.15. Serum HDL değerlerinin grafiksel gösterimi.....46	
Şekil 4.16. Serum trigliserit değerlerinin grafiksel gösterimi .....47	
Şekil 4.17. Serum GSH-Px değerlerinin grafiksel gösterimi .....47	
Şekil 4.18. Serum MDA değerlerinin grafiksel gösterimi.....48	
Şekil 4.19. Karaciğer GSH-Px değerlerinin grafiksel gösterimi .....49	
Şekil 4.20. Karaciğer MDA değerlerinin grafiksel gösterimi .....49	

## ÖZET

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Fizyoloji Anabilim Dalı  
Fizyoloji  
[Yüksek Lisans Tezi]

### **BROMELAINİN DİYETLE İNDÜKLENEN DENEYSEL OBEZİTE MODELİ SIÇANLARDA KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ** Mustafa Berk BAŞARAN

Konya-2025

Bromelain ananas bitkisinde yüksek konsantrasyonlarda bulunan etkili proteolitik enzim aktivitesine sahip bir ajandır. Ananas bitkisinin hangi kısmından elde edildiğine göre meyve (EC 3.4.22.33) ve sap bromelaini (EC 3.4.22.32) olmak üzere iki tipi bulunan bromelain tıp, gıda, farmasötik ve biyoteknoloji endüstrilerinde kullanılmaktadır. Pratikte sadece ananas bitkisinin sapından elde edilen “stem bromelain” endüstriyel olarak kullanılmaktadır. Bromelain in vivo ve in vitro olarak fibrinolitik, ödem atıcı, anti inflamatuvar, anti trombotik etkiler göstermiştir. Bromelainin osteoartrit, otoimmün hastalıklar, kanser ve kardiyovasküler sistem hastalıklarında olumlu etkileri deneysel olarak ortaya konup kanıtlanmıştır. Kardiyovasküler hastalıkların fizyopatolojisinde bromelainin özellikle fibrinolitik ve anti trombotik aktivitesi dikkat çekmektedir.

Bromelainin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri, özellikle fibrinolitik, anti-trombotik ve anti-inflamatuvar aktivitesinden kaynaklanmaktadır. Fibrinolitik etki kan pıhtılarının çözülmesine yardımcı olarak damar tıkanıklıklarını engeller ve kan akışını iyileştirir. Anti-trombotik etkisi ise kan pıhtılaşmasını önleyerek kalp krizi ve felç gibi ciddi kardiyovasküler olayların riskini azaltır. Bunun yanı sıra bromelainin anti-inflamatuvar özellikleri de kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde rol oynar. İnflamasyon, arterlerdeki plak oluşumunu ve damar tıkanıklıklarını hızlandırabilir, dolayısıyla bromelainin bu alandaki faydaları da büyük önem taşır.

Tez projesi kapsamında yapılan çalışmalarda, bromelainin yüksek yağlı diyetle obezite modeli oluşturulan sıçanlarda atriyum ve aort dokularındaki kasılmalar üzerindeki etkilerin histopatolojik analizler ile desteklenerek incelenmesi amaçlanmıştır. 36 adet 120-200 gram ağırlığında 6 haftalık Wistar Albino cinsi erkek sıçan; standart besinle beslenen grup (SB) (n=10), yüksek yağlı besinle beslenen grup (YYB) (n=10), yüksek yağlı besinle beslenip bromelain uygulanan grup YYB+B (n=8), standart besinle beslenip bromelain uygulanan grup SB+B (n=8) olacak şekilde farklı gruba ayrılmıştır. Çalışmanın ilk 3 ayında, yüksek yağlı diyetle beslenmesi gereken gruplara yalnızca yüksek yağlı rat yemi, diğer gruplara ise standart rat yemi verilmiştir. Obezite modeli oluşturulmasının ardından deneyin son 1 aylık süresince YYB+B ve SB+B gruplarına bromelain uygulaması yapılmıştır. Bromelain oral gavaj yöntemiyle günlük olarak verilmiştir.

Deney sonuçlarında atriyum kasılmalarının ortalama gerim değerleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte aort kasılmalarında, YYB grubu ile standart besin grupları arasında anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Özellikle YYB+B grubu ile standart besin grupları arasındaki farklılıklar daha da belirginleşmiştir. Yüksek yağlı beslenen her iki grup (YYB – YYB+B) ile standart besin almış gruplar (SB – SB+B) arasındaki aort dokularındaki gerim farkları anlamlı olsa da bu farkın YYB+B grubunda özellikle daha da belirgin olması bromelainin yüksek yağlı diyetle beslenerek obezite modeli oluşturulmuş sıçanlarda damar kontraktilitesi üzerinde potansiyel olarak olumsuz etkiler yaratabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte çalışmanın sonuçlarının birçok değişkene bağlı olduğu ve bu etkilerin daha geniş ve kapsamlı araştırmalarla yeniden değerlendirilmesi gerektiği önemle vurgulanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Bromelain, kardiyovasküler sistem, kontraktilite, obezite.

## ABSTRACT

Necmettin Erbakan University, Graduate School of Health Sciences  
Department of Physiology  
Physiology  
[Master Thesis]

### THE EFFECTS OF BROMELAIN ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN RATS WITH DIET-INDUCED EXPERIMENTAL OBESITY MODEL

Mustafa Berk BAŞARAN

Konya-2025

Bromelain is an agent with effective proteolytic enzyme activity found in high concentrations in the pineapple plant. Depending on the part of the pineapple plant from which it is derived, there are two types of bromelains: fruit bromelain (EC 3.4.22.33) and stem bromelain (EC 3.4.22.32). These two types of bromelain are utilized in the medical, food, pharmaceutical, and biotechnology industries. In practice, only "stem bromelain" obtained from the stem of the pineapple plant is used industrially. Bromelain has demonstrated fibrinolytic, anti-edematous, anti-inflammatory, and anti-thrombotic effects both in vivo and in vitro. The positive effects of bromelain on osteoarthritis, autoimmune diseases, cancer and cardiovascular system diseases have been experimentally demonstrated and proven. Particularly fibrinolytic and anti-thrombotic activities of bromelain attract attention in the pathophysiology of cardiovascular diseases.

The effects of bromelain on the cardiovascular system are primarily due to its fibrinolytic, anti-thrombotic, and anti-inflammatory activities. Its fibrinolytic effect helps dissolve blood clots, preventing arterial blockages and improving blood flow. The anti-thrombotic effect prevents blood clotting, thereby reducing the risk of serious cardiovascular events such as heart attacks and strokes. Additionally, bromelain's anti-inflammatory properties play a key role in preventing cardiovascular diseases. Inflammation can accelerate plaque formation in arteries and contribute to arterial blockages, making bromelain's benefits in this area particularly significant.

The studies conducted as part of the thesis project aimed to examine the effects of bromelain on atrium and aortic tissue contractions in rats with an obesity model induced by a high-fat diet, supported by histopathological analyses. A total of 36 male Wistar Albino rats, weighing 120–200 grams and aged 6 weeks, were divided into four groups: the standard diet group (SB) (n=10), the high-fat diet group (YYB) (n=10), the high-fat diet with bromelain group YYB+B (n=8), and the standard diet with bromelain group SB+B (n=8). During the first 3 months of the study, the groups requiring a high-fat diet were fed only high-fat rat feed, while the other groups were fed standard rat feed. Following the establishment of the obesity model, bromelain was administered daily via oral gavage to the YYB+B and SB+B groups during the last month of the experiment.

When the average tension values of atrium contractions were analyzed, no statistically significant differences were found between the groups. However, significant differences in aortic contractions were identified between the YYB and standard diet groups. Notably, the differences between the YYB+B group and the standard diet groups became more pronounced. Although the tension differences in aortic tissues between the high-fat diet groups (YYB – YYB+B) and the standard diet groups (SB – SB+B) were significant, the fact that this difference was particularly more pronounced in the YYB+B group suggests that bromelain may potentially have adverse effects on vascular contractility in rats fed a high-fat diet and subjected to an obesity model. Nonetheless, it is strongly emphasized that the results of the study are influenced by numerous variables and that these effects need to be reevaluated through broader and more comprehensive research.

**Keywords:** Bromelain, cardiovascular system, contractility, obesity.



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite dünya genelinde hızla yaygınlaşan bir sağlık sorunu haline gelmiş olup, kardiyovasküler hastalık riskini ciddi şekilde artırdığı bilinmektedir. Özellikle visceral yağ dokusunda birikim ile karakterize olan obezite, metabolik sendrom, hipertansiyon, tip 2 diyabet ve dislipidemi gibi durumların ortaya çıkmasına yol açmaktadır (Parvanova vd., 2024). Bu faktörler, arterlerde plak birikimi, kan basıncının artması ve damar duvar yapısının bozulması gibi kardiyovasküler sistem üzerinde çeşitli olumsuz etkilere neden olmaktadır. Bu süreçlerin birleşimi, ateroskleroz, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve inme gibi ciddi kardiyovasküler sorunların oluşmasına zemin hazırlamaktadır (Garcia-Labbé vd., 2015; Koliaki vd., 2019; Polyzos & Mantzoros, 2019).

Kardiyovasküler hastalıklar kalp ve kan damarlarını etkileyen çeşitli rahatsızlıkların tamamını kapsayan genel bir terimdir ve küresel düzeyde başlıca ölüm nedenlerinden biridir. Bu hastalıkların gelişiminde temel rol oynayan faktörlerden biri aterosklerozdur. Ateroskleroz, arter duvarlarında yağ, kolesterol, kalsiyum ve inflamatuvar bileşiklerin birikmesiyle oluşan plak adı verilen lezyonlarla karakterizedir (Falk, 2006; Fan & Watanabe, 2022). Bu plaklar, arterlerin iç yüzeyine tutunarak zamanla kan akışını kısıtlayabilir ve damar sertleşmesine neden olabilir. Plak birikiminin ilerlemesiyle arterlerin daralması ya da tamamen tıkanması riski artar. Bu durum, kalbin oksijenlenmesini bozarak kalp krizi veya ani kalp yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Ek olarak, bu plakların yırtılması trombüs oluşumuna neden olabilir ve inme veya emboliye yol açarak beyin veya diğer organlarda hasar oluşturabilir (Falk, 2006; Libby, 2012).

Ananas comosus (ananas) bitkisi birçok tropikal ve subtropikal bölgede yetişen, oldukça popüler bir meyvedir. Bromelain ise Ananas comosus bitkisinden elde edilen son yıllarda takviye gıda ve ilaç olarak kullanımı artan sülfidril (tiyol) grubu proteolitik enzimlerden oluşan bir karışımdır (Pavan vd., 2012). Antiinflamatuvar, antitrombotik ve fibrinolitik özellikleri ile öne çıkan bromelainin kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde potansiyel faydaları olduğu düşünülmektedir (Gläser & Hilberg, 2006; Kwatra, 2019). Bromelain özellikle platelet agregasyonunu önleme, fibrin oluşumunu inhibe ederek serum fibrinolitik aktiviteyi artırma ve protrombinin trombine dönüşümünü engelleme gibi etkiler göstererek, ateroskleroz sonucu oluşabilecek kardiyovasküler rahatsızlıklar rahatsızlıklara karşı etkili bir ajan olarak öne çıkmaktadır (Agrawal vd., 2022; Juhasz vd., 2008; Pavan vd., 2012). Ancak literatürde bromelainin atriyum ve aort kası gerilimi üzerindeki etkilerini detaylı olarak inceleyen bir

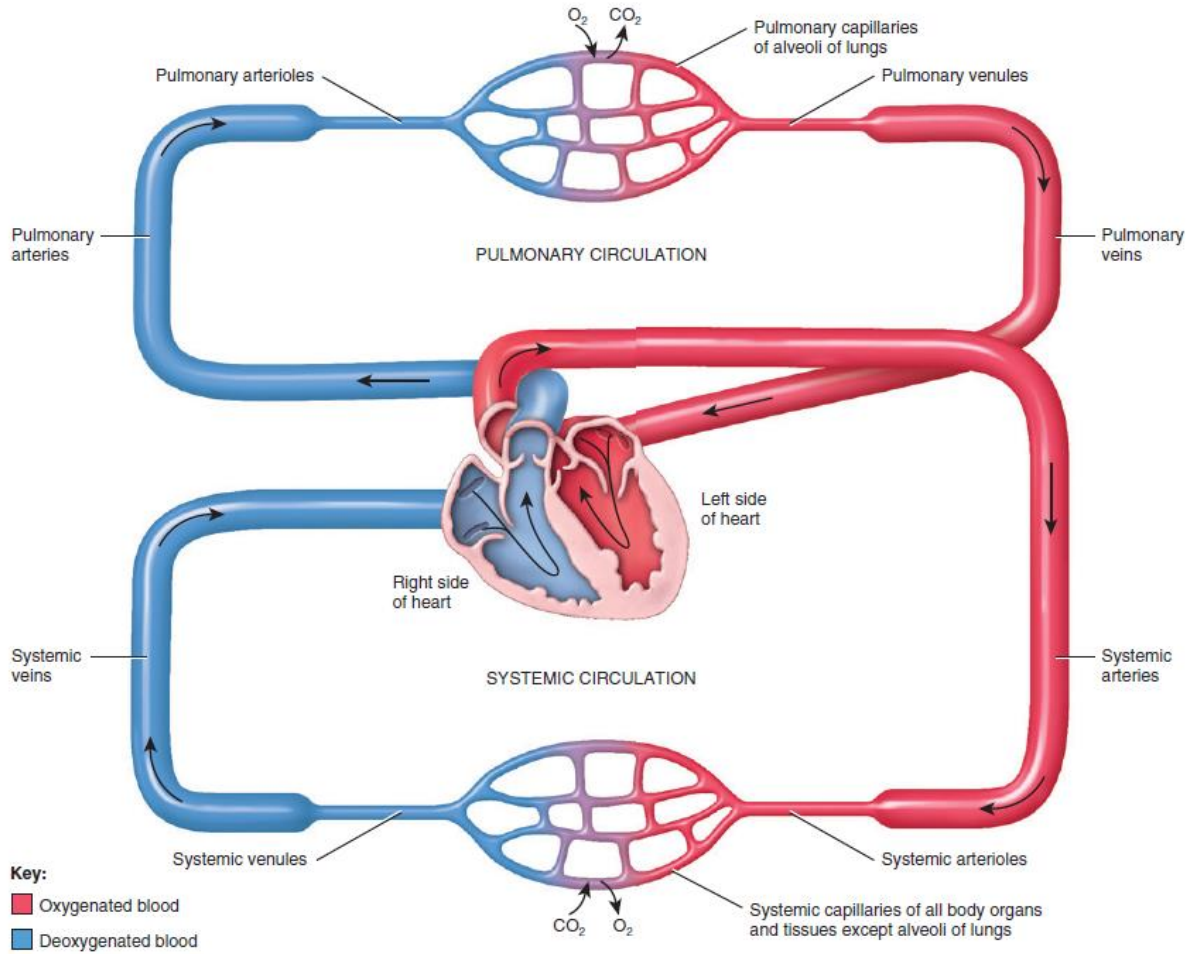
Çalışmaya rastlanmamıştır. Bu araştırma, bu eksikliği gidermeye yönelik bir katkı sunmayı hedeflemekte ve bromelainin kardiyο-koruyucu potansiyelinin daha iyi anlaşılmasını amaçlamaktadır.

Bu alışma kapsamında, bromelainin yüksek yağlı yem ile beslenen obezite modeli oluşturulmuş deney hayvanlarında kardiyovasküler değişiklikler üzerindeki etkileri, kas gerilimi ve elastikiyet gibi fizyolojik parametreler işığında değerlendirilmiştir. Ayrıca, deney hayvanlarının atriyum ve aort dokularında histolojik ve moleküler analizler yapılarak bromelainin potansiyel kardiyο-koruyucu etkileri kapsamlı bir Şekilde incelenmiştir. Çalışma sonucunda elde ettiğimiz verilerin, bromelainin kardiyovasküler sistemdeki olası koruyucu mekanizmaları hakkında yeni bilgiler sağlaması ve gelecekte potansiyel bir kardiyο-koruyucu ajan olarak kullanılabilceğine dair önemli bulgular sunması beklenmektedir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kardiyovasküler Sisteme Genel Bakış

Kardiyovasküler sistem, kalp, kan ve kan damarlarını içeren vücutta oksijen, besin maddeleri, hormonlar ve atık ürünlerin taşınmasını sağlayan bir ağıdır. Bu sistem, vücudun tüm organlarına gerekli maddelerin taşınmasını sağlayarak homeostazın korunmasında temel bir rol oynar. Ayrıca, metabolik atıkların ve karbondioksitin vücuttan atılmasını sağlar ve böylece homeostazın korunmasına katkıda bulunur (Guyton & Hall, 2011).



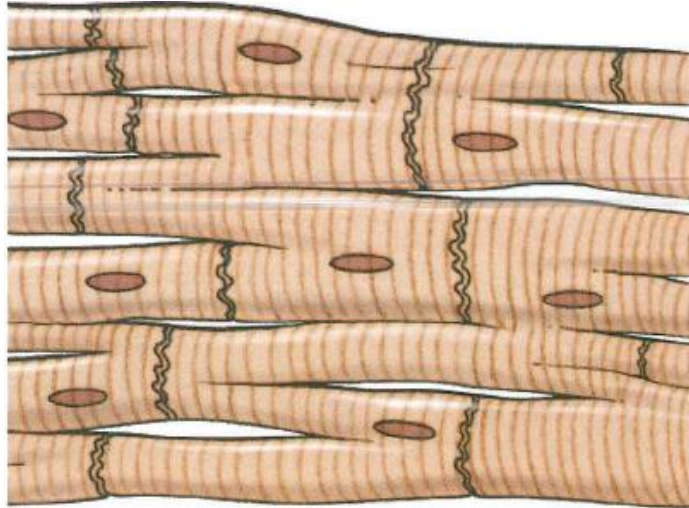
Şekil 2.1. Pulmoner ve sistemik dolaşım (Fox, 2018).

Kalp bu sistemin merkezi organıdır ve atardamarlar, toplardamarlar ve kılcal damarlar gibi çeşitli damar yapıları aracılığıyla kanın tüm vücuda dağılmasını sağlar. Pulmoner ve sistemik dolaşım, oksijenin akciğerlerden vücuda taşınmasını ve karbon dioksitin vücuttan atılmasını sağlayan iki ana yoldur. Pulmoner kapillerlerden alınan oksijen (O<sub>2</sub>) ile kan oksijenlenirken sistemik kapillerlerde hücrelere O<sub>2</sub> verilmesi sebebi ile kan deoksijene olur (Fox, 2018; Guyton & Hall, 2011) (Şekil 2.1.).

### 2.1.1. Kardiyak dokunun özellikleri

Kalp vücutta kan dolaşımını sağlamak için hayati bir işlevi yerine getiren ve özel bir kas yapısına sahip olan benzersiz bir organdır. İskelet kasları isteğe bağlı kontrol edilen ve hareketi sağlayan kaslar iken düz kaslar sindirim sistemi gibi organlarda istemsiz çalışan kaslardır. Buna karşılık miyokard kası sürekli ve ritmik kasılmaları verimli bir şekilde gerçekleştirmesini sağlayan kendine özgü özelliklere sahiptir (Guyton & Hall, 2011).

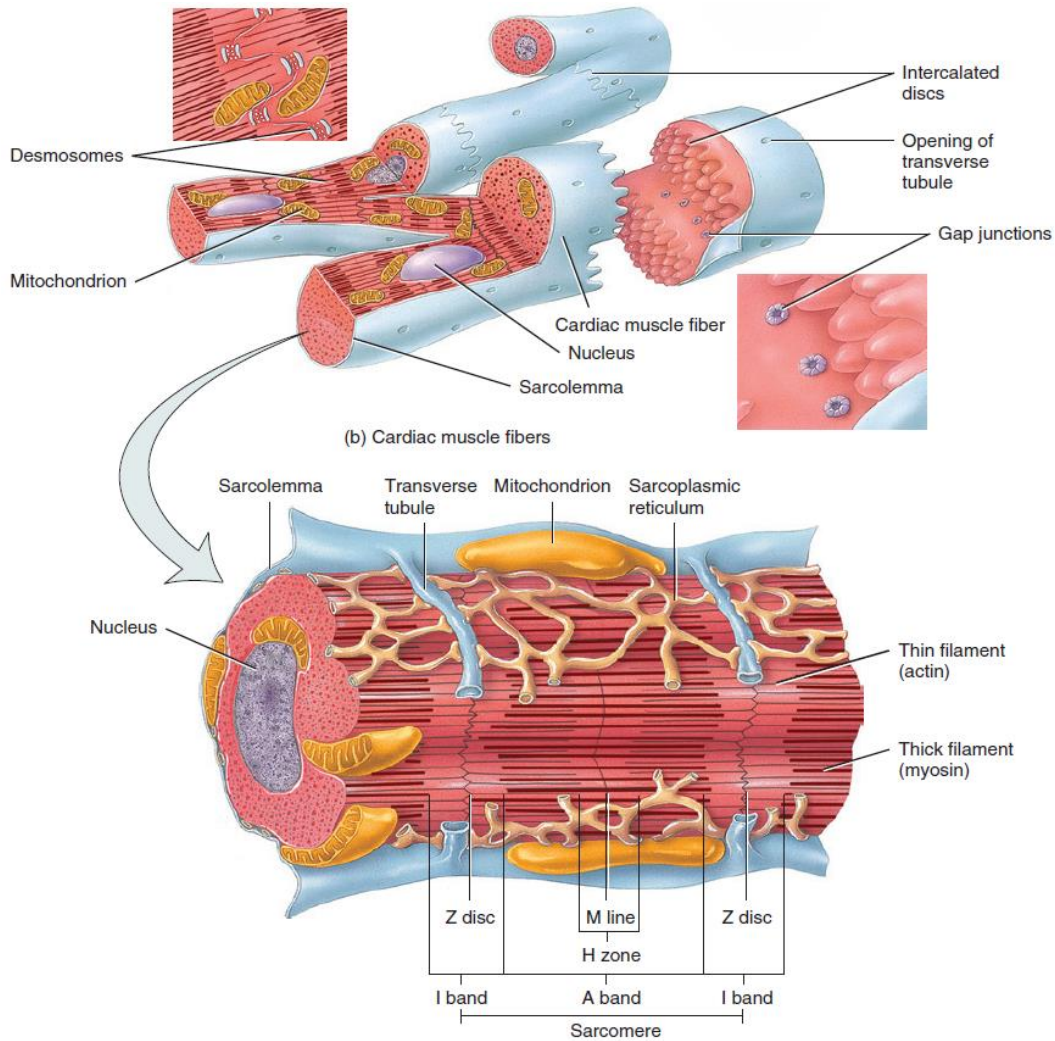
Kalp kası iskelet kasına benzer şekilde aktin ve miyozin filamentlerinden oluşan miyofibrillere sahiptir. Bu filamentler, kasılma sırasında birbirlerinin üzerinden kayarak kas liflerini kısaltır ve kalbin kasılmasını sağlar. Bu süreç, kalsiyum ( $Ca^{2+}$ ) iyonlarının varlığıyla kontrol edilir. Kardiyak hücrelerde oldukça fazla "gap junction" bulunur, bu da aksiyon potansiyellerinin hızla yayılmasını ve bu sayede kasılmaların senkronize bir şekilde gerçekleşmesini yani bir "sinsityum" oluşturmasını mümkün kılar. Kalpte iki sinsityum bulunur. Sağ ve sol atriyum duvarları atriyum sinsityumunu oluştururken her iki ventrikül duvarı ventrikül sinsityumunu oluşturmaktadır (Şekil 2.2.). Kalbin diyastol aşaması için de senkronize bir gevşeme gereklidir. Sistol veya diyastol süreçlerindeki aksamalar patolojik durumlar doğurabilir. Kalp kası, iskelet kası ile benzer yapıya sahip olsa da organizasyon, elektriksel ve mekanik bağlanma, eksitasyon-kontraksiyon eşleşmesi ve kasılma gücünün düzenlenmesi açısından önemli farklılıklar gösterir (Barrett, 2019; Guyton & Hall, 2011).



Şekil 2.2. Kardiyak fiberler arasındaki sinsityal yapı (Guyton & Hall, 2011).

İskelet kasları isteğe bağlı hareketlerden sorumlu ve bilinçli olarak kontrol edilebilirken, kalp kası istemsiz olarak çalışır. Kalp kası devamlı bir fonksiyon gösterir ve yorulmaz, bu da bir kişinin yaşamı boyunca dolaşımın sürdürülmesi için hayati öneme sahiptir. Kalp kası lifleri

iskelet kasına benzer şekilde çizgili yapıdadır, ancak daha kısa, dallanmış ve interkale diskler adı verilen yapılarla birbirine bağlıdır (Barrett, 2019; Derrickson, 2016). İnterkale diskler fascia adherens, gap junctionlar ve desmozomlardan oluşurlar (Şekil 2.3.). Bu yapılar, elektriksel sinyallerin hücreler arasında hızlı ve koordineli dalgaya benzer bir paternde iletilmesini sağlar. Adherens junctionlar, gap junctionlar ve desmozomlar, doku yapısının korunması ve hücreler arası iletişimin sağlanması açısından çok önemlidir. Adherens junctionlar komşu hücreleri kadherinler aracılığıyla bağlayarak, aktin filamanlarını birbirine tutturur ve mekanik stabilite sağlar. Gap junctions, hücreler arasında doğrudan kanallar oluşturur, bu kanallar iyonların ve sinyallerin geçişine izin vererek kalp kası gibi sistemlerde koordinasyonu sağlar. Desmozomlar ise hücreler arasındaki ara filamanları bağlayarak özellikle deri ve kalp kası gibi mekanik strese maruz kalan dokularda dayanıklılık sağlar. Bu üç yapısal birleşim, kardiyak hücrelerin hem bir arada kalabilmesini hem de etkili bir şekilde iletişim kurmasını sağlamaktadır (Anderson vd., 2009; Derrickson, 2016).

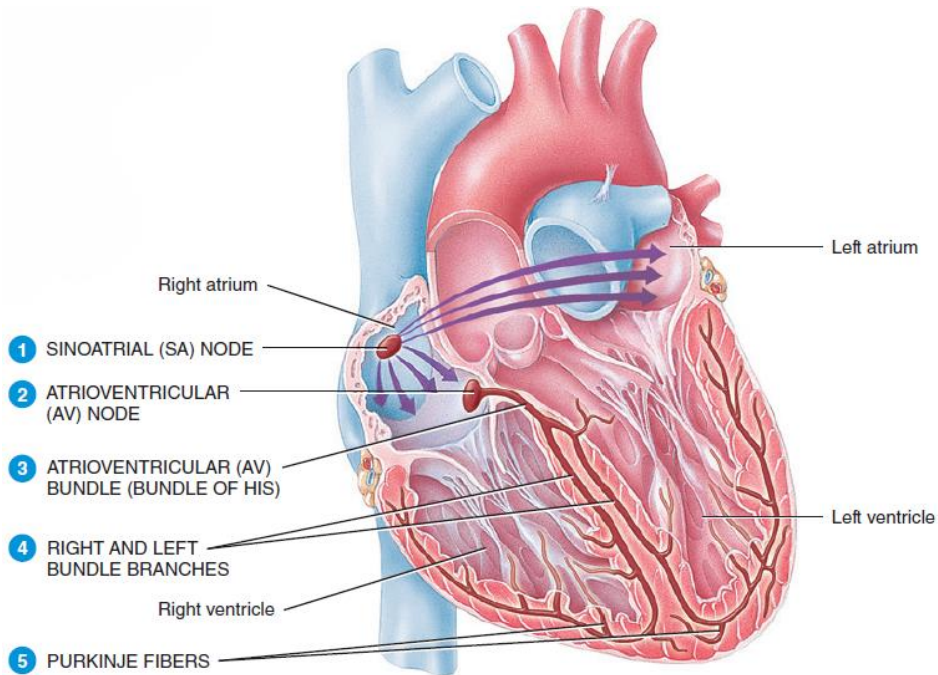


Şekil 2.3. Kardiyak kas fiberinin bileşenleri (Derrickson, 2016).

### 2.1.2. Kalbin uyarı ve iletim sistemi

Kalp kasının en önemli özelliklerinden biri, elektriksel impulsları “pacemaker” adı verilen farklılaşmış hücreleri ile kendi kendine üretebilmesidir. Bu, kalbin sürekli ve düzenli olarak kasılmasını sağlayarak kan dolaşımını sürdüren temel mekanizmadır. Kalpteki özelleşmiş kas hücrelerinin bu özelliği “kronotropi” olarak adlandırılır. Bu hücreler organize sarkomerler içermediklerinden kasılma hücrelerinden anatomik olarak farklıdır ve kasılma kuvvetine katkıda bulunmazlar (Barrett, 2019).

Kalpte birkaç farklı pacemaker bulunur ve bunlardan en hızlısı sinoatriyal (SA) düğümdür. Kalbin elektriksel aktivitesinin başlatıldığı yer olan SA düğüm sağ atriyumda bulunur. SA düğüm, kalbin doğal pacemaker'ı olarak işlev görür (Şekil 2.4.). Bu düğüm elektriksel aksiyon potansiyelleri üretir ve bu sinyaller atriyumlara doğru yayılır. Bu elektriksel uyarılar atriyumların kasılmasına (sistole) neden olarak kanın atriyumlardan ventriküllere geçmesine olanak sağlar. SA düğümündeki elektriksel aktivite kalbin atış hızını belirler ve ritmik bir şekilde çalışır SA düğümde dakikada yaklaşık 70-80 uyarı oluşmaktadır. SA düğüm dışında atrioventriküler (AV) düğüm, his demetleri, kalbin sağına ve soluna elektriksel sinyali taşıyan demet dalları ve purkinje lifleri de kendi kendine elektriksel impulslar üretebilecek otoritmik özelliklere sahiptirler. AV düğüm 40 uyarı açığa çıkarabilirken bu sayı purkinje liflerinde 20-40 arasındadır (Bartos vd., 2015; Derrickson, 2016; Guyton & Hall, 2011).



Şekil 2.4. Kalbin uyarı ve ileti sisteminin gösterimi (Derrickson, 2016).

Kalpde aksiyon potansiyelleri dinlenme membran potansiyeli -55 mV ila -60 mV olan SA düğümünden başlayarak atriyumlara yayılır ve atriyumların kasılması ile ventriküller kanla dolar. Sinyal yaklaşık olarak 0,03 saniye sonra AV düğümüne iletilir. AV düğüm sağ atriyum ile sol atriyum arasındaki interatrial septum üzerinde, koroner sinüsün açılma bölgesine yakın bir konumda bulunur. AV düğümde sinyal iletimi yaklaşık olarak 0,05 m/sn'dir. Bunun temel sebebi AV düğümün küçük ve dar hücrelerden meydana gelmesi, ayrıca daha az gap junctionlara sahip olmasıdır. AV düğüm ve atriyumlardaki sinyal iletiminin yavaş olması aksiyon potansiyellerinin iletilmesinde bir gecikmeye yol açar. AV düğümü ve his demetlerine kadar olan bu gecikme yaklaşık olarak 0,13 saniye olup atriyumların kasılmasını tamamlamasına ve ventriküllerin tam olarak dolmasına fırsat tanır. Böylece ventriküller kasılmadan önce atriyumlar kanı tamamen göndermiş olur. AV düğümü sinyalin his demetleri aracılığıyla sağ ve sol ventriküllere iletilmesini sağlar. Aksiyon potansiyeli kalbin apeksinde bulunan Purkinje liflerine iletilir. Bu lifler ventriküler miyokardın tüm bölümlerine hızlı bir şekilde yayılmak üzere özelleşmiş yapılardır. Purkinje lifleri oldukça büyük liflerdir ve aksiyon potansiyellerini 1,4–4 m/sn hızla ileterek ventriküllerin eş zamanlı bir şekilde kasılmasına olanak tanırırlar (Grant, 2009; Guyton & Hall, 2011; D. S. Park & Fishman, 2011).

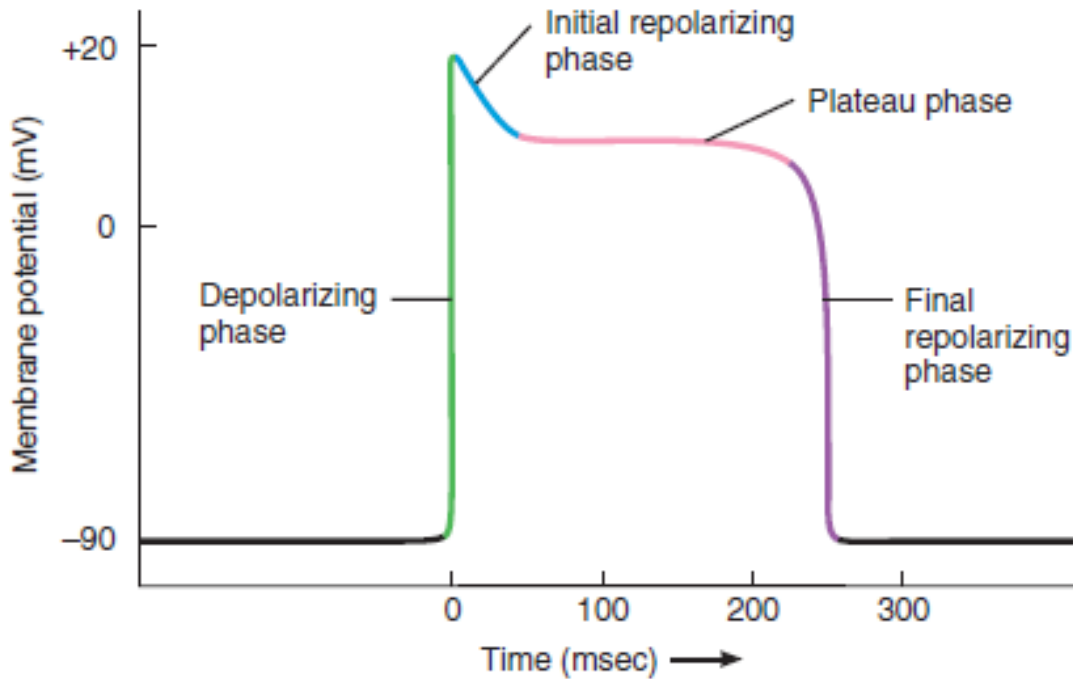
### ***Kontraktıl kardiyak kasta aksiyon potansiyeli fazları***

Kardiyak kas lifleri otoritmik liflerden farklı olarak yaklaşık -90 mV'luk stabil bir dinlenme membran potansiyeline sahiptir. Bunun sebebi, kalp kasındaki fiberlerin potasyum (K<sup>+</sup>) iyonlarına yüksek geçirgenlik gösterip diğer iyonlara karşı daha az geçirgen olmasıdır. Bunun bir sonucu olarak kardiyak kastaki membran potansiyeli K<sup>+</sup> denge potansiyeli olan -90 mV değerine yakın bir değerde sabitlenir. Kalbin kendi kendine pacemaker hücreleri aracılığıyla ürettiği aksiyon potansiyeli kalp kasına ulaşarak bu hücrelerin kasılmasına olanak sağlar. Kardiyak kastaki aksiyon potansiyeli dört evreden oluşur. Bunlar, depolarizasyon evresi, başlangıç repolarizasyon evresi, plato evresi ve son repolarizasyon evresidir (Bartos vd., 2015; Derrickson, 2016).

Depolarizasyon fazında voltaj kapılı sodyum (Na<sup>+</sup>) kanalları açılır ve Na<sup>+</sup> iyonları hücre içine doğru akmaya başlar. Bu hızlı sodyum girişinin sonucu olarak membran potansiyeli yaklaşık +20 mV'ye kadar yükselir. Depolarizasyondan sonra voltaj kapılı Na<sup>+</sup> kanalları inaktive olarak hücre içerisine Na<sup>+</sup> geçişinin azalmasına sebep olur. Aynı zamanda hızlı voltaj kapalı K<sup>+</sup> kanalları açılır ve K<sup>+</sup> iyonlarının hücre dışına çıkmasına neden olarak membran potansiyelinin düşmeye başlamasına yol açar (Bartos vd., 2015; Derrickson, 2016).

Bir sonraki evre ise depolarizasyonun korunarak devam ettiği plato evresidir. Plateau fazı L-tipi  $Ca^{2+}$  kanallarının açılmasıyla başlar ve  $Ca^{2+}$  iyonlarının hücreye girişine olanak tanır. Aynı zamanda hızlı  $K^+$  kanalları kapanırken, yavaş  $K^+$  kanalları açılır. Hızlı  $K^+$  kanallarının kapanması ile ilk repolarizasyon fazında başlayan membran potansiyelindeki hızlı düşüş sonlanır. Yavaş  $K^+$  kanallarında potasyum çıkışı devam etse de bu oran oldukça yavaştır. Hücreye kalsiyum girişinin ve potasyum çıkışının birbirini dengelemesiyle plato fazı oluşur ve yaklaşık olarak 0,2 saniye kadar sürer. Plato fazı ventriküllerin yeterince kasılarak etkili ve koordineli bir şekilde kanın pompalanmasının sağlanması açısından önem taşımaktadır (Derrickson, 2016; Grant, 2009).

Son repolarizasyon evresinde ise yavaş  $K^+$  kanalları tamamen açılıp  $K^+$  iyonları serbestçe hücre dışına çıkarken L-tipi  $Ca^{2+}$  kanalları kapanmaya başlar. Bu da membran potansiyelinin tekrar dinlenme seviyesine dönmesi ile sonuçlanır (Şekil 2.5.). Bu evre kalbin ritmik olarak kasılmaya hazır olması açısından büyük önem taşımaktadır (Derrickson, 2016; Guyton & Hall, 2011).



Şekil 2.5. Kardiyak aksiyon potansiyeli (Derrickson, 2016).

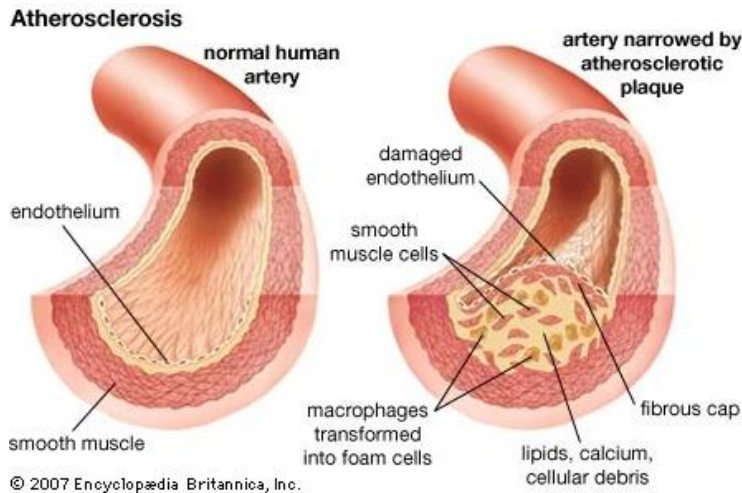
### 2.1.3. Kardiyovasküler bozukluklar

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) kalp ve kan damarlarını etkileyen bir dizi bozukluğu ifade eder ve dünya genelinde önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü'ne

(DSO) göre, KVVH'ler yılda yaklaşık 17,9 milyon ölüme yol açmakta ve tüm küresel ölümlerin %32'sini oluşturmaktadır (WHO, 2023). Bu hastalıklar arasında koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kalp yetmezliği, aritmiler, periferik arter hastalığı ve inme gibi serebrovasküler hastalıklar yer alır. KVVH'ler, genetik, davranışsal ve çevresel faktörlerin karmaşık bir etkileşiminin sonucudur. Ana davranışsal risk faktörleri arasında doymuş yağlar ve şeker bakımından zengin sağlıksız bir diyet, fiziksel hareketsizlik, tütün kullanımı ve aşırı alkol tüketimi bulunmaktadır. Diyabet, obezite ve hiperlipidemi gibi kronik durumlar önemli katkıda bulunurken, sistemik inflamasyon ve oksidatif stres de bu hastalıkların gelişiminde rol oynar. Yaş, cinsiyet ve aile öyküsü gibi faktörler de bireyin bu hastalıklara yatkınlığını etkiler (Fan & Watanabe, 2022; Ortega vd., 2016).

### ***Aterosklerozun etiyolojisi ve patofizyolojisi***

Pek çok KVVH'nin altında yatan patofizyoloji arter duvarlarında plak birikimiyle karakterize edilen aterosklerozla ilişkilidir. Bu durum, kan akışının azalmasına, iskemiye ve tromboz riskinin artmasına yol açar. Ateroskleroz büyük ve orta çaplı arterlerin duvarlarında lipitler, kolesterol, kalsiyum ve hücre kalıntıların birikmesiyle karakterize edilen progresif bir hastalıktır. Bu birikim plak oluşumuna yol açarak damar duvarlarının kalınlaşmasına ve sertleşmesine neden olur. Bunun sonucu olarak damarlarda kan akışı azalarak trombotik olayların riski artabilir (Falk, 2006; Libby, 2012). Özellikle düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolü aterosklerozun temel nedenlerinden biridir (Kita vd., 2001; Libby, 2012).



**Şekil 2.6.** Aterosklerotik plak yapısı (Encyclopaedia Britannica, 2007).

Ateroskleroz genellikle damarların iç yüzeyini kaplayan endotel hücrelerinin disfonksiyonu ile başlar. Endotel hücreleri damarların iç yüzeyini kaplayan ve kan damarlarının işlevsel bütünlüğünü sağlayan özel hücrelerdir. Endotel hücreleri, altında yapışık oldukları

bazal lamina ve elastik tabakadan oluşan yapı “tunica intima” olarak adlandırılır. Tunica intima, damarların en iç tabakasını düzgün pürüzsüz bir yüzeyle kaplayarak kanın damar duvarlarıyla doğrudan temasa girmesini engeller ve kan akışının sorunsuz şekilde devam ettirilmesine olanak sağlar (Belhoul-Fakir vd., 2023; Milutinović vd., 2020). Yüksek kan basıncı, yüksek kolesterol, sigara içmek, şeker hastalığı gibi faktörler bu hücrelerin hasar görmesine yol açar. Hasar, damar duvarının geçirgenliğini artırarak LDL partiküllerinin damar duvarına geçmesine neden olur. LDL oksidatif modifikasyonlara uğrayarak oksitlenmiş LDL (oxLDL) haline gelir. Bu oksidasyon süreci, LDL partiküllerinin serbest radikaller ve oksijen türleri ile reaksiyona girerek yapılarının değişmesine neden olur. Oksitlenmiş LDL normal LDL'den daha reaktif hale gelir ve bu nedenle damar duvarını daha fazla zedeleyebilir. oxLDL inflamatuvar bir yanıtı tetikleyerek monositlerin bölgeye göç etmesine neden olur. Monositler makrofajlara dönüşerek LDL'yi fagosite eder ve köpük hücrelerini oluşturur (Kita vd., 2001). Bu hücreler birikerek aterosklerozun erken evrelerinde görülen yağ çizgilerini oluşturur. Zamanla düz kas hücreleri çoğalarak plak üzerine fibröz bir kapak oluşturur (Şekil 2.6.). İleri aşamadaki plaklar yırtılabilir ve trombüs oluşumuna neden olarak miyokard enfarktüsü veya inme gibi akut kardiyovasküler olaylara yol açabilir. Bu süreçte, trombüs damar içinde tıkanıklık oluşturarak kan akışını tamamen engelleyebilir ve bu da organların oksijen alımını keserek doku hasarına yol açabilir (Blokhin & Lentz, 2013; Kita vd., 2001; Libby, 2012).

## **2.2. Obezite**

Obezite günümüzde küresel bir sağlık krizine dönüşmüş olan multifaktöriyel bir sağlık sorunudur. Vücutta yağ dokunun aşırı miktarda artması ile karakterize olmuştur. Temel olarak enerji alımının enerji harcamasını aşmasıyla ortaya çıkan bu durum, genetik faktörlerden, insanların yaşam tarzına ya da çevresel faktörlere kadar geniş bir çok etmenin sonucudur. Vücut kitle indeksi (VKİ) değeri 30 veya daha yüksek olan bireyler obez olarak kabul edilmektedir (Garcia-Labbé vd., 2015; Hainer & Aldhoon-Hainerová, 2013).

Ucuz ve kolay hesaplanabilir bir yöntem olması sebebiyle obezitenin tayininde genellikle VKİ kullanılır. Ancak, bu basit hesaplama yöntemi her zaman vücuttaki yağ miktarını doğru bir şekilde yansıtmayabilir, çünkü kas kütlesi ve vücut yapısı gibi faktörler VKİ'yi etkileyebilir. Bu sebeple bireysel sağlık risklerini daha kapsamlı şekilde değerlendirmeye yönelik başka yöntemler mevcuttur. Bu yöntemler arasında dual enerji X-ışını absorpsiyometri (DEXA), biyoelektrik empedans analizi (BIA) ve manyetik rezonans

görüntüleme (MRG) vücuttaki bölgesel yağ dağılımı hakkında yüksek doğrulukta bilgi sağlamaktadır (Sizoo vd., 2021).

Artan kiloya bağlı olarak vücutta yağ dokusunun aşırı birikmesi, metabolik, hormonal ve inflamatuvar sistemlerde önemli değişimlere yol açar. Obezite, basit bir kilo fazlalığı problemi olarak görülmeğe ziyade, ciddi hastalıkların risk faktörüdür ve toplum sağlığını tehdit eden bir durumdur. Obezite, çok sayıda kronik hastalığın temelinde yatan bir risk faktörüdür. Kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve bazı kanser türleri gibi ciddi durumlarla ilişkilidir (Koliaki vd., 2019; Polyzos & Mantzoros, 2019). Ayrıca, obezite, vücudun en büyük organlarından biri olan yağ dokusunun proinflamatuvar sitokinler salgılaması sonucu sistemik inflamasyonu tetikler. Bu inflamasyon insülin direnci, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz gibi sorunların temelini oluşturur (Arida vd., 2018; Libby, 2012). Obezite sonucu bireylerde oluşan psikolojik etkilerin de göz ardı edilmemesi gereklidir; obezite kaygı bozukluğu, depresyon ya da sosyal izolasyon gibi durumlarla da bağlantılıdır (Sarwer & Polonsky, 2016).

### **2.2.1. Obezitenin etiyolojisi**

Son yıllarda obezite oranlarındaki dramatik artış, bu durumun çok boyutlu ve karmaşık bir etiyolojiye sahip olduğunu göstermektedir. Genetik, çevresel, hormonal, psikolojik ve davranışsal faktörlerin etkileşimi obezitenin gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Genetik faktörler, bireyin yağ depolama eğilimini, metabolizma hızını ve iştah kontrolünü etkileyebilir. Örneğin FTO geninin belirli varyasyonları, bireylerde obeziteye yatkınlığı artırabilir. Ancak bu genetik yatkınlık, çevresel tetikleyicilerle birleştiğinde obezite riski daha da belirgin hale gelmektedir (Lan vd., 2020).

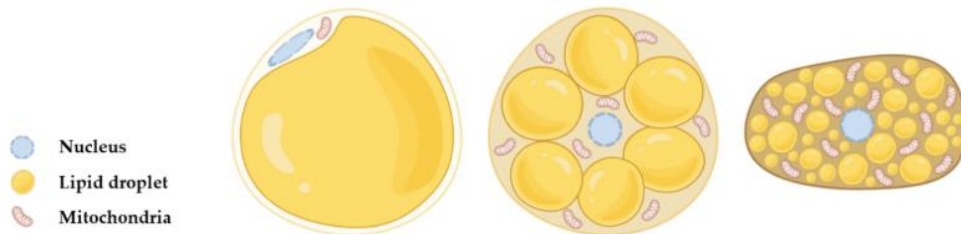
Çevresel faktörler arasında; yüksek kalorili, düşük besleyici değere sahip gıdalara erişimin artışı ve fiziksel aktivitenin azalması öne çıkar. Modern şehirleşme ve teknolojik ilerlemeler, enerji harcamasını sınırlarken, enerji yoğun ve düşük besin değeri olan gıdaların tüketimini kolaylaştırarak obeziteyi tetikleyen bir zemin oluşturur. Ayrıca, stres, uyku bozuklukları, depresyon ve duygusal yeme gibi psikolojik durumlar obezite gelişimini destekleyen diğer önemli etkenlerdir (Polyzos & Mantzoros, 2019; Sarwer & Polonsky, 2016).

Hormonal bozukluklar da obezitenin oluşumunda kritik bir rol oynar. Hipotiroidi, Cushing sendromu ve insülin direnci gibi durumlar, enerji dengesini bozarak kilo alımına neden olabilir (H. K. Park & Ahima, 2023). Son dönemde yapılan çalışmalar, bağırsak

mikrobiyotasındaki dengesizliklerin de obeziteyle ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur. Lif oranı düşük ve işlenmiş gıdalarla beslenmek, bağırsak mikrobiyotasını olumsuz etkileyerek obezite riskini artırabilir (Liu vd., 2021).

### 2.2.2. Adipoz doku

İnsan adipoz dokusu yaygın olarak yağ dokusu olarak da bilinen, enerji depolama, endokrin sinyalizasyon ve termoregülasyonda kritik rol oynayan özel bir bağ dokusudur. Bu doku iki ana kategoride incelenmektedir; beyaz adipoz doku (BAD) ve kahverengi adipoz doku (KAD). Ayrıca BAD ile KAD arasında bir geçiş formu olarak kabul edilen bej yağ dokusu da literatürde giderek daha fazla yer bulmaktadır (Şekil 2.7.). Her bir yağ dokusu türü insan fiziolojisine kendine özgü mekanizmalarla katkıda bulunur (Lee vd., 2021; Ziqubu vd., 2023).



Şekil 2.7. Sırası ile beyaz, bej ve kahverengi adipoz dokuların temsili görüntüleri (Lee vd., 2021).

Beyaz yağ dokusu vücutta en fazla bulunan adipoz doku türüdür ve enerji dengesinin korunmasında kritik rol oynar. BAD temel olarak enerji depolama ve serbest yağ asitlerinin salınımını gerçekleştirerek vücudun enerji ihtiyacını karşılar. Ancak son yıllarda yapılan araştırmalar beyaz adipoz dokunun sadece bir enerji rezervuarı olmadığını, aynı zamanda hormonlar ve biyoaktif maddeler üreterek endokrin ve parakrin işlevler gösterdiğini ortaya koymuştur (Lee vd., 2021). Bu biyoaktif maddelere "adipokin" adı verilir ve bunlar arasında plasminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), tümör nekroz faktörü-alpha (TNF- $\alpha$ ), resistin, leptin ve adiponektin gibi bileşikler bulunur. Adipokinler enerji homeostazı, insülin duyarlılığı ve inflamasyonun düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Beyaz yağ dokusunun artışı özellikle obezite, tip 2 diyabet ve kalp hastalıkları gibi metabolik hastalıklarla ilişkilidir (Lee vd., 2021; Polyzos & Mantzoros, 2019). Obezite durumunda beyaz yağ dokusundaki adipositlerin sayısı ve büyüklüğü artar, bu da insülin reseptörlerinin yoğunluğunun azalmasına ve inflamatuvar yanıtların artmasına yol açar (Hamjane vd., 2020).

Kahverengi yağ dokusu vücutta ısı üretiminde önemli rol oynayan ve bol miktarda mitokondri içeren termojenik bir yağ dokusudur. Kahverengi yağ dokusu beyaz yağ dokusundaki uniloküler adipositlerin aksine çok sayıda küçük yağ tanecikleri ve yüksek

mitokondri içeren küçük adipositlerden oluşur. Yenidoğanlarda vücut sıcaklığını korumak için oldukça fazla bulunan ve aktivite gösteren KAD, yetişkinlerde boyun ve sırt gibi daha sınırları belirli bölgelerde bulunur. Kahverengi yağ dokusu enerji depolarını ısıya dönüştürebilen UCP-1 proteini aracılığıyla termogenezin oluşmasını sağlar (Fedorenko vd., 2012; Fernández-Sánchez vd., 2011) (Tablo 2.1.). Soğuk ortamlarda KAD aktivasyonunun artarak vücut ısısını koruduğu ortaya konmuştur. Ayrıca kahverengi adipoz dokunun aktivasyonu enerji harcamasını artırmakta, yağ kütleini azaltmakta ve insülin duyarlılığını iyileştirmekte rol oynar. Kahverengi adipoz dokunun aktivasyonu sadece soğuk maruziyetiyle değil, farmakolojik ajanlar ve yaşam tarzı değişiklikleriyle de sağlanabilir. Moleküler mekanizmaları henüz tam olarak çözülememiş olsa da norepinefrin sinyallemesi tiroid hormonları ve genetik faktörlerin bu süreçte önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Fedorenko vd., 2012; Ikeda & Yamada, 2020).

**Tablo 2.1.** Adipoz doku türlerinin gösterdiği farklı özellikler.

	<b>Beyaz Adipoz Doku</b>	<b>Kahverengi Adipoz Doku</b>	<b>Bej Adipoz Doku</b>
<b>Vücutta Bulunduğu Yer</b>	Subkutanöz dokuda ve iç organlarının etrafında	Boyun, omuzlar, sırt, sternum gibi bölgelerde	Beyaz yağ dokusunda
<b>Temel İşlevi</b>	Enerji depolama	Termojenez	Soğuk, egzersiz gibi faktörler sonucu ısı üretimi
<b>UCP-1 Varlığı</b>	Hayır	Evet	Evet
<b>Mitokondri Yoğunluğu</b>	Düşük	Yüksek	Orta
<b>Hücreyel Özellikleri</b>	Uniloküler	Multiloküler	Multiloküler

Ayrıca beyaz yağ doku termojenik uyarılar sonucu kahverengileşme özelliği göstererek beyaz adipositler KAD-benzeri özellikler kazanabilir. “Bej” ya da “brit” adiposit olarak adlandırılan bu hücreler KAD dokusunda da bulunan UCP1 proteinine sahiplerdir (Fernández-Sánchez vd., 2011; Ikeda & Yamada, 2020) (Tablo 2.1.). Son yıllarda yapılan araştırmalar bej yağ dokusunun kahverengileşmesini teşvik etmenin enerji harcamasını artırarak vücutta yağ kütleinin azaltılmasına ve insülin duyarlılığının iyileştirilmesine yardımcı olabileceğini göstermektedir. Örneğin soğuk maruziyeti ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri bej adipositlerin sayısını ve fonksiyonlarını artırabilir (Kaisanlahti & Glumoff, 2019). Ayrıca farmakolojik ajanlar ve genetik mühendislik ile bej adipositlerin artırılması obezite ve diyabet gibi metabolik hastalıkların tedavisinde yeni bir terapi stratejisi olarak öne çıkmaktadır (Rohde vd., 2019).

### 2.2.3. Vücuttaki oksidatif stres ile obezitenin ilişkisi

Oksidatif stres (OS) vücutta reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ile antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengenin bozulması olarak tanımlanır. ROS, hücrel metabolizmanın doğal bir yan ürünü olup, elektron eksikliği nedeniyle oldukça reaktiftir. Süperoksit anyonu ( $O_2^-$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve hidroksil radikali ( $OH\bullet$ ) gibi ROS türleri, hücre zarları, proteinler ve DNA üzerinde zararlı etkiler yaratabilir. Normal koşullarda, antioksidan savunma sistemleri bu molekülleri nötralize ederek hücrel zararları önler. Ancak ROS üretiminin artması veya antioksidan savunmaların zayıflaması durumunda oksidatif stres ortaya çıkar (Averill-Bates, 2024; Fernández-Sánchez vd., 2011).

Obezite ile oksidatif stres arasındaki ilişki çift yönlüdür: Obezite oksidatif stresi artırırken, oksidatif stres de obezitenin yol açtığı komplikasyonları derinleştirir. Bunun temel nedenlerinden biri, obezite ile ilişkili metabolik değişikliklerin ROS üretimini artırmasıdır. Özellikle viseral yağ dokusunun artışı, oksidatif stresin ana kaynağıdır. Yağ hücreleri (adipositler) tarafından salgılanan sitokinler ve proinflamatuvar moleküller, oksidatif stresi daha da şiddetlendirir (Fernández-Sánchez vd., 2011; Martínez-Martínez & Cachofeiro, 2022). Yağ dokusu, yalnızca enerji deposu değil, aynı zamanda hormonlar ve adipokinler üreten aktif bir endokrin organdır (Ikeda & Yamada, 2020; Kaisanlahti & Glumoff, 2019; Lee vd., 2021). Obez bireylerde artan yağ dokusu kütlesi, ROS üretimini artırarak insülin direnci, inflamasyon ve endotel disfonksiyonu gibi sorunlara yol açar. Aşırı ROS üretimi insülin sinyalizasyonunu bozarak glikoz metabolizmasını olumsuz etkiler (Fernández-Sánchez vd., 2011).

Mitokondriler, ROS üretiminde önemli bir kaynaktır ve obez bireylerde mitokondriyal işlev bozukluğu sık görülür. Bu durum kardiyak fibroz, inflamasyon ve insülin direnci gibi komplikasyonlara katkıda bulunur (de Mello vd., 2018). Araştırmalar, mitokondri hedefli antioksidan tedavilerin bu komplikasyonları hafifletebileceğini göstermektedir (Bhatti vd., 2017). Ayrıca oksidatif stresin lipid peroksidasyonuna yol açması hücre zarlarını ve organelleri etkileyerek non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) gibi durumların gelişimine de katkıda bulunmaktadır (Z. Chen vd., 2020).

Artan oksidatif stres obezite ile ilişkili hastalıkların patogeneze de önemli ölçüde katkıda bulunur. Kardiyovasküler hastalıklarda endotel hücrelerinde ROS birikimi damar sertliği ve hipertansiyona neden olabilir. Tip 2 diyabet de ROS üretimi insülin sinyal yollarını bozarak insülin direncine zemin hazırlar. Karaciğer hastalıklarında, lipid peroksidasyonu ve inflamasyon, NAYKH'nin ilerlemesinde kritik bir rol oynar. Ayrıca, kronik inflamasyon ve

oksidatif stres, obezite ile ilişkili bazı kanser türlerinin riskini artırabilir (Z. Chen vd., 2020; Yang vd., 2019). Obez bireylerde antioksidan savunma sistemleri de etkilenir. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimlerin aktiviteleri genellikle azalır. Ayrıca, vitamin A, E ve C gibi antioksidan moleküllerin seviyeleri de düşer (Colak vd., 2020).

Tedavi yaklaşımları arasında diyet ve egzersiz büyük önem taşır. Kalori kısıtlaması ve düzenli fiziksel aktivitenin oksidatif stresi azalttığı kilo kaybının antioksidan savunmayı artırıp ROS üretimini düşürdüğü bilinmektedir (Simioni vd., 2018). Farmakolojik müdahaleler arasında antioksidan takviyeleri ve mitokondri hedefli antioksidanlar yer alır. Koenzim q10'un bir analogu olan MitoQ'nun, mitokondriyal oksidatif stresi azaltarak kardiyovasküler sağlığı iyileştirdiğine dair literatürde çalışmalar mevcuttur (Ribeiro Junior vd., 2018). Bunun yanında özellikle Tip 2 diyabet tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ilaç olan metforminin son yıllarda obezite ve oksidatif stres üzerindeki etkileri de araştırılmıştır. Metformin, insülin duyarlılığını artırarak, glikoz metabolizmasını düzenler ve böylece obeziteyle ilişkili insülin direncini iyileştirir. Bunun yanı sıra metformin, oksidatif stresin azalmasına yardımcı olur ve inflamasyonu hafifletir. Yapılan çalışmalar, metforminin, hücresel düzeyde oksidatif stres belirteçlerini azaltarak, kardiyovasküler hastalıklar, karaciğer hastalıkları ve diğer metabolik bozukluklarla ilişkili komplikasyonları önleyebileceğini göstermektedir (de Marañón vd., 2022). Ayrıca bulgulara göre metformin inflamasyonla ilişkilendirilen sitokinlerin üretimini engelleyerek vücuttaki inflamasyonu azaltır ve böylece genel sağlık üzerinde olumlu bir etki yaratır (Giusti vd., 2022).

#### **2.2.4. Obezitenin kardiyovasküler sistem ile ilişkisi**

Obez bireylerde yağ dokusundaki ve genellikle ona eşlik eden kas kütlesindeki artış, oksijen ve besin maddelerine olan ihtiyacı artırır. Obezite vücut ağırlığı ile orantılı olarak metabolik taleplerin artması ve vücutta oluşan mekanik yük nedeniyle hemodinamik değişikliklere ve kardiyovasküler sistemde yapısal adaptasyonlara yol açar. Başlangıçta bu değişiklikler dolaşımın dengede kalmasını sağlamak için ortaya çıksa da zamanla kardiyovasküler hastalıkların gelişimine zemin hazırlar (Koliaki vd., 2019).

Metabolik ihtiyaçların artması sonucu oluşan değişiklikler sonucu total kan hacmi ve kardiyak debi artar. Bu sebeple, özellikle sol ventrikül üzerinde fazladan bir yük oluşur. Total kan hacminin artışı böbrek fonksiyonlarındaki ve hormonlardaki değişiklikler sonucunda oluşmaktadır. Vücuttaki toplam kan hacminin artması sonucunda kalp her atımda daha fazla

kan pompamalak zorunda kalır, bu da kalp kasının daha fazla çalışmasına sebebiyet verir. Bu süreç Frank-Starling mekanizmasıyla açıklanabilir; yani kalp kası liflerinin yüksek kan hacmi dolayısı ile daha fazla gerilmesine, bu da kasılmaların daha güçlü olmasına ve atım hacminin artmasına neden olur (Tablo 2.2.). Sodyum tutulumu ve artan intravasküler hacim dolaşım sisteminin yükünü artırır ve kalbin daha fazla çalışmasına sebebiyet verir (Koliaki vd., 2019; Sequeira & van der Velden, 2015).

**Tablo 2.2.** Obezite sonucu oluşan kardiyovasküler değişiklikler.

Değişiklik	Açıklama
Toplam Kan Hacmi ↑	Sodyum tutulumuna bağlı olarak intravasküler hacimin artması sebebi ile.
Kalp Hızı ve Atım Hacmi ↑	Yağ ve kas dokularının metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için daha fazla oksijen taşınması gerekir.
Kardiyak Debi ↑	Atım hacmi ve kalp hızının artması sonucu.
Sistemik Vasküler Direnç ↑	Düşük dereceli inflamasyon, hiperinsülinemi, aşırı sempatik aktivite ve uyku bozuklukları nedeniyle damar direncinde artış gözlenir.
Kan Basıncı ↑	Sistemik vasküler direnç ve kardiyak debinin artması sonucu hipertansiyon oluşabilir.
Sol Ventrikül Hipertrofisi	Artan kan hacmi ve basınca yanıt olarak sol ventrikülün kas kütlelerinde bir artış gelişir.
Pulmoner Hipertansiyon	Obezite hipoventilasyon sendromu ve uyku apnesine bağlı olarak pulmoner damarlarda basınç artışı meydana gelir.
Endotel Disfonksiyonu	Proinflamatuvar sitokinler ve düşük dereceli inflamasyon, damar endotelinin normal işlevini bozarak ateroskleroz riskini artırır.
Hiperinsülinemi ve İnsülin Direnci	Kan damarlarında vazokonstriksiyona ve inflamasyona neden olarak kardiyovasküler değişiklikleri tetikler.
Kronik İnflamasyon	TNF- $\alpha$ ve IL-6 gibi sitokinlerin artışı, damar sertliği ve sistemik inflamasyona neden olarak kardiyovasküler hastalık gelişim riskini artırır.

Obezitedeki artan sempatik sinir sistemi aktivasyonu da kalp hızının yükselmesine yol açan bir diğer faktördür. Leptin gibi adipokinlerin artışı sempatik sinir sistemini uyararak kalp hızını artırabilir (Luo vd., 2005). Ek olarak, obeziteyle ilişkili uyku apnesi gibi durumlar da sempatik aktivasyonu artırarak kalp hızının yükselmesine sebep olabilir. Artan kan hacmi ve sempatik sinir sistemi uyarımı yüksek kalp debisine ve kan basıncında artışa neden olur. Bu da hipertansiyonun gelişmesine zemin hazırlar (Tablo 2.2.). Obezitedeki kalp adaptasyonları başlangıçta kardiyovasküler sistemi koruyucu bir mekanizma gibi görünse de uzun vadede kalp üzerine yük artışı ve kalp yetmezliği gibi sorunlara yol açabilir. Kalp hızı ve atım hacminde artış kardiyovasküler sistemin vücudun artan metabolik taleplerine uyum sağlamasına yardımcı olurken uzun vadede kalp sağlığını tehdit edebilecek komplikasyonlara da neden olabilir (Koliaki vd., 2019).

### ***Adipokinlerin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi***

Adipokinler, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar özelliklere sahip biyomoleküller olarak iki gruba ayrılabilir. Bu moleküllerin dengesi, kardiyovasküler sağlığın korunmasında belirleyici bir etkidir. Obezitede yağ dokusu genişlemesi, adipositlerin hipertrofi ve hiperplazi göstermesiyle karakterizedir. Bu süreç, özellikle leptin, TNF- $\alpha$ , interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-18 (IL-18) gibi proinflamatuvar adipokinlerin aşırı salınımına yol açar. Leptin enerji dengesini düzenleyen bir hormon olmasına rağmen, obeziteyle birlikte seviyeleri anormal derecede artar (hiperleptinemi) ve leptin direnci gelişir. Bu hormon, vasküler inflamasyonu artırır, oksidatif stres seviyelerini yükseltir ve aterosklerozun ilerlemesine katkıda bulunur. Ek olarak leptin, kan damarlarında tromboz eğilimini artırarak aterotrombotik olaylara neden olabilir. Aynı zamanda sol ventrikül hipertrofisi ve sistemik insülin direnci gibi kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkilidir (Luo vd., 2005). TNF- $\alpha$  ve IL-6, adipositler tarafından salınan diğer önemli proinflamatuvar adipokinlerdir. Bu moleküller endotel hücre fonksiyonlarını bozarak damarlarda hasara neden olur ve insülin sinyal yollarını etkileyerek metabolik dengesizliklere yol açar. IL-18 sitokin de inflamasyonu artırarak aterosklerotik plak oluşumunu hızlandırdığı ve plakların stabilitesini bozarak iskemik kardiyovasküler olay riskini artırdığına dair bazı kanıtlar bulunmuştur (Koliaki vd., 2019; Luo vd., 2005).

Sağlıklı bir bireyde yağ dokusu, kardiyovasküler sağlığı destekleyen antiinflamatuvar adipokinler üretir. Bu adipokinler arasında adiponektin, TGF- $\beta$  ve interlökin-10 (IL-10) gibi moleküller bulunur. Bu moleküller, damar sağlığını destekleyen ve inflamasyonu baskılayan etkiler gösterir. Adiponektin, adenosin monofosfat kinaz (AMPK) yolunu aktive ederek endotel nitrik oksit sentazı (eNOS) uyarır ve nitrik oksit (NO) üretimini artırır. NO, damar genişlemesi sağlayarak kan akışını düzenler ve endotel fonksiyonlarını iyileştirir. Ek olarak, adiponektin makrofajların köpük hücrelere dönüşümünü inhibe ederek aterosklerotik plak oluşumunu engeller. Ancak, obezite durumunda adiponektin seviyeleri genellikle düşer ve bu durum kardiyovasküler riskin artmasına yol açar (Ouchi vd., 2004).

### **2.3. Bromelain**

Ananas comosus (ananas) bitkisi birçok tropikal ve subtropikal ülkede yetişen oldukça popüler olan yenilebilir bir meyvedir. Bromelain ise Ananas comosus bitkisinde bulunan, son yıllarda takviye gıda ve ilaç olarak kullanımı ile artarak popüler olmaya başlamış sülfidril (tiyol) grubu bir proteolitik enzim karışımıdır. Bromelain kimyasal olarak 1876'da keşfedilmiştir (Taussig & Batkin, 1988). İzole edilmesi ise 15 yıl sonra Venezuelalı kimyager

Vincente Marcano tarafından gerçekleştirilmiştir. 1892’de Chittenden ve asistanları Joslin ile Meara bromelain maddesi üzerinde ayrıntılı araştırmalar yapmış ve ilk olarak bu maddeye “bromelin” adını vermişlerdir. Bromelainin t6ropatik bir ajan olarak kullanılmaya başlanması ise 1957 yılına dayanır (Dighe vd., 2010). Bromelain, proteinleri sindirmekle sorumlu bir proteaz enzim karışımı olarak sınıflandırılır ve terap6tik 6zelliklere sahip insan kullanımı i6in güvenli bir bileşik olarak tanımlanabilir. Ayrıca 6eşitli tiyol endopeptidazlarının yanı sıra bromelain 6z6t6nde; fosfatazlar, glukozidaz, sel6lazlar, peroksidazlar, glikoproteinler, karbonhidratlar, 6eşitli proteaz inhibit6rleri ve Ca<sup>2+</sup> gibi bir dizi başka bileşen bulunduğunu vurgulamak gerekir (Hikisz & Bernasinska-Slomczewska, 2021). Oral kullanımının etkili olması, g6venliliği ve istenmeyen yan etkilerin olmaması nedeniyle bromelain olduk6a pop6ler bir fitoterap6tik ajan durumuna gelmiştir. Bromelain, trombosit agregasyonunun tersine 6evrilebilir inhibisyonu, anjina pectoris, bronşit, sin6zitis, cerrahi travma, tromboflebit, piyelonefrit gibi hastalıkların hafifletilmesi ve ila6ların, 6zellikle de antibiyotiklerin emiliminin artması dahil olmak 6zere 6ok 6eşitli terap6tik avantajlarla ilişkilendirilmiştir (Gl6aser & Hilberg, 2006; Hikisz & Bernasinska-Slomczewska, 2021).

### **2.3.1. Bromelain 6eşitleri**

Bromelain ananas bitkisinin hangi b6l6m6nden elde edildiğine g6re temel olarak iki ana gruba ayrılır. Bunlardan ilki meyve bromelaini olarak adlandırılan fruit bromelain “FBM” diğerisi ise ananasın sap kısmından elde edilen stem bromelain yani “SBM” tipi bromelindir. İsimleri tek bir enzimin iki formu olduklarını d6ř6nd6rse de araştırmalar SBM ve FBM'nin biyolojik aktivite, yapı ve 6zellikleri a6ısından farklılık g6sterdiğini ortaya koymuştur (Ramli vd., 2018). SBM'nin ekstraksiyon ve saflaştırma işlemleri FBM'ye g6re olduk6a daha ucuzdur. Ananas sapsarı genellikle meyve suyu 6retimi sonrası ortaya 6ıkan atık materyal olarak kullanılır. Bu da bromelain 6retiminin ekonomik ve 6evresel s6rd6r6lebilirlik a6ısından avantajlı bir yanıdır. Ayrıca ananasın sapındaki bromelain konsantrasyonu meyve b6l6m6ndeki konstantrasyona g6re olduk6a fazladır. Bu sebeplerle farmas6tik, tıp ve gıda sekt6rlerinde pratikte sadece SBM kullanılmaktadır (Hikisz & Bernasinska-Slomczewska, 2021). Gıda, ila6, biyoteknoloji ve tıp end6strilerinde yaygın uygulamaları bulunan bromelain, v6cutta olduk6a d6ř6k sistemik toksisiteye sahip bir maddedir. Hayvan deneyleri de bromelainin 6l6mc6l dozunun (LD) 10 g/kg v6cut ağırlığının 6zerinde olduğunu a6ığa 6ıkartarak bromelainin insan kullanımı i6in güvenli sayılabilecek bir madde olduğunu desteklemektedir (Mameli vd., 2021).

### 2.3.2. Yapısal özellikleri

Bromelain glikozile edilerek monomerik yapıda olacak şekilde izole edilen bir enzimdir. Hem sap hem de meyve kaynaklı bromelainin izoelektrik noktası (pI) 9.55 olup sap bromelaini için optimum pH aralığı 6 ile 7 arasında değişirken, meyve bromelaini için bu değerin 3 ile 8 arasında olduğu ortaya konmuştur. Bromelain yedi sistein kalıntısı içerir ve üç disülfid bağına sahiptir. Bu yapısal özellikler bromelainin sülfidril proteolitik enzimler grubunda yer alan sistein proteinazları arasında sınıflandırılmasını sağlar (Hikisz & Bernasinska-Slomczewska, 2021; Varilla vd., 2021). Ayrıca, bromelain, sistein kalıntısında bulunan tiyol (SH) grubuna bağlı olarak bir tiyol endopeptidaz olarak da kategorize edilmektedir (Manzoor vd., 2016; Varilla vd., 2021).

Stem bromelaini stabil bir ikincil yapıya sahip olup 7-10 pH aralığında aktivite gösterebilirken, 10 pH üzerinde aktivitesi geri dönüşümsüz şekilde kaybolur. Sap bromelaini ısıtıldığında 14 pH'ta tipik bir jelatinimsi kitle formu oluşturur ve içeriğindeki moleküllerin yük farklılığı dolayısıyla kromatografik olarak ayrılabilir.

Bromelainin moleküler ağırlığı SBM için 26-37 kDa aralığında iken FBM için ise 24.5-32 kDa arasında değişmektedir. SBM ekstraktı ile yapılan biyokimyasal analizler dokuz temel proteolitik aktif bileşenin izole edilmesini sağlamıştır. Kromatografi ile ayrıldığında bu ekstraktın içerisinde bromelain dışında F4 (24.4 kDa), F5 (24.5 kDa) ve F9 yani ananain (23.5 kDa) bileşenleri bulunmaktadır (Manzoor vd., 2016; Zhou vd., 2021). Araştırmalar ananain proteininin glikolize olmadığını ve toplam ekstrakttaki proteinlerin yaklaşık %2'sini oluşturduğunu göstermiştir. Literatürde SBM'nin optimum çalışma sıcaklığının 50-60°C olduğu, FBM'nin ise 37-70°C aralığında enzimatik aktivite gösterebildiği ortaya konmuştur (Hikisz & Bernasinska-Slomczewska, 2021). Ayrıca yapılan çalışmalar bromelainin -20°C'de uzun süre stabil olarak saklanabileceğini de gösterilmiştir (Rowan vd., 1990).

### 2.3.3. Biyolojik etkileri

Bromelain terapötik etkilerini çok yönlü farklı etki mekanizmaları ile göstermektedir. Bromelain, antiinflamatuvar, analjezik, antianjiyojenik ve antioksidan özellikleri sayesinde çeşitli inflamatuvar ve oksidatif stresle ilişkili hastalıkların tedavisinde umut verici bir enzim karışımıdır. Bromelain'in biyolojik etkileri, proteolitik aktivite, antiinflamatuvar ve immünmodülatör etkiler, fibrinolitik aktivite, antioksidan özellikler ve hücre sinyal yollarının modülasyonu gibi birden fazla mekanizmaya dayanır. Bu çok yönlü etkiler vücutta farklı mekanizmalarla hücreleri ve dokuları iyileştirmeyi amaçlayan geniş bir etki alanına sahiptir.

Örneğin bromelain'in antiinflamatuvar ve immünmodülatör özellikleri özellikle eklem hastalıkları ve romatizmal bozukluklar gibi kronik inflamasyon durumlarında önemli bir rol oynayabilir. Ayrıca oksidatif stresi azaltması ve fibrinolitik aktiviteye sahip olması sayesinde damar sağlığı ve kardiyovasküler hastalıklar üzerinde de faydalı olabilir (Agrawal vd., 2022; Maurer, 2001; Taussig & Batkin, 1988). Bu etkiler bromelain'i hem tedavi edici hem de koruyucu bir bileşen olarak ortaya çıkarmaktadır.

Bromelainin enzimatik aktivitesi temelde, sistein proteazları olarak bilinen enzimlerin varlığına dayanmaktadır. Bu enzimler, protein substratlarında peptit bağlarını hidrolize ederek kompleks yapıdaki proteinleri daha küçük peptitlere veya amino asitlere kadar parçalar. Bu süreç sistein kalıntısında bulunan tiyol grubunun varlığıyla gerçekleşir (Kansakar vd., 2024). Tiyol grubu reaksiyon sırasında nükleofilik bir rol oynar. Genel mekanizma, sisteinde yer alan tiyol grubunun hedef peptit bağının karbonil karbonuna yönelerek bir tetrahedral ara ürün oluşturmasıyla açıklanabilir (Verma vd., 2016).

### ***Proteolitik aktivitesi***

Bromelain ekstresi içinde bulunan proteazlar, protein substratları açısından geniş spektrumda bir spesifiteye sahiptir ve özellikle bazik (arginin, lizin) ve hidrofobik rezidülerin etrafındaki peptit bağlarını kesmeye eğilimlidir. Bu sayede, özellikle inflamatuvar ve bağışıklık yanıtlarında görev alan proteinler bromelain tarafından hedef alınır (Maurer, 2001). Bromelain kan pıhtılaşması oluşumunda önemli bir protein olan fibrinojeni parçalayarak fibrinolitik özellikler de ortaya koymaktadır. Benzer şekilde kolajeni parçalayıp yara iyileşmesi ve doku yenilenmesinde de rol oynadığı düşünülmektedir (Gläser & Hilberg, 2006).

### ***Antiinflamatuvar özellikleri***

Bromelainin antiinflamatuvar özellikleri TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin oluşumunda yer alan proteinleri hedef alabilmesinden gelmektedir. Literatürde bromelain enzim kompleksinin bu inflamatuvar moleküllerin seviyelerini düşürerek dokuların zarar görmesini etkili bir şekilde azaltabildiği veya osteoartrit, romatoid artrit, sinüzit gibi inflamatuvar hastalıklarda inflamatuvar yanıtı azaltarak iyileşmeyi teşvik ettiği ortaya konmuştur (Brien vd., 2004; Hale vd., 2005; Pavan vd., 2012).

### ***Antitrombotik ve fibrinolitik etkileri***

Bromelainin serumun fibrinolitik kapasitesini artırdığı ve kan pıhtılaşmasında yer alan fibrin proteininin sentezini inhibe ettiği birçok çalışma ile desteklenmiştir. Bromelain, kan

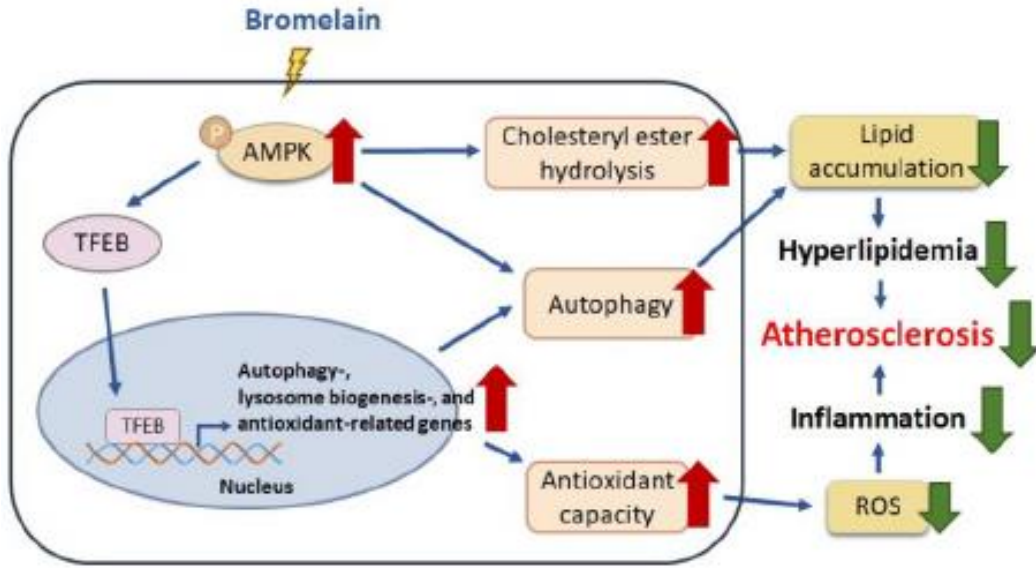
pıhtılaşma süreçlerinde yer alan faktör X ve protrombin gibi bazı ara ürünleri azaltarak fibrin üretimini sınırlarken, aynı zamanda fibrinojenin fibrine dönüşümünü hızlandırarak pıhtı oluşumunu engellemeye yardımcı olur (Neumayer vd., 2006; Zhi vd., 2019).

Sıçanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, bromelain'in serum fibrinojen seviyesini düşürmesinin doz bağımlı olduğu da uzun bir süre önce ortaya konmuştur (Lotz-Winter, 1990). Bromelain yüksek konsantrasyonlarda, protrombin zamanı (PT) ve aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) üzerinde belirgin bir uzama etkisi gösterir. Hem in vitro hem de in vivo yapılan çalışmalarda, bromelain'in plasminojeni plasmin'e dönüştürmesini teşvik ederek fibrin parçalanmasını hızlandırdığı ve bu sayede fibrinolizis sürecini artırdığı gözlemlenmiştir. Ayrıca bromelain'in plazma prekallikrein sentezini azalttığı ve bunun sonucunda bradikininin üretimini engellediği, enfeksiyon bölgesinde ağrı ve inflamasyonu hafiflettiği, kan dolaşımını iyileştirdiği bildirilmiştir (Juhasz vd., 2008; Manzoor vd., 2016).

### ***Oksidatif stres üzerine etkileri***

Bromelainin serbest radikallerin ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) temizlenmesine katkıda bulunarak antioksidan özellikler sergilediği de ortaya konmuştur (C. H. Chen vd., 2023; Jebur vd., 2020; Saptarini vd., 2019). Bromelain'in antioksidan etkileri lipid metabolizması üzerindeki düzenleyici rolü ve inflamasyonu azaltıcı etkileriyle birleşerek kardiyovasküler hastalıklar ve ateroskleroz gibi durumların önlenmesinde önemli bir potansiyele sahiptir.

Bromelain'in antioksidan etkileri, özellikle karaciğer ve aort dokularında ROS üretimini ve NADPH oksidaz (NOX) aktivitesini azaltma yeteneğiyle ilişkilendirilmiştir. Bromelain tedavisi, bu dokulardaki antioksidan enzimlerin seviyelerini artırırken oksidatif stresin etkilerini hafifletebilir. Ayrıca transkripsiyon faktörü EB (TFEB) aktivasyonu ile HO-1 ve SOD2 gibi antioksidan genlerin ekspresyonunu artırarak oksidatif hasarın önlenmesinde önemli bir rol oynar. Yine Chen ve arkadaşlarının ortaya çıkardığı üzere Bromelain, TFEB aktivasyonunu artırarak otofajiyi tetikler ve hücrel detoksifikasyonu destekler. AMP-aktive protein kinazın (AMPK) fosforilasyonu yoluyla aktive edilen bu süreç, oksidatif stresin yanı sıra lipid metabolizmasının düzenlenmesine de katkıda bulunur (C. H. Chen vd., 2023) (Şekil 2.8.).



**Şekil 2.8.** Bromelainin AMPK aracılı antioksidatif antihiperlipidemik ve antiinflamatuvar etkileri (C. H. Chen vd., 2023).

#### 2.4.4. Kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi

Koroner kalp hastalıkları, kan damarları bozuklukları, serebrovasküler hastalıklar (inme), yüksek tansiyon, anjina pectoris, kan pıhtılaşması ve fibrinoliz bozuklukları gibi kardiyovasküler hastalıklar modern tıbbın uzun süredir karşılaştığı küresel sağlık sorunlarıdır. Modern tıp KVH'ların ilerlemesini yavaşlatmak ve kardiyovasküler komplikasyonları azaltmak amacıyla sürekli olarak yeni tedavi stratejileri arayışındadır. Bu bağlamda, bitkisel kökenli doğal bileşikler etkili biyolojik etkilerle birlikte sistemik yan etkileri düşük olan özellikleriyle umut vaat etmektedir. Yapılan sistematik çalışmalar, bromelainin biyolojik özellikleri nedeniyle çeşitli kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde potansiyel olarak etkili bir bileşik olduğunu öne sürmektedir (Kansakar vd., 2024).

Bromelainin antiinflamatuvar, fibrinolitik, antitrombotik ve antioksidan özellikleri sayesinde kardiyovasküler hastalıkların çeşitli yönlerine olumlu etkiler yapabileceği literatürde birçok çalışmada ortaya konmuştur. Bu hastalıklar arasında koroner kalp hastalıkları, yüksek tansiyon, anjina pectoris, inme, kan pıhtılaşması bozuklukları ve iskemi gibi durumlar yer almaktadır. İnflamasyon, damar duvarlarında hasara yol açarak aterosklerozun gelişmesine zemin hazırlar. Bromelain'in murin hücreler ve insan monositik hücre hatlarında siklooksijenaz-2 (COX-2) ve prostaglandin E2 (PGE2) ekspresyonunu baskıladığı rapor edilmiştir (Pereira vd., 2023). Bromelainin ayrıca TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-4 nükleer faktör kappa B-1 (NF- $\kappa$ B1) gibi aterosklerozun patojenezinde rol oynayan inflamatuvar genlerinin aktivasyonunu baskıladığı literatürde gösterilmiştir (Insuan vd., 2021).

Ayrıca bromelainin fibrinolitik özellikleri kan pıhtılaşmasını inhibe etme potansiyeline sahiptir. Bromelainin, fibrin üretimini engelleyerek ve fibrinogenin fibrine dönüşümünü hızlandırarak kan pıhtılaşmasını önlemeye yardımcı olabileceği gösterilmiştir. Bu etki, özellikle venöz tromboz, derin ven trombozu (DVT) gibi hastalıkların tedavisinde önemli olabilir. Bromelain, fibrinolitik kapasitesini artırarak kan damarlarında oluşan pıhtıların çözülmesine katkıda bulunabilir, bu da kalp krizi veya inme gibi kardiyovasküler olayların riskini azaltabilir. Antikoagülan ve fibrinolitik özellikleri nedeniyle bromelain, tromboflebitin önlenmesi ve tedavisinde kullanılmaktadır. Bromelain trombusun parçalanmasını teşvik eder, platelet kümelenmesini ve kan viskozitesini azaltır. Ayrıca anjina pectoris ve geçici iskemik atak (TIA) gibi durumların şiddetini engelleyebilir veya hafifletebilir (Juhasz vd., 2008; Neumayer vd., 2006). In vivo çalışmalar, bromelain'in fibrinolitik özellikleri sayesinde aterosklerotik plakları yüksek verimle çözdüğünü ve böylece aterosklerotik hastalık riskini azalttığını göstermektedir.

Bromelain'in kardiyoprotektif etkilerinin moleküler mekanizmaları üzerine yapılan çalışmalar da oldukça önemlidir. Juhasz ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, izole sıçan kalp modelinde bromelain tedavisinin I/R hasar derecesine etkisi incelenmiştir. Miyokardiyal iskemi, kardiyomiyositlerin apoptozuna yol açarak ciddi hasara neden olmaktadır. Bromelain tedavisinin, reperfüzyon sırasında sol ventrikül fonksiyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme sağladığı ve aort akışının, tedavi edilmeyen sıçanlara kıyasla arttığı bulunmuştur. Bromelain'in kardiyoprotektif etkisi, muhtemelen Akt-FOXO sinyal yolunun aktive edilmesi yoluyla programlanmış hücre ölümünün inhibe edilmesinden kaynaklanmaktadır. Araştırmalar, bromelain'in Akt kinazının (aktif form) fosforilasyonunu artırdığını ve bunun hücre çekirdeğine translokasyonuna yol açtığını ve böylece FOXO3A'nın fosforilasyonuna neden olarak hücre ölüm sinyalinin inhibe edilmesini sağladığını göstermektedir (Juhasz vd., 2008). Literatürde bromelainin iskemi reperfüzyon (I/R) hasarındaki koruyucu etkisini antioksidatif yollar üzerinden gösterdiğini destekleyen başka çalışmalar da mevcuttur (Neumayer vd., 2006).



### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyle Yere Etik Kurulu (HADYEK) tarafından 22.12.2023 tarihli ve 2023-063 numaralı karar ile onaylanmış ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) birimi tarafından 24YL18002 numaralı proje kapsamında desteklenmiştir. Çalışmada gerçekleştirilen tüm uygulamalar etik kurul protokolüne uygun şekilde yapılmıştır. İlaç uygulamaları, Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirilmiş; izole organ banyosu uygulamaları ve analizleri Fizyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda, histopatolojik incelemeler Histoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

#### 3.1. Deney Hayvanlarının Genel Özellikleri ve Barınma Koşulları

Deneyin hazırlık aşamasında, 120 - 200 gram ağırlığında 6 haftalık Wistar Albino cinsi erkek sıçanlar temin edilmiş ve rastgele 4 grup oluşturularak toplamda 36 hayvan deneye dahil edilmiştir. Sıçanların bakım ve beslenmesi Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi tarafından sağlanmıştır. Hayvanlar uygun laboratuvar koşullarında 12 saat aydınlık - 12 saat karanlık döngüsü olacak şekilde 21-23°C oda sıcaklığında ve %45-55 nemli ortamda barındırılmıştır. Deney hayvanlarının barındırıldığı kafesler, sıçanların rahatça hareket edebileceği, yem ve su kaplarına kolayca erişim sağlayabilecekleri şekilde düzenlenmiş ve kafeslerin temizliği periyodik olarak haftada 2 kez yapılmıştır. Sıçanlara yem ve suları ad libitum verilmiştir.

Çalışma için 36 adet erkek sıçan 4 gruba ayrılmıştır;

Grup 1: Standart besinle beslenen grup (SB)

Grup 2: Standart besinle beslenip bromelain uygulanan grup (SB+B)

Grup 3: Yüksek yağlı besinle beslenen grup (YYB)

Grup 4: Yüksek yağlı besinle beslenip bromelain uygulanan grup (YYB+B)

Çalışmanın ilk 3 ayında 2 gruba sadece yüksek yağlı rat yemi verilirken, diğer 2 gruba standart rat yemi verilmiştir. İlk 3 ay obezite modeli oluşturulduktan sonra 1 ay boyunca YYB+B ve SB+B gruplarına oral gavaj yolu ile bromelain maddesi verilmiştir. Deneyin bu aşamaları KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezinde gerçekleştirilmiştir.

### 3.1. Çalışmada Kullanılan Yemlerin Özellikleri

Deneyde kullanılan standart yemler hem bitkisel hem de hayvansal kaynaklı içeriklere sahip standart pellet yemlerden oluşmaktadır. İçeriğinde mısır, tam yağlı soya, yonca unu, buğday kepeği, arpa, soya fasulyesi küspesi, dikalsiyum fosfat (DCP), kolin klorid, pelet bağlayıcı, kanat minerali, toksin bağlayıcı mineral, methionine ve E vitamini bulunmaktadır. Yemin kimyasal içeriği ise şu şekildedir: sodyum (Na) %0,05, kalsiyum (Ca) %0,87, fosfor (P) %0,98, ham protein %24,00, lizin %1,32, metiyonin %0,44, ham selüloz %5,50, ham kül %6,48 ve ham yağ %3,75.



Şekil 3.1. Obezite modeli oluşturmak için kullanılan yüksek yağlı yemin görüntüsü.

Obezite modeli oluşturmak için kullanılan yemler (Şekil 3.1.) ise Arden Araştırma & Deney firmasından temin edilmiştir. Bu yemlerin besin analizine göre protein oranı %24, karbonhidrat oranı %30 ve yağ oranı %35'tir (Tablo 3.1.). Yemlerin içeriği ise; kazein, DL metiyonin, L-sistein, maltodekstrin, sükröz, selüloz, palmiye yağı, mısır yağı, mineral karışımı, DCP, kalsiyum karbonat, potasyum sitrat, vitamin karışımı ve kolin maddelerinden oluşmaktadır (Tablo 3.2.). Bu içerik obezite modeli oluşturulması amacıyla özel olarak formüle edilmiş ve bitkisel yağlı yemlerdir.

Tablo 3.1. %35 yağlı / enerjinin %60'ı yağdan gelen bitkisel yağlı yemin besin değerleri.

Besin yapı taşları	Gram (%)	Kcal (%)
Protein	24	18
Karbonhidrat	30	22
Yağ	35	60
Toplam	100	100

**Tablo 3.2.** %35 yağlı / enerjinin %60'ı yağdan gelen bitkisel yağlı yemin içeriği.

İçerik	Gram	Kcal
Kazein, 90 Mesh	182,72	730,88
L-Sistein DL Metiyonin	3	12
Mısır Nişastası	61,08	244,32
Maltodekstrin	100	400
Sükroz	50	200
Selüloz	50	0
Mısır Yağı	25	225
Bitkisel Yağ	245	2205
Mineral Karışımı (S10026)	10	0
Dikalsiyum Fosfat	13	0
Kalsiyum Karbonat	5,5	0
Potasyum Sitrat	16,5	0
Vitamin Karışımı (V10001)	10	40
Kolin Bitartrat	2	0
Gıda Boyası	0,05	0
Toplam	773,85	4057,2

### 3.2. Obezite Modelinin Oluşturulması

Bu çalışmada obezite modeli oluşturulurken (YYB) ve YYB+B gruplarındaki sıçanlara yüksek bitkisel yağ içeren özel formülasyonlar verilmiştir. Obezite modelinin güvenilirliği, hayvanların fiziksel aktiviteleri, vücut ağırlığı ve metabolik parametreler açısından gözlemler yapılarak doğrulanmıştır.

### 3.3. Bromelain Uygulaması

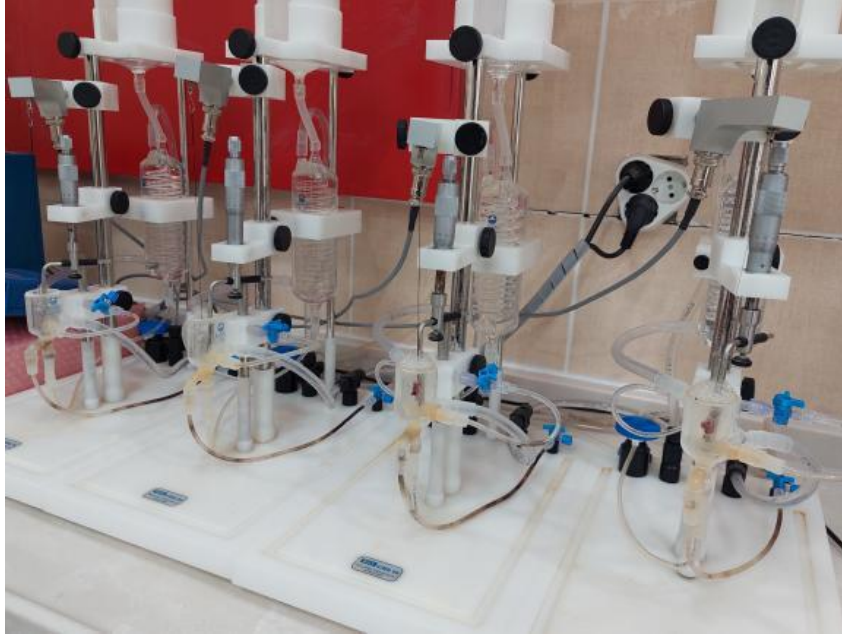
Deney kapsamında obezite modeli oluşturulduktan sonra, 1 ay boyunca her gün SB+B ve YYB+B gruplarına, sindirim aktivitesi 2900 GDU olan bromelain oral gavaj yolu ile verilmiştir. Literatürdeki bilgilere dayanarak bromelain ratlara 200 mg/kg olacak şekilde, serum fizyolojik içerisinde çözülerek uygulanmıştır.

### 3.4. Ratların Ağırlık Değişimleri, Açlık Kan Glukoz Düzeylerinin Ölçümleri

Obezite modelinin oluşturulması sürecinde her gruptaki ratların ağırlıkları düzenli olarak takip edilmiştir. Ratların başlangıç ağırlıkları kaydedilmiş ve ortalama 8-10 gün aralıklı periyotlarla ölçümler yapılmıştır. Açlık kan glukoz düzeyleri ise hayvanlar sakrifiye edilmeden önce kaydedilmiştir. Ölçümler öncesinde ratların 12 saat aç bırakılması sağlanmış, glukoz seviyeleri validasyondan geçmiş bir glukometre cihazı ile ölçülmüştür.

### 3.5. İzole Organ Banyosu Sistemi ve Dokuların Asılması

Deney sırasında izole organ banyosu sistemi kullanılarak atriyum ve aort dokularının fizyolojik yanıtları değerlendirilmiştir. Sistem, 37°C sıcaklıkta ve %95 O<sub>2</sub> - %5 CO<sub>2</sub> gaz karışımıyla sürekli oksijenlendirilen bir ortamda çalıştırılmıştır. Dokular, fizyolojik yanıtların ölçülmesine olanak tanıyacak şekilde banyo sistemine asılmıştır. İzole organ banyosu sistemi, doku kontraksiyonlarını hassas bir şekilde ölçmek için bir transdüserle donatılmıştır (Şekil 3.2.).



Şekil 3.2. İzole organ banyosu sistemi.

#### 3.5.1. Krebs-Henseleit solüsyonu ve hazırlanması

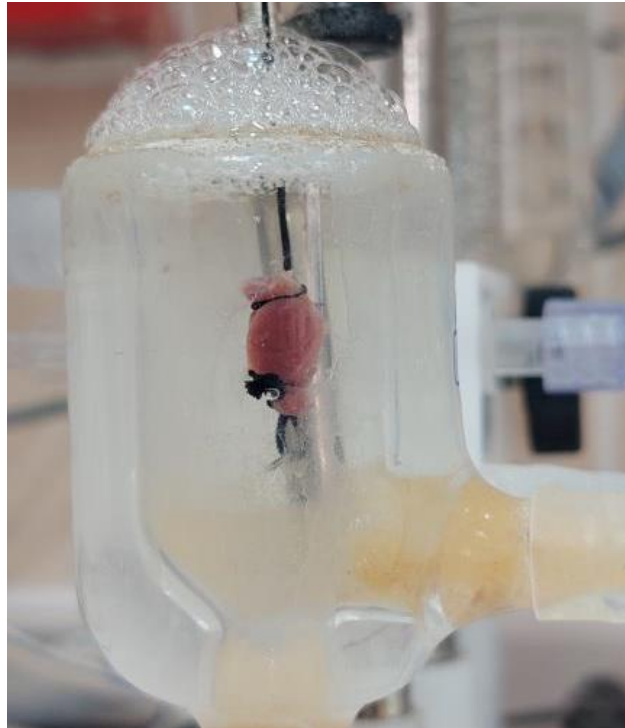
Deneyde kullanılan Krebs-Henseleit solüsyonu şu bileşenleri içermektedir: NaCl, KCl, CaCl<sub>2</sub>, MgSO<sub>4</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> ve glukoz. Solüsyon, izole organ banyosu sistemine uygun şekilde hazırlanmış ve pH değeri 7,4 olacak şekilde ayarlanmıştır. Solüsyon, deney boyunca sabit sıcaklık ve gaz karışımı altında oksijenlendirilmiştir.

#### 3.5.2. Atriyum ve aort şeritlerinin izole organ banyosuna asılması

Atriyum ve aort dokuları, izole organ banyosunda değerlendirilmeye alınmıştır. Atriyum dokuları ritmik kasılmaları incelenmek üzere, aort dokuları ise damar relaksasyon ve kontraksiyon yanıtlarının ölçülmesi amacıyla banyoya asılmıştır. Dokular sisteme uygun gerilimle bağlanmış ve her deneyden önce dengeye ulaşmaları için bir süre beklenmiştir.

### ***Miyokard dokularının asılması***

37°C'de termoregüle edilen ve normal Krebs-Henseleit solüsyonu içeren 10 ml'lik organ banyosu hazneleri %95 O<sub>2</sub> ve %5 CO<sub>2</sub> karışımı ile sürekli gazlandırılmıştır. Hayvanlara anestezi altında servikal dislokasyon yapıldıktan sonra elde edilen miyokard dokuları, izole organ banyosundaki cam hazneler içerisindeki düzeneğe 1 gram gerim uygulanarak yerleştirilmiş ve sonrasında izometrik kasılmalar kaydedilmiştir (Şekil 3.3.). Bu gerim düzeyi bütün örnekler için sabit tutulmuştur. Düzenekteki dokuların kontraksiyonları, izometrik güç dönüştürücü ve amplifikatör bağlantısıyla bilgisayara aktarılmış ve kasılmaların genlik ile frekansı monitörden takip edilerek kayıt altına alınmıştır (BIOPAC MP36). 10 dakikalık adaptasyon sürecinin ardından spontan izometrik kasılmalar gözlenmiştir. Dokular asıldıktan 20 dakika sonra 0,001 M adrenalin solüsyonu ile kasılmalar indüklenmiştir. Adrenalin verilmeden önceki 10. dakika ile 30., 60. ve 90. dakikalardaki gerginlikler kaydedilmiş ve değerlendirilmiştir.

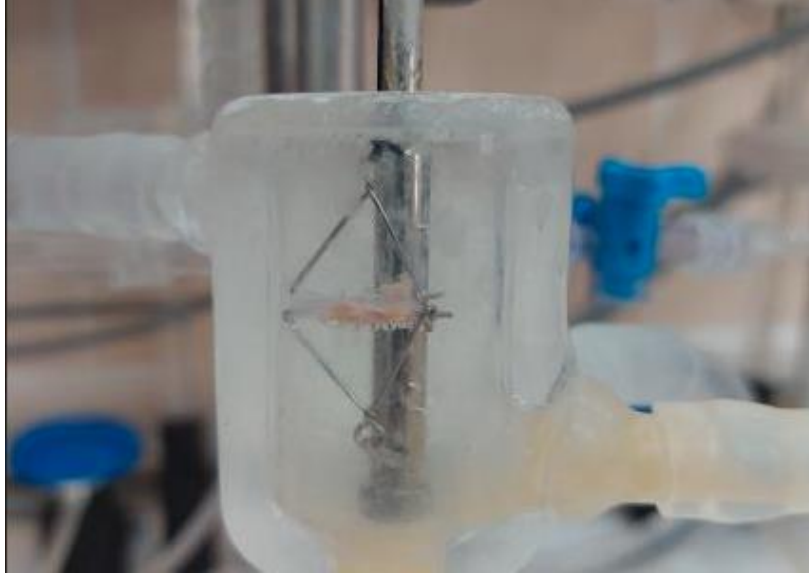


**Şekil 3.3.** Atriyoventriküler dokunun izole organ banyosu haznesi içerisindeki görüntüsü.

### ***Aort dokularının asılması***

Hayvanlara anestezi altında servikal dislokasyon uygulanmıştır. Servikal dislokasyondan sonra inen torasik aorta hızlı bir şekilde izole edilmiş ve Krebs solüsyonu içerisine alınmıştır. Doku ve kan artıklarının temizlenmesinden sonra aort 3-4 mm uzunluğunda halkalara bölünmüştür. Halkalar, transvers düzlemde, Krebs çözeltisi içeren, 37°C'de termoregüle edilen ve sürekli gazlandırılan (%95 O<sub>2</sub> ve %5 CO<sub>2</sub>) izole organ banyosu

kancalarına takılarak yerleştirilmiş ve gerim 2 gram olarak ayarlanmıştır (Şekil 3.4.). Aort halkalarının izometrik gerimindeki değişiklikler, dört kanallı güç değiştirici transdüser kullanılarak kaydedilmiştir. 10 dakikalık adaptasyon sürecinin ardından İZOLE organ banyosu haznelere fenilefrin ( $PE 10^{-6} M$ ) uygulanmış ve kasılmalar kaydedilmiştir.



Şekil 3.4. Aort şeritlerinin izole organ banyosu haznesi içerisindeki görüntüsü.

### 3.6. Histolojik Analizler

Kalp ve aort dokusundan tespit işlemi için aşağıda miktarları verilmiş olan maddelerle Nötral formaldehit solüsyonu hazırlanmış ve dokular bu solüsyonda 48 saat tespit edilmiştir.

#### 3.6.1. Nötral formaldehit tespit solüsyonunun hazırlanışı

Doku tespitinde kullanılan tamponlanmış %10 nötral formaldehit, tablodaki maddeler ve miktarları doğrultusunda hazırlandı (Tablo 3.3.).

**Tablo 3.3.** Nötral formaldehit solüsyonu hazırlamak için kullanılan maddeler ve miktarları.

Maddeler	Miktar
$Na_2HPO_4$	6,5 g
$NaH_2PO_4 \cdot H_2O$	3,5 g
Formalin	100 ml
Distile su	900 ml

Tüm gruplara ait her kalp ve aort bloğundan mikrotom ile 5 mikrometre kalınlığında kesitler alındı ve su banyosunda düzleşmeleri sağlandıktan sonra lamalar üzerine alınarak lamalar isimlendirildi. Kesitler oda ısısında kurutuldu. Daha sonra bu kesitler aşağıda verilen protokollere göre, Hematoksilen-Eozin boyası ile boyanıp kapatıldı. Daha sonra boyanmış preparatlar ışık mikroskopunda incelenip, fotoğrafları çekildi.

### **3.6.2. Hematoksilen-eozin boya protokolü**

Alınan kesitler deparafinizasyon işlemi için 1 gece 60°C'lik etüvde tutuldu. Ardından ilki 20 dakika (etüvde) diğer ikisi 10'ar dakikalık üç farklı ksilene tabi tutuldu. Daha sonra dehidratasyon işlemi için 5 değişim azalan alkol serilerinden geçirildi, kesitler distile su ile çalkalandıktan sonra 10 dakika Hematoksilen (BS-001 LOT 022022.021 Harris Hematoksilen BES LAB) ile boyandı. Boyamanın ardından, boyanın fazlasının dokudan uzaklaştırılması için 10 dakika akarsuda yıkanan kesitler, 2 dakika Eozin (Eosin Y Solüsyonu, Bes lab) boyası ile boyandı. Boyamadan sonra sırasıyla %70, %80, %96 ve 2 seri Absolü alkolden geçirilen kesitler şeffaflaştırma amacıyla 20'şer dakika üç değişim ksilende tutulduktan sonra Entellan (UN 1866, Merck, Darmstadt, Germany) ile kapatıldı.

### **3.7. Biyokimyasal Analizler**

Serum örneklerinde ALT, AST, total kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserit, plazma glutatyon peroksidaz GSH-Px ve MDA düzeyleri, ve karaciğer GSH-Px ve MDA düzeyleri spektrofotometri yöntemiyle Roche Cobas c702 otoanalizöründe (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) ve Roche (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) firmasının kit, kalibratör ve kontrolleri kullanılarak ölçüldü. GSH-Px ve MDA ölçümleri için Shanghai YI Biotech firmasından alınan Elisa kitleri kullanılmıştır. Tüm biyokimya analizleri Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi biyokimya laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Karaciğer ALT ve AST düzeylerinin sonuçları "U/L" olarak hesaplanırken, total kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserit düzeyleri mg/dL, serum GSH-Px düzeyleri "ng/mL", serum MDA düzeyleri "nmol/mL" olarak hesaplanmıştır. Karaciğer GSH-px ve MDA düzeylerinin birimleri ise sırası ile "ng/mg protein" ve "nmol/mg" protein olarak hesaplanmıştır.

### **3.8. İstatiksel Metot**

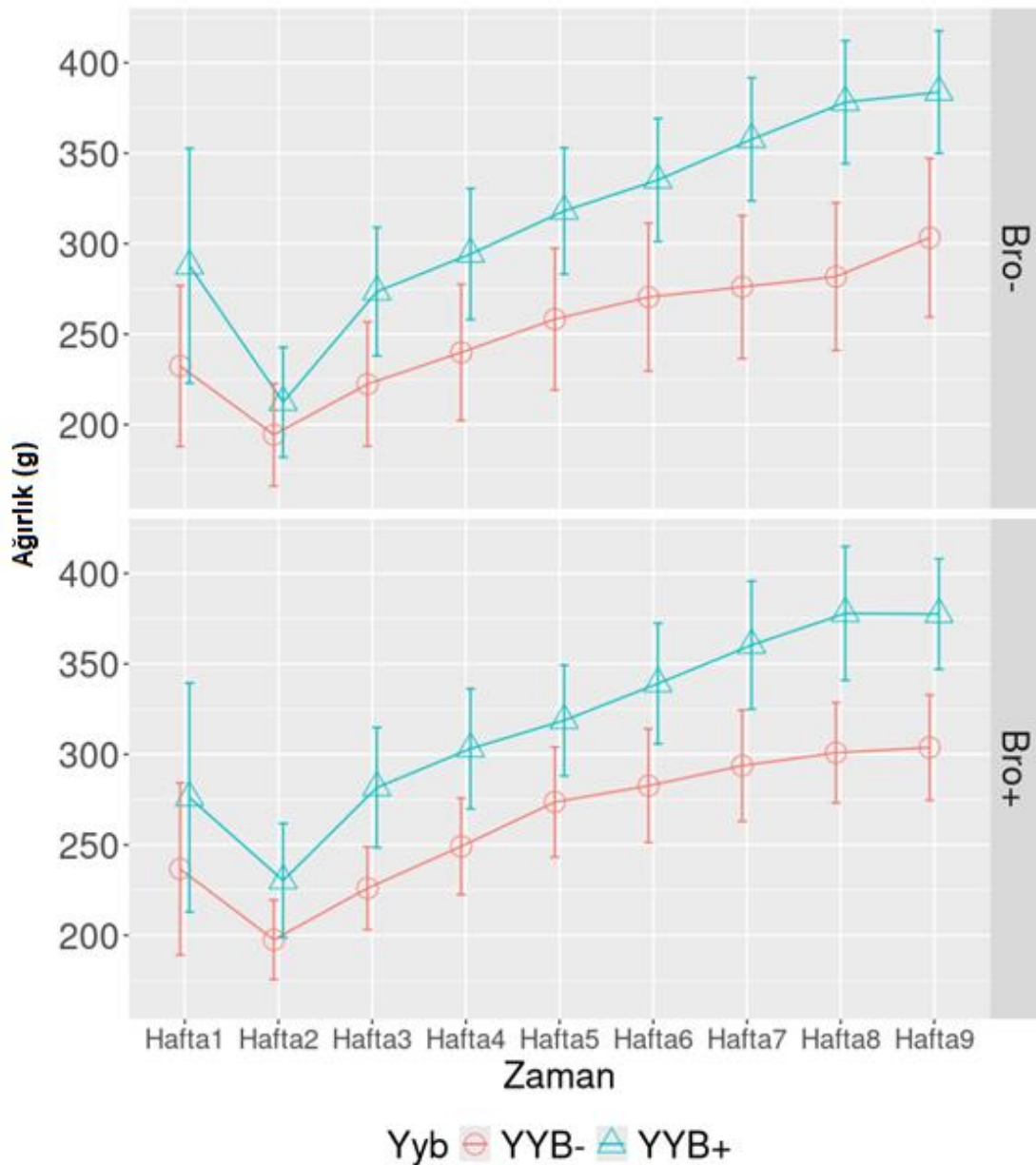
Deneyisel veriler istatistiksel analizler için 4.4.1 (R Core Team, 2024) programı ile değerlendirilmiştir. Ağırlık değişimleri, açlık kan glukoz düzeyleri, biyokimya verileri ve izole organ banyosu verileri için gruplar arası farkları belirlemek amacıyla ANOVA ve karma etki modelleri (mixed effects models) yöntemleri uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.



## 4.BULGULAR

### 4.1. Ağırlık Değişimleri

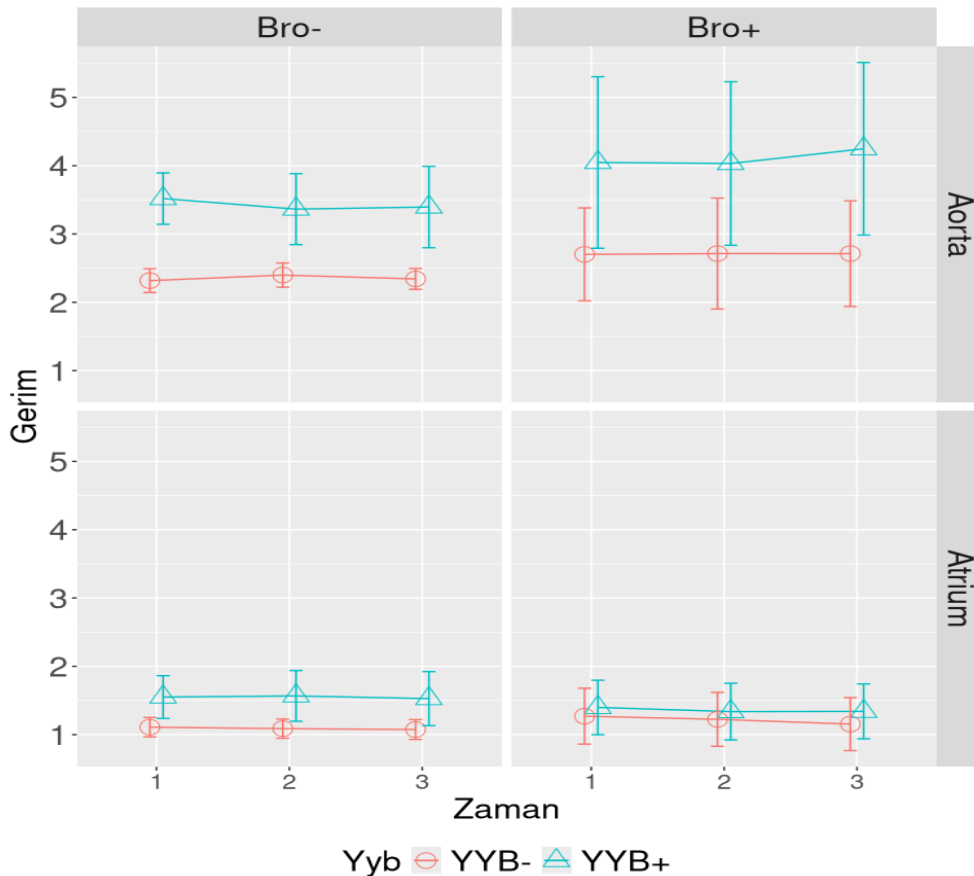
Obezite modeli oluşturmak amacıyla belirli gruplara yüksek yağlı diyet uygulanmıştır. Çalışma boyunca farklı gruplara ait hayvanların ağırlık ölçümleri değerlendirilmiş ve yüksek yağlı diyetle beslenen gruplarda ağırlık artışının daha fazla olduğu, bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Ancak, bromelain uygulamasının ağırlık artışı üzerinde anlamlı bir etkisinin bulunmadığı anlaşılmıştır (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. Deneysel grupların ağırlık takipleri  
Standart besinle beslenmiş gruplar (YYB-), Yüksek yağlı besinle beslenmiş gruplar (YYB+), Bromelain uygulaması yapılmamış gruplar (Bro-), Bromelain uygulaması yapılmış gruplar (Bro+)

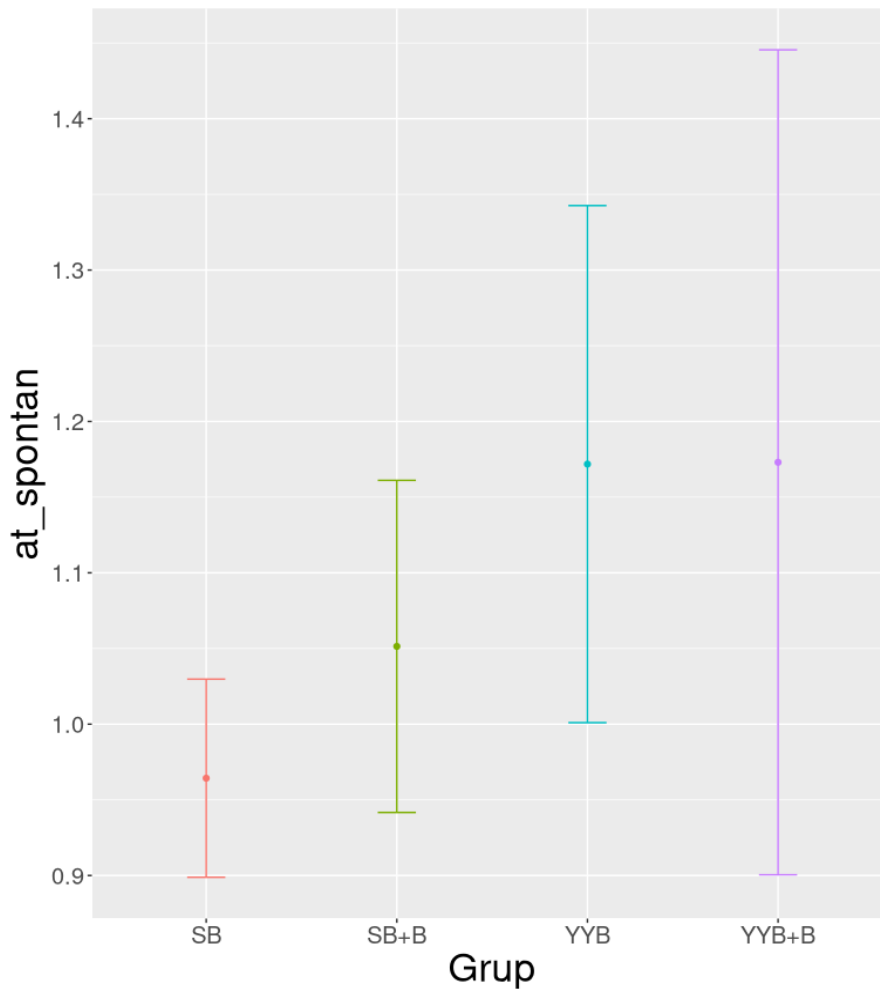
## 4.2. Atriyum ve Aort Kasılma Verileri

Çalışma süresince, sıçanlar üzerine yapılan obezite modeli ve bromelain uygulamalarının ardından sıra ile sakrifiye edilen sıçanlardan kalp ve aort dokuları krebs solüsyonuna alınmıştır. Atriyum ve aort dokuları izole organ banyosuna yerleştirildikten sonra, uyum sürecini tamamlaması için beklenmiştir. 10. dakikada, atriyum dokusu krebs solüsyonu ile yıkanmış ve yıkama işlemi sonrasında 10-20. dakikalar arasında spontan gerim değerleri kaydedilmiştir. 20. dakikada, atriyum dokusu içeren izole organ banyosu haznelere 0,001 M adrenalin çözeltisi, aort dokusu içeren banyosu haznelere ise fenilefrin (PE  $10^{-6}$  M) verilmiştir. Kasılmaların indüklenip indüklenmediğini görmek amacıyla 30. dakikada bir kayıt alınmış, ardından sırasıyla 30., 60. ve 90. dakikalarda kalp ve aort dokularının gerim değerleri kaydedilmiştir. 90 dakikanın sonunda, tüm gerim değerleri zamana ve grup karşılaştırmalarına bağlı olarak istatistiksel açıdan analiz edilmiştir. Deneysel gruplardan elde edilen izole organ banyolarındaki gerim değerleri, aşağıdaki görsellerde detaylı bir şekilde sunulmuş ve açıklanmıştır (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2. Atriyum ve aort kasılmalarının SB, SB+B, YYB+, YYB+B grupları arasındaki toplu gösterimi.

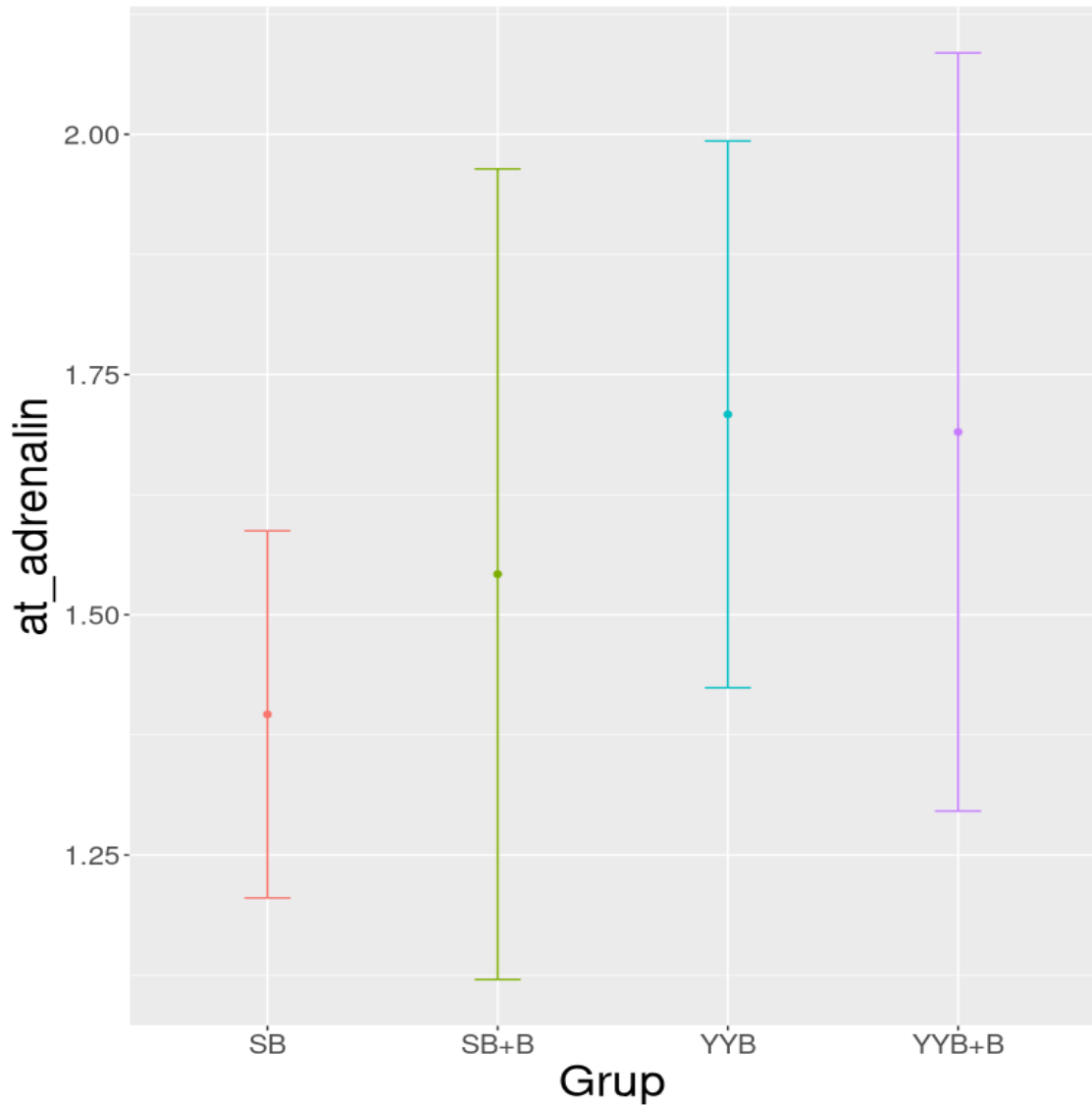
Adrenalin verilmeden önceki atriyum kasılmalarına ilişkin grup karşılaştırmalarında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir (Şekil 4.3.). SB, SB+B, YYB ve YYB+B grupları arasındaki karşılaştırmalarda elde edilen p-değerleri 0,05'in üzerinde kalmıştır. Örneğin, SB - SB+B karşılaştırmasında p-değeri 0,824, SB - YYB karşılaştırmasında ise 0,151 bulunmuş olup, her iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı anlaşılmaktadır. Benzer şekilde SB - YYB+B karşılaştırmasında p-değeri 0,186, SB+B - YYB karşılaştırmasında ise 0,637 olarak hesaplanmış ve bu da gruplar arasında fark olmadığına işaret etmektedir. Diğer karşılaştırmalarda da SB+B - YYB+B ve YYB - YYB+B gruplarının karşılaştırmalı p-değerleri sırasıyla 0,667 ve 1,000 bulunmuş ve anlamlı fark olmadığı sonucu ortaya çıkmıştır. Bu bulgular adrenalin verilmeden önceki atriyum kasılmalarının gruplar arasında benzer şekilde seyrettiğini ve kasılma yanıtlarının grup bazında farklılaşmadığını göstermektedir.



Şekil 4.3. Dengeye ulaşıktan sonra atriyum dokularındaki spontan kasılmalar.

Adrenalin verilmesinin ardından yapılan atriyum gerimleri arasındaki grup karşılaştırmalarında da anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir (Şekil 4.4.). SB - SB+B

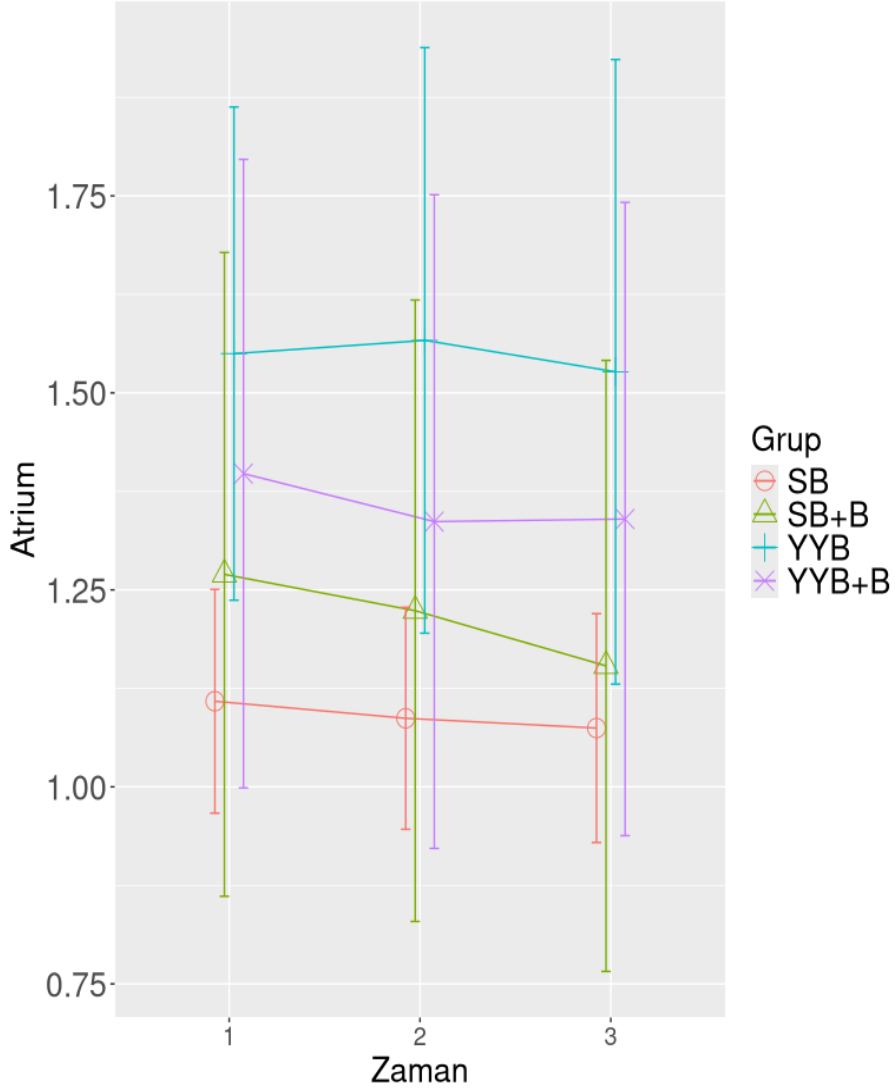
karşılaştırmasında p-değeri 0,877, SB - YYB karşılaştırmasında ise 0,341 bulunmuş ve her iki karşılaştırma da anlamlı fark göstermemektedir. Diğer karşılaştırmalar, SB - YYB+B, SB+B - YYB, SB+B - YYB+B ve YYB - YYB+B grupları arasında da benzer şekilde, sırasıyla 0,445, 0,829, 0,888 ve 1,000 p-değerleriyle anlamlı fark oluşturmadığı anlaşılmaktadır. Bu bulgular, adrenalin verildikten sonra da atriyum kasılmalarında gruplar arasında belirgin bir farklılık olmadığını göstermektedir. Kasılmaların adrenalinle indüklenmesinin ardından gerim değerlerinde artış olsa da bu artışın benzer seviyelerde kaldığı söylenebilir.



Şekil 4.4. Atriyum dokularının adrenalin verildikten sonraki gerim değerleri.

Adrenalin uygulaması sonrası atriyum kasılmalarına ilişkin grup karşılaştırmalarında, 30, 60 ve 90. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil 4.5.). Tüm karşılaştırmalarda p-değerleri 0,05'in üzerinde hesaplanmıştır. Örneğin, 30. dakikada SB - SB+B ve SB - YYB karşılaştırmalarında p-değerleri sırasıyla 0,858 ve 0,119 olarak

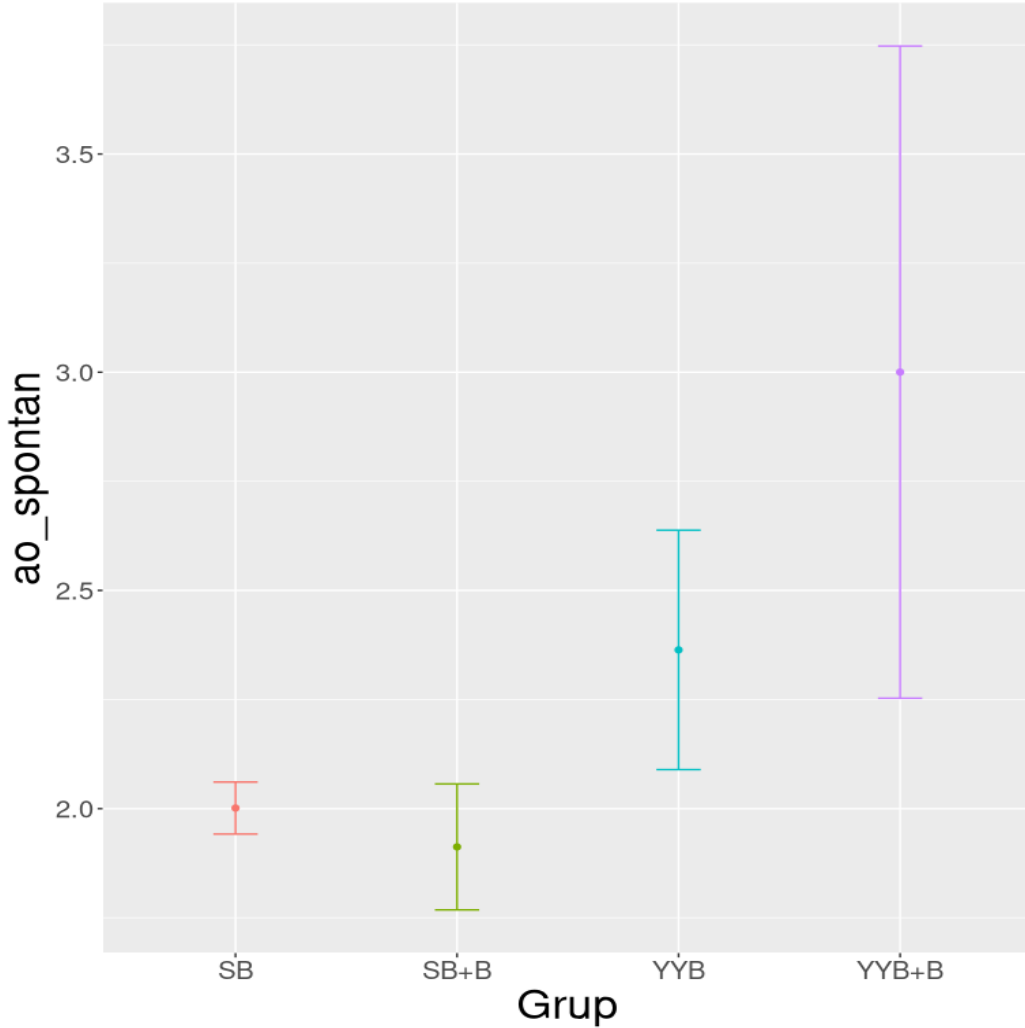
hesaplanmış, anlamlı bir fark saptanmamıştır. 60. dakikada, SB - YYB karşılaştırmasında p-değeri 0,078 olup istatistiksel anlamlılık sınırına yakın bir sonuç gözlenmiş ancak anlamlı bulunmamıştır. 90. dakikada ise tüm grup karşılaştırmalarında benzer şekilde anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bu bulgular, adrenal uygulaması sonrasında atriyum kasılmalarının gruplar arasında benzer seyrettiğini göstermektedir.



**Şekil 4.5.** Sırası ile 30. 60. ve 90. dakikalardaki (1. 2. ve 3. zaman) SB, SB+B, YYB+, YYB+B gruplarındaki atriyum gerim değerleri.

Aort spontan kasılmalarına ilişkin yapılan grup karşılaştırmalarında önemli farklar gözlemlenmiştir (Şekil 4.6.). SB ve SB+B grupları arasındaki karşılaştırmada anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p = 0.979$ ). Aynı şekilde SB ve YYB grupları arasındaki fark da anlamlı bulunmamıştır ( $p = 0,335$ ). SB ve YYB+B grupları arasındaki karşılaştırmada ise anlamlı bir fark gözlemlenmiştir ( $p = 0,001$ ), burada YYB+B grubunun gerimleri SB grubuna göre daha yüksektir. SB+B ve YYB grupları arasındaki fark da anlamlı bulunmamıştır ( $p = 0,206$ ). Ancak

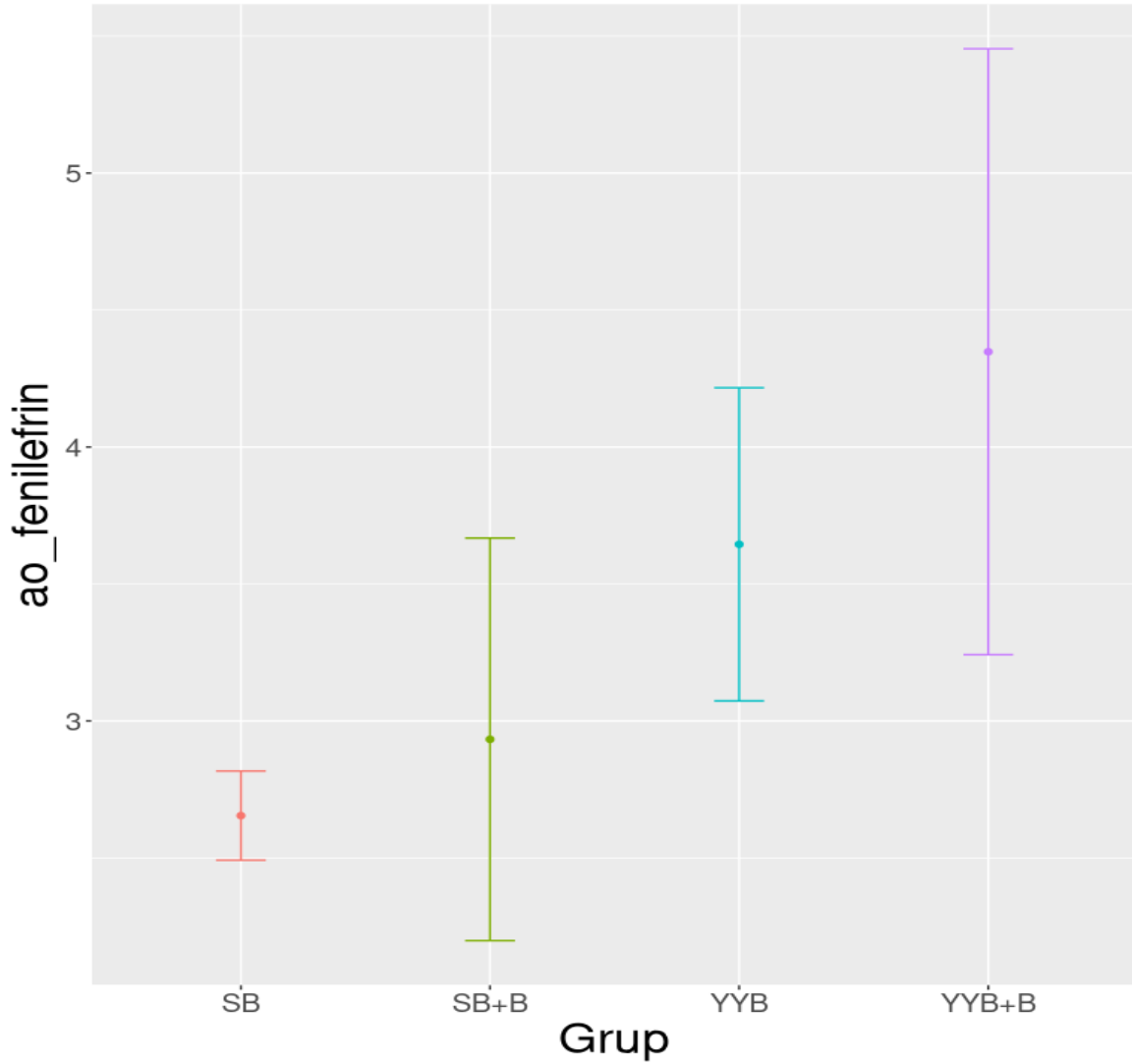
SB+B ve YYB+B grupları arasındaki fark anlamlıdır ( $p = 0,000$ ), burada YYB+B grubunun gerimleri SB+B grubuna göre daha yüksektir. Son olarak, YYB ve YYB+B grupları arasındaki karşılaştırmada da anlamlı bir fark bulunmuş ( $p = 0,038$ ), burada YYB+B grubunun gerimleri YYB grubuna göre daha yüksektir. Bu bulgular ışığında fenilefrin verilmeden önceki aort spontan kasılmalarında yalnızca YYB+B grubunun diğer gruplara göre daha yüksek gerimlere sahip olduğu görülmüştür.



Şekil 4.6. Aort şeritlerinin fenilefrin verilmeden önceki spontan gerim değerleri.

Fenilefrin verilmesinin ardından YYB+B grubu, diğer gruplara göre anlamlı farklar göstermektedir (Şekil 4.7.). SB ve YYB grupları arasındaki fark sınırda olup ( $p = 0,069$ ) istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmezken SB ve YYB+B grupları arasındaki fark anlamlıdır ( $p = 0,001$ ), burada YYB+B grubunun gerim değerleri SB grubuna göre daha yüksektir. Ayrıca SB+B ve YYB grupları arasındaki fark anlamlı bulunmazken ( $p = 0,322$ ), SB+B ve YYB+B grupları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p = 0,013$ ). Son olarak YYB ve YYB+B gruplarının gerim değerleri arasındaki farkın da istatistiksel olarak anlamlı olmadığı

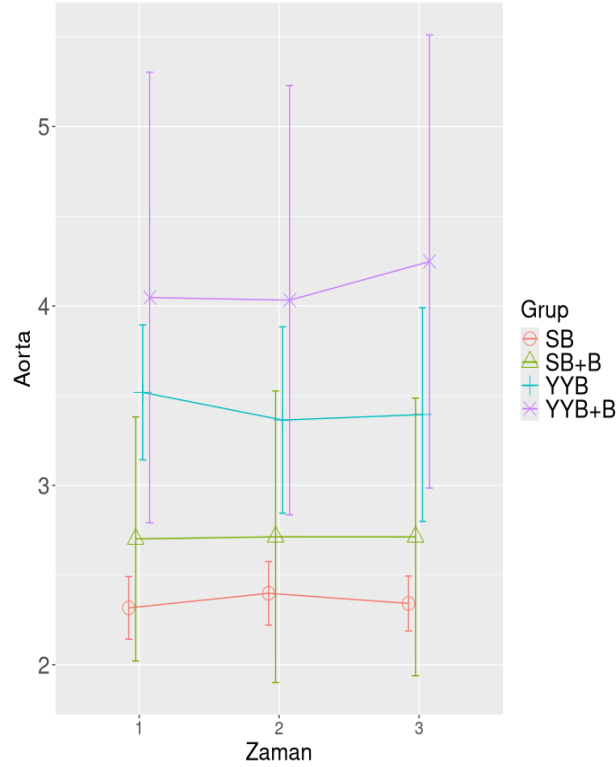
belirlenmiştir ( $p = 0,332$ ). Bu bulgular YYB+B grubunun fenilefrin verilmesinin ardından özellikle SB ve SB+B gruplarına göre daha yüksek gerimlere sahip olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.7. Aort şeritlerinin fenilefrin verildikten sonraki gerim değerleri

Fenilefrin verilmesinin ardından 30, 60 ve 90. dakikalarda yapılan grup karşılaştırmalarında YYB+B grubu ile diğer gruplar arasında bazı anlamlı farklar gözlemlenmiştir (Şekil 4.8.). İlk 30 dakikada SB ve YYB grupları arasındaki fark anlamlı bulunmuş ( $p = 0,026$ ) ve YYB grubunun gerimleri SB grubuna göre daha yüksektir. Ayrıca SB ve YYB+B grupları arasındaki fark da anlamlıdır ( $p = 0,001$ ), burada YYB+B grubunun gerimleri SB grubuna göre daha yüksektir. SB+B ve YYB grupları arasındaki fark anlamlı değildir ( $p = 0.244$ ) ancak SB+B ve YYB+B grupları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p = 0,025$ ). 60. dakikada, SB ve YYB+B grupları arasındaki fark anlamlıdır ( $p = 0,003$ ), burada YYB+B grubunun gerimleri SB grubuna göre belirgin olarak daha yüksektir. Ayrıca SB+B ve YYB+B grupları arasındaki fark da anlamlı bulunmuştur ( $p = 0,029$ ). Son olarak 90. dakikada

SB ve YYB+B) grupları arasındaki fark da anlamlı bulunmuş ( $p = 0,000$ ). YYB ve YYB+B grupları arasındaki fark hiçbir zaman diliminde anlamlı olmamıştır ( $p>0,05$ ). Bu bulgular YYB+B grubunun fenilefrin verilmesinin ardından kayıt süresince standart besin gruplarından belirgin şekilde daha yüksek aort gerimlerine sahip olduğunu göstermektedir.



**Şekil 4.8.** Sırası ile 30. 60. ve 90. dakikalardaki (1. 2. ve 3. zaman) SB, SB+B, YYB+, YYB+B gruplarındaki aort gerim değerleri.

İzole organ banyosundan elde edilen veriler istatistiksel olarak yorumlandığında bromelainin yüksek yağlı besin alan ratlarda hem aorta hem de atriyum kontraksiyonları üzerinde anlamlı farklar yarattığı sonucuna varılmıştır. 30., 60. ve 90. dakikalarda yapılan YYB+B ile standart besinle beslenen her iki grup (SB/SB+B) arasında yapılan karşılaştırmalarda p-değerleri 0,05'in altında kalmış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Özellikle aort gerim değerlerinde YYB+B grubunun SB ve SB+B grupları arasındaki ikili karşılaştırmalarında  $p<0,05$  olarak belirlenmiştir. Atriyum kasılmalarında da benzer şekilde anlamlı farklar gözlemlenmiştir.

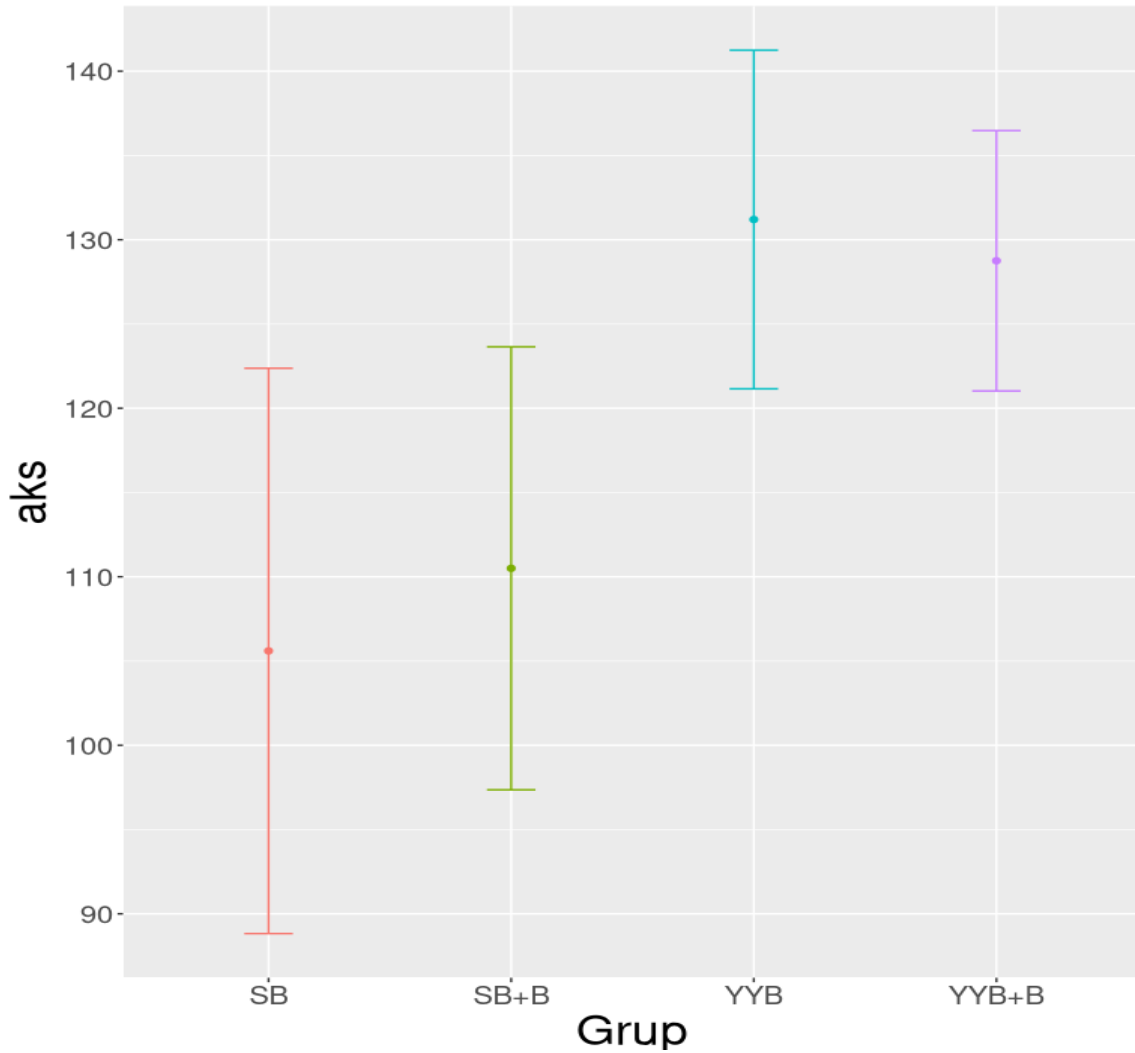
#### 4.3. Açlık Kan Şekeri Ölçümleri

Gruplardaki son bromelain uygulamasının 48. saatinde kaydedilen açlık kan şekeri değerleri incelendiğinde, SB grubundaki hayvanların hem YYB ( $p=0,009$ ) hem de YYB+B ( $p=0,032$ ) gruplarına kıyasla anlamlı derecede daha düşük açlık kan şekeri düzeylerine sahip

olduğu belirlenmiştir. SB+B grubu ile SB grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken, YYB ve YYB+B gruplarıyla kıyaslamalarda p değeri 0,05'ten büyük olmakla birlikte limit değere yakın bir fark gözlenmiştir. Bununla birlikte YYB ve YYB+B grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark kaydedilmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.1) (Şekil 4.9.).

**Tablo 4.1.** Açlık kan şekeri değerleri karşılaştırmaları

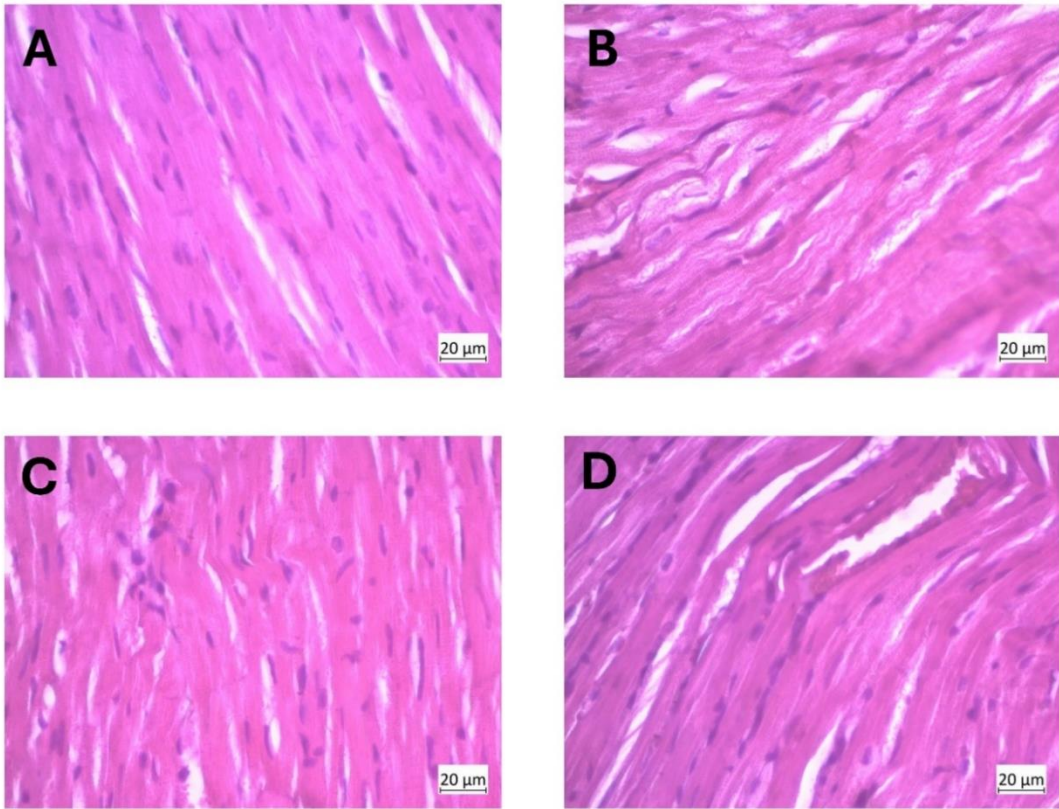
Karşılaştırma	Tahmin	Standart Hata	Serbestlik derecesi	T oranı	P değeri
SB - SB+B	-4.900	7.978	32.000	-0.614	0.927
SB - YYB	-25.600	7.521	32.000	-3.404	0,009
SB - YYB+B	-23.150	7.978	32.000	-2.902	0,032
SB+B - YYB	-20.700	7.978	32.000	-2.595	0,064
SB+B - YYB+B	-18.250	8.409	32.000	-2.170	0.153
YYB - YYB+B	2.450	7.978	32.000	0.307	0.990



**Şekil 4.9.** Açlık kan şekeri değerlerinin grafiksel gösterimi.

#### 4.4. Histopatolojik Bulgular

Her bir grubun kalp dokusuna ait Hematoksilen – Eozin boyama görüntüleri incelenmiştir. SB grubuna ait kalp dokusunun mikroskopik incelemesi normal histomorfoloji göstermiştir (Şekil 4.10A). SBB grubunda ise SB grubuna benzer histolojik bir yapı vardı (Şekil 4.10B). YYB grubunun kalp dokularında artmış sitoplazmik vakuolizasyon, miyofibriler kayıp, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve bazı kardiyomiyositlerde dejenerasyon gözlenmiştir (Şekil 4.10C). Bu hasarların YYB+B grubunda azalma eğiliminde olduğu saptanmıştır (Şekil 4.10D).

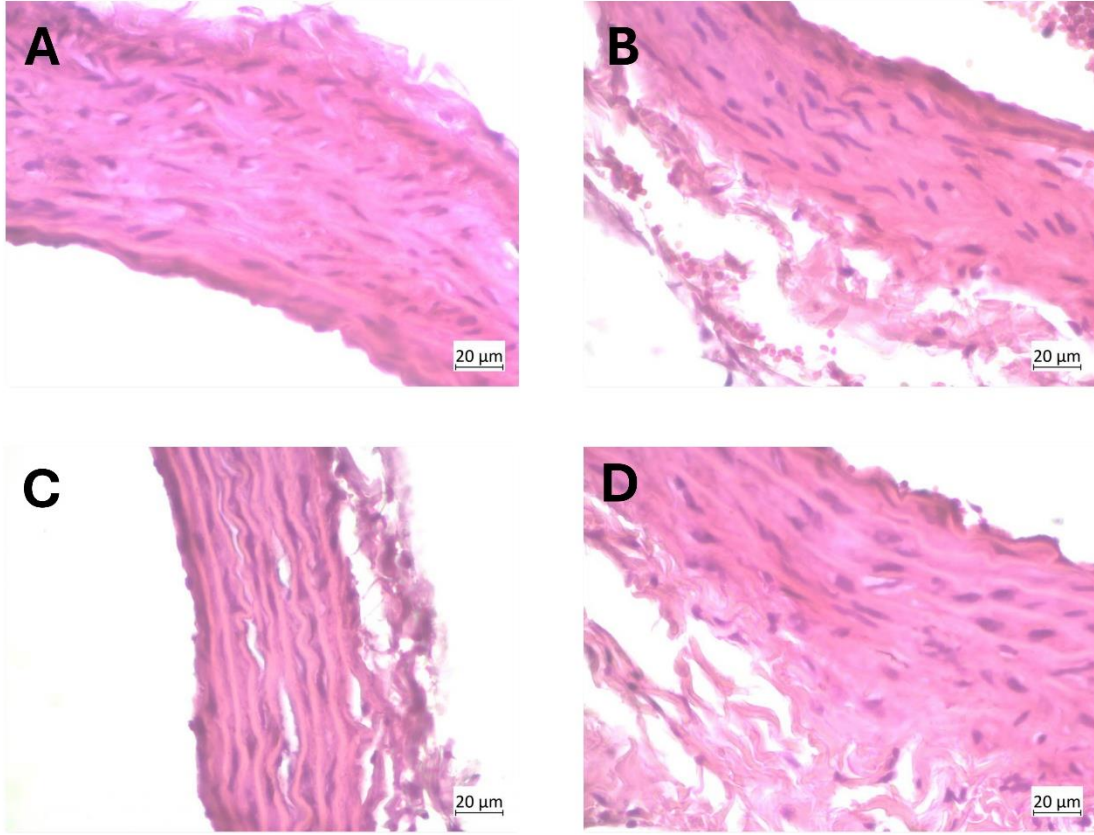


**Şekil 4.10.** Kalp dokusu Hematoksilen – Eozin boyama görüntüleri

A: SB grubu, B: SB+B grubu, C: YYB grubu, D: YYB+B grubu. H.E. boyaması, 40X büyütme.

Her bir gruba ait aort dokularının Hematoksilen – Eozin boyama görüntüleri incelenmiştir. SB grubuna ait aort kesitlerinde T. intima tabakasının normal yapıda, T. media tabakasında bulunan düz kas hücrelerinin yoğunluğu ve elastik fibrillerin bütünlüğünün düzgün olduğu kaydedilmiştir (Şekil 4.11A). SBB grubunda ise SB grubuna benzer histolojik bir yapı vardı (Şekil 4.11B). YYB grubunun aort dokularında ise T. media tabakasında özellikle düz kas hücrelerinin yoğunluğunda azalma ve elastik fibrillerin bütünlüğünde ve yapısında bozulmalar dikkat çekti (Şekil 4.11C). YYB+B grubunun aort dokularında ise YYB grubundan farklı olarak

düz kas hücre tabaksının yoğunluğunda artma ve elastik fibril yapısının bütünlüğünde düzelmeler tespit edilmiştir (Şekil 4.11D).

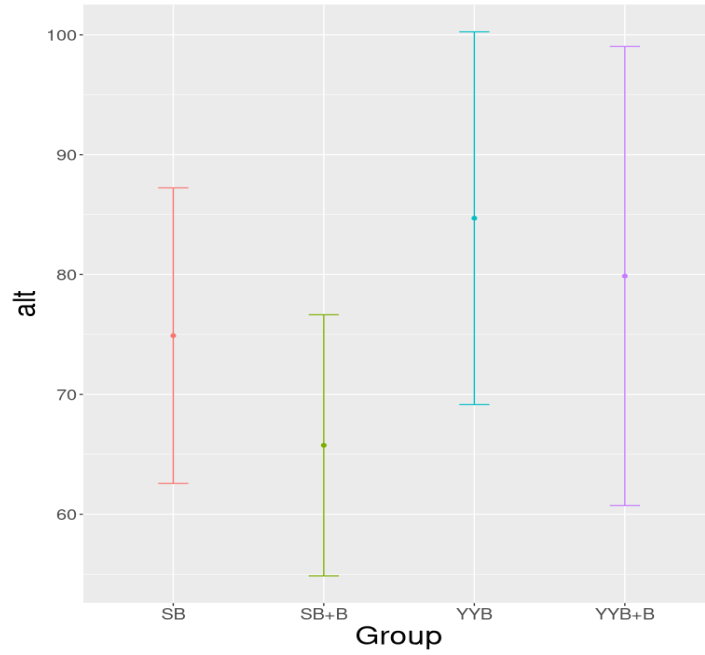


**Şekil 4.11.** Aort dokusu Hematoksilen – Eozin boyama görüntüleri  
A: SB grubu, B: SB+B grubu, C: YYB grubu, D: YYB+B grubu. H.E. boyaması, 40X büyütme.

#### 4.4. Biyokimyasal Bulgular

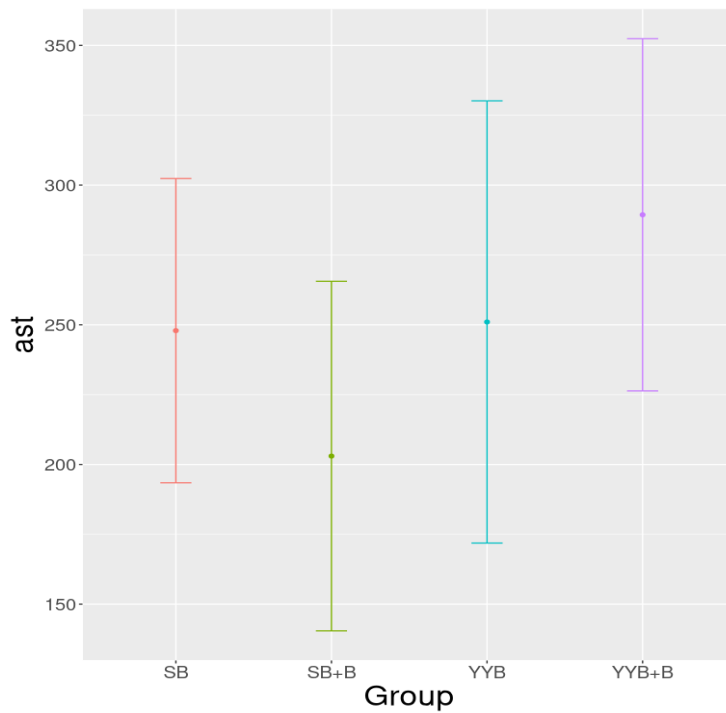
##### 4.4.1. ALT ve AST değerleri

ALT değerleri için yapılan karşılaştırmalarda, SB grubunun ALT düzeyi, SB+B grubuna kıyasla daha yüksek olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,748$ ). SB grubu ile YYB ve YYB+B grupları arasında da anlamlı bir fark gözlenmemiştir (sırasıyla  $p=0,667$  ve  $p=0,947$ ). SB+B grubunun, YYB ve YYB+B gruplarına göre daha düşük ALT değerine sahip olduğu görülse de bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,181$  ve  $p=0,466$ ). YYB ve YYB+B grupları arasındaki fark da istatistiksel anlamlılık göstermemiştir ( $p=0,951$ ) (Şekil 4.12.).



**Şekil 4.12.** Serum ALT değerlerinin grafiksel gösterimi

AST değerleri için yapılan karşılaştırmalarda, SB grubunun AST düzeyi SB+B grubuna göre daha yüksek olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,698$ ). SB+B grubunun, YYB ve YYB+B gruplarına göre daha düşük AST değerine sahip olduğu görülmüştür, ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı düzeye yakın olsa da  $p$  değeri 0,005'ten fazla bulunur ( $p=0,653$  ve  $p=0,213$ ). YYB ve YYB+B grupları arasındaki farkta istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir ( $p=0,788$ ) (Şekil 4.13.).

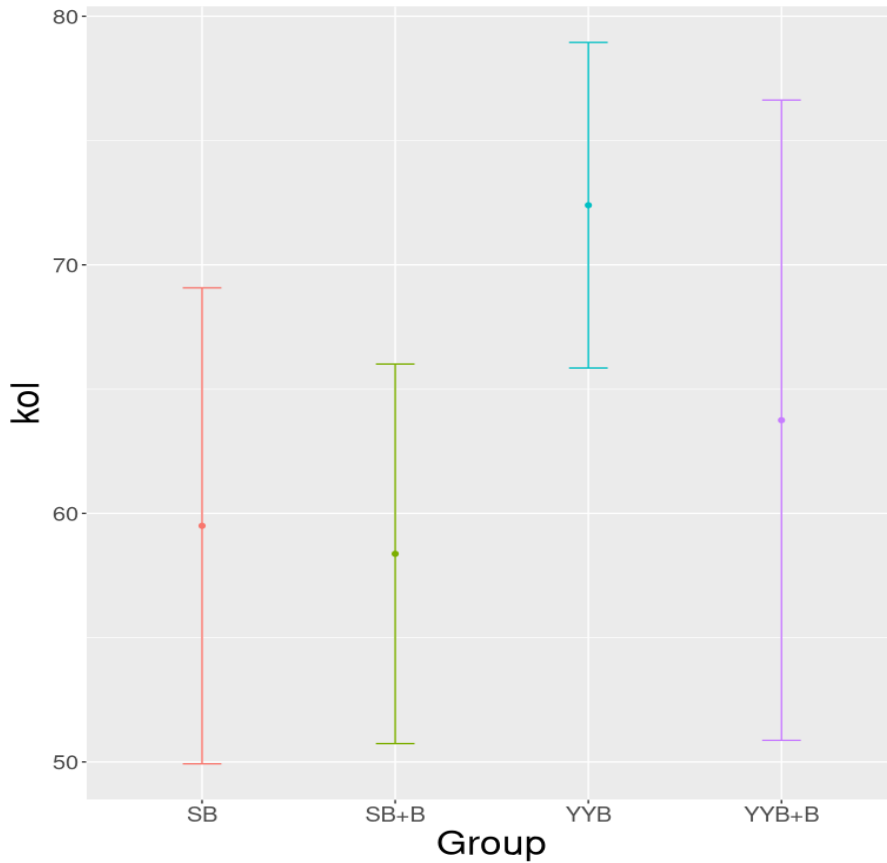


**Şekil 4.13.** Serum AST değerlerinin grafiksel gösterimi

#### 4.4.2. Kan lipit profili

Gruplar arasındaki total kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserit değerleri karşılaştırıldığında bromelain uygulamasının kan lipit profilinde iyileşmelere sebep olduğu görülmektedir.

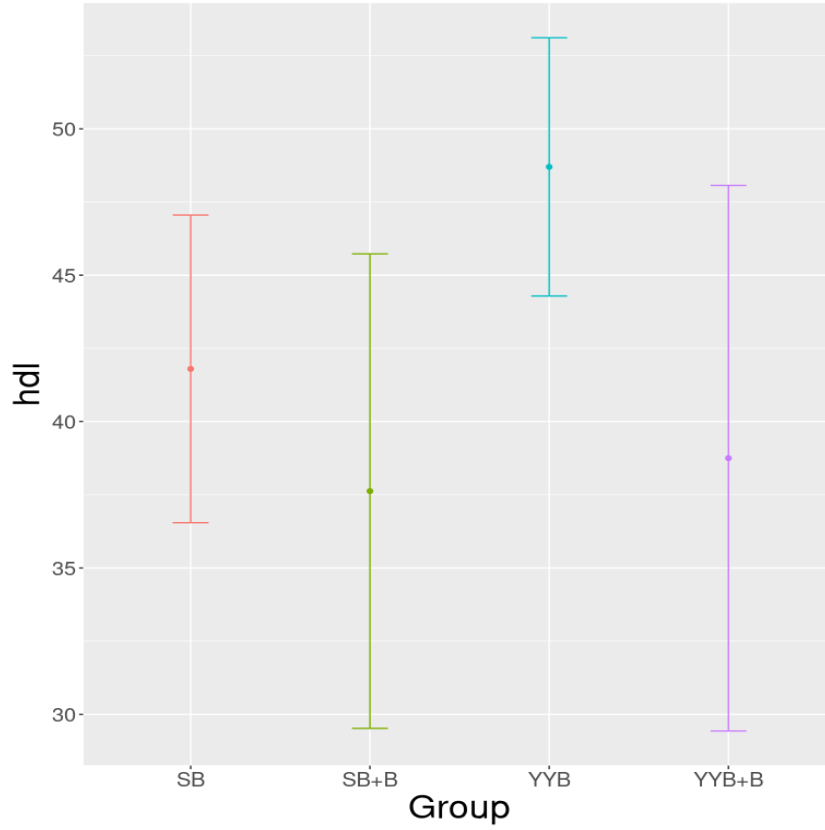
SB grubunun SB+B, YYB ve YYB+B gruplarına kıyasla kolesterol değerleri arasında fark gözlenmiş ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p sırasıyla 0,997; 0,097; 0,878). Benzer şekilde, SB+B grubunun YYB ve YYB+B gruplarına göre kolesterol düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p sırasıyla 0,086; 0,807). YYB ve YYB+B grupları arasındaki karşılaştırmada da istatistiksel anlamlılık elde edilmemiştir (p=0,438) (Şekil 4.14.).



Şekil 4.14. Serum total kolesterol değerlerinin grafiksel gösterimi

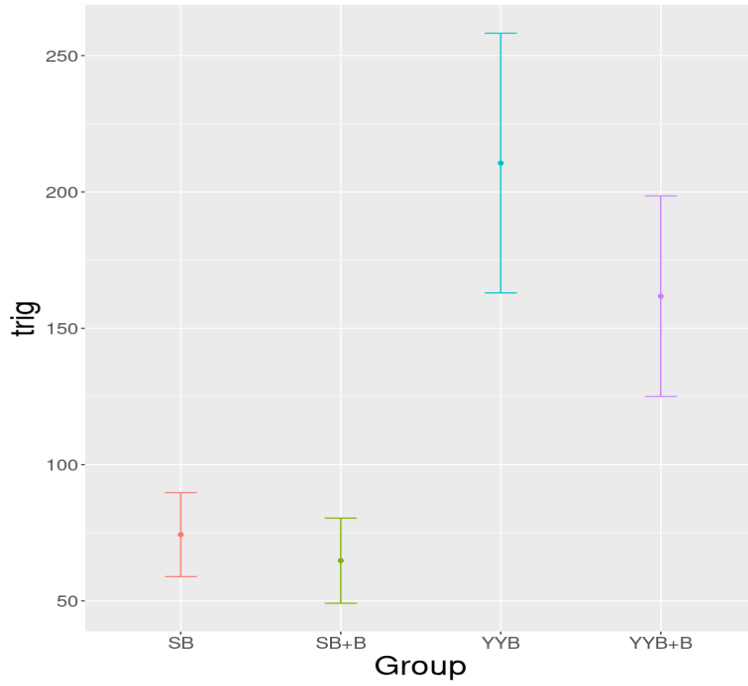
SB grubunun SB+B, YYB ve YYB+B gruplarına göre HDL düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p değerleri sırasıyla 0,736; 0,293; 0,876). SB+B grubunun YYB grubuna kıyasla HDL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark kaydedilmiş (p=0,049), ancak diğer gruplarla kıyaslamalarda anlamlı bir fark gözlenmemiştir (SB+B - YYB+B: p=0,994). YYB ve YYB+B grupları arasındaki karşılaştırmada da anlamlılık

sınırına yakın bir fark gözlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,089$ ). Total kolesterol seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bromelain uygulaması ile düşme eğiliminde olduğu söylenebilir (Şekil 4.15.).



Şekil 4.15. Serum HDL-kolesterol değerlerinin grafiksel gösterimi

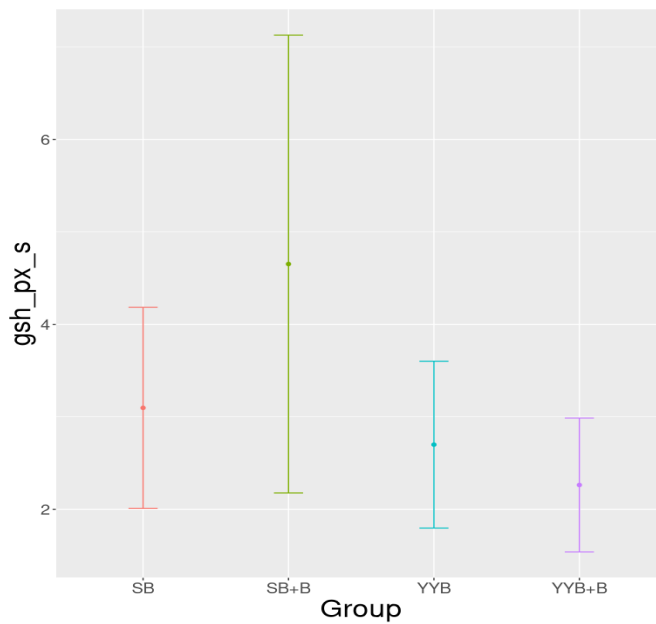
Trigliserit düzeyleri açısından yapılan karşılaştırmalarda tüm standart besin grupları ile tüm yüksek yağlı besin grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir ( $p<0,001$ ). YYB ile YYB+B grupları arasında ise anlamlılık sınırına yakın bir fark gözlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,102$ ). Bu bulgular yüksek yağlı diyet uygulamasının trigliserit düzeyleri üzerinde belirgin bir etkisi olduğunu gösterirken, bromelain uygulamasının yükselen trigliserit düzeyleri üzerinde olumlu etkiler gösterebileceğini işaret etmektedir (Şekil 4.16.).



Şekil 4.16. Serum trigliserit değerlerinin grafiksel gösterimi

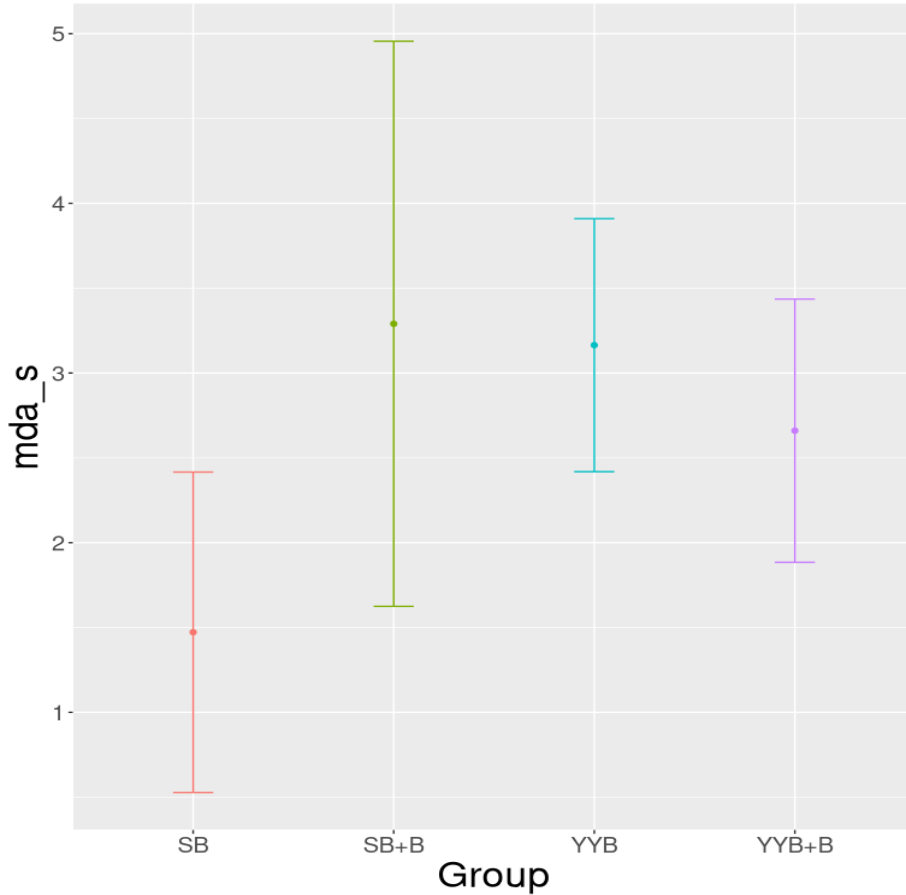
#### 4.4.3. Serum GSH-Px ve MDA değerleri

Serum GSH-px değerleri açısından yapılan karşılaştırmalarda, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p > 0,05$ ). SB grubu ile diğer gruplar arasındaki farklar istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. SB+B grubu ile YYB+B grubu karşılaştırıldığında p değeri sınır yakın bulunmuş ( $p = 0,053$ ), ancak kesin bir sonuç çıkarılamamıştır. Bu bulgular, serum GSH-px düzeylerinin incelenen gruplar arasında genel olarak istatistiksel olarak fark olmadığını göstermektedir (Şekil 4.17.).



Şekil 4.17. Serum GSH-Px değerlerinin grafiksel gösterimi

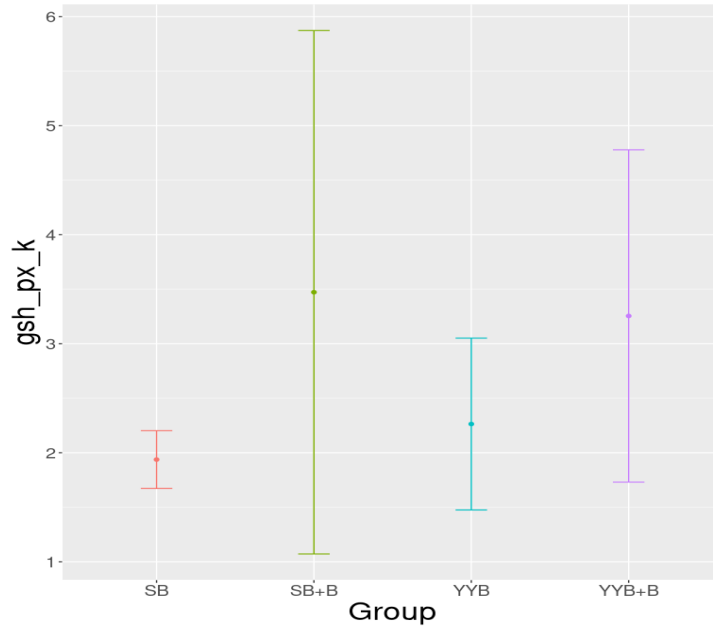
Serum MDA değerleri incelendiğinde, SB grubunun SB+B ve YYB gruplarına kıyasla anlamlı derecede düşük değerlere sahip olduğu görülmüştür (sırasıyla  $p=0,039$  ve  $p=0,043$ ). SB grubu ile YYB+B grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark kaydedilmemiştir ( $p>0,05$ ). (SB+B) ve YYB grupları arasındaki farklar istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamış ( $p>0,05$ ), aynı şekilde SB+B ile YYB+B ve YYB ile YYB+B grupları arasındaki karşılaştırmalarda da anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Şekil 4.18.).



Şekil 4.18. Serum MDA değerlerinin grafiksel gösterimi

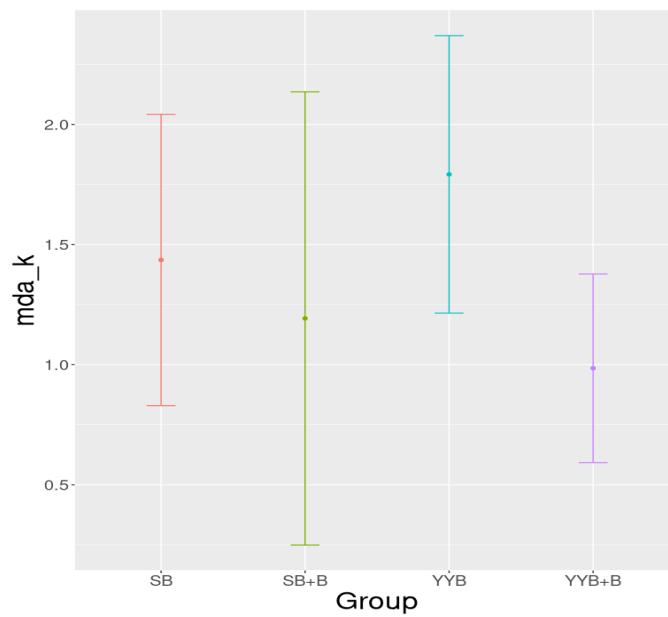
#### 4.4.4. Karaciğer GSH-Px ve MDA değerleri

Karaciğer GSH-Px değerleri açısından yapılan karşılaştırmalarda, SB grubunun SB+B grubuna göre daha düşük değerlere sahip olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ( $p=0,097$ ). SB ile YYB ve YYB+B grupları arasındaki farklar da anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla  $p=0,939$  ve  $p=0,177$ ). SB+B ile YYB ve YYB+B grupları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte (sırasıyla  $p=0,235$  ve  $p=0,986$ ), YYB ile YYB+B grubu arasındaki fark da anlamlı değildir ( $p=0,390$ ) (Şekil 4.19.).



**Şekil 4.19.** Karaciğer GSH-Px değerlerinin grafiksel gösterimi

Karaciğer MDA değerleri açısından yapılan karşılaştırmalarda, SB grubunun SB+B grubuna göre değerleri daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,864$ ). SB ile YYB ve YYB+B grupları arasındaki farklar da istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla  $p=0,634$  ve  $p=0,497$ ). SB+B ile YYB ve YYB+B grupları arasındaki farklar anlamlı bulunmamış (sırasıyla  $p=0,267$  ve  $p=0,921$ ). YYB ile YYB+B grubu arasında belirgin farklar gözlenmiş, karaciğer MDA değerlerinin bromelain uygulaması ile düştüğü gözlenmiştir, ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir ( $p=0,091$ ) (Şekil 4.20.).



**Şekil 4.20.** Karaciğer MDA değerlerinin grafiksel gösterimi



## 5.TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklar dünya genelinde en yaygın ölüm nedenlerinden biri olup, obezite bu hastalıkların gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Obezite, yalnızca vücutta aşırı yağ birikimiyle ilişkili olmakla kalmaz, aynı zamanda kardiyovasküler sistem üzerinde de olumsuz etkiler yaratır. Obezite, metabolik bozukluklar, hipertansiyon, dislipidemi (kan lipid seviyelerinde anormallikler) ve insülin direnci gibi birçok kardiyovasküler hastalık için zemin hazırlar. Bu faktörlerin bir araya gelmesi, ateroskleroz ve kalp krizi gibi kardiyovasküler olayların riskini artırır. Fiziksel aktivitenin azlığı ve enerji yoğun, besin değeri düşük diyetler, obeziteyi tetikleyen çevresel faktörlerdir ve bu durum, doğrudan kardiyovasküler hastalıkların gelişimine yol açmaktadır. Obezite, kalp-damar sistemine doğrudan yük bindirerek kalp kası hipertrofisi, kalp yetmezliği ve arteriyel sertlik gibi durumlardan sorumlu olabilir. Ayrıca, obeziteye bağlı beyaz yağ dokusunun artışı, inflamasyon ve oksidatif stresin artmasına yol açarak damar duvarlarında hasara neden olabilir. Bu da arteriyel plak oluşumu ve kardiyovasküler hastalıkların ilerlemesi için bir ortam hazırlar (Garcia-Labbé vd., 2015; Hainer & Aldhoon-Hainerová, 2013; Polyzos & Mantzoros, 2019).

Bromelain anti-inflamatuvar, fibrinolitik ve anti-trombotik özelliklere sahip proteolitik bir enzimdir ve son yıllarda kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde dikkat çekici bir potansiyele sahip olduğu ileri sürülmektedir. Literatürde, bromelainin kan akışını iyileştirdiği, pıhtı oluşumunu engellediği ve inflamasyonu azalttığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, bromelainin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini anlamaya yönelik çalışmalar sınırlıdır ve özellikle obeziteye bağlı vasküler kontraktilite değişikliklerine odaklanan araştırmalar eksiktir (Hikisz & Bernasinska-Slomczewska, 2021; Kansakar vd., 2024).

Obezite, kişinin sağlığına olumsuz etki yapabilecek derecede vücut yağının aşırı birikimini karakterize eden bir tıbbi durumdur. Çoğunlukla, kişinin boyu ve kilosu baz alınarak hesaplanan VKİ ile belirlenir. Obezite genellikle kişinin VKİ'sinin 30 veya daha yüksek olduğu durumları ifade eder (Hainer & Aldhoon-Hainerová, 2013). Obezite kardiyovasküler hastalıkların oluşumunda çeşitli şekillerde etkilidir. Dislipidemi, tip 2 diyabet, hipertansiyon ve uyku bozuklukları gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin ortaya çıkışına sebebiyet veren obezite ayrıca, kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde ve hastalığa bağlı ölüm riskinin artışında da direkt olarak etkilidir (Powell-Wiley vd., 2021). Obezite ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki en önemli bağlantı, vücutta fazla yağ birikimi nedeniyle ortaya çıkabilecek olan ateroskleroz, hipertansiyon, diyabet gibi önemli risk faktörlerine bağlanabilir.

Ayrıca obezitenin vücuttaki oksidatif stresi önemli derece artırdığı görülmüş olup, oksidan üretimindeki bu artışın NO seviyelerini azaltarak ateroskleroz riskinin belirgin artışına sebebiyet verdiği kanısına varılmıştır (Furukawa vd., 2004). Prostanoid bağımlı vazokonstriksiyonda ve tromboksan reseptör gen ekspresyonunda artışa sebep olan obezite ayrıca eNOS gen ekspresyonunda azalmaya sebebiyet verir (Kobayasi vd., 2010). Bunun sonucunda endotel disfonksiyonuna yol açarak aterosklerozun ve diğer kalp hastalıklarının oluşma riskine katkıda bulunur. İnflamasyon da obezite ve ateroskleroz arasında önemli bir bağlantı görevi görür. Esas olarak makrofajlarda bulunan NLRP3 inflamatuvar proteininin aktivasyonu, obezitenin bir sonucu olan kandaki yüksek kolesterol düzeyleri tarafından tetiklenir. Bu aktivasyon, IL-1 $\beta$  gibi proinflamatuvar moleküllerin salınmasına yol açar. Obezitede dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin yüksek seviyeleri, NLRP3 inflamatuvar proteini yoluyla doğuştan gelen bağışıklık hücrelerini aktive eder. Bu süreç insülin direncine ve ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur (De Nardo & Latz, 2011). Ayrıca obezitenin kardiyak kontraktilite üzerinde de olumsuz etkileri vardır. Obezite vücut kütesinin artmasına neden olur ve kalbin normale oranla daha fazla dokuya kan ulaştırması gerekir. Bu sebeple kalp üzerinde fazladan yük oluşur. Artan bu iş yükü, daha fazla kan pompalamak amacıyla kalp kasının, özellikle de sol ventrikülün hipertrofisine yol açabilir. Bu durumun zamanla kontraktiliteyi bozma potansiyeli de vardır. Hipertansiyon obeziteyle yüksek anlamda ilişkili bir diğer risk faktörüdür. Obezite ve hipertansiyon arasındaki bağlantının altında çeşitli mekanizmalar yatmaktadır. Bu mekanizmalar arasında aşırı yağ dokusu nedeniyle artan kan hacmi, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu, inflamasyon ve insülin direnci yer almaktadır (Shariq & Mckenzie, 2020). Bromelainin hipertansiyon özelinde de olumlu etkileri bulunmuştur. Bromelain sonucu ortaya çıkan hidrolizatların, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) ve ileri glikasyon (AG) ile ilişkili enzimlere karşı önemli inhibitör aktiviteler gösterdiği bulunmuştur (Kamal vd., 2021). Bromelainin taşıdığı anti inflamatuvar özelliklerin obezite sonucu ortaya çıkabilecek inflamatuvar protein aktivasyonunun önüne geçerek ateroskleroza ve diğer kalp hastalıklarına karşı olumlu bir etki yaratabileceğini düşünmekteyiz.

Ateroskleroz arter duvarlarında yağ, kolesterol, inflamatuvar hücreler ve çeşitli bir dizi maddenin birikmesiyle ve arterlerin iç yüzeyinde plak oluşumuna sebep olmasıyla karakterize olmuş bir damar hastalığıdır (Libby, 2012). Ateroskleroz ve inflamasyon arasındaki ilişki son yıllarda kapsamlı bir şekilde araştırılmaktadır. İnflamasyonun, KVH'da özellikle aterosklerozun gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığını gösteren güçlü bulgular

vardır. C-reaktif protein (CRP), TNF-alfa ve IL-6 gibi bazı proinflamatuvar moleküller ve vücuttaki çeşitli bir dizi inflamasyon markörünün artan KVH riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Ridker & Luscher, 2014). Atardamarlarda yağ birikmesiyle kendini gösteren aterosklerotik sürecinin, çeşitli inflamatuvar yolları hedef alan anti-inflamatuvar bileşikler tarafından etkilenebildiği ve modüle edilebildiği gözlemlenmiştir. Lipoprotein seviyelerindeki değişiklikler, oksidatif stres, makrofaj adı verilen bağışıklık hücrelerinin birikmesi, endotel hasarı ve işlev bozukluğu, vücudun doğuştan gelen bağışıklık sisteminin aktivasyonu ve dolaşımında fazla inflamatuvar moleküllerin olması gibi faktörler ateroskleroz gelişiminde rol oynarlar (Arida vd., 2018). Son yıllardaki araştırmalar bromelainin anti-inflamatuvar özellikleri sayesinde, özellikle ateroskleroz oluşumuna karşı etkili bir fitoterapik ajan olabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır.

Literatürde bromelain maddesinin kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanımına yönelik yapılan çalışmalar mevcuttur. Juhasz ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada bromelainin rat myokardiyumunda iskemi-reperfüzyon hasarına karşı kardiyak korunum sağladığı gözlemlenmiştir. Yetişkin erkek Sprague-Dawley ratlarına 15 gün boyunca günde iki doz 10mg/kg bromelain verilmesiyle yürütülen çalışmada, 16. günde kalp eksizyonları gerçekleştirilip dokular 30 dakika iskemiye ve takibinde 2 saat reperfüzyona maruz bırakılmış. Bromelain uygulanan ratlarda reperfüzyon sırasında oluşan sol ventriküler fonsiyondaki hasarın kontrol grubuna göre daha düşük olduğu belirtilmiştir. Western Blot analizlerinde bromelain grubunda hem Akt hem de FOXO3A'nın fosforliasyonunun arttığı ortaya koyulmuştur (Juhasz vd., 2008). 2023 yılında yapılan bir diğer çalışma ise bromelainin hiperlipidemi, aortik inflamasyon ve aterosklerozun ilerleyişini AMP ile aktive edilmiş protein kinaz (AMPK) ve TFEB aracılı otofaji ile yavaşlattığını ortaya koymuştur (Chen vd., 2023).

Trombosit agregasyonu kan damarları yaralandığında başlatılan ve hemostazda çok önemli rolü olan bir süreçtir. Damarları kaplayan endotel hücreleri hasar gördüğünde trombositler, glikoprotein reseptörleri yoluyla açığa çıkan kollajene ve von Willebrand faktörüne (vWF) yapışır. Daha sonra trombositler aktive olur ve trombin, adenosin difosfat (ADP) ve tromboksan A2 (TXA2) gibi sinyal moleküllerini serbest bırakır. Aktive edilmiş trombositler salgılanır ve ADP, serotonin ve TXA2 içeren granülleri serbest bırakır, bu da ilave trombositleri çeker ve aktive eder. Bu aktive edilmiş trombositler, fibrinojenin glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerine bağlanması yoluyla agregatlar oluşturarak aşırı kanamanın önlenmesine yardımcı olan trombüs oluşumuna yol açar (Savage vd., 2001). Hemostazın sağlanması için

trombosit agregasyonunun düzenlenmesi önemlidir ve kardiyovasküler durumların tedavisinde aspirin ve P2Y12 reseptör inhibitörleri gibi antitrombotik ilaçlar kullanılır (Pomero vd., 2022). Hem in vitro hem de in vivo araştırmalar, bromelainin, plazminojenin plazmine dönüşümünü uyararak fibrinin parçalanmasına yol açarak fibrinolizi etkili bir şekilde desteklediğini göstermiştir (Kwatra, 2019).

Bromelainin, arteriyel tromboz ve emboli riskini azaltmaya yardımcı olan kan trombosit agregasyonunun bir inhibitörü olabileceği gösterilmiştir. Bromelain, hemostazda hem intrinsek hem de ekstrinsek yollar üzerinde etkili olarak kan pıhtılaşma dengesinin düzenlenmesine katkıda bulunur. Fibrin sentezini engelleyerek kan dolaşımındaki fibrinolitik aktiviteyi artırır. Sıçanlarda yapılan çalışmalar, bromelaine bağı serum fibrinojen seviyelerindeki azalmanın doza bağı olduğunu göstermiştir (Gläser & Hilberg, 2006). Ayrıca, daha yüksek bromelain konsantrasyonlarının hem protrombin zamanını (PT) hem de aktif parsiyel tromboplastin zamanını (APTT) önemli ölçüde uzattığı gözlemlenmiştir (Zhi vd., 2019).

Yüksek yağ içeren bir diyetin kandaki LDL kolesterol seviyelerini, inflamasyonu, oksidatif stresi artırdığı ve dahası kan damarlarının nitrik oksit üretme kapasitesini azaltarak endotel hasarına sebep olduğu uzun zamandır bilinmektedir (Ha & Chae, 2010). Dahası, yüksek yağlı diyet sonucu insülin direnci gelişmesi ve obezitenin olduğu durumlarda kalpte hipertrofi ve sol ventrikül işlev bozukluğu gibi yapısal ve işlevsel değişikliklerin meydana geleceği ortaya konmuştur. Hem yapısal hem de elektriksel özelliklerdeki bu değişiklikler sonucu tehlikeli ventriküler aritmiler gelişebilir (Zarzoso vd., 2014). Obezite oluşturulan hayvan modellerinde kalpteki bu elektrofizyolojik değişimler net bir şekilde ortaya konmuştur. Araştırmacılar, yüksek yağlı bir diyetle beslenen farelerin obez insanlarda görülene benzer şekilde, anormal kalp repolarizasyonunun bir göstergesi olan uzamış bir QT aralığı ve prematür ventriküler komplekslerin (PVC) sayısında artış sergilediğini göstermiştir (Huang vd., 2013). Bu elektrokardiyografik değişiklikler, tehlikeli aritmi riskinin artmasıyla ilişkilendirilebilir.

Bu çalışmada bromelainin yüksek yağlı diyetle obezite modeli oluşturulan sıçanlarda atriyum ve aort dokularındaki kontraksiyon üzerindeki etkileri ve litertürde de gösterilmiş olan antihiperlipidemik ve antioksidatif etkileri incelenmiştir. Ayrıca aort ve kalp dokuları üzerinde yapılan histolojik analizler ile yüksek yağlı diyet sonucu oluşan histomorfolojik bozulmaların bromelain ile geri çevrilebileceği görülmüştür.

Gruplar arasında adrenalinle indüklenen atriyum kasılmalarının ortalama gerim değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Bununla birlikte, aort kasılmalarında fenilefrin verilmesinin ardından YYB grubu ile standart besin grupları arasında anlamlı farklar belirlenmiştir. Ancak bu fark, YYB+B grubu ile her iki standart besin grubu arasında çok daha belirgin bir şekilde artmıştır. Bu bulgu, bromelainin yüksek yağlı diyetle beslenen obezite modeli oluşturulmuş sıçanlarda damar kontraksiyonları üzerine potansiyel olarak negatif bir etkisi olabileceğini göstermektedir. Buna karşılık bromelainin obezite sonucu artan serum lipid seviyelerinde ve antioksidan parametrelerde beklenildiği gibi bir olumlu etki sağladığını söylemek mümkündür.

Bromelainin, anti-inflamatuar ve antioksidan özellikleriyle kardiyovasküler sağlığı iyileştirme potansiyeline sahip olmasına rağmen, bu çalışmada elde edilen veriler, bromelainin yüksek yağlı diyetle beslenen bireylerde damar kontraksiyonlarını olumsuz etkileyebileceğini düşündürmektedir. Ancak burada dikkate alınması gereken bir diğer önemli husus, çalışmanın sonuçlarının değişken birçok faktöre bağlı olduğudur. Bu durum, tek başına bromelainin kardiyovasküler kontraksiyon üzerinde negatif bir etki yarattığını söylemenin yeterli olmayacağı ve bu tür sonuçların daha geniş ve kapsamlı çalışmalarda tekrar değerlendirilmesi gerektiği anlamına gelmektedir.

Bromelainin damar fonksiyonları üzerindeki etkilerini daha net bir şekilde ortaya koyabilmek için, ilerleyen çalışmalarda farklı dozajlar, tedavi süreleri ve diyet türleriyle yapılan araştırmaların birleştirilmesi gereklidir. Ayrıca, bromelainin tek başına veya diğer tedavi yöntemleriyle birlikte kardiyovasküler sistem üzerindeki potansiyel olumlu ya da olumsuz etkilerinin uzun dönemli araştırmalarla daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi önem taşımaktadır.



## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

### 6.1. Sonuç

Araştırma sonucunda, bromelainin standart besin grubunda SB+B hem aort hem de atriyum üzerinde belirgin bir kontraktıl yanıt farkı oluşturmadığı bulunmuştur. Ancak, yüksek yağlı beslenen ratlarda bromelain uygulamasının standart besinle beslenen gruplarla karşılaştırıldığında bir kontraktıl yanıt artışına sebebiyet verildiği görülmektedir. Buna karşın YYB ve YYB+B grupları arasında ne aort ne de atriyum kasılmaları açısından belirgin bir fark saptanmamıştır. Obezite modeli oluşturulmuş gruplarla standart besin ile beslenen gruplar arasındaki atriyumdaki gerim farklarının YYB+B grubunda daha belirgin olması sebebi ile, bromelainin yüksek yağlı diyetle beslenen ve obezite modeli oluşturulmuş sıçanlarda damar kontraktılıtesini üzerinde potansiyel olarak olumsuz etkiler yaratabileceğini düşündürse de, ne yüksek yağlı gruplar arasında ne de standart besin grupları arasında bromelainin kontraktıl yanıt üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığını vurgulamak gerekir.

Ayrıca çalışma kapsamında bulunan bir diğer sonuç bromelain uygulamasının obezite modeli oluşturulmuş gruplarda kalp ve aort dokularında gözlenen histolojik hasarları azalttığı ve dokusal bütünlüğü iyileştirdiğidir. Biyokimyasal analizlerde tüm veriler istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, bromelainin literatürdeki anitoksidatif ve antihiperlipidemik etkilerini destekler nitelikte sonuçlar bulunmuştur.

### 6.2. Öneriler

Bromelainin kardiyovasküler kontraktılite üzerindeki etkilerine dair yapılan bu ilk çalışmanın alandaki mevcut bilgiye katkı sağladığı yadsınamaz olsa da çalışmanın bazı sınırlamaları göz önünde bulundurulduğunda daha geniş kapsamlı ve detaylı araştırmalar yapılması gerektiği açıktır. Çalışmanın sonucunda, bromelainin kontraktıl yanıt üzerinde gözle görülebilir minimal etkileri olduğu fark edilse de bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu sebeple, bu alandaki bilgi boşluğunu doldurmak ve bromelainin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için gelecekte daha fazla klinik ve deneysel araştırma gereklidir.



## 7.KAYNAKLAR

- Agrawal, P., Nikhade, P., Patel, A., Mankar, N., & Sedani, S. (2022). Bromelain: A Potent Phytomedicine. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.27876>
- Anderson, R. H., Yanni, J., Boyett, M. R., Chandler, N. J., & Dobrzynski, H. (2009). The anatomy of the cardiac conduction system. *Clinical Anatomy* (C. 22, Sayı 1, ss. 99-113). <https://doi.org/10.1002/ca.20700>
- Arida, A., Protogerou, A. D., Kitas, G. D., & Sfrikakis, P. P. (2018). Systemic Inflammatory Response and Atherosclerosis: The Paradigm of Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases. *International journal of molecular sciences*, 19(7). <https://doi.org/10.3390/ijms19071890>
- Averill-Bates, D. (2024). Reactive oxygen species and cell signaling. Review. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research* (C. 1871, Sayı 2). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2023.119573>
- Barrett, K. E. (2019). *Ganong's review of medical physiology* (26. bs). McGraw-Hill Education.
- Bartos, D. C., Grandi, E., & Ripplinger, C. M. (2015). Ion channels in the heart. *Comprehensive Physiology*, 5(3), 1423-1464. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140069>
- Belhouf-Fakir, H., Brown, M. L., Thompson, P. L., Hamzah, J., & Jansen, S. (2023). Connecting the Dots: How Injury in the Arterial Wall Contributes to Atherosclerotic Disease. *Clinical Therapeutics* (C. 45, Sayı 11, ss. 1092-1098). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.10.004>
- Bhatti, J. S., Bhatti, G. K., & Reddy, P. H. (2017). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders — A step towards mitochondria based therapeutic strategies. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease* (C. 1863, Sayı 5, ss. 1066-1077). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.11.010>
- Blokhin, I. O., & Lentz, S. R. (2013). Mechanisms of thrombosis in obesity. *Current Opinion in Hematology* (C. 20, Sayı 5, ss. 437-444). <https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e3283634443>
- Brien, S., Lewith, G., Walker, A., Hicks, S. M., & Middleton, D. (2004). Bromelain as a Treatment for Osteoarthritis: a Review of Clinical Studies. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1(3), 251-257. <https://doi.org/10.1093/ecam/neh035>
- Chen, C. H., Hsia, C. C., Hu, P. A., Yeh, C. H., Chen, C. T., Peng, C. L., Wang, C. H., & Lee, T. S. (2023). Bromelain Ameliorates Atherosclerosis by Activating the TFEB-Mediated Autophagy and Antioxidant Pathways. *Antioxidants*, 12(1). <https://doi.org/10.3390/antiox12010072>
- Chen, Z., Tian, R., She, Z., Cai, J., & Li, H. (2020). Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Free Radical Biology and Medicine* (C. 152, ss. 116-141). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.025>
- Colak, E., Pap, D., Nikolić, L., & Vicković, S. (2020). The impact of obesity to antioxidant defense parameters in adolescents with increased cardiovascular risk Uticaj gojaznosti na parametre antioksidantne zaštite kod adolescenata sa povećanim kardiovaskularnim rizikom. *Journal of Medical Biochemistry*, 39(3), 1-9. <https://doi.org/10.2478/jomb-2019-0051>
- de Marańón, A. M., Díaz-Pozo, P., Canet, F., Díaz-Morales, N., Abad-Jiménez, Z., López-Domènech, S., Vezza, T., Apostolova, N., Morillas, C., Rocha, M., & Víctor, V. M. (2022). Metformin modulates mitochondrial function and mitophagy in peripheral blood mononuclear cells from type 2 diabetic patients. *Redox Biology*, 53. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102342>
- de Mello, A. H., Costa, A. B., Engel, J. D. G., & Rezin, G. T. (2018). Mitochondrial dysfunction in obesity. *Life Sciences* (C. 192, ss. 26-32). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.11.019>
- De Nardo, D., & Latz, E. (2011). NLRP3 inflammasomes link inflammation and metabolic disease. *Trends in immunology*, 32(8), 373-379. <https://doi.org/10.1016/j.it.2011.05.004>
- Derrickson, B. (2016). *Human Physiology* (1. bs). Wiley & Sons.
- Dighe, N., Pattan, S. R., Laware, R., Merekar, A., Bhawar, S., Nirmal, S. A., Gaware, V. M., Hole, M. B., & Musmade, D. (2010). Bromelain A Wonder Supplement: A Review. *Pharmacologyonline*, 1, 11-18.
- Encyclopaedia Britannica*. (2007). Atherosclerosis.
- Falk, E. (2006). Pathogenesis of Atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology* (C. 47, Sayı 8 SUPPL.). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.09.068>

- Fan, J., & Watanabe, T. (2022). Atherosclerosis: Known and unknown. *Pathology International* (C. 72, Sayı 3, ss. 151-160). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/pin.13202>
- Fedorenko, A., Lishko, P. V., & Kirichok, Y. (2012). *Mechanism of Fatty-Acid-Dependent UCP1 Uncoupling in Brown Fat Mitochondria*. <https://doi.org/10.1016/j.cell>
- Fernández-Sánchez, A., Madrigal-Santillán, E., Bautista, M., Esquivel-Soto, J., Morales-González, Á., Esquivel-Chirino, C., Durante-Montiel, I., Sánchez-Rivera, G., Valadez-Vega, C., & Morales-González, J. A. (2011). Inflammation, oxidative stress, and obesity. *International Journal of Molecular Sciences* (C. 12, Sayı 5, ss. 3117-3132). <https://doi.org/10.3390/ijms12053117>
- Fox, S. I. (2018). *Human physiology* (C. 15). McGraw-Hill Education.
- Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukuro, M., Iwaki, M., Yamada, Y., Nakajima, Y., Nakayama, O., Makishima, M., Matsuda, M., & Shimomura, I. (2004). Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *Journal of Clinical Investigation*, 114(12), 1752-1761. <https://doi.org/10.1172/JCI21625>
- García-Labbé, D., Ruka, E., Bertrand, O. F., Voisine, P., Costerousse, O., & Poirier, P. (2015). Obesity and Coronary Artery Disease: Evaluation and Treatment. *Canadian Journal of Cardiology* (C. 31, Sayı 2, ss. 184-194). Pulsus Group Inc. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.12.008>
- Giusti, L., Tesi, M., Ciregia, F., Marselli, L., Zallocco, L., Suleiman, M., De Luca, C., Del Guerra, S., Zuccarini, M., Trerotola, M., Eizirik, D. L., Cnop, M., Mazzoni, M. R., Marchetti, P., Lucacchini, A., & Ronci, M. (2022). The Protective Action of Metformin against Pro-Inflammatory Cytokine-Induced Human Islet Cell Damage and the Mechanisms Involved. *Cells*, 11(15). <https://doi.org/10.3390/cells11152465>
- Gläser, D., & Hilberg, T. (2006). The influence of bromelain on platelet count and platelet activity in vitro. *Platelets*, 17(1), 37-41. <https://doi.org/10.1080/09537100500197489>
- Grant, A. O. (2009). Cardiac ion channels. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* (C. 2, Sayı 2, ss. 185-194). <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.108.789081>
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2011). *Textbook of medical physiology* (12. bs). Elsevier.
- Ha, S.-K., & Chae, C. (2010). Inducible Nitric Oxide Distribution in the Fatty Liver of a Mouse with High Fat Diet-Induced Obesity. *Experimental Animals*, 59(5), 595-604. <https://doi.org/10.1538/expanim.59.595>
- Hainer, V., & Aldhoon-Hainerová, I. (2013). Obesity Paradox Does Exist. *Diabetes Care*, 36(Supplement\_2), S276-S281. <https://doi.org/10.2337/dcS13-2023>
- Hale, L. P., Greer, P. K., Trinh, C. T., & Gottfried, M. R. (2005). Treatment with oral bromelain decreases colonic inflammation in the IL-10-deficient murine model of inflammatory bowel disease. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, 116(2), 135-142. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2005.04.011>
- Hamjane, N., Benyahya, F., Nourouti, N. G., Bennani Mechita, M., & Barakat, A. (2020). Cardiovascular diseases and metabolic abnormalities associated with obesity: What is the role of inflammatory responses? A systematic review. *Microvascular Research* (C. 131). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2020.104023>
- Hikisz, P., & Bernasinska-Slomczewska, J. (2021). Beneficial Properties of Bromelain. *Nutrients*, 13(12), 4313. <https://doi.org/10.3390/nu13124313>
- Huang, H., Amin, V., Gurin, M., Wan, E., Thorp, E., Homma, S., & Morrow, J. P. (2013). Diet-induced obesity causes long QT and reduces transcription of voltage-gated potassium channels. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 59, 151-158. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2013.03.007>
- Ikeda, K., & Yamada, T. (2020). UCP1 Dependent and Independent Thermogenesis in Brown and Beige Adipocytes. *Frontiers in Endocrinology* (C. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00498>
- Insuan, O., Janchai, P., Thongchuai, B., Chaiwongsa, R., Khamchun, S., Saoin, S., Insuan, W., Pothacharoen, P., Apiwatanapiwat, W., Boondaeng, A., & Vaithanomsat, P. (2021). Anti-inflammatory effect of pineapple rhizome bromelain through downregulation of the NF- $\kappa$ B-and MAPKs-signaling pathways in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated RAW264.7 cells. *Current Issues in Molecular Biology*, 43(1), 93-106. <https://doi.org/10.3390/cimb43010008>
- Jebur, A. B., El-Demerdash, F. M., & Kang, W. (2020). Bromelain from Ananas comosus stem attenuates oxidative toxicity and testicular dysfunction caused by aluminum in rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 62. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126631>

- Juhasz, B., Thirunavukkarasu, M., Pant, R., Zhan, L., Penumathsa, S. V., Secor, E. R., Srivastava, S., Raychaudhuri, U., Menon, V. P., Otani, H., Thrall, R. S., & Maulik, N. (2008). Bromelain induces cardioprotection against ischemia-reperfusion injury through Akt/FOXO pathway in rat myocardium. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 294(3). <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01005.2007>
- Kaisanlahti, A., & Glumoff, T. (2019). Browning of white fat: agents and implications for beige adipose tissue to type 2 diabetes. *Journal of Physiology and Biochemistry* (C. 75, Sayı 1). Springer Netherlands. <https://doi.org/10.1007/s13105-018-0658-5>
- Kamal, H., Mudgil, P., Bhaskar, B., Fisayo, A. F., Gan, C. Y., & Maqsood, S. (2021). Amaranth proteins as potential source of bioactive peptides with enhanced inhibition of enzymatic markers linked with hypertension and diabetes. *Journal of Cereal Science*, 101. <https://doi.org/10.1016/j.jcs.2021.103308>
- Kansakar, U., Trimarco, V., Manzi, M. V., Cervi, E., Mone, P., & Santulli, G. (2024). Exploring the Therapeutic Potential of Bromelain: Applications, Benefits, and Mechanisms. *Nutrients* (C. 16, Sayı 13). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/nu16132060>
- Kita, T., Kume, N., Minami, M., Hayashida, K., Murayama, T., Sano, H., Moriwaki, H., Kataoka, H., Nishi, E., Horiuchi, H., Arai, H., & Yokode, M. (2001). Role of oxidized LDL in atherosclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 947, 199-206. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03941.x>
- Kobayasi, R., Akamine, E. H., Davel, A. P., Rodrigues, M. A. M., Carvalho, C. R. O., & Rossoni, L. V. (2010). Oxidative stress and inflammatory mediators contribute to endothelial dysfunction in high-fat diet-induced obesity in mice. *Journal of Hypertension*, 28(10), 2111-2119. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833ca68c>
- Koliaki, C., Liatis, S., & Kokkinos, A. (2019). Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism: Clinical and Experimental* (C. 92, ss. 98-107). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.011>
- Kwatra, B. (2019). A Review on Potential Properties and Therapeutic Applications of Bromelain. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 8, 488-500.
- Lan, N., Lu, Y., Zhang, Y., Pu, S., Xi, H., Nie, X., Liu, J., & Yuan, W. (2020). FTO – A Common Genetic Basis for Obesity and Cancer. *Frontiers in Genetics* (C. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.559138>
- Lee, M. K., Lee, B., & Kim, C. Y. (2021). Natural extracts that stimulate adipocyte browning and their underlying mechanisms. *Antioxidants* (C. 10, Sayı 2, ss. 1-17). MDPI. <https://doi.org/10.3390/antiox10020308>
- Libby, P. (2012). Inflammation in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 32(9), 2045-2051. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179705>
- Liu, B. N., Liu, X. T., Liang, Z. H., & Wang, J. H. (2021). Gut microbiota in obesity. *World Journal of Gastroenterology* (C. 27, Sayı 25, ss. 3837-3850). Baishideng Publishing Group Inc. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i25.3837>
- Lotz-Winter, H. (t.y.). *On the Pharmacology of Bromelain: An Update with Special Regard to Animal Studies on Dose-Dependent Effects*.
- Luo, J. D., Zhang, G. S., & Chen, M. S. (2005). Leptin and cardiovascular diseases. *Timely topics in medicine. Cardiovascular diseases*, 9, E34. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.741645>
- Mameli, A., Natoli, V., & Casu, C. (2021). Bromelain: An overview of applications in medicine and dentistry. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 11, 8165-8170. <https://doi.org/10.33263/BRIAC111.81658170>
- Manzoor, Z., Nawaz, A., Mukhtar, H., & Haq, I. (2016). Bromelain: Methods of Extraction, Purification and Therapeutic Applications. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 59, 1-16. <https://doi.org/10.1590/1678-4324-2016150010>
- Martínez-Martínez, E., & Cachofeiro, V. (2022). Oxidative Stress in Obesity. *Antioxidants* (C. 11, Sayı 4). MDPI. <https://doi.org/10.3390/antiox11040639>
- Maurer, H. R. (2001). Bromelain: biochemistry, pharmacology and medical use. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 58(9), 1234-1245. <https://doi.org/10.1007/PL00000936>

- Milutinović, A., Šuput, D., & Zorc-Pleskovič, R. (2020). Pathogenesis of atherosclerosis in the tunica intima, media, and adventitia of coronary arteries: An updated review. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* (C. 20, Sayı 1, ss. 21-30). Association of Basic Medical Sciences of FBiH. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2019.4320>
- Neumayer, C., Fügl, A., Nanobashvili, J., Blumer, R., Punz, A., Gruber, H., Polterauer, P., & Huk, I. (2006). Combined Enzymatic and Antioxidative Treatment Reduces Ischemia-Reperfusion Injury in Rabbit Skeletal Muscle. *Journal of Surgical Research*, 133(2), 150-158. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2005.12.005>
- Ortega, F. B., Lavie, C. J., & Blair, S. N. (2016). Obesity and cardiovascular disease. *Circulation Research* (C. 118, Sayı 11, ss. 1752-1770). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306883>
- Ouchi, N., Kobayashi, H., Kihara, S., Kumada, M., Sato, K., Inoue, T., Funahashi, T., & Walsh, K. (2004). Adiponectin Stimulates Angiogenesis by Promoting Cross-talk between AMP-activated Protein Kinase and Akt Signaling in Endothelial Cells. *Journal of Biological Chemistry*, 279(2), 1304-1309. <https://doi.org/10.1074/jbc.M310389200>
- Park, D. S., & Fishman, G. I. (2011). The cardiac conduction system. *Circulation* (C. 123, Sayı 8, ss. 904-915). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.942284>
- Park, H. K., & Ahima, R. S. (2023). Endocrine disorders associated with obesity. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology* (C. 90). Bailliere Tindall Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2023.102394>
- Parvanova, A., Reseghetti, E., Abbate, M., & Ruggenenti, P. (2024). Mechanisms and treatment of obesity-related hypertension—Part 1: Mechanisms. *Clinical Kidney Journal* (C. 17, Sayı 1). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad282>
- Pavan, R., Jain, S., Shraddha, & Kumar, A. (2012). Properties and Therapeutic Application of Bromelain: A Review. *Biotechnology Research International*, 2012, 1-6. <https://doi.org/10.1155/2012/976203>
- Pereira, I. C., Sátiro Vieira, E. E., de Oliveira Torres, L. R., Carneiro da Silva, F. C., de Castro e Sousa, J. M., & Torres-Leal, F. L. (2023). Bromelain supplementation and inflammatory markers: A systematic review of clinical trials. *Clinical Nutrition ESPEN* (C. 55, ss. 116-127). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2023.02.028>
- Polyzos, S. A., & Mantzoros, C. S. (2019). Obesity: seize the day, fight the fat. *Metabolism: Clinical and Experimental* (C. 92, ss. 1-5). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.12.011>
- Pomero, F., Galli, E., Bellesini, M., Maroni, L., & Squizzato, A. (2022). P2Y12 inhibitors plus aspirin for acute treatment and secondary prevention in minor stroke and high-risk transient ischemic attack: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Internal Medicine*, 100, 46-55. <https://doi.org/10.1016/J.EJIM.2022.03.017>
- Powell-Wiley, T. M., Poirier, P., Burke, L. E., Després, J. P., Gordon-Larsen, P., Lavie, C. J., Lear, S. A., Ndumele, C. E., Neeland, I. J., Sanders, P., & St-Onge, M. P. (2021). Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 143(21), E984-E1010. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000973>
- Ramli, A. N. M., Manas, N. H. A., Hamid, A. A. A., Hamid, H. A., & Illias, R. M. (2018). Comparative structural analysis of fruit and stem bromelain from Ananas comosus. *Food Chemistry*, 266, 183-191. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2018.05.125>
- Ribeiro Junior, R. F., Dabkowski, E. R., Shekar, K. C., O'Connell, K. A., Hecker, P. A., & Murphy, M. P. (2018). MitoQ improves mitochondrial dysfunction in heart failure induced by pressure overload. *Free Radical Biology and Medicine*, 117, 18-29. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.012>
- Ridker, P. M., & Luscher, T. F. (2014). Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. *European Heart Journal*, 35(27), 1782-1791. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu203>
- Rohde, K., Keller, M., la Cour Poulsen, L., Blüher, M., Kovacs, P., & Böttcher, Y. (2019). Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism: Clinical and Experimental* (C. 92, ss. 37-50). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.007>
- Rowan, A. D., Buttlet, D. J., & Barrett, A. J. (1990). The cysteine proteinases of the pineapple plant. *Biochem. J* (C. 266).

- Saptarini, N., Rahayu, D., & Herawati, I. (2019). Antioxidant activity of crude bromelain of pineapple (*Ananas comosus* (L.) Merr) crown from Subang district, Indonesia. *Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences*, 11(8), 551. [https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS\\_200\\_19](https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_200_19)
- Sarwer, D. B., & Polonsky, H. M. (2016). The Psychosocial Burden of Obesity. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* (C. 45, Sayı 3, ss. 677-688). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2016.04.016>
- Savage, B., Cattaneo, M., & Ruggeri, Z. M. (2001). Mechanisms of platelet aggregation. *Current Opinion in Hematology*, 8(5), 270-276. <https://doi.org/10.1097/00062752-200109000-00002>
- Sequeira, V., & van der Velden, J. (2015). Historical perspective on heart function: the Frank–Starling Law. *Biophysical Reviews*, 7(4), 421-447. <https://doi.org/10.1007/s12551-015-0184-4>
- Shariq, O. A., & Mckenzie, T. J. (2020). Obesity-related hypertension: A review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery. *Gland Surgery*, 9(1), 80-93. <https://doi.org/10.21037/gs.2019.12.03>
- Simioni, C., Zauli, G., Martelli, A. M., Vitale, M., Sacchetti, G., Gonelli, A., & Neri, L. M. (2018). Oxidative stress: role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging. *Oncotarget* (C. 9, Sayı 24). [www.oncotarget.com](http://www.oncotarget.com)
- Sizoo, D., de Heide, L. J. M., Emous, M., van Zutphen, T., Navis, G., & van Beek, A. P. (2021). Measuring Muscle Mass and Strength in Obesity: a Review of Various Methods. *Obesity Surgery*, 31(1), 384-393. <https://doi.org/10.1007/s11695-020-05082-2>
- Taussig, S. J., & Batkin, S. (1988). Bromelain, the enzyme complex of pineapple (*Ananas comosus*) and its clinical application. An update. *Journal of Ethnopharmacology*, 22(2), 191-203. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(88\)90127-4](https://doi.org/10.1016/0378-8741(88)90127-4)
- Varilla, C., Marcone, M., Paiva, L., & Baptista, J. (2021). Bromelain, a group of pineapple proteolytic complex enzymes (*Ananas comosus*) and their possible therapeutic and clinical effects. a summary. *Foods* (C. 10, Sayı 10). MDPI. <https://doi.org/10.3390/foods10102249>
- Verma, S., Dixit, R., & Pandey, K. C. (2016). Cysteine proteases: Modes of activation and future prospects as pharmacological targets. *Frontiers in Pharmacology* (C. 7, Sayı APR). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00107>
- WHO. (2023). *Cardiovascular diseases*.
- Yang, J., Fernández-Galilea, M., Martínez-Fernández, L., González-Muniesa, P., Pérez-Chávez, A., Martínez, J. A., & Moreno-Aliaga, M. J. (2019). Oxidative stress and non-alcoholic fatty liver disease: Effects of omega-3 fatty acid supplementation. *Nutrients* (C. 11, Sayı 4). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu11040872>
- Zarzoso, M., Mironov, S., Guerrero-Serna, G., Willis, B. C., & Pandit, S. V. (2014). Ventricular remodelling in rabbits with sustained high-fat diet. *Acta Physiologica*, 211(1), 36-47. <https://doi.org/10.1111/apha.12185>
- Zhi, N. N., Zong, K., Jia, X. Y., Wang, L., & Liang, J. (2019). Effect of high pressure processing on fibrinolytic activity of fruit bromelain in vivo. *Journal of Food Process Engineering*, 42(6). <https://doi.org/10.1111/jfpe.13146>
- Zhou, W., Ye, C., Geng, L., Chen, G., Wang, X., Chen, W., Sa, R., Zhang, J., & Zhang, X. (2021). Purification and characterization of bromelain from pineapple (*Ananas comosus* L.) peel waste. *Journal of Food Science*, 86(2), 385-393. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.15563>
- Ziqubu, K., Dlodla, P. V., Mthembu, S. X. H., Nkambule, B. B., Mabhida, S. E., Jack, B. U., Nyambuya, T. M., & Mazibuko-Mbeje, S. E. (2023). An insight into brown/beige adipose tissue whitening, a metabolic complication of obesity with the multifactorial origin. *Frontiers in Endocrinology* (C. 14). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1114767>



## 8. EKLER

### 8.1. EK 1 Etik kurul kararı

