

## Oleuropein ve Farmakolojik Etkileri

### Oleuropein and its Pharmacological Effects

Murat ARI<sup>1</sup> A,B,C,D,E,F,G 

<sup>1</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya (Tıp) Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

#### ÖZ

İnsanları fiziksel, sosyal ve psikolojik olarak etkileyen birçok hastalıkların başında gelen kanser, dünyada sık belirlenen ölüm nedenlerinden birisi haline gelmiştir. Bu açıdan bakıldığında, sebze, meyve, zeytinyağı gibi tüketimin daha fazla olduğu Akdeniz diyeti önem taşımaktadır. Çeşitli triaçilgliseroleri içeren, az miktarda serbest yağ asidi ihtiva eden ve antioksidan, antikanserojen, anti-enflamatuvar, antimikrobiyal, antiviral gibi pek çok farmakolojik etkilere sahip olan oleuropein başta kanser olmak üzere pek çok hastalıktan korunmak için önemli bir fenolik bileşiktir. Bu derlemede, oleuropeinin terapötikpekçok etkilerine ilişkin mevcut güncel çalışmaları analiz etmek amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Oleuropein, Antioksidanlar, Kanser.

#### ABSTRACT

Cancer, which is one of the many diseases that affect people physically, socially and psychologically, has become one of the common causes of death in the world from this point of view, the Mediterranean diet with higher consumption such as vegetables, fruits and olive oil is important. Oleuropein, which contains various triacylglycerols, contains a small amount of free fatty acids and has many pharmacological effects such as antioxidant, anticancer, anti-inflammatory, antimicrobial and antiviral, is an important phenolic compound to protect against many diseases, especially cancer. In this review, it is aimed to analyze the current studies on many therapeutic effects of oleuropein.

**Key Words:** Oleuropein, Antioxidant, Cancer.

### 1. GİRİŞ

Zeytin, tarihsel süreç boyunca hem barışın simgesi olması açısından hem de özellikle Akdeniz diyetinin önemli bir bileşeni olması açısından önem taşımıştır (1). Zeytin ağacı, pek çok farmakolojik ve biyolojik özellikleri olan, ayrıca fenolik maddelerce zengin bir yapıya sahiptir. Bu fenolik bileşenlerin en bilineni ve son zamanlarda popüler olanoleuropeindir (2). Zeytin ağaçları, diğer ağaçlarla kıyaslandığında, çok dayanıklı ağaçlardandır. Bu kadar dayanıklı olmalarını, büyük oranda, kendilerine hastalık ve zararlılara karşı direnç kazanmasını sağlayan "oleuropein" üretmelerine borçludur. Oleuropeinin mikroorganizmalara karşı bu denli koruyucu özellik göstermesi, içeriğinde bulunan "elenolik asit" ve yine kendi türevi olan "kalsiyum elenolat" ihtiva etmesidir. Elenolik asit ve kalsiyum elenolatın çok çeşitli mikroorganizma gruplarını uzak tutma özellikleri mevcuttur. Oleuropein, ayrıca zeytin meyvelerinin acı tadından sorumludur. Zeytinin yenilebilir hale gelmesi için ortamdaki uzaklaştırılması şarttır (3,4).

Zeytin yaprağının tarihsel süreci ve önemi bilinmektedir. İlk olarak Eski Mısır'da pek çok hastalığa şifa olarak kullanılmıştır. Yüzyıllar boyunca yapılan araştırmalar sonucunda da insan

**Sorumlu Yazar:** Murat ARI

Aydın Adnan Menderes Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Aydın, Türkiye.

muratari60@gmail.com

Geliş Tarihi: 14.09.2021 – Kabul Tarihi: 16.02.2022

Yazar Katkıları: A) Fikir/Kavram, B) Tasarım, C) Veri Toplama ve/veya İşleme, D) Analiz ve/veya Yorum, E) Literatür Taraması, F) Makale Yazımı, G) Eleştirel İnceleme

sağlığına faydalı ve aynı zamanda pek çok hastalığa karşı koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir (5). Zeytinyağı, *Olea europaea* L. meyvesinden çeşitli mekanik yollarla elde edilmektedir. Akdeniz diyetinde çok önemli bir bileşendir (6). Zeytinyağı, %98 trigliserit, %2 fenolik maddeler ihtiva eder. Bununla birlikte içeriğinde, antioksidanlar, serbest yağ asitleri, steroller, hidrokarbonlar ve uçucu bileşenler de bulunmaktadır. Zeytin ve zeytin yaprağı, fenolik maddelerce zengin olduğu için zeytinyağı da fenolik maddelerce zengindir (7). Tablo 1 ve 2’de zeytin yaprağı ve zeytinyağı içerisinde bulunan fenolik maddelerin konsantrasyonları gösterilmiştir (8).

**Tablo 1.** Zeytin Yaprakı İçerisinde Bulunan Fenolik Maddelerin Konsantrasyonları (8).

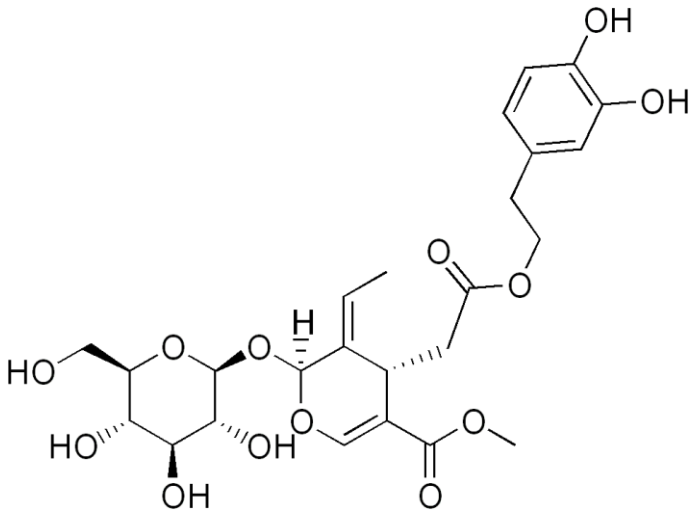
| Fenolik Madde          | Konsantrasyon (mg/kg) |
|------------------------|-----------------------|
| Oleuropein             | 2.231±52              |
| Demetileuropein        | 984±47                |
| Hidroksitirozol        | 219±3                 |
| Verbascoside           | 27.45±4.05            |
| Luteolin 7-o-glucoside | 15.80±4.51            |
| Rutin                  | 15.80±4.51            |

**Tablo 2.** Zeytinyağı İçerisinde Bulunan Fenolik Maddelerin Konsantrasyonları (8)

| Fenolik Madde     | Konsantrasyon (mg/kg) |
|-------------------|-----------------------|
| Oleuropein        | 2.04±0.78             |
| Oleuropeinaglikon | 14.42±3.01            |
| Hidroksitirozol   | 14.42±3.01            |
| Tirozol           | 27.45±4.05            |
| Apigenin          | 15.80±4.51            |

### Oleuropeinin Kimyasal Yapısı

Oleuropein, elanolik asitin ve hidroksitirozolün heterozidik esteridir (9). Olgunlaştıkça, konsantrasyonu azalan oleuropein, zeytinin acı tadından sorumlu maddedir. Ayrıca oleuropeinin suda çözünebilme özelliği sebebiyle, sofralık zeytin ve zeytinyağı üretiminde sulu faza geçip, miktarı azalabilir. Aynı zamanda glukozidaz enzimi ya da sodyum hidroksit çözeltisi kullanılarak zeytinine verdiği acı tad tamamen bitirilebilir (7,9). Oleuropein, ilk olarak 1800’li yıllarda ortaya çıkmış olsa da, 1908 yılında tamamen keşfedilmiştir (9). 1960 yılında da izole edilmiştir (10). 1970 yılında tanımlanan kimyasal yapısı Şekil 1’de gösterilmiştir



**Şekil 1.** Oleuropeinin Kimyasal Yapı Formülü (11,12).

## Oleuropeinin Biyolojik Aktiviteleri ve Farmakolojik Etkileri

Oleuropeinin hücrelerde oksidatif stresi azaltma (antioksidan etki), anti-enflamatuar lipoksigenaz inhibisyonu (anti-enflamatuar etki), apoptozun indüklenmesi ve anjiyogenezin inhibisyonu (antikanserojenik etki), bakterilerin hücre membranına verdiği zararı inhibe etme (antimikrobiyal etki), viral kılıfta gösterdiği etkileşim (antiviral etki), karaciğer yağlanmasını azaltma (hepatoptotektif etki), atardamar dejenerasyonunu takiben yağ veya lipitten oluşan kalınlaşmayı önleme (antiaterojenik etki) gibi pek çok etkileri mevcuttur (13-19) Şekil 2’de oleuropeinin farmakolojik etkileri şemada gösterilmiştir (20).



Şekil 2. Oleuropeinin Farmakolojik Etkileri (20).

### Antikanserojen Etkisi: *in vitro* çalışmalar ve *in vivo* hayvan çalışmaları

Kanser, DNA'nın hasarlanması sonucu, hücrelerin düzensiz ve kontrolsüz olarak çoğalarak büyüme ve yayılma eğilimi göstermesi sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Ülkemizde ve tüm dünyada, ölüm sebepleri arasında kalp hastalıklardan sonra ikinci sırada yer aldığı için, bu hastalığa yakalanmamak için çevresel etkenlerden özellikle beslenmemize çok dikkat etmemiz gerekmektedir (21). Tablo 3'te kansere sebep olan çevresel etkenlerin oranları gösterilmiştir (22).

Tablo 3. Kanser Etken Sebepleri (22).

| Kanser Etken Sebebi                     | Oran (%) |
|---|----------|
| Hatalı Beslenme                         | 35       |
| Sigara                                  | 30       |
| Enfeksiyon                              | 10       |
| Mesleki Hastalıklar ve Buna Bağlı Stres | 4        |
| Alkol                                   | 3        |
| Çevre Kirliliği                         | 2        |
| Gıda Katkı Maddeleri                    | 1        |
| İdiyopatik                              | 15       |

Tablo 3'ten de görüldüğü gibi kansere yakalanmada çevresel etkilerden en önemlisi hatalı beslenmedir. Kanserden korunmak için özellikle dengeli ve antioksidan içerikli besinler tüketmek önemlidir (22). Oleuropein ve parçalanma ürünü olan hidrositirozolün çok etkili antioksidan özellik gösterdikleri bilinmektedir. Ayrıca deney hayvanlarında yapılan

çalışmalarda zeytinyağının ve içerisinde bulunan biyofenollerin meme, kolon, karaciğer ve deri kanserlerine karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (23). Oleuropeinin kansere karşı koruyucu etkisinin yanı sıra tedavisinde de etkili olabileceğine dair çalışmalar günümüzde mevcuttur. Kanser tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmış dosetaksel, paklitaksel, vinorelbin, letrozol, nastrozol gibi ilaçlar başarılı sonuçlar gösterse de normal doku ve hücreler de bu ilaçların etkisinden zarar görmektedir. Böylece hücrede serbest radikaller artarak daha fazla DNA hasarı ve mutasyona sebep olabilmektedir. Bu yüzden hücre içinde oksidatif stres artabilmektedir. Doku ve hücrelerde oluşan tüm bu yan etkileri minimuma indirmek için oleuropein gibi antioksidan özellik gösteren maddelerin, mevcut kullanılan farmakolojik ajanlarla kullanılması ayrıca önem taşımaktadır (24-26). Yapılan pek çok deneysel çalışmada oleuropeinin farklı kanser hücre hatlarında antitümör etkileri olduğu gözlemlenmiştir. Oleuropeinin farklı kanser hücre hatlarında gösterdiği antitümör etkileri tablo 4'te gösterilmiştir (27).

### **Meme Kanseri**

Dünyada gelişen tüm kanser vakalarının yaklaşık %18'ini oluşturan, kadınlara ait kanser sıralamasında dünyada en sık görülen kanser türü olan ve kansere bağlı ölümlerde ise akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer alan bir kanser çeşididir (28,29). Yaklaşık her 10 bayandan biri bu hastalığa yakalanma riskinin olduğu ve yakalananların da yaklaşık üçte birinin yaşamlarını kaybedebilme riski olduğu bilinmektedir (30). Özellikle, nonsteroidal anti-östrojen tedavide kullanılan tamoksifenin meme kanseri hastalarının yalnızca 1/3'ünde etkili olduğu gözlemlenmiştir. Tüm bu gözlemler, meme kanserinin tedavisinde ve önlenmesinde tekli veya kombinasyon halinde yeni alternatif ilaçların araştırılmasını önemli hale getirmiştir (31). Han ve ark. 2009 yılında yaptıkları çalışmada oleuropein ve parçalanma ürünü olan hidrokstirozolün meme kanseri hücre hattı (MCF-7) üzerinde antikanserojenik etkilerini incelemişlerdir. 200 µg/ml oleuropein ya da 50 µg/ml hidrokstirozolün hücre proliferasyonunu anlamlı azalttığı ve aynı zamanda hücre apoptozunu indüklediğini gözlemlemişlerdir (32). Yine Hassan ve ark. 2012 yılında yaptıkları çalışmada, 200 µg/mL oleuropeinin meme kanseri hücre hattı (MDA) üzerinde antimetastatik etkiler gözlemlemişlerdir (33). Elamin ve ark. 2013 yılında yaptıkları çalışmada 200 µM oleuropeinin, insan meme kanseri hücreleri (MCF-7) üzerinde hücre proliferasyonunu anlamlı olarak inhibe ettiği ve hücre apoptozunu indüklediğini gözlemlemişlerdir (34). Hasan ve ark. 2013 yılında yaptıkları çalışmada, Elamin ve ark. (34) 2013 yılında yaptıkları çalışmayı referans alarak meme kanseri (MCF-7) hücrelerini 100 ve 200 µM oleuropeine maruz bırakmışlar ve bu konsantrasyonlarda hücre proliferasyonunun inhibisyonunu ve apoptozun indüklediğini gözlemlemişlerdir (35). Yapılan en güncel çalışmalardan birisinde de belli konsantrasyonlarda oleuropein, meme kanseri hücrelerine (MCF-7) maruz bırakılmıştır. Oleuropeinin 24. saatteki IC<sub>50</sub> değeri 256.1 µM, 48. saatteki IC<sub>50</sub> değeri 247.5 µM, 72. saatteki IC<sub>50</sub> değeri 222.5 µM olarak bulunmuştur. 48. saatte bulunan IC<sub>50</sub> değerindeki konsantrasyonda hücre apoptozunun indüklediği ve yine aynı konsantrasyonda oleuropeinin güçlü bir antioksidan etki de gösterdiği gözlemlenmiştir. Bilimsel çalışmalardan elde edilen tüm bu gözlemler, oleuropeinin, kanser tedavileri için potansiyel kemoterapötik bir ajan olarak kullanılabileceğini göstermektedir (36). Oleuropein ve kanser ilişkisi üzerine literatürde yapılan çalışmalara bakıldığında daha çok oleuropeinin meme

kanseri üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar olduğu görülmüştür. Diğer kanser türleri üzerinde de çeşitli araştırmalar yapılmış olup nispeten daha az sayıda olduğu görülmektedir.

**Tablo 4.** Oleuropeinin Hücre Hatlarındaki Antikanserojen Etkisi (27).

| Hücre Hattı    | Kanser Tipi                   |
|----------------|-------------------------------|
| MCF-7          | Meme adenokarsinoma           |
| MDA            | Meme adenokarsinoma           |
| T-47D          | Meme duktal karsinoma         |
| HT 29          | Kolorektal adenokarsinoma     |
| Caco-2         | Kolorektal adenokarsinoma     |
| LoVo           | Kolorektal adenokarsinoma     |
| LNCaP ve DU145 | Prostat kanseri               |
| RPMI 7951      | Melanoma                      |
| A549           | Akciğer karsinoma             |
| 786-O          | Böbrek hücresi adenokarsinoma |
| T-24           | İdrar torbası karsinoma       |
| TF 1           | Erythroleukemia               |
| LN 18          | Glioblastoma                  |

### Kolon Kanseri

HT29 ve SW620 kolon kanseri hücreleri 10-100  $\mu$ M, oleuropeine maruz bırakıldıklarında, SW620 hücre hattında 72.saatte anlamlı olarak hücre proliferasyonunun azaldığı ve hücre apoptozunun indüklendiği gözlemlenmiştir. 200-800  $\mu$ M, oleuropeine maruz bırakıldıklarında ise, HT29 hücre hattında 24, 48 ve 72.saatte anlamlı olarak hücre proliferasyonunun azaldığı ve hücre apoptozunun indüklendiği gözlemlenmiştir (37). Corona G ve ark.'nın zeytinyağı polifenolik ekstraktının insan kolon adenokarsinom hücreleri üzerindeki anti-proliferatif etkilerini inceledikleri çalışmada; hidroksitirozol, tirozol ve oleuropein gibi zeytinyağı polifenollerinin, kolorektal kanser gelişiminden sorumlu sinyal yollarıyla etkileşime girerek kemopreventatif etkiler yaptığını göstermişlerdir (38).

### Karaciğer Kanseri

HepG2 karaciğer kanseri hücreleri, 20-80  $\mu$ M oleuropeine maruz bırakıldıklarında, HepG2 hücre hattında 24.saatte anlamlı olarak hücre viabilitesinin azaldığı ve hücre apoptozunun indüklendiği gözlemlenmiştir (39). Hepatosellüler kanser üzerine yapılan çalışmada hepatoma hücreleri olan H4IIE kanser hücre hatlarında zeytin yaprağı ekstraktlarının seçici sitotoksik aktivitesini gösterilmiştir. Zeytin yaprağı ekstraktları apoptozu indüklemiş ve H4IIE hücrelerine karşı antiproliferatif ve pro-apoptotik özellikler göstermiştir. Böylelikle karaciğer kanserinin önlenmesindeki yeri saptanmıştır (40).

### Prostat Kanseri

LNCaP ve DU145 karaciğer kanseri hücreleri, 100-500  $\mu$ M, oleuropeine maruz bırakıldıklarında, LNCaP ve DU145 hücre hattında 72.saatte anlamlı olarak hücre viabilitesinin ve proliferasyonunun azaldığı ve nekrotik hücre ölümünün indüklendiği gözlemlenmiştir (41). Köçkar ve ark.'nın oleuropein'nin antitümör etkilerini prostat (PC-3), karaciğer (Hep3B) ve meme kanseri (MCF-7) modelinde invitro olarak incelediği çalışmada MCF-7 ve PC-3 hücrelerinde 48 ve 72.saat doz uygulamalarında antiproliferatif etkisi olduğu belirlenmiştir (42).

### Pankreas Kanseri

MiaPaCa-2 pankreas kanseri hücreleri, 200 µM, oleuropeine maruz bırakıldıklarında, MiaPaCa-2 hücre hattında 98.saatte anlamlı olarak hücre viabilitesinin azaldığını gözlemlenmiştir (43).

### **Tiroid Kanseri**

Tpc-1 ve BCPAP tiroid kanseri hücreleri, 10-50-100 µM, oleuropeine maruz bırakıldıklarında, Tpc-1 ve BCPAP hücre hattında 48.saatte anlamlı olarak hücre proliferasyonunun ve Erk fosforilasyon seviyesinin azaldığını gözlemlemişlerdir (44).

### **Osteosarkoma**

MG-63 ve Saos2 insan osteosarkoma kanser hücreleri, 100-500 µM, oleuropeine maruz bırakıldıklarında, anlamlı sitotoksik etkiler gözlemlemişlerdir. MG-63 hücre hattı için IC50 değerini 247,4-475 µM, Saos2 hücre hattı için IC50 değerini 798.7-359.9 µM olarak bulmuşlardır (45).

### **Lösemi**

HL-60 lösemi kanseri hücreleri, 40-640 µM, oleuropeine maruz bırakıldıklarında, HL-60 hücre hattında 72.saatte doza bağlı olarak hücre viabilitesinin azaldığı gözlemlenmiştir. HL-60 hücre hattı için IC50 değerini 170 µM olarak bulmuşlardır (46). Lösemi üzerine yapılan çalışmalarda zeytinyağı etken maddelerinin periferik kandaki mononükleer hücreler ve HL-60 yani promiyelositik lösemi hücrelerinde DNA hasarı gelişiminden hücreleri koruduğu saptanmıştır (47).

### **Nöroblastoma**

Seçme ve ark. (48) 2016 yılında in vitro koşullarda yaptıkları çalışmada SH-SY5Y nöroblastoma hücre hattı, belli konsantrasyon aralıklarında oleuropeine maruz bırakılmıştır. Oleuropeinin 48.saatteki IC50 değerini 350 µM olarak bulmuşlardır (48).

### **Mezotelyoma**

Ren mezotelyoma hücreleri, 1-100 µg/ml, oleuropeine maruz bırakıldıklarında, Ren hücre hattında 48. saatte anlamlı olarak hücre proliferasyonunun azaldığı IC50 değeri 22 µg/mL olarak bulmuşlardır (49).

### **Glioblastoma**

U-87 glioblastoma hücreleri, 100 µM, oleuropeine 24 saat boyunca maruz bırakıldıklarında, anlamlı bir sitotoksik etki gözlemlenmemiştir (50).

### **Deney Hayvan Çalışmaları**

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda zeytinyağının meme, kolon, sarkoma, deri, karaciğer, prostat ve dil kanserlerine karşı etkili olduğunu gösterilmiştir. Zeytinyağının kanserden koruyucu özellikleri arasında tekli doymamış yağ asitleri, polifenoller adlı antioksidanlar ve zeytinyağına özgü squalen adlı madde önem teşkil etmektedir (51).

### **Antioksidan Aktivitesi**

Yağların oksidasyonu önleyici veya geciktirici özelliği olan, hücre içi savunma sisteminin en önemli maddelerine verilen addır. Antioksidan özellik gösteren oleuropein, LDL (düşük

yoğunluklu lipoprotein) oksidasyonunu azaltmaktadır. Okside olmuş LDL, kolesterolün en tehlikeli formudur. Kolesterolün bu formu, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıkların oluşmasında ve ayrıca damar içi duvarlarda tahribata sebep olarak arter duvarlarında plak oluşumuna sebep olmaktadır (52-54). Ayrıca hayvanlar üzerinde *in vivo* olarak yapılan pek çok çalışmada da fenolik madde tüketiminin, LDL oksidasyonunu azalttığı, yani oleuropeinin antioksidan özellik gösterdiğini teyit etmektedir (55-60). Oksidatif DNA hasarı, insanda karsinogenez oluşumu için önemli bir etkidir. Oksijen radikalleri insan hücrelerine devamlı saldırır ve DNA hasarı oluşmaya başlar. Bu saldırıya karşı savunma mekanizması oluşmaz ise oluşan DNA hasarı, kanserleşmeye doğru gidebilmektedir. Randomize yapılan çalışmalarda fenolik maddelerce zengin zeytinyağı tüketiminin oksidatif DNA hasarını %30'dan fazla azalttığı gösterilmiştir (61). Yine yapılan çalışmalarda fenolik maddelerce zengin bileşikler tüketildikten sonra toplam antioksidan aktivitesinin yükseldiği gözlemlenmiştir (61,62).

### **Anti-enflamatuar Etkisi**

Serumda yüksek oranda proenflamatuar ajanlar olarak bilinen plazma tromboksan B2 (TXB2) ve lökotrien B4 (LTB4) markırlarının bulunması kardiyovasküler hastalıklarının oluşmasına sebep olabilmektedir (63, 64). Bogani ve ark. 2006 yılında yaptıkları çalışmada fenolik madde tüketiminin artışı, plazmadaki TXB2 ve LTB4 konsantrasyonlarının azalmasına sebep olduğunu gözlemlemişlerdir (65). Yine Moreno ve ark. 2003 yılında yaptıkları çalışmada zeytinyağı tüketiminin enflamatuar etkisi olan arazişonik asit salınımını inhibe ettiğini gözlemlemişlerdir (66).

### **Antimikrobiyal Etkisi**

Oleuropein, hem gram negatif, gram pozitif bakterilere hem de mikoplazmaya karşı güçlü bir antimikrobiyal özellik gösterir (67,68). Doğal bir antimikrobiyal olarak bilinen oleuropein ile ilgili yapılan pek çok çalışmada, *Esherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Enterococcus faecalis*, *Lactobacillus plantarum*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus* gibi pek çok mikroorganizma ve küfler üzerinde inhibe edici özellik gösterdiği gözlemlenmiştir (9).

### **Antiviral Etkisi**

Yapılan pek çok çalışmada, oleuropeinin, mononükleoz, hepatit virüsü, rotavirüs, sığır rinovirüsü, köpek parvovirüsü, HIV ve hepatit B virüsüne karşı güçlü antiviral aktivitelere sahip olduğu gözlemlenmiştir (69).

### **Yaşlanma Karşıtı (Antiaging) Etkisi**

Normal insan fibroblastları, hem genetik hem de çevresel faktörler nedeniyle replikatif yaşlanma geçirir. Multikatalitik nonozozomal proteaz olan proteazom, yaşlanma sırasında işlev bozukluğu, artan ekspresyonu insan fibroblastlarındaki yaşlanmayı geciktirir. Katsiki ve ark. 2007 yılında yaptıkları çalışmada oleuropeinin *in vitro* ortamda proteazom aktivitelerini, muhtemelen proteazomun konformasyonel değişiklikleri yoluyla, bilinen diğer kimyasal aktivatörlerden daha etkili bir şekilde arttığını gözlemlemişlerdir (70).

### **Nöroprotektif Etkisi**

Oleuropeinin nöroprotektif etkilerini anlamak için yapılan bir çalışmada Parkinson ve Alzheimer gibi sinirsel hastalıklarda, oleuropeinin sinirlerin zarara uğramasını azalttığı

gözlemlenmiştir. Bu gözlemler neticesinde oleuropeinin nöroprotektif hastalıklar için umut verici bir bileşik olduğu düşünülmektedir (27,71).

### Aterojenik Etkisi

Aterojenik etki arterlerde oluşan ateromatöz dejenerasyon olarak ifade edilir. Visioli ve Galli 1998 yılında yaptıkları çalışmada oleuropeinin anti-aterojenik aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (72). Carluccio ve ark. 2003 yılında yaptıkları çalışmada oleuropeinin uyarılmış endotel monosit hücre yapışmasını ve ayrıca vasküler hücre yapışmasını sağlayan molekül-1 (VCAM-1) mRNA ve proteinini azalttığını gözlemlemişlerdir (73).

**Tablo 5.** Oleuropeinin Farmakolojik Etkileri.

| Aktivite          | Etki  | Referans |
|-------------------|---|----------|
| Antioksidan       | Radikal stabilitenin geliştirilmesi<br>ROS süpürücü etkisi<br>LDL oksidasyonunun inhibisyonu                              | (74)     |
| Anti-enflamatuvar | Pro-enflamatuvar sitokinlerin sentezinin inhibisyonu<br>Lipoksijenaz inhibisyonu  | (75)     |
| Antikanserojen    | ROS süpürücü etkisi<br>Antiproliferatif etki<br>Apoptozun indüklenmesi<br>Antimigrasyon etkisi<br>Anjiyogenez inhibisyonu | (76,77)  |
| Antimikrobiyal    | Bakteri hücre zarı hasarı   | (78)     |
| Antiviral         | Viral integraz inhibisyonu<br>Viral zarf etkileşimi   | (79)     |
| Nöroprotektif     | Oksidatif stresin azalması<br>Tau fibrillizasyon inhibisyonu  | (80)     |

## 2. SONUÇ

Yapılan pek çok güncel çalışmada zeytinin fenolik bileşeni olan oleuropeinin farmakolojik etkileri gösterilmiştir. Pek çok kanser türü ve kalp damar hastalıklarının Akdeniz toplumlarında daha az sıklıkla görülmesinin başlıca sebebi, geleneksel Akdeniz diyeti ile ilişkilendirilmektedir. Ülkemiz, bulunduğu coğrafi konum ve iklim sebebiyle avantajlı konuma sahiptir ve bu sayede zeytinyağı üretiminde tüm dünyada dördüncü sırada bulunmaktayız. Fakat yıllık kişi başına 2 kg tüketimle diğer ülkelere göre çok gerilerde kalmaktayız. Yapılan tüm bilimsel çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda, toplum sağlığının iyileştirilmesi açısından zeytinyağı tüketimini arttırmamız gerektiği önem taşımaktadır. Oleuropeinin tüm farmakolojik etkileri Tablo 5'te özetlenmiştir.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışmada yazarların çıkar çatışması durumları yoktur.

## KAYNAKLAR

1. Ünlüel, İ., Aydın, Ö. (2016). Bir zeytin fenoliği olanoleuropeinin sağlığımız üzerine etkileri. *Zeytin Bilimi Dergisi*,6(2), 77-14.
2. Bouaziz, M., Hammami, H., Bouallagui, Z., Jemai, H., Sayadi, S. (2008). Production of antioxidantsfromoliveprocessing by-products. *Electronic Journal of Environmental, Agricultural, and Food Chemistry*,7(8), 3231-3236.



3. Marsillo, V., Lanza, B. (1998). Characterisation of an oleuropein-degrading strain of *Lactobacillus plantarum*. Combined effects of compounds present in olive fermenting brines (phenols, glucose and NaCl) on bacterial activity. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 76, 520-524.
4. Brenes, M., DeCastro, A. (1998). Transformation of oleuropein and its hydrolysis products during Spanish-style green olive processing. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 77, 353-358.
5. Durlu-Özkaya, F., Özkaya, M. (2011). Oleuropein using as an additive for feed and products used for humans. *Journal of Food Processing Technology*, 2, 113.
6. Tripoli, E., Giammanco, M., Tabacchi, G., DiMajo, D., Giammanco, S., La Guardia, M. (2005). The phenolic compounds of olive oil: structure, biological activity and beneficial effects on human health. *Nutrition Research Reviews*, 18, 98-112.
7. Vinha, A. F., Ferreres, F., Silva, B. M., Valentão, P., Gonçalves, A., Pereira, J.A., et al. (2005). Phenolic profiles of Portuguese olive fruits (*Olea europaea* L.): Influences of cultivar and geographical origin. *Food Chemistry*, 89, 561-568.
8. Han, J., Talorete, T., Yamada, P., Isoda, H. (2009). Anti-proliferative and apoptotic effects of oleuropein and hydroxytyrosol on human breast cancer MCF-7 cells. *Cytotechnology*, 59, 45-53.
9. Yıldız, G., Uylaşer, V. (2011). Doğal bir antimikrobiyel: oleuropein. *Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 25(1), 131-142.
10. Köçkar, F., Aydoğan Türkoğlu, S., Aydın, M. (2010). Oleuropeinin prostat (PC-3), meme (MCF-7) ve hepatoma (HEP3B) kanser hücrelerinde anti-tümör etkisinin belirlenmesi. *Biyoloji Bilimleri Araştırma Dergisi*, 3(2), 185-190.
11. Malik, N. S. A., Bradford J. M. (2006). Changes in oleuropein levels during differentiation and development of floral buds in 'Arbequina' olives, *Scientia Horticulturae* 110, 274-278
12. Winkelhausen, E. R., Pospiech, G., Laufenberg, G. (2005). Antifungal activity of phenolic compounds extracted from dried olive pomace. *Bulletin of the Chemist and Technologist of Macedonia*, 24(1), 41-46.
13. Visioli, F., Bellosta, S., Galli, C. (1998). Oleuropein, the bitter principles of olives, enhances nitric oxide production by mouse macrophages. *Life Science*, 62, 541-546.
14. Carluccio, M. A., Siculella, L., Ancora, M. A., Massaro, M., Scoditti, E., Storelli, C., et al. (2003). Olive oil and red wine antioxidant polyphenols inhibit endothelial activation: antiatherogenic properties of mediterranean diet phytochemicals. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, 23, 622-629.
15. Owen, R. W., Giacosa, A., Hull, W. E., Haubner, R., Würtele, G., Spiegelhalter, B., et al. (2000). Olive oil consumption and health: the possible role of antioxidants. *Lancet Oncology*, 1, 107-112.
16. Tripoli, E., Giammanco, M., Tabacchi, G., Di Majo, D., Giammanco, S., La Guardia, M. (2005). The phenolic composition of olive oil: structure, biological activity, and beneficial effects on human health. *Nutrition Research Reviews*, 18, 98-112.
17. Fredrickson, W. R. (2006). F and S Group, Inc. Method and composition for antiviral therapy with olive leaves. *U.S. Patent*, 6, 117,884.

18. Andreadou, I., Iliodromitis, E. K., Mikros, E., Constantinou, M., Agalias, A., Magiatis, P., et al. (2006). The olive constituent oleuropein exhibits anti-ischemic, antioxidative, and hypolipidemic effects in anesthetized rabbits. *The Journal of Nutrition*, 136, 2213–2219.
19. Andreadou, I., Sigala, F., Iliodromitis, E. K., Papaefthimiou, M., Sigalas, C., Aligiannis, N., et al. (2007). Acute doxorubicin cardiotoxicity is successfully treated with the phytochemical oleuropein through suppression of oxidative and nitrosative stress. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 42, 549–558.
20. Omar, S. H. (2010). Oleuropein in olive and its pharmacological effects. *Scientia Pharmaceutica*, 78, 133-154.
21. Gürel, D. K. (2007). *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balçalı Hastanesi Erişkin Onkoloji, Hematoloji Kliniklerinde Kemoterapi Uygulanan Hastaların Yaşam Kalitesi ve Bunu Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi*. (Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi) Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, ADANA.
22. Arı, M., Ögüt, S., Kaçar Döğer, F. (2017). Kanserin önlenmesinde antioksidanların rolü. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 1,(2),67-74.
23. Yıldız, G., Uylaşer, V. (2011). Doğal bir antimikrobiyal:oleuropein. *Journal of Agricultural Faculty of Uludag University*, 25(1), 131-42.
24. Tsuruo, T., Naito, M., Tomida, A., Fujita, N., Mashima, T., Sakamoto, H., et al. (2003). Molecular targeting therapy of cancer: drug resistance, apoptosis and survival signal. *Cancer Science*, 94, 15-21.
25. Türk, G. (2013). Kemoterapötiklerin erkek üreme sistemi üzerindeki yan etkileri ve koruyucu stratejiler. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 17, 73-92.
26. Aitken, R. J., Roman, S. D. (2008). Antioxidant systems and oxidative stress in the testes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1, 15-24.
27. Barbaro, B., Toietta, G., Maggio, R., Ariciello, M., Tarocchi, M., Galli, A., et al. (2014). Effects of the olive-derived polyphenol oleuropein on human health. *International Journal of Molecular Sciences*, 15, 18508-18524.
28. Somunoğlu, S. (2009). Meme kanseri: Belirtileri ve erken tanıda kullanılan tarama yöntemleri. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 4, 103-122.
29. Saip, P., Keskin, S., Özkan, M., Kaplan, M. A., Aydoğan, F., Demirağ, G.G., ve ark. (2011). Türkiye’de meme kanserli hastaların tanı ve tedavi yöntemlerine ulaşım hızı; çok merkezli gözlemsel çalışma. *The Journal of Breast Health*, 7, 109-117.
30. Gölbaşı, Z., Çetin, R., Kalkan, S., Durmu, G. T. (2010). Üniversite öğrencisi kızların meme kanseri ve kendi kendine meme muayenesi ile ilgili bilgi ve davranışları. *The Journal of Breast Health*, 6, 69-73.
31. Dikmen, M., Öztürk, N., Öztürk Y. (2008). Nar meyve kabuğu ekstresinin MCF7 hücre proliferasyonu üzerine sitotoksik ve inhibitör etkileri. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 37(3), 179-190.
32. Han, J., Terence, K. P. N., Yamada, T. P., Isoda, H. (2009). Anti-proliferative and apoptotic effects of oleuropein and hydroxytyrosol on human breast cancer MCF-7 cells. *Cytotechnology*, 59, 45-53.

33. Hassan, Z. K., Elamin, M. H., Daghestani, M. H., Omer, S. A., Al-Olayan, E.M., Elobeid, M. A., et al. (2012). Oleuropein induces anti-metastatic effects in breast cancer. *Asian Pasific Journal of Cancer Prevention*, 13, 4555-4559.
34. Elamin, M. H., Daghestani, M. H., Omer, S. A., Elobeid, M. A., Virk, P., Al-Olayan, E.M., et al. (2013). Olive oil oleuropein has anti-breast cancer properties with higher efficiency on ER-negative cells. *Food and chemical toxicology*, 53, 310-316.
35. Hassan, Z. K., Elamin, M. H., Omer, S. A., Daghestani, M. H., Al-Olayan, E. S., Elobeid M.A., et al. (2013). Oleuropein induces apoptosis via the p53 pathway in breast cancer cells. *Asian Pasific Journal of Cancer Prevention*, 14, 6739-6742.
36. Arı, M., Karul, A., Sakarya, S. (2018). Investigation of antiproliferative, apoptotic and antioxidant effects of oleuropein and vitamin D on breast cancer cell lines (MCF-7). 2<sup>nd</sup> international cell death research congress: *MDPI*, Nov 01.04, 2018, İzmir, Turkey, Book of proceedings, 1534.
37. De Lorgeril, M., Salen, P., Martin, J. L., Monjaud, I., Boucher, P., Mamelle, N. (1998). Mediterranean dietary pattern in a randomized trial: prolonged survival and possible reduced cancer rate. *Archives of Internal Medicine*, 158, 1181–1187.
38. Corona, G. Deiana, M. Incani, A. Vauzour, D. Dessì, M.A. Spencer, J.P. (2007). Inhibition of p38/CREB phosphorylation and COX-2 expression by olive oil polyphenols underlies their anti-proliferative effects. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 362, 606–611.
39. Owen, R. W., Haubner, R., Würtele, G., Hull, E., Spiegelhalder, B., Bartsch, H. (2004). Olives and olive oil in cancer prevention. *European Journal of Cancer Prevent*, 13, 319–326.
40. Bektay, M. Y., Güler, E. M., Gökçe, M., Kiziltas, M. V. (2021). Investigation of the genotoxic, cytotoxic, apoptotic, and oxidant effects of olive leaf extracts on liver cancer cell lines. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 18, 6, 781-789.
41. Psaltopoulou, T., Kostis, R. I., Haidopoulos, D., Dimopoulos, M., Panagiotakos, D. B. (2011). Olive oil intake is inversely related to cancer prevalence: A systematic review and a meta-analysis of 13,800 patients and 23,340 controls in 19 observational studies. *Lipids in Health and Disease*, 10, 127.
42. Köçkar, F., Aydoğan Türkoğlu, S., Aydın, M. (2010). Oleuropein'in Prostat (PC-3), Meme (MCF-7) ve Hepatoma (HEP3B) kanser hücrelerinde anti-tümör etkisinin belirlenmesi. *Biyoloji Bilimleri Araştırma Dergisi*, 3, 2, 185-190.
43. Nan, J. N., Ververis, K., Bollu, S., Rodd, A. L., Swarup, O., Karagiannis, T. C. (2014). Biological effects of the olive polyphenol, hydroxytyrosol: An extra view from genome-wide transcriptome analysis. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*, 17, 62–69.
44. Escrich, E., Moral, R., Grau, L., Costa, I., Solanas, M. (2007). Molecular mechanisms of the effects of olive oil and other dietary lipids on cancer. *Molecular Nutrition & Food Research*, 51, 1279–1292.
45. Caramia, G., Gori, A., Valli, E., Cerretani, L. (2006). Virgin olive oil in preventive medicine: From legend to epigenetics. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 114, 375–388.

46. Tunca, B., Tezcan, G., Cecener, G., Egeli, U., Ak, S., Malyer, H., et al. (2012). Olea europaeae leaf extract alters microRNA expression in human glioblastoma cells. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2012, 138, 1831–1844.
47. Fabiani, R., Rosignoli, P., Bartolomeo, A., Fuccelli, R., Servili, M., Montedoro, G. F., Morozzi, G. (2008) Oxidative DNA damage is prevented by extracts of olive oil, hydroxytyrosol, and other olive phenolic compounds in human blood mononuclear cells and HL60 cells. *Journal of Nutrition*, 138, 8, 1411-1416.
48. Seçme, M., Eroglu, C., Dodurga, Y., Bağcı, G. (2016). Investigation of anticancer mechanism of oleuropein via cell cycle and apoptotic pathways in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Gene*, 585, 93-99.
49. Casaburi, I., Puoci, F., Chimento, A., Sirianni, R., Ruggiero, C., Avena, P., et al. (2013). Potential of olive oil phenols as chemopreventive and therapeutic agents against cancer: A review of in vitro studies. *Molecular Nutrition & Food Research*, 57, 71–83.
50. Kimura, Y., Sumiyoshi, M. (2009). Olive leaf extract and its main component oleuropein prevent chronic ultraviolet B radiation-induced skin damage and carcinogenesis in hairless mice. *Journal of Nutrition*, 139, 2079–2086.
51. Shamshoum, H., Vlaveciski, F., Tsiani, E. (2017). Anticancer effects of oleuropein. *International Union Biochemistry and Molecular Biology*, 43, 4, 517-528.
52. Witztum, J.L. (1994). The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet*, 344, 793–795.
53. Moschandreas, J., Vissers, M. N., Wiseman, S., Van Putte, K. P., Kafatos, A. (2002). Extra virgin olive oil and markers of oxidation in Greek smokers: a randomized crossover study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 56(10), 1024–1029.
54. Patrick, L., Uzick, M. (2001). Cardiovascular disease: C-reactive protein and the inflammatory disease paradigm: HMG-CoA reductase inhibitors, alpha-tocopherol, red yeast rice, and olive oil. A review of the literature. *Alternative Medicine. Review*, 6(3), 248–271.
55. Fito, M., Cladellas, M., De La Torre, R., Marti, J., Alcantara, M., Pujadas-Pastardes, M., et al. (2005). Antioxidant effect of virgin olive oil in patients with stable coronary heart disease: a randomized, crossover, controlled, clinical trial. *Atherosclerosis*, 181(1), 149–158.
56. Bianco, A., Coccioli, F., Guiso, M., Marra, C. (2001). The occurrence in olive oil of a new class of phenolic compounds: hydroxy-isochromans. *Food Chemistry*, 77, 405–411.
57. Marrugat, J., Covas, M. I., Fito, M., Schroder, H., Miro-Casas, E., Gimeno, E., et al. (2004). Effects of differing phenolic content in dietary olive oils on and LDL oxidation—a randomized controlled trial. *European Journal of Nutrition*, 43, 140–147.
58. Weinbrenner, T., Fito, M., De La Torre, R., Saez, G. T., Rijken, P., Tormos, C., et al. (2004). Olive oils high in phenolic compounds modulate oxidative/antioxidative status in men. *Journal of Nutrition*, 134(9), 2314–2321.
59. Covas, M. I., De La Torre, K., Farre-Albaladejo, M., Kaikkonen, J., Fito, M., Lopez-Sabater, C., et al. (2006). Postprandial LDL phenolic content and LDL oxidation are modulated by olive oil phenolic compounds in humans. *Free Radical Biology and Medicine*, 40(4), 608–616.

60. Ochoa, J. J., Quiles, J. L., Ramirez-Tortosa, M. C., Mataix, J., Huertas, J. R. (2002). Dietary oil high in oleic acid but with different unsaponifiable fraction contents have different effects in fatty acid composition and peroxidation in rabbit LDL. *Nutrition*, 18(1), 60–65.
61. Salvini, S., Sera, F., Caruso, D., Giovannelli, L., Visioli, F., Saieva, C., et al. (2006). Daily consumption of a high-phenol extra virgin olive oil reduces oxidative DNA damage in postmenopausal women. *British Journal of Nutrition*, 95(4), 742–751.
62. Visioli, F., Caruso, D., Grande, S., Bosisio, R., Villa, M., Galli, G., et al. (2005). Virgin olive oil study (VOLOS): vasoprotective potential of extra virgin olive oil in mildly dyslipidemic patients. *European Journal of Nutrition*, 44(2), 121–127.
63. Bogani, P., Galli, C., Villa, M., Visioli, F. (2007). Postprandial anti-inflammatory and antioxidant effects of extra virgin olive oil. *Atherosclerosis*, 190(1), 181–186.
64. Groff, J. L., Gropper, S. S. (2000). Advanced nutrition and human metabolism. 3rd ed., Wadsworth Thomson Learning, Belmont, CA, USA, 584p.
65. Bogani, P., Galli, C., Villa, M., Visioli, F. (2007). Postprandial anti-inflammatory and antioxidant effects of extra virgin olive oil. *Atherosclerosis*, 190 (1), 181–186.
66. Moreno, J. J. (2003). Effect of olive oil minor components on oxidative stress and arachidonic acid mobilization and metabolism by macrophages. *Free Radical Biology and Medicine*, 35, 1073–1081.
67. Bisignano, G., Tomaino, A., Lo Cascio, R., Crisafi, G., Uccella, N., Saija, A. (1999). On the in-vitro antimicrobial activity of oleuropein and hydroxytyrosol. *Journal Pharmacy and Pharmacology*, 51, 971–974.
68. Furneri, P. M., Marino, A., Saija, A., Uccella, N., Bisignano, G. (2002). In vitro antimycoplasmal activity of oleuropein. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 20, 293–296.
69. Fredrickson, W. R. (2000). F and S Group, Inc. Method and composition for antiviral Therapy with olive leaves. *U.S. Patent*, 6, 117, 884.
70. Katsiki, M., Chondrogianni, N., Chinou, I., Rivett, A. J., Gonos, E. S. (2007). The olive constituent oleuropein exhibits proteasome stimulatory properties in vitro and confers life span extension of human embryonic fibroblasts., *Rejuvenation Research*, 10, 157–172.
71. Moosmann, B., Behl C. (1999). The Antioxidant neuroprotective effects of estrogens and phenolic compounds are independent from their estrogenic properties. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 96, 8867–8872.
72. Visioli F, Galli C. (2001). Antiatherogenic components of olive oil. *Current Atherosclerosis Reports*, 3, 64–67.
73. Carluccio, M. A., Siculella, L., Ancora, M. A., Massaro, M., Scoditti, E., Storelli, C., et al. (2003). Olive oil and red wine antioxidant polyphenols inhibit endothelial activation: antiatherogenic properties of Mediterranean diet phytochemicals. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, 23(4), 622–629.
74. Visioli, F., Bellomo, G., Galli, C. (1998). Free radical-scavenging properties of olive oil polyphenols. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 247, 60–64.
75. Omar, S. H. (2010). Cardioprotective and neuroprotective roles of oleuropein in olive. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 18, 111–121.

76. Goulas, V., Exarchou, V., Troganis, A. N., Psomiadou, E., Fotsis, T., Briasoulis, E., et al. (2009). Phytochemicals in olive-leaf extracts and their antiproliferative activity against cancer and endothelial cells. *Molecular Nutrition & Food Reserach*, 53, 600–608.
77. Acquaviva, R., Di Giacomo, C., Sorrenti, V., Galvano, F., Santangelo, R., Cardile, V., et al. (2012). Antiproliferative effect of oleuropein in prostate cell lines. *International Journal of Oncology*, 41, 31–38.
78. Omar, S. H. (2010). Oleuropein in olive and its pharmacological effects. *Scientica Pharmaceutica*, 78, 133–154.
79. Lee-Huang, S., Huang, P. L., Zhang, D., Lee, J. W., Bao, J., Sun, Y., et al. (2007). Discovery of small-molecule HIV-1 fusion and integrase inhibitors oleuropein and hydroxytyrosol: Part I. fusion [corrected] inhibition. *Biochemical and Biophysical Reserach Communications*, 354, 872–878.
80. Daccache, A., Lion, C., Sibille, N., Gerard, M., Slomianny, C., Lippens, G., et al. (2011). Oleuropein and derivatives from olives as Tau aggregation inhibitors. *Neurochemistry International*, 58, 700–707.