



Journal of Agriculture, Food and Ecology

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/jafe>



ZEYTİNDE BULUNAN POLİFENOLLER VE FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

Mehmet Ali TEMİZ^{a*}

^aKaramanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu, Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Programı, Karaman, Türkiye

Özet

Akdeniz tarzı beslenmenin vazgeçilmez olan zeytinin sunmuş olduğu faydaların başında antioksidan etkisi vardır. İçerdiği zengin fenolik bileşikler sayesinde oksidatif stresin azaltılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Bu sayede diğer rahatsızlıkların ve hastalıkların önlenmesinde ya da tedavisinde ayrıca fayda sağladığı söylenebilir. Zeytin ve yaprağından elde edilen ekstraktının yanın da içerdiği önemli fenolik bileşikler arasında olan Oleuropein ve Hidroksitirozol pek çok çalışmaya konu olmuştur. Bunlar arasında en çok antioksidan, antidiyabetik, antimikrobiyal, anti-inflamatuar, antihipertansif ve antikanser etkiler araştırılmıştır. Zeytin zengin biyoaktif bileşikleri ile hem bireysel hem de sinerjistik olarak çeşitli farmakolojik etkiler göstermektedir. Zeytinde en bol bulunan ve en aktif madde olan Oleuropeinin enzimlerin inhibe, modüle ve/veya regüle edilmesinde baş rolü oynadığı söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Akdeniz Diyeti; Antioksidan; Fenolik Bileşikler; Oleuropein; Zeytin

Abstract

One of the benefits of olives, which are indispensable for the Mediterranean style diet, is their antioxidant effect. It plays an important role in reducing oxidative stress thanks to the rich phenolic compounds it contains. In this way, it can be said that it is also beneficial in the prevention or treatment of other disorders and diseases. Oleuropein and Hydroxytyrosol, which are among the important phenolic compounds contained in the extract obtained from olives and leaves, have been the subject of many studies. Among these, antioxidant, antidiabetic, antimicrobial, anti-inflammatory, antihypertensive and anticancer effects have been most investigated. Olives show various pharmacological effects, both individually and synergistically, with their rich bioactive compounds. It can be said that Oleuropein, the most abundant and active substance in olives, plays a leading role in inhibiting, modulating and/or regulating enzymes.

Keywords: Mediterranean Diet; Antioxidant; Phenolic Compounds; Oleuropein; Olive

1. Giriş

Meyve ve sebzeler açısından zengin olan Akdeniz diyeti, sağlıklı bir yaşam tarzı ve uzun ömür ile ilişkilendirilmektedir. Epidemiyolojik, araştırma ve gözlem çalışmaları, Akdeniz diyetinin metabolik sendrom,

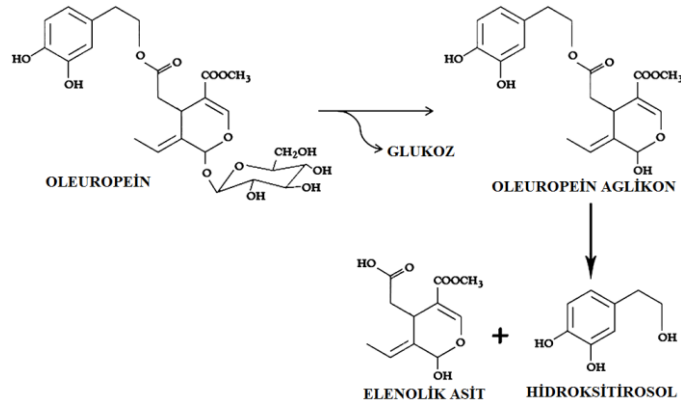
*Sorumlu yazar.

E-posta adresi: matemiz@kmu.edu.tr

kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanser ve bilişsel rahatsızlıklar gibi çeşitli kronik hastalıkların prevalansının önemli ölçüde azaldığı bir durum olan iyi yaşlanmayla ilişkili olduğunu doğrulamaktadır [1]. Akdeniz diyetinin önemli bir özelliği, Asya diyetiyle benzerliklerini sağlayan, vitaminler ve bitki polifenollerini de dahil olmak üzere çok çeşitli bitkisel besinlerin günlük tüketimidir. Özellikle, bitki polifenollerini, protein homeostazisinde, inflamatuvar yanıtta ve hem metabolizmanın hem de antioksidan savunma sistemlerinin düzenlenmesinde yer alan çoklu sinyal yollarının modülasyonunda etki gösterir [2,3]. Akdeniz diyeti düşük kırmızı et, yüksek meyve ve sebze tüketimini gibi diğer özelliklerinin yanı sıra, ana lipid kaynağı olarak zeytin ve zeytinyağı tüketimi ile karakterize edilir. Zeytin ve ürünlerinde bulunan yüksek orandaki polifenoller Akdeniz diyetini değerli kılan en önemli unsurlardan birisidir. Polifenoller tipik olarak kendilerine bağlı hidroksil gruplarına (-OH) sahip bir veya daha fazla aromatik halka içeren fitokimyasal sekonder metabolitlerdir. Polifenol kaynakları arasında meyveler, sebzeler, kabuklu yemişler ve tohumlar, kökler, ağaç kabuğu, bitkilerin yaprakları, tıbbi ve aromatik bitkiler, tam tahıllı ürünler ve işlenmiş gıdalar yer alır. Bu bileşikler geniş bir biyolojik aktivite yelpazesi ile karakterize edilir. Doğal bitki polifenollerinin insan vücudundaki yararlı rollerine ilişkin giderek artan sayıda kanıt bulunmaktadır.

Zeytin meyvesinde, yaprağında ve çekirdeğinde değişen oranlarda ve miktarlarda farklı polifenoller bulunmaktadır. Oleuropein, sekoiridoid grubundan olan zeytin ve yaprağında en bol bulunan ve en biyoaktif fenolik bileşiktir. Oleuropein, zeytinin kendine has acımsı ve kekremsi tat ve kokusunu veren bir maddedir. Oleuropeinin hidrolizi sonucu elenolik asit ve hidroksitirozol (3,4-dihidroksi-feniletanol) gibi diğer aktif metabolitler oluşmaktadır (Şekil 1). Rutin, kafeik asit, verbaskozit, luteolin-7-glukozit, apigenin7-glukozit, tirozol ve hidroksitirozol zeytinde bulunan diğer biyoaktif bileşikler arasındadır [4]. Zeytin farklı olgunlaşma evrelerine sahiptir. Bu olgunlaşma evrelerinde polifenollerin oranları ve miktarlarında değişimler olmaktadır.

Zeytinin üç gelişimsel evreye sahiptir. Oleuropeinin üretim ve birikim evresi olan “büyüme evresi”; klorofil ve oleuropein miktarındaki azalmanın gerçekleştiği “yeşil olgunlaşma evresi” ve son olarak antosiyaninlerin üretimiyle karakterize olan ve oleuropein seviyesinde azalmanın devam ettiği “siyah olgunlaşma evresi” zeytinin gelişimsel evreleridir. Oleuropein seviyesinde ki azalmayla birlikte diğer taraftan verbaskozit gibi diğer polifenolik bileşiklerin seviyeleri de artmaktadır [5]. Oleuropein hidrolizi arttıkça hidroksitirozol ve tirozol seviyesi de artış gösterir. Zeytin meyvelerinin gelişim evrelerinde gerçekleşen sekonder metabolitlerin oransal ve miktarsal değişimleri yapraklardaki metabolitlerin değişimleriyle benzerlik göstermektedir. Bu nedenle istenilen polifenolik içeriğine göre meyve ve yaprakların ne zaman hasat edileceği önemlidir.



Şekil 1. Oleuropeinin hidrolizi

Zeytinde bulunan fenolik bileşiklerin çok çeşitli spektrumunda farmakolojik etkileri mevcuttur. Bu etkiler zeytinde bulunan farklı fenolik bileşiklerin bireysel ve sinerjistik etkileri ile gerçekleşmektedir. Zeytinde bulunan fenolik bileşiklerin farmakolojik etkileri arasında antioksidan, antidiyabetik, antimikrobiyal, anti-inflamatuvar, antihipertansif ve antikanserojen etkileri sayabiliriz. Genel olarak artan oksidatif stres koşullarının ifade edilen rahatsızlıkların ve/veya hastalıkların oluşumundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Oksidatif stres, artan reaktif oksijen türlerinin (ROS) seviyeleri ile düşük antioksidan mekanizmaların aktivitesi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanır. Artan oksidatif stres, hücresel yapıya zarar verebilir ve potansiyel olarak dokuları tahrip edebilir. Diğer taraftan, mitokondri tarafından enerji üretimi de dahil olmak üzere yeterli hücre fonksiyonu için ROS'a ihtiyaç vardır. Buradaki paradokstan öte, oksidatif stres ile antioksidan dengenin bozulması doku hasarlarına asıl sebep olan nokta olduğudur. Artan oksidatif stres; yaşlanma ve egzersiz gibi fizyolojik durumlarda ve kanser,

nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, inflamatuvar hastalıklar ve intoksikasyonlar gibi çeşitli patolojik durumların oluşumuna öncülük edebilmektedir.

1.1. Antioksidan etki

Fenolik bileşiklerin doğası gereği yapılarında bulunan hidroksil grupları, serbest radikallerin temizlenmesinde ve azaltılmasında en büyük rolü üstlenmektedir. Oksidatif stres; lipid, protein, nükleik asit (DNA, RNA) ve karbohidrat gibi makro moleküllerin oksidasyonuna sebep olarak hücre ve doku hasarına neden olmaktadır. Zeytin, zengin fenolik içeriği sayesinde çok iyi bir antioksidan olarak fonksiyon göstermektedir. Yapılan çalışmalarda zeytin yaprağı ekstraktının diyabetik sıçanlarda antioksidan enzimlerin aktivitesini artırarak oksidatif stresin baskılanmasını sağladığını bildirilmiştir [2]. Başka bir çalışmada zeytin yaprağı ekstraktının antioksidan kapasite göstergelerinden olan DPPH IC50 değerinin etanolik ekstraksiyona göre sulunu ekstraksiyonda (sırasıyla 0.39±0.04 mg ml⁻¹, 0.47±0.01 mg ml⁻¹) daha etkili olduğu bildirilmiştir [6]. Aynı çalışmada ABTS IC50 değeri etanolik ekstraksiyona göre sulunu ekstraksiyonda (sırasıyla 0.19±0.03 mg ml⁻¹, 0.34±0.04 mg ml⁻¹) da daha etkili olduğu belirtilmiştir. Bunun yanında Oleuropein'in ise ABTS IC50 değeri (0.02±0.01 mg ml⁻¹) zeytin yaprağının her iki ekstraktına göre çok daha etkili bir antioksidan kapasiteye sahip olduğu gösterilmiştir [6].

1.2. Antidiyabetik etki

Diabetes Mellitus (DM), artan prevalansı ve görülme sıklığı ile dünyada en sık görülen halk sağlığı sorunları arasında yer almaktadır. DM, insülin sekresyonunun yokluğu, azalması ve/veya dokulardaki insülin yanıtının azalması nedeniyle ortaya çıkan, hiperglisemi ile karakterize heterojen bir metabolik sendromdur. Hiperglisemi, glikozun serbest radikaller oluşturmak üzere oto-oksidasyonunu teşvik eder ve poliol yolunun aktivasyonu ve enzimatik olmayan glikozilasyon ile ilişkilidir. Bu da diyabetik komplikasyonlara yol açar. Diyabette artan kan şekerinin ve oksidatif stresin azaltılması tedavide öncelikli hedefler arasındadır. Zeytin ve yaprağında bulunan biyoaktif bileşiklerin antioksidan fonksiyonları özellikle oksidatif stres ile baş etmede önemli bir unsur olmaktadır.

3T3-L1 adiposit hücre hattı üzerinde yapılan çalışmalar, Hidroksitirozol'un diyabet seyrinde azalan mitokondriyal biyosentezi uyardığını göstermiştir. Büyük olasılıkla Hidroksitirozol, PGC-1'in yukarı regülasyonu yoluyla mitokondriyal biyosentez yolunu arttırmaktadır. Adipositlerdeki nispeten düşük Hidroksitirozol konsantrasyonları, ATP sentezi de dahil olmak üzere tüm mitokondriyal solunum zinciri komplekslerinin ekspresyonunu artırır. Hidroksitirozol, mitokondriyal DNA sentezinin azalmasına karşı koruyabileceği ve Nrf1 (nükleer solunum faktörü 1) ve Tfam (transkripsiyon faktörü A, mitokondriyal) gibi kritik transkripsiyon faktörlerinin aktivitesini modüle edebileceği gösterilmiştir. Hidroksitirozol'un bu özellikleri, tip 2 diyabet gelişimi için potansiyel bir risk azalmasına bağlanmaktadır [7]. Başka bir çalışmada Oleuropein içeren yaprak ve zeytin meyvesi ekstraktları, insülin üreten β-hücre hattını (INS-1) sitokinlerin zararlı etkisine karşı koruduğu rapor edilmiştir [8].

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda zeytin yaprağı ekstraktının sıçanlarda insülin seviyelerini arttırırken kan şekeri ve HbA1c seviyelerini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir [4]. Bunun yanı sıra, zeytin yaprağı ekstraktı ile tedavi edilen grup, Akarboz ile tedavi edilen grupla karşılaştırıldığında α-amilaz ve α-glikosidaz enzimleri üzerinde dikkate değer inhibitör aktiviteler gösterdiği belirtilmiştir. Diğer taraftan immunhistokimyasal analizde zeytin yaprağı ekstraktının β-hücrelerinde insüline karşı kısmi pozitif immünreaksiyon gösterdiği rapor edilmiştir [4].

2. Antimikrobiyal etki

Mikrobiyal gıda kaynaklı hastalıklar, pek çok rahatsızlık ve hastalığa, önlenebilir ölümlere ve önlenebilir ekonomik yüke neden olan, çeşitli biyolojik tehlike türleri nedeniyle gıdaların mikrobiyal kontaminasyon riskinin yüksek olması nedeniyle halk sağlığı açısından en büyük endişelerden biridir. Her yıl dünya çapında en az iki milyar insan mikrobiyal gıda kaynaklı hastalıklardan etkilenmektedir. Bu nedenle bu hastalıklar çağdaş dünyanın en büyük halk sağlığı sorunları arasında kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre [9] Avrupa'da her yıl 23 milyon kişi hastalanmakta ve 5000 ölüm mikrobiyal gıda kaynaklı hastalıklardan kaynaklanmaktadır [10].

Salmonella bakterileri genellikle hayvan ve insan bağırsaklarında yaşar ve dışkı yoluyla saçılır. İnsanlara çoğunlukla kontamine su veya gıda yoluyla bulaşır. Ancak enfekte olan bazı kişilerde 8 ila 72 saat içinde ishal, ateş ve karın krampları gibi belirtiler ortaya çıkar.

Liu ve arkadaşlarına (2017) göre oleuropein ve verbaskosidin *Salmonella enteritidis*'e karşı etkili bir antimikrobiyal aktivite gösterdiği rapor edilmiştir [11]. Aynı çalışmada, zeytin yaprağı etanolik ekstraktının *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* ve *Salmonella enteritidis* dahil olmak üzere başlıca gıda kaynaklı patojenlere karşı antimikrobiyal etkisinin olduğunu ve bu üç patojenin büyümesinin neredeyse tamamen inhibe edildiği ifade edilmiştir [11]. Yapılan bir antimikrobiyal besin paketlemede çalışmasında *Salmonella enteritidis*'e karşı oleuropein, hidroksitirozol, verbaskozit, apigenin-7-glukozid, kafeik asit, kateşin, diosmetin-7-glukozid, luteolin, luteolin-7-glukozid, vanilik asit, rutin ve tirozol'un antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir [12].

3. Anti-inflamatuar etki

Oksidatif stres ve artan oksidatif stresin tetiklediği inflamasyon birçok kronik hastalığın nedenidir. Enflamasyon, enfeksiyon gibi iltihap yapıcı maddelere veya fiziksel, kimyasal veya biyolojik uyarıların neden olduğu herhangi bir doku hasarına karşı savunma yapmak için vücudun aracılık ettiği karmaşık bir süreçtir. Homeostatik kontrol kaybolduğunda inflamasyon, büyük hastalıkların kötüleşmesine ve ciddi patolojik komplikasyonların ortaya çıkmasına katkıda bulunan zarar verici bir araca dönüşür. Bu yüzden

Sıçanlarda karagenin intraplantar enjeksiyonu ile tetiklenen sıçan pençesindeki inflamasyon ve ödem sonrası zeytin yaprağı ekstraktı tedavisinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde inflamasyonu azalttığı bildirilmiştir [13]. Aynı çalışma da artan karragen indüklü inflamasyonda artan interlökin-1 (IL-1) ve Tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) konsantrasyonlarına karşı doza bağlı olarak zeytin yaprağı ekstraktının TNF- α 'yı azalttığı belirtilmiştir [13]. Zeytin yaprağından saflaştırılan Hidroksitirozol ve 3,4-Dihidroksifenilglukolikol'un proinflamatuar sitokinlerin (TNF- α , IL-6 ve IL-1 β) inhibisyonu yoluyla in vitro inflamasyonu azaltma yeteneğini olduğunu bildirilmiştir [14]. Diğer taraftan lipopolisakkarit stimülasyonundan sonra konsantrasyona bağlı olarak zeytin yaprağı ekstraktı tedavisinin Polimorf nüklear hücreler (PMNCs)'den TNF- α salgılanmasını önemli ölçüde inhibe ettiği tespit edilmiştir [15]. Oleuropein ve hidroksitirozolün süperoksit anyonunu temizlediği ve aynı zamanda nötrofillerin ve hipokloröz asitten türetilmiş radikallerin solunum patlamasını inhibe ettiği rapor edilmiştir. Ayrıca Oleuropeinin daha fazla aktivite göstermiş ve her ikisi de hidroksil radikallerini temizlemiştir. Oleuropeinin antioksidan aktivitesi, aynı zamanda serbest radikal üreten reaksiyonlarda katalize edici bir role sahip olan Fe ve Cu gibi metal iyonlarını şelatlama yeteneğinin yanı sıra lipoksijenazlar gibi çeşitli inflamatuvar enzimleri inhibe etme yeteneği ile de ilişkilendirilebilmektedir [16].

4. Antihipertansif etki

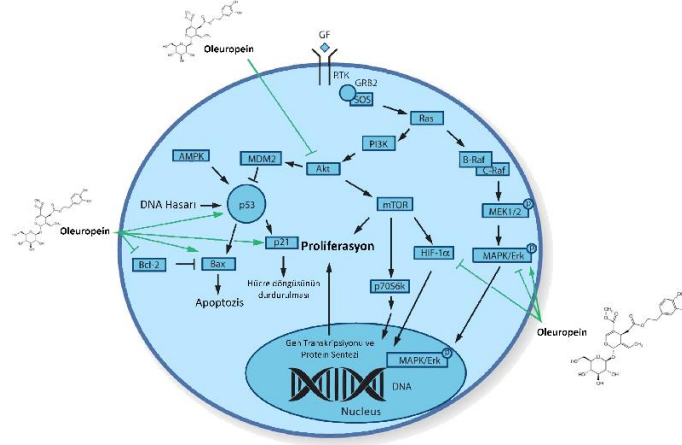
Hipertansiyon, metabolik-vasküler risk faktörünün veya artmış kardiyovasküler morbidite, yağlı karaciğer hastalığı ve kanser riskiyle ilişkili bozuklukların ortak bir kümesi olan metabolik sendromun önemli bir bileşenidir. Ayrıca metabolik sendrom gelişiminde artan oksidatif stresin, mitokondri disfonksiyonu, protein ve lipit oksidasyon ürününün birikmesi ve antioksidan savunma sistemlerin bozulmasında önemli bir mekanizma olduğu kabul edilmektedir. Geleneksel Akdeniz diyeti, genel olarak kan basıncının daha düşürülmesiyle ilişkilendirilmiştir. Geleneksel Akdeniz diyetinin faydalı etkisi, Akdeniz diyetinde bulunan tipik gıdalar olan meyve ve sebzelerde, baharatlarda ve zeytin ve zeytin yağında yüksek miktarda fenolik bileşiklerin varlığına atfedilmektedir [17,18].

Zeytin yaprağında bulunan Oleuropein, Hidroksitirozol ve Tirozol, sistolik ve diastolik kan basıncının, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolün (LDL-C), inflamatuvar belirteçlerin ve metabolik sendromun farklı parametrelerinin (açlık kan glukozu, düşük HDL-C veya yüksek trigliserit düzeyleri) azaltılmasında rol oynamıştır [19,20]. İnsanlar üzerinde yapılan bir pilot çalışmada, hipertansiyon ve metabolik sendromun klinik yönetiminde zeytin yaprağı ve meyve kuru ekstraktlarının bir kombinasyonu olan Tensiofytol® takviyesi, sistolik ve diastolik kan basıncı, ortalama trigliserit, açlık kan glukozu ve bel çevresi düzeylerini önemli ölçüde azaltırken HDL-C düzeyini artırarak metabolik sendrom belirteçlerini iyileştirdiğini göstermiştir [21].

5. Antikanser etki

Kanser, normal hücrelerin, gelişmiş proliferatif ve azalmış apoptotik yetenekler dahil olmak üzere çeşitli özellikler kazanan kötü huylu hücelere dönüştüğü karmaşık, çok faktörlü bir hastalıktır. Sağlıklı bir hücrede replikasyon süreci, büyüme faktörlerinin üretimini ve anahtar sinyal moleküllerinin düzenlenmesini kontrol eden ve hücrelerin normal çoğalmasını sağlayan çeşitli kontrol noktaları ile yüksek şekilde düzenlenir. Bunun tersine, kanser hücrelerinde bu tür düzenleyici sinyaller, hücre yüzeyindeki büyüme faktörleri (GF) ve GF reseptörlerinin (GFR) üretimini artırarak gen ekspresyonunda değişikliğe yol açan mutasyonların birikmesi nedeniyle ortadan

kalkar ve/veya aşağı yöndeki anahtar sinyalleşme basamaklarını modüle eder [22]. Ultraviyole ve iyonlaştırıcı radyasyon, oksidatif stres, DNA'ya kimyasal saldırılar ve düzensiz onkogen ekspresyonu gibi stresler, p53 fosforilasyonuna/aktivasyonuna yol açar [23,24]. Aktive edilmiş p53, DNA'ya bağlanır ve bu da sikline bağımlı kinaz inhibitörünün (p21) ve Bcl-2 ilişkili X'in (Bax) gen transkripsiyonunu aktive eder. Bu da hücrenin onarılması ve hayatta kalması için hücre döngüsünün durmasını veya apoptozu indükler [25].



Şekil 2. Oleuropeinin muhtemel antikanser etki mekanizmaları [27].

Yapılan bir çalışmada Oleuropeinin GPER'i bağlayıp aktive ettiği, bunun sonucunda proapoptotik Bax proteininin yukarı regülasyonuna ve antiapoptotik protein Bcl-2'nin ekspresyonunun azalmasına yol açtığı belirtilmiştir [26]. Oleuropein çeşitli mekanizmaları modüle ederek muhtemel antikanser etkisini göstermektedir (Şekil 2) [27]. MiaPaCa-2 insan pankreas kanseri hücrelerinin, 20 nM Oleuropein içeren zeytin yaprağı ekstraktına maruz bırakılması sonucu hücre canlılığının azaldığı gösterilmiştir [28]. Zeytin yaprağı ekstraktı deri kanser melanomunda Bcl-2 ailesinin antiapoptotik üyeleri olan Bcl-2 ve Bcl-XL'nin aşırı ekspresyonu ve doğal antagonistleri olan BIM ve p53'ün ekspresyonunun azalmasını sağlamıştır [29]. Proapoptotik sürecin moleküler baskılanmasına rağmen zeytin yaprağı ekstraktı, hücre ölümünü esas olarak hücre zarı bütünlüğünün bozulması ve genetik materyalin geç kaspazdan bağımsız parçalanması yoluyla teşvik ettiği belirtilmiştir [29]. Bazı çalışmalarda ise PC-3 prostat kanseri hücrelerinin [30], MCF-7 meme kanseri hücrelerinin [31] ve CaCo2 kolon kanseri hücrelerinin [32] Hidroksitirozole maruz kalmasıyla hücre çoğalmasının ve apoptozun indüklenmesinin önemli ölçüde engellendiği rapor edilmiştir.

6. Sonuç

Oksidatif stres gerek hücre döngüsünün bir parçası gerekse biyotik ve abiyotik stres koşullarından olsun hayat boyu kaçınılmaz olan bir durumdur. Oksidan ve antioksidan dengenin kurulması özellikle beslenme alışkanlıklarımızla ve yaşam tarzımızla yakından ilgilidir. Akdeniz tipi diyetlerin içerdiği beslenme alışkanlıklarında bulunan zeytin gibi ürünler bu dengenin korunmasında büyük rol oynamaktadır. Yüksek antioksidan kapasiteye sahip olması oksidatif stres ile baş etmesinde en büyük silahı olmaktadır. Zeytin sahip olduğu çeşitli farmakolojik etkileri; enzimlerin inhibisyonu, modülasyonu ve/veya regülasyonu ile gerçekleştirmektedir. Zeytinin bu etkileri, içerdiği zengin ve biyoaktif bileşikler olan başlıca Oleuropein, Hidroksitirozol ve Tirozole borçludur. Her derde deva olarak gördüğümüz zeytin, yaprağı ve yağı ister profilaktik, isterse terapötik olarak kullanımı çok kıymetli faydalar sağlayacaktır.

Kaynaklar

- [1] Stefani, M.; Rigacci, S. Beneficial properties of natural phenols: Highlight on protection against pathological conditions associated with amyloid aggregation. *BioFactors* 2014, 40, 482–493.
- [2] Temiz, MA., Temur, A. Olive (*Olea europaea* L.) leaf extract boosts antioxidant status and attenuates hepatic and pancreatic changes in diabetic rats. *Applied Biological Research* 21(1): 10-19; (2019) 2019a
- [3] Bucciantini, M., Leri, M., Nardiello, P., Casamenti, F., Stefani, M. Olive Polyphenols: Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties. *Antioxidants* 2021, 10, 1044-1067.
- [4] Temiz, MA., Temur, A. The effect of olive leaf extract on digestive enzyme inhibition and insulin production in streptozotocin-induced diabetic rats. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 66, 163-169, 2019b
- [5] Temiz, MA., Temur, A. Effect of solvent variation on polyphenolic profile and total phenolic content of olive leaf extract. *YYU J AGR SCI*, 2017, 27(1): 43-50.
- [6] AlShaal, S., Karabet, F., Daghestani, M. Determination of the Antioxidant Properties of the Syrian Olive Leaves Extracts and Isolation Oleuropein by HPLC Techniques. *Anal. Bioanal. Chem. Res.*, 2019, 6,(1), 97-110.
- [7] Hao, J.; Shen, W.; Yu, G.; Jia, H.; Li, X.; Feng, Z.; Wang, Y.; Weber, P.; Wertz, K.; Sharman, E. Hydroxytyrosol promotes mitochondrial biogenesis and mitochondrial function in 3T3-L1 adipocytes. *J. Nutr. Biochem.* 2010, 21, 634–644.
- [8] Cumaoglu, A.; Ari, N.; Kartal, M.; Karasu, Ç. Polyphenolic extracts from *Olea europea* L. protect against cytokine-induced β -cell damage through maintenance of redox homeostasis. *Rejuven. Res.* 2011, 14, 325–334.
- [9] World Health Organization. WHO Estimates of the Global Burden of Foodborne Diseases, 1st ed.; WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Ed.; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2015; ISBN 978-92-4-156516-5.
- [10] da Silva Farias, A.; Akutsu, R.; Botelho, R.; Zandonadi, R. Good Practices in Home Kitchens: Construction and Validation of an Instrument for Household Food-Borne Disease Assessment and Prevention. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2019, 16, 1005.
- [11] Liu, Y.; McKeever, L.C.; Malik, N.S.A. Assessment of the antimicrobial activity of olive leaf extract against foodborne bacterial pathogens. *Front. Microbiol.* 2017, 8, 113.
- [12] Erdohan, Ö., Turhan, K.N. Olive leaf extract and usage for development of antimicrobial food packaging. A. Méndez-Vilas (Ed.). *Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances*, Formatex: Norristown, PA, USA, 2012; pp. 1094–1101.
- [13] Fayez, N., Khalil, W. Abdel-Sattar, E., Abdel-Fattah, A.M. In vitro and in vivo assessment of the anti-inflammatory activity of olive leaf extract in rats. *Inflammopharmacology*, 2023, 31:1529–1538.
- [14] Fernández-Prior, Á., Bermúdez-Oria, A., Millán-Linares, M., Fernández-Bolaños, J., Espejo-Calvo, J.A., Rodríguez-Gutiérrez, G. Anti-Inflammatory and Antioxidant Activity of Hydroxytyrosol and 3,4-Dihydroxyphenylglycol Purified from Table Olive Effluents. *Foods*, 2021, 10, 227-241.
- [15] Qabaha, K., AL-Rimawi, F., Qasem, A., Naser, S.A. Oleuropein is responsible for the major anti-inflammatory effects of olive leaf extract. *Journal of medicinal food*, 2018, 21(3): 302-305.
- [16] El, S.N., Karakaya, S., Olive tree (*Olea europaea*) leaves: potential beneficial effects on human health. *Nutr Rev* 2009; 67(11); 632-8.
- [17] Hoffman, R.; Gerber, M. Food processing and Mediterranean diet. *Nutrients* 2015, 7, 7925–7964.
- [18] Guash-Ferré, M.; Merino, J.; Sun, Q.; Fito, M.; Salas-Salvado, J. Dietary polyphenols, Mediterranean diet, prediabetes and type 2 diabetes: A narrative review of the evidence. *Oxidative Med. Cell. Long.* 2017.
- [19] Susalit, E.; Agus, N.; Effendi, I.; Tjandrawinata, R.R.; Nofiarny, D.; Perrinjaquet-Mocetti, T.; Verbruggen, M. Olive (*Olea europaea*) leaf extract effective in patients with stage-1 hypertension: Comparison with Captopril. *Phytomedicine: Int. J. Phytother. Phytopharm.* 2011, 18, 251–258.
- [20] Lockyer, S.; Rowland, I.; Spencer, J.P.; Yaqoob, P.; Stonehouse, W. Impact of phenolic-rich olive leaf extract on blood pressure, plasma lipids and inflammatory markers: A randomised controlled trial. *Eur. J. Nutr.* 2017, 56, 1421–1432.
- [21] Hermans, M.P., Lempereur, P., Salembier, J.P., Maes, N., Albert, A., Jansen, O., Pincemail, J. Supplementation effect of a combination of olive (*Olea europea* L.) leaf and fruit extracts in the clinical management of hypertension and metabolic syndrome. *Antioxidants* 2020, 9, 872-887.
- [22] Hanahan, D., Weinberg, R. A. (2011) Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144, 646–674.
- [23] Whibley, C., Pharoah, P. D. P., and Hollstein, M. (2009) p53 polymorphisms: cancer implications. *Nat. Rev. Cancer* 9, 95–107.
- [24] Ferraiuolo, M., Di Agostino, S., Blandino, G., and Strano, S. (2016) Oncogenic intra-p53 family member interactions in human cancers. *Front. Oncol.* 6, 77.
- [25] Liu, P., Cheng, H., Roberts, T. M., and Zhao, J. J. (2009) Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer. *Nat. Rev. Drug Discov.* 8, 627–644.

- [26] Chimento, A., Casaburi, I., Rosano, C., Avena, P., Luca, A. d., et al. (2014) Oleuropein and hydroxytyrosol activate GPER/GPR30-dependent pathways leading to apoptosis of ER-negative SKBR3 breast cancer cells. *Mol. Nutr. Food Res.* 58, 478–489.
- [27] Shamshoum, H., Vlaveciski, F., Tsiani, E. Anticancer effects of oleuropein. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology, Biofactors*, 2017, 8;43(4): 517-528.
- [28] Goldsmith, C. D., Vuong, Q. V., Sadeqzadeh, E., Stathopoulos, C. E., and Roach, P. D. (2015) Phytochemical properties and anti-proliferative activity of *Olea europaea* L. leaf extracts against pancreatic cancer cells. *Mol. Basel Switz.* 20, 12992–13004.
- [29] Mijatovic, S.A.; Timotijevic, G.S.; Miljkovic, D.M.; Radovic, J.M.; Maksimovic-Ivanic, D.D.; Dekanski, D.P.; Stosic-Grujicic, S.D. Multiple antimelanoma potential of dry olive leaf extract. *Int. J. Cancer* 2011, 128, 1955–1965.
- [30] Luo, C., Li, Y., Wang, H., Cui, Y., Feng, Z., et al. (2013) Hydroxytyrosol promotes superoxide production and defects in autophagy leading to antiproliferation and apoptosis on human prostate cancer cells. *Curr. Cancer Drug Targets* 13, 625–639.
- [31] Goulas, V., Exarchou, V., Troganis, A. N., Psomiadou, E., Fotsis, T., et al. (2009) Phytochemicals in olive-leaf extracts and their antiproliferative activity against cancer and endothelial cells. *Mol. Nutr. Food Res.* 53, 600–608.
- [32] Corona, G., Deiana, M., Incani, A., Vauzour, D., and Dessi, M. A. (2009) Hydroxytyrosol inhibits the proliferation of human colon adenocarcinoma cells through inhibition of ERK1/2 and cyclin D1. *Mol. Nutr. Food Res.* 53, 897–903.