

Skualen ve Sağlık Üzerine Etkisi

Squalene and Health Effects

Tuğba DURSUN ÇAPAR*, Hatice KAVUNCUOĞLU, Hasan YALÇIN

Erciyes Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Kayseri

Geliş tarihi: 17.10.2017

Kabul tarihi: 30.11.2017

Özet

Zeytinyağının temel hidrokarbonu olan skualen, terpenoid hidrokarbon olup zeytinyağında %0.7 gibi yüksek seviyelerde bulunmaktadır. Zeytinyağının yanı sıra doğada özellikle palm yağı, köpek balığı karaciğeri yağı, buğday tohumu ve pirinç kepeğinde yaygın olarak bulunmaktadır. İnsanlarda skualen karaciğerde ve deride sentezlenir ve kanda çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL) ve düşük yoğunluklu lipoproteinlerle (LDL) taşınır. Ayrıca hücre içinde sentezlenmelerinin yanı sıra insan diyetinin ayrılmaz bir parçası olarak da tüketilmektedir. Skualen doğal antioksidan olmanın yanında otooksidasyon reaksiyonlarını engelleyerek yağların stabilitesi ve aroması ile lezzet özelliklerine katkıda bulunur. Bunun yanı sıra aşılarında ağrıyı hafifletici, göğüs kanserini önleyici etki, kardiyovasküler-koruma, tümör-koruma ve serum kolesterol seviyesini düşürme özelliklerine sahiptir. Skualen doğal veya hidrojene formunda (skualen) kozmetik preparatlarda nemlendirici veya yumuşatıcı bir madde olarak kullanılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Zeytinyağı, Skualen, Hidrokarbon, Sağlık

Abstract

Squalene is a terpenoid and main hydrocarbon of olive oil and found at levels as high as 0.7 % in olive oil. Its main sources are olive oil, palm oil, shark liver oil, wheat germ and rice bran. In human body squalene is synthesized by the liver and skin and it is transported in the blood by the small and very small density lipoproteins. In addition to synthesize in human body, it is consumed as an inseparable part of human diet. Besides squalene is a natural antioxidant, it contributes to olive oil stability and flavor by preventing autoxidation reactions. It also has a protective activity against breast cancer, cardiovascular diseases, tumor formation and it decreases cholesterol level and increases the patient's response to vaccine. Squalene is used as a moisturizing or softening agent in cosmetic preparations in natural or hydrogen form (squalene).

Keywords: Olive oil, Squalene, Hydrocarbon, Health.

Giriş

Zeytinyağı Akdeniz diyetinin ana kaynağını oluşturmaktadır. Duyusal ve biyoaktif özellikleri zeytinyağını diğer yenilebilir yağlardan ayırmaktadır. Zeytinyağının biyoaktif özelliklerinin sorumlusu, yağ asidi bileşimi (çoğunlukla oleik asit) ve

polifenoller, tokoferoller, steroller ve triterpenler gibi düşük miktarlarda bulunan bileşiklerdir (Covas ve ark., 2006). Zeytinyağında düşük miktarlarda bulunan bir triterpen olan skualenin sağlığa faydalı birçok özellikleri olduğu bildirilmiştir. Örneğin, skualen farklı kanser türlerine karşı antitümör aktivite göstermekte (Murakoshi ve ark., 1992;

Rao ve ark., 1998; Smith, 2000) ve antioksidan aktivitesi çok düşük olarak tanımlanmasına rağmen doğal bir antioksidan olarak meme kanseri üzerine önleyici etki göstermektedir (Tikekar ve ark., 2008; Warleta ve ark., 2010). Buna ek olarak, skualen kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde de yararlı olabilmektedir (Banks ve ark., 2004).

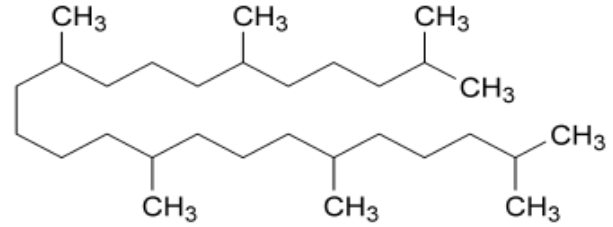
Skualen kaynakları diyet ve ticari olarak ikiye ayrılabilir. Ticari kaynakları, amaranth yağı ve zeytinyağı endüstrisindeki damıtma artıkları iken, diyetel kaynakları yerfıstığı yağı, pirinç kepeği yağı, palm yağı, sızma zeytinyağı ve en zengin kaynağı olarak bilinen köpek balığı karaciğeri yağıdır (Preedy ve Watson, 2010). Diyetel kaynaklardan sızma zeytinyağı, köpek balığı karaciğeri yağından sonra skualen açısından en zengin kaynaktır. Sızma zeytinyağında 90-870 mg/100 g arasında bulunabilmektedir (De Leonardis ve ark., 1998). Skualen konsantrasyonundaki değişkenlik; çeşit, meyve olgunluğu ve tarımsal faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir (Beltrán ve ark., 2016).

1. Skualenin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

1906 yılında Japon endüstri mühendisi Mitsumaru Tsujimoto tarafından keşfedilen skualen (2,6,10,15,19,23-hekzametil-6,6,10,14,18,20- tetrakosaheksan), doğada geniş alanda bulunan çoklu doymamış bir üçlü terpendir ve biyokimyasal yapısı C₃₀H₅₀ (C₃₀: 6n-2) olup 30 karbonlu bir bileşiktir. Zeytinyağının sabunlaşmayan fraksiyonunda yüksek konsantrasyonlarda (%60-75) bulunan ana hidrokarbondur (Grigoriadou ve ark., 2007). Yapısında 6 adet isopren grubu ve 6 çift bağ içerir (Kelly, 1999; Tuberoso ve ark., 2007; Güneş, 2013; Ronco ve De Stéfani, 2013). Bağların hepsi trans konumundadır ve konjuge olmadıklarından dolayı renksizdir. Yapısındaki CH₃ grubunun çift bağ yapısına bağlı olarak doğal güçlü antioksidatif etkiye sahiptir (Ronco ve De Stéfani, 2013). Şekil-1'de skualenin kimyasal yapısı gösterilmektedir.

Skualen β-karoten, likopen, A ve E vitaminleri, ko-enzim-Q10 ile benzer yapısal özellik gösterir (Ronco ve De Stéfani, 2013; Vitaglione ve ark., 2015). Hayvansal organizmalarda kolesterol sentezinde önemli bir ara madde üründür (Demirci ve

ark.). İnsan vücudunda karaciğer ve deride sentezlenmekte ve kandan çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL) ve düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) tarafından taşınmaktadır. Oral olarak vücuda alınan skualen, yüksek oranda absorbe edilmektedir (%60-85) (Tilvis ve Miettinen, 1983).



Şekil 1. Skualenin kimyasal yapısı (Matyas ve ark., 2004)

Çizelge 1'de skualenin viskozite, yoğunluk ve çözünürlük gibi bazı özellikleri gösterilmiştir. Bu özellikler skualenin güçlü higroskopik doğasını kanıtlamıştır (Spanova ve Daum, 2011).

Çizelge 1. Skualenin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri (Gopakumar, 2012).

Özellikleri	Değerler
Moleküler ağırlığı	410.7 g/mol
Erime noktası	-4.8 °C
Refraktif indeks	1.499
Viskozite (25°C)	12 cP
Yoğunluk	0.858 g/mL
Kaynama noktası	285 °C
Parlama noktası	110 °C
Yüzey gerilimi	~33.9 mN/m (22°C 100g/L)

Skualen köpek balığı karaciğeri yağında % 40'dan fazla miktarda bulunur. Bunun yanı sıra mor buğday yağında (%6-9), buğday rüşeym yağında da yüksek oranda bulunmaktadır (Demirci ve ark.; Rao ve ark., 1998; Dessi ve ark., 2002; Ronco ve De Stéfani, 2013). Ayrıca skualen bitkisel kaynaklarda değişen konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Kronolojik olarak skualenin ilk bulunduğu yağ zeytinyağıdır (Thorbjarnarson ve Drummond, 1935). Frega ve arkadaşları skualen miktarını zeytinyağında 564 mg/100g, soya yağında 9.9 mg/100g, üzüm çekirdeği yağında 14.1 mg/100g, fındık

yağında 27.9 mg/100g, fıstık yağında 27.4 mg/100g ve mısır yağında 27.4 mg/100g olarak bulmuştur (Frega *ve.*, 1992). Çizelge 2’de bazı gıdalarda ve vücudumuzun çeşitli yerlerinde bulunan skualen miktarları verilmiştir. Çeşitli yağlarda bulunan skualen miktarı bazı faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Zeytinin yetiştirilme tekniği (Psomiadou ve Tsimidou, 1999), zeytin çeşidi (Draman ve Hışıl, 2005) ve yağ ekstraksiyon teknolojisi (Nergiz ve Ünal, 1990) skualenin miktarı üzerinde etkili olmaktadır. Yapılan çalışmalarda zeytinyağının rafinasyonu sırasında miktarında azalma gözlenmiştir (Demirci *ve ark.*). Zeytinyağında farklı rafinasyon yöntemlerinin etkisi üzerine yapılan bir çalışmada; fiziksel rafinasyon ile %13, renk açma sırasında %7 ve koku alma sırasında (deodorizasyon) ise %15.6 oranında skualen miktarının azaldığı bildirilmiştir (Nergiz ve Çelikkale, 2011). Ayrıca natürel zeytinyağına başka bitkisel yağların katılması ile de skualen miktarı azaldığı için, bu yağlarda indikatör olarak da kabul edilmektedir.

Skualenin, singlet oksijen söndürücü olmasından dolayı zeytinyağının fotooksidasyonu sırasında antioksidan aktivite göstermesi beklenir. Skualen, zeytinyağının ışığa maruz bırakılmasıyla zeytinyağı stabilitesine katkı sağlamaktadır. Psomiadou ve Tsimidou (2002b) yaptıkları çalışmada zeytinyağının 12100 lx, 25°C ışığa maruz bırakılması ile skualen kaybının %4-15 arasında olduğunu ve skualen varlığında α -tokoferol kaybının daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca aynı araştırmacılar yaptıkları bir diğer çalışmada zeytinyağının 60°C’de uzun süre depolanmasıyla bile skualenin yüksek oranda stabil olduğunu belirtmişlerdir (Psomiadou ve Tsimidou, 2002a).

1.1. Deodorizasyon Distilatından Skualenin Geri Kazanılması

Palm yağı 250-540 mg/L skualen içermekte (Tan *ve ark.*, 2007) iken palm yağının deodorizasyon distilatında daha yüksek miktarlarda (2.400-13.500 mg /L) skualen bulunmuştur. Eğer rafinasyon fiziksel yöntemler ile yapılırsa, asitlik giderme (deasidifikasyon) ve koku alma işleminin aynı anda yapıldığı su buharı distilasyonu sonrası oluşan distilatın %1 oranında skualen içerdiği bulunmuştur (Posada *ve ark.*, 2007). Zeytinyağı koku alma distilatı, skualen için doğal bir kaynak olmakla birlikte, diğer bitkisel yağların rafinasyonu sırasında elde edilen distilatlardan daha fazla oranda skualen içermektedir (Fedeli, 1977). Akgün (2011), %41.55 sabunlaşmayan madde içeren zeytinyağının koku alma distilatından süperkritik akışkan ekstraksiyonu ile skualen miktarını %24.10’dan 66.57’ye konsantre ettiğini bildirmiştir.

Direk distilasyon yöntemi, bitkisel yağların doymamış olmasından dolayı skualen elde etmek için uygun bir yöntem değildir. Literatürde lipid fraksiyonunun izolasyonu ve/veya fraksiyonlanması ve skualenin saflaştırılması için endüstride de uygulanan iki yöntem bulunmaktadır. Bunlar;

- Organik solvent ekstraksiyonu (hekzan gibi), sonrasında gerekli ise yapışkan maddelerin alınması ve deasidifikasyon ve son olarak karışımın moleküler distilasyonu. Bu metotta ilk olarak hekzan ile ekstraksiyon yapılır ve sonrasında solventin ayrılması, degumming ve waxların giderilmesi işlemleri yapılır. En son aşamada ise vakum distilasyonu ile skualen ayrılır ve saflaştırılır. Eğer fraksiyona tabi tutulan yağ daha önce

Çizelge 2. Bazı gıdalarda ve vücutta bulunan skualen miktarları (FDA, 2017).

	Gıdalardaki skualen miktarı (mg /g)		Vücuttaki skualen miktarı (mg /g)
Zeytinyağı	0.8	Cilt altı yağ	3
Avokado	0.044	Karın yağları	0.15
Patlıcan	0.04	Deri	0.148
Peynir	0.0955	Pankreas	0.0299
Tuna balığı	0.014	Akciğer	0.0218
		Safra kesesi	0.0091

deasidifikasyon işlemi uygulanmadı ise yağ asitleri skualen ile birlikte distilasyondan ayrılır, distilat-taki skualen miktarı düşer ve oda sıcaklığında yarı katı bir ürün elde edilmesine sebep olur.

- Süperkritik sıvı ile yağlı tohumlarda yağ ekstraksiyonu ve fraksiyonlanması (genellikle CO₂ kullanılarak). Süperkritik akışkan ekstraksiyonu son yıllarda tercih edilen ancak endüstriyel düzeyde pahalı bir yöntemdir. Bu yöntemde solvent olarak genellikle toksik olmaması, uçuculuğunun yüksek olması ve düşük maliyetinden dolayı süper kritik karbondioksit kullanılmaktadır. Yöntem süperkritik ekstraktörü ile belirli bir basınç ve sıcaklıkta CO₂ kullanılarak gerçekleştirilmektedir.

2. Skualenin Sağlık Üzerine Etkileri

Skualen, kalp rahatsızlıklarının bir sebebi olan, kötü kolesterol olarak bilinen LDL kolesterolün yüksek olmasını engellemektedir (Sharpe ve Brown, 2013). Skualen, insanlardaki kolesterol biyosentezinde ara ürün olmasına rağmen günlük tüketimi (860 mg/gün) kolesterol seviyelerini arttırmamaktadır. Hücrenel ve sitoplazmatik organoidlerin biyomembranlarını oksidatif stresten korurken, aynı zamanda kolesterol metabolizmasında düzenin korunmasına ve zararlı LDL kolesterolün asgari düzeyde tutulmasına katkıda bulunmaktadır (Goldstein ve Brown, 1984). Hiperkolesterolemili yaşlı hastalarda gerçekleştirilen klinik araştırmanın sonuçları skualenin total kolesterolü %17.3, LDL'yi %22.2 ve triaçilgliserol düzeylerini %5.3 oranında azalttığını HDL'yi ise %1.8 oranında arttırdığını göstermektedir (Chan ve ark., 1996). Bir başka çalışma ise, yüksek konstantrasyonlarda skualen içerdiği bilinen amaranth yağı ile beslenmenin baş ağrılarını, güçsüzlüğü ve yorgunluğu azalttığı hatta yok ettiğini ortaya koymaktadır (Martirosyan ve ark., 2007).

Biyomembranlar, özellikle iki lipid katmanı arasındaki hidrofobik bandın içindeki serbest radikallerin neden olduğu zararlara karşı oldukça savunmasızdır. Skualenin, moleküler bir değişikliğe uğramadan elektron alma veya verme kabiliyeti oldukça fazladır. Bu kararlı ve etkili antioksidan konfigü-

rasyonu skualen, altı izoprenoit birimi tarafından verilmektedir. Bazı bilimsel çalışmalar özellikle çift katmanlı lipidlerin orta kısmında yer alan skualen gibi hidrokarbonların hücrenel enerjiyi verimsiz tüketen proton sızıntılarını önlediğini göstermektedir (Hauss ve ark., 2002). Skualen, hücrelerin asidik hale geldiği, bozulduğu ve hipoksiden ötürü öldüğü asidotik hücre sendromunu önleyen aerobik metabolizma yoluyla organ fonksiyonunun daha da gelişmesine neden olan; oksijenin hücrenel seviyeye ulaşmasını kolaylaştırmaktadır (Popa ve ark., 2015).

Zeytinyağı düşük miktarlarda genelde miktarı %2 civarında olan biyoaktif bileşikler içerir. Buna rağmen bu bileşiklerin faydalı olan birçok özelliği vardır. Bunlar arasında en göze çarpanları antikansejen ve antioksidan özellikleridir (Ronco ve De Stéfani, 2013; Vitaglione ve ark., 2015). Epidemiyolojik, klinik ve deneysel bulgular skualenin antikanser özelliklerinin umut verici olduğunu göstermektedir. Deneysel araştırmalar, zeytinyağının meme bezi (Escrich ve ark., 2011), kolon (Hashim ve ark., 2005), deri (Newmark, 1999) ve karaciğerde (Newmark, 1999) kimyasal olarak indüklenen karsinogenezise karşı koruyucu olduğunu göstermiştir. Zeytinyağı, kompleks bir yiyecek olduğu için, genetik ekspresyonu üzerinde doğrudan ve dolaylı olarak bir dizi etkiye sahip olabilir. O'Sullivan ve ark. (2002) yaptıkları çalışmada skualenin antikanserijenik etkisinin yanında DNA hasarına karşı koruyucu etkisinin olduğunu da göstermişlerdir.

Hamilelik sırasında ağır alkol tüketimi, özellikle hamileliğin erken dönemlerinde alkolün sebep olduğu beyin hasarlarına karşı savunmasız olan, gelişmekte olan fetüste ciddi beyin hasarına yol açmaktadır (Ikonomidou ve ark., 2000). Aguilera ve ark. (2005) yaptıkları çalışmada skualenin, retinal lipid kompozisyonu ve yapısında alkolden kaynaklanan değişiklikleri azaltmaya yardımcı olabileceğini göstermektedir.

Skualenin yumuşatıcı ve nem alma özellikleri ve aynı zamanda cilt ile olan biyolojik uyumluluğu skualeni kozmetik formülasyonlarda (nemlendirici kremler, makyaj, ruj ve tırnak teli ürünleri) önemli

bir bileşen haline getirir (Huang *ve ark.*, 2009). Yağ kalıntıları olmaksızın, doğal yumuşaklığı ve esnekliği geri kazandırarak, cilde hızla ve etkili bir şekilde emilerek en büyük doğal yumuşatıcılardan biri olarak kabul edilmektedir. Bütün bu özellikler skualeni; egzama iyileştirmede, hasar gören saçlarda ve yaşlanma karşıtı ve kırışıklıklara karşı korunmada kullanıldığı mükemmel bir cilt koruyucusu yapmaktadır (Popa *ve ark.*, 2015). Ayrıca skualen, cildi serbest radikal oksidatif hasardan korumada önemli bir rol oynamaktadır. Skualen cildi tekli oksijen söndürücü olarak etkiler ve bu mekanizma ile UV ışınına maruz kaldığı için lipid peroksidasyonundan cilt yüzeyini korumaktadır (Popa *ve ark.*, 2015).

Skualen aynı zamanda aşılarda adjuvan olarak kullanılmış, bağışıklık tepkisini uyardığı ve hastanın aşuya tepkisini artırdığı belirtilmiştir. Aşı uygulamalarında ilaç taşıyıcısı olarak lipid emülsiyonlarına eklenir (Fox, 2009). Yapısında 6 adet isopren grubu içermesinden dolayı güçlü antioksidan olarak kabul edilmektedir (Ronco *ve De Stéfani*, 2013).

3. Sonuç

Zeytinyağının önemli bileşenlerinde olan skualen insanlarda hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde, gıda endüstrisinde ve kozmetikte geniş uygulamalara sahip olan bir hidrokarbondur. Zeytin, soya fasulyesi ve palm yağı gibi yenilebilir bitkisel yağların damıtılmasından sonra elde edilen deodorizasyon distilatı skualen için değerli doğal bir kaynak olmaktadır. Zeytinyağındaki skualen miktarını, başta genetik faktörler olmak üzere; meyvenin olgunluğu, hasat zamanı, depolama koşulları, iklim koşulları ve yetiştirme teknikleri gibi faktörler etkilemektedir. Skualenin antioksidan özelliğinden dolayı ciltte serbest radikal kaynaklı oksidatif hasarın gelişmesini engellemektedir. Ayrıca kolesterol sentezinde rol oynamaktadır. Tümör hücrelerinin gelişimini baskılamak ve büyüme hızını düşürmek, bazı kanser türlerini önlemek, total kolesterol düzeyini düşürmek gibi sağlık faydaları bulunmaktadır.

Kaynaklar

- Aguilera, Y., Dorado, M.E., Prada, F.A., Martínez, J.J., Quesada, A., Ruiz-Gutiérrez, V., 2005. The protective role of squalene in alcohol damage in the chick embryo retina. *Experimental Eye Research* 80, 535-543.
- Akgün, N.A., 2011. Separation of squalene from olive oil deodorizer distillate using supercritical fluids. *European Journal of Lipid Science and Technology* 113, 1558-1565.
- Banks, W.A., Coon, A.B., Robinson, S.M., Moinuddin, A., Shultz, J.M., Nakaoka, R., Morley, J.E., 2004. Triglycerides induce leptin resistance at the blood-brain barrier. *Diabetes* 53, 1253-1260.
- Beltrán, G., Bucheli, M.E., Aguilera, M.P., Belaj, A., Jimenez, A., 2016. Squalene in virgin olive oil: screening of variability in olive cultivars. *European Journal of Lipid Science and Technology* 118, 1250-1253.
- Chan, P., Tomlinson, B., Lee, C.B., Lee, Y.S., 1996. Effectiveness and Safety of Low-Dose Pravastatin and Squalene, Alone and in Combination, in Elderly Patients with Hypercholesterolemia. *The Journal of Clinical Pharmacology* 36, 422-427.
- Covas, M.-I., Ruiz-Gutiérrez, V., De La Torre, R., Kafatos, A., Lamuela-Raventós, R.M., Osada, J., Owen, R.W., Visioli, F., 2006. Minor components of olive oil: evidence to date of health benefits in humans. *Nutrition Reviews* 64, S20-S30.
- De Leonardis, A., Macciola, V., De Felice, M., 1998. Rapid determination of squalene in virgin olive oils using gas-liquid chromatography. *Italian Journal of Food Science* 10, 75-80.
- Demirci, A.Ş., Taşan, M., Gülcü, M., 2008. Zeytinyağlarında Önemli Bir Minör Bileşen Olarak Skualen. 1. Ulusal Zeytin Öğrenci Kongresi, 122-125, Edremit, Balıkesir.
- Dessi, M.A., Deiana, M., Day, B.W., Rosa, A., Banni, S., Corongiu, F.P., 2002. Oxidative stability of polyunsaturated fatty acids: effect of squalene. *European Journal of Lipid Science and Technology* 104, 506-512.
- Diraman, H., Hışıl, Y., 2005. Bazı önemli yerli ve yabancı zeytin çeşitlerinin cis-trans yağ asitleri kompozisyonu ve skualen düzeylerinin kapiler kolon gaz kromatografisi ile incelenmesi üzerine bir çalışma. IV. GAP Tarım Kongresi, 21-23.

- Escrich, E., Moral, R., Solanas, M., 2011. Olive oil, an essential component of the Mediterranean diet, and breast cancer. *Public Health Nutrition* 14, 2323-2332.
- FDA. (2017, 17.10.2017). U.S. Food and Drug Administration. Available: <http://www.fda.gov>
- Fedeli, E., 1977. Lipids of olives. *Progress in the chemistry of fats and other lipids* 15, 57-74.
- Fox, C.B., 2009. Squalene emulsions for parenteral vaccine and drug delivery. *Molecules* 14, 3286-3312.
- Frega, N., Bocci, F., Lercker, G., 1992. Direct gas chromatographic analysis of the unsaponifiable fraction of different oils with a polar capillary column. *Journal of the American Oil Chemists' Society* 69, 447-450.
- Goldstein, J.L., Brown, M.S., 1984. Progress in understanding the LDL receptor and HMG-CoA reductase, two membrane proteins that regulate the plasma cholesterol. *Journal of Lipid Research* 25, 1450-1461.
- Gopakumar, K., 2012. Therapeutic Applications of Squalene-A Review. *Fishery Technology*, vol. 49, no. 1, pp. 1-9, 2012.
- Grigoriadou, D., Androulaki, A., Psomiadou, E., Tsimidou, M.Z., 2007. Solid phase extraction in the analysis of squalene and tocopherols in olive oil. *Food Chemistry* 105, 675-680.
- Güneş, F.E., 2013. Medical Use of Squalene as a Natural Antioxidant. *Journal of Marmara University Institute of Health Sciences* 3.
- Hashim, Y.Z.H.Y., Eng, M., Gill, C.I.R., McGlynn, H., Rowland, I.R., 2005. Components of Olive Oil and Chemoprevention of Colorectal Cancer. *Nutrition Reviews* 63, 374-386.
- Hauss, T., Dante, S., Dencher, N.A., Haines, T.H., 2002. Squalene is in the midplane of the lipid bilayer: implications for its function as a proton permeability barrier. *Biochimica et Biophysica Acta* 1556, 149-154.
- Huang, Z.-R., Lin, Y.-K., Fang, J.-Y., 2009. Biological and pharmacological activities of squalene and related compounds: potential uses in cosmetic dermatology. *Molecules* 14, 540-554.
- Ikonomidou, C., Bittigau, P., Ishimaru, M.J., Wozniak, D.F., Koch, C., Genz, K., Price, M.T., Stefovská, V., Horster, F., Tenkova, T., Dikranian, K., Olney, J.W., 2000. Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. *Science (New York, N.Y.)* 287, 1056-1060.
- Kelly, G.S., 1999. Squalene and its potential clinical uses. *Alternative medicine review: A Journal of Clinical Therapeutic* 4, 29-36.
- Martirosyan, D.M., Miroshnichenko, L.A., Kulakova, S.N., Pogojeva, A.V., Zoloedov, V.I., 2007. Amaranth oil application for coronary heart disease and hypertension. *Lipids in Health and Disease* 6, 1.
- Matyas, G.R., Rao, M., Pittman, P.R., Burge, R., Robbins, I.E., Wassef, N.M., Thivierge, B., Alving, C.R., 2004. Detection of antibodies to squalene: III. Naturally occurring antibodies to squalene in humans and mice. *Journal of Immunological Methods* 286, 47-67.
- Murakoshi, M., Nishino, H., Tokuda, H., Iwashima, A., Okuzumi, J., Kitano, H., Iwasaki, R., 1992. Inhibition by squalene of the tumor-promoting activity of 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetate in mouse-skin carcinogenesis. *International Journal of Cancer* 52, 950-952.
- Nergiz, C., Çelikkale, D., 2011. The effect of consecutive steps of refining on squalene content of vegetable oils. *Journal of Food Science and Technology* 48, 382-385.
- Nergiz, C., Ünal, K., 1990. The effect of extraction systems on triterpene alcohols and squalene content of virgin olive oil. *Grasas y Aceites* 41, 117-121.
- Newmark, H.L., 1999. Squalene, olive oil, and cancer risk: review and hypothesis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 889, 193-203.
- O'Sullivan, L., Woods, J.A., O'Brien, N.M., 2002. Squalene but not n-3 fatty acids protect against hydrogen peroxide-induced sister chromatid exchanges in Chinese hamster V79 cells. *Nutrition Research* 22, 847-857.
- Popa, O., Băbeanu, N.E., Popa, I., Niță, S., Dinu-Pârvu, C.E., 2015. Methods for obtaining and determination of squalene from natural sources. *BioMed Research International*, 1-16.
- Posada, L.R., Shi, J., Kakuda, Y., Xue, S.J., 2007. Extraction of tocotrienols from palm fatty acid distillates using molecular distillation. *Separation and Purification Technology* 57, 220-229.
- Tsimidou, M., 2010. Squalene and tocopherols in olive oil: Importance and methods of analysis, (V.R. Preedy, R.R. Watson, Editörler), *Olives and olive oil in health and disease prevention*. Academic Press, USA. 61. Bölüm, 561- 568.
- Psomiadou, E., Tsimidou, M., 1999. On the role of squalene in olive oil stability. *Journal of Agricultural Food Chemistry* 47, 4025-4032.

- Psomiadou, E., Tsimidou, M., 2002a. Stability of Virgin Olive Oil. 1. Autoxidation Studies. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 50, 716-721.
- Psomiadou, E., Tsimidou, M., 2002b. Stability of Virgin Olive Oil. 2. Photo-oxidation Studies. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 50, 722-727.
- Rao, C.V., Newmark, H.L., Reddy, B.S., 1998. Chemopreventive effect of squalene on colon cancer. *Carcinogenesis* 19, 287-290.
- Ronco, A.L., De Stéfani, E., 2013. Squalene: a multi-task link in the crossroads of cancer and aging. *Functional Foods in Health and Disease* 3, 462-476.
- Sharpe, L.J., Brown, A.J., 2013. Controlling cholesterol synthesis beyond 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMGCR). *Journal of Biological Chemistry* 288, 18707-18715.
- Smith, T.J., 2000. Squalene: potential chemopreventive agent. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 9, 1841-1848.
- Spanova, M., Daum, G., 2011. Squalene–biochemistry, molecular biology, process biotechnology, and applications. *European Journal of Lipid Science and Technology* 113, 1299-1320.
- Tan, Y.A., Sambanthamurthi, R., Sundram, K., Wahid, M.B., 2007. Valorisation of palm by-products as functional components. *European Journal of Lipid Science and Technology* 109, 380-393.
- Thorbjarnarson, T., Drummond, J., 1935. Occurrence of an unsaturated hydrocarbon in olive oil. *Analyst* 60, 23-29.
- Tikekar, R.V., Ludescher, R.D., Karwe, M.V., 2008. Processing stability of squalene in amaranth and antioxidant potential of amaranth extract. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 56, 10675-10678.
- Tilvis, R.S., Miettinen, T.A., 1983. Absorption and metabolic fate of dietary 3H-squalene in the rat. *Lipids* 18, 233-238.
- Tuberoso, C.I., Kowalczyk, A., Sarritzu, E., Cabras, P., 2007. Determination of antioxidant compounds and antioxidant activity in commercial oilseeds for food use. *Food Chemistry* 103, 1494-1501.
- Vitaglione, P., Savarese, M., Paduano, A., Scalfi, L., Fogliano, V., Sacchi, R., 2015. Healthy virgin olive oil: A matter of bitterness. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 55, 1808-1818.
- Warleta, F., Campos, M., Allouche, Y., Sánchez-Quesada, C., Ruiz-Mora, J., Beltrán, G., Gaforio, J.J., 2010. Squalene protects against oxidative DNA damage in MCF10A human mammary epithelial cells but not in MCF7 and MDA-MB-231 human breast cancer cells. *Food and Chemical Toxicology* 48, 1092-1100.

İLETİŞİM

Tuğba DURSUN ÇAPAR
Erciyes Üniversitesi Mühendislik Fakültesi
Gıda Mühendisliği Bölümü, KAYSERİ
e.posta: tugbadursun@erciyes.edu.tr

