

ZEYTİN YAPRAĞINDAKİ OLEUROPEİN ve FARMAKOLOJİK ETKİLERİ
OLEUROPEIN IN OLIVE LEAF AND ITS PHARMACOLOGICAL EFFECTS

Ayşe Kübra KARABOĞA ARSLAN¹, Ebru ÖZTÜRK¹, M. Betül YERER¹, Müberra KOŞAR²

¹Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Kayseri

²Doğu Akdeniz Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Gazimağusa, Kuzey Kıbrıs

ÖZ

Olea europaea L., zeytin, Oleaceae (Zeytingiller) familyasının bir üyesidir. Zeytin yaprağı, bir sekoiridoit olan ve antioksidan, antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antiaterojenik, antikarsinojenik ve antiviral de dahil bir çok farmakolojik aktivite göstermesinden sorumlu olan oleuropein taşımaktadır. Üretici ülke konumunda olan Türkiye için zeytin, ekonomik ve sosyal açıdan önemli ürünlerden birisidir. Ülkemizin potansiyeli dikkate alındığında, oleuropein eldesi ve oleuropein ile yapılacak bilimsel çalışmalarda ülkemiz oldukça önemli bir yere sahiptir. Yapılmış çalışmalar göz önüne alındığında, oleuropeinin önemli biyolojik aktivitelere sahip olduğu ve günümüzde yeni ilaçların geliştirilmesine ışık tutacağı ayrıca eczacılık teknolojisiyle buluşturulup daha etkili formülasyonların geliştirilip standart farmasötik formlarda sunulmasının bilim dünyası ve ülke ekonomisine katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Bu çalışmada, Oleaceae familyasına dahil olan zeytin yaprağında yer alan oleuropeinin farmakolojik aktivitelerinin de içinde bulunduğu çeşitli çalışmalar derlenmiştir. Oleuropein ile yapılan çalışmalar özetlenerek yeni çalışmalara katkı sağlamak amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: *Olea europea* L., oleuropein, zeytin yaprağı, tıbbi bitki

GİRİŞ

Olea europaea L., zeytin, Oleaceae (Zeytingiller) familyasının bir üyesidir. Dünyada geniş yayılım gösteren bir bitkidir. Akdeniz havzasında makilerde doğal olarak yetişir ve Akdeniz iklimine sahip ülkelerde kültürü yapılmaktadır (1). Dünyada bulunan zeytin ağaçlarının %97'si Akdeniz'de yer alan İspanya, İtalya, Yunanistan, Türkiye, Tunus, Portekiz, Suriye, Fas ve Cezayir ülkelerindedir. Türkiye'de zeytin, üretim miktarı ve ekonomik değeri yönünden önemli bir üründür. Türkiye'de zeytin üretimi, coğrafi konum bakımından Ege, Akdeniz ve Marmara olmak üzere başlıca üç bölgededir. Mevcut zeytinliklerin %75'i engebeli, besin maddeleri yönünden kısmen fakir topraklarda, %25'i

Makale Geliş Tarihi : 11.01.2017

Makale Kabul Tarihi: 17.03.2017

ABSTRACT

Olea europaea L. is an olive, a member of the Oleaceae family. Olive leaves contains oleuropein, a sekoiridoite which is responsible from many pharmacological activities including antioxidant, antimicrobial, antiinflammatory, antiatherogenic, anticarcinogenic and antiviral activities. For Turkey, as an olive producer country, olive is one of the economically and socially important product. Considering its potential in our country, oleuropein has a very important place and the scientific studies to be done with oleuropein. Taking into account the studies carried out, it is thought that oleuropein has important biological activities and it will shed light on the development of new drugs nowadays. Furthermore it is thought that developing more effective formulations and bringing in pharmaceutical technology and presenting them in standard pharmaceutical forms will contribute to the scientific world and the country's economy. In this review, various studies including the pharmacological activities of oleuropein in the olive folium included in the Oleaceae family have been reviewed. It is aimed to summarize the studies conducted with oleuropein and contribute to new studies.

Keywords: *Olea europea* L., oleuropein, olive folium, medicinal plants

ise düz ve hafif meyilli arazilerde bulunmaktadır. Yağlık ve sofralık olarak yararlanılan zeytin, hem yüksek besin değeri olması hem de ülke ticaretine konu olması nedeniyle oldukça önem taşımaktadır (2). Zeytinyağı, çeşitli miktarlarda triaçilgliseroller ve az miktarda serbest yağ asitleri, gliserol, pigmentler, aroma bileşikleri, steroller, tokoferoller, fenoller, reçineli bileşenler içeren Akdeniz diyetinin bir bileşenidir. Zeytinyağının, zeytinli meyvelerinin ve yapraklarının farmakolojik özellikleri bir fenolik bileşen olan oleuropein içermesi nedeniyle tıbbi ve sağlıklı bir diyet olarak önemli kabul edilmektedir (3).

Corresponding Author: Ayşe Kübra KARABOĞA ARSLAN
Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Kayseri
Tel: 0352 2076666/28276
E-mail: aysekubrakaraboga@gmail.com

Bu derleme, önemli fenolik bileşen oleuropein ile antioksidan, antimikrobiyal aktivite, antienflamatuvar, antiaterojenik, antikarsinojenik, antiviral aktivite, hipoglisemik ve nöroprotektif etkiler dahil olmak üzere çok sayıda farmakolojik aktiviteleri içeren çalışmalara odaklanmaktadır.

BOTANİK ÖZELLİKLERİ

10-15 m boyunda, geniş taçlı, gövdesi çoğunlukla boğumlu, dalları dikensiz ağaç veya 2-5 m boyunda, dalları sık ve dikenli olan çalı; yapraklar hemen hemen sapsız, tepelerde koyu yeşil ve tüysüz, alt kısımlarda gümüşsü gri renkte, çiçekler beyaz renkli, güzel kokuludur. Bitki Mayıs ayında çiçeklenir (1). Türkiye florasında bir *Olea* türü ve bu türün iki varyetesi kayıtlıdır. Bunlar; *Olea europaea* L. var. *europaea* Zhukovsky (Aşılı zeytin) ve *Olea europaea* L. var. *sylvestris* (Miller) Lehr. (Delice, Erkek zeytin, Yabani zeytin) (1,4).

TÜRKİYE'DE HALK ARASINDA KULLANILIŞI

Yaprakları, %5'lik infüzyon halinde dahilen iştah açıcı, idrar söktürücü, kabız ve ateş düşürücü olarak kullanılmaktadır. Şeker hastalığına karşı da kullanılmaktadır. Haricen ise iltihaplı yaraların temizlenmesi ve pansumanında kullanılır (1).

KİMYASAL BİLEŞİMİ

Yaprakları tanen, uçucu yağ, organik asitler ve reçine taşır (1). Zeytin yaprağı ekstresinde bir sekoiridoit olan oleuropein, triterpen olan oleanolik asit, maslinik asit, flavanoit olan luteolin-7-O-glikozit, apigenin-7-O-glikozit, rutin ve hesperidin kalkanlar olarak da olivin, olivin-4'-O-diglikozit gibi birçok aktif bileşen bulunmaktadır (5).

KULLANILIŞI ve FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

Zeytin yaprağının hipotansif, antiaritmik ve bağırsak düz kası üzerinde spazmolitik etkilere sahip olduğu hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (5).

Literatürdeki bir çalışmada, cilt hastalığına sebep olan mantarların % 1,25'lik (ağırlık/hacim) zeytin yaprağı ekstresine üç gün maruz kalması ile inaktive olduğu, % 1'lik ekstrenin *Candida albicans* üzerinde 24 saatte etkili olduğu, % 0,6'lık ekstrenin ise *E. coli*'yi üç saatlik sürede yok ettiği ve bu bulgulara dayanarak zeytin yaprağının antimikrobiyal etkisinin yüksek olduğu belirtilmiştir (6).

Akdeniz tipi beslenmede sıklıkla tüketimi olan zeytinyağı ve zeytin yaprağında bulunan fenol bileşenlerinden dolayı kalp damar hastalıklarının görülme sıklığı oldukça azdır (7,8). Zeytin yaprağından elde edilen ekstrenin koroner damarlarda kan akışını artırdığı, kan pıhtılaşmasını ve kan dolaşımını düzenlediği bundan dolayı da kalp rahatsızlıklarını ve myokard infarktüsünü önleyici etkiye sahip olduğu literatürde yer almaktadır. Aynı zamanda düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonunu engelleyerek kalp-damar hastalıklarının önlenmesinde ve kan basıncını düzenlenmesinde etkisinin olduğu belirlenmiştir (7,9). Zeytin yaprağı ekstresinin akciğer epitelyum hücrelerinde meydana gelen inflamatuvar hastalıklar sonucu oluşan serbest radikalleri önleyici etkisi tespit edilmiş ve tedavide kullanımını önerilmiştir (10). Zeytin yaprağı ekstresinin

farelerde akut veya kronik etkileri farelerin üreme ve gebelik dönemleri üzerine veya genetik yapılarına etkileri ayrı ayrı incelenmiş ve belirgin hiçbir toksik etki tespit edilememiştir (11). Zeytin yaprağının ana bileşeni olan oleuropeinin antiinflamatuvar, antiaterosklerotik ve kanser önleyici özelliklerinin yanında, endojen peptitleri bağlama özelliği ile de güçlü bir antioksidan etkiye sahip olduğu belirtilmektedir (12).

Oleuropeinin antioksidan, antimikrobiyal aktivite, antienflamatuvar, antiaterojenik, antikarsinojenik, antiviral aktivite, hipoglisemik ve nöroprotektif etkiler dahil olmak üzere çok sayıda farmakolojik özelliğe sahip olduğu literatürde yer almaktadır (13-32).

Oleuropeinin özellikle serbest radikal süpürücü olarak güçlü antioksidan aktiviteye sahiptir. Oleuropein ve oleuropein açısından zengin ekstrahların 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) radikalini süpürme kabiliyeti sentetik antioksidan bütil hidroksitoluenden (BHT) daha yüksek bulunmuştur. Oleuropein, lipoksijenazlar gibi çeşitli inflamatuvar enzimleri inhibe ederek, serbest radikal üretim reaksiyonlarını kataliz eden Cu^{+2} ve Fe^{+2} gibi metal iyonlarını şelatlama kabiliyeti ile serbest radikal oluşumunu önleyebilir (14-17).

Oleuropeinin geniş ölçüde gram pozitif bakteri, gram negatif bakteri ve mantar türleri; *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* ve *Candida albicans* üzerinde *in vitro* olarak yüksek derecede antimikrobiyal etki gösterdiği literatürde yer almaktadır. Ek olarak, oleuropein, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Salmonella typhi*, *Vibrio parahaemolyticus* ve *Staphylococcus aureus* gibi bakterilerin büyümesini baskılayabilir (13, 18)

Oleuropeinin hemogloblin A1C, açlık serum glikozu, trigliserit, kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein ve aterosjenik indeks üzerine etkisinin değerlendirildiği ve bu parametreler üzerinde yararlı etkilerinin olduğu ve buna bağlı olarak nefrotoksik hastalarda kardiyovasküler ölüm riskini önemli derecede azalttığı literatürde yer almaktadır. (19, 20).

Oleuropein bulunan ekstrahların insan meme adenokarsinoma hücresi (MCF-7) ve insan mesane kanseri hücre (T-24) çoğalmasını durdurduğu literatürde yer almaktadır (21). Oleuropeinin SH-SY5Y nöroblastoma hücre dizisinde *in vitro* koşullar altında hücre proliferasyonu, invazyon, koloni oluşumu, hücre döngüsü ve apoptotik mekanizmalar üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada nöroblastom tedavisinde terapötik bir madde olabileceği gösterilmiştir (22).

Oleuropeinin mononükleoz herpes, hepatit virüslerine, rotavirüslere, bovin virüslerine, köpeklerde parvovirüslere ve kedilerde lösemi virüslerine karşı antiviral aktivite gösterdiği kanıtlanmıştır (23).

Diyabette oleuropeinin hipoglisemik etkisini; glikozla uyarılan insülin salınımını etkileyerek, periferik glikoz alımını arttırarak ve komplikasyonlarına karşı antioksidan aktivitesiyle gösterdiği ileri sürülmektedir. Oleuropeinin hipoglisemik ve antioksidan etkilerini araştıran bir çalışmada alloxan ile indüklenmiş diyabetik tavşanlara 16 hafta boyunca 20 mg/kg vücut ağırlığında oleuropein verilmiştir. Sekizinci haftada yüksek glikoz düzeyleri gösteren diyabetik (kontrol) tavşanlar ile karşılaştırıldığında, oleuropein ile tedavi edilen tavşanlarda kan glikoz düzeyinde anlamlı derecede azalma bulun-

muştur (24, 25). İnsanlarda pişmiş pirinç yüklemesine glisemik yanıtın araştırıldığı bir diğer çalışmada, zeytin yaprağı ekstresinin, kan glikoz seviyelerini, kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde azalttığı ve zeytin yaprağındaki oleuropeinin hücrelere glikoz alımını hızlandırdığı rapor edilmiştir (26).

Oleuropeinin hipokampal CA1 bölgesinde kolşisinle indüklenen oksidatif hasara ve bilişsel disfonksiyona karşı etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, nöroprotektif etkilere sahip olduğu *in vivo* olarak gösterilmiştir (27). Oleuropeinin nöroprotektif etkilerinin incelendiği bir çalışmada, deneysel omurilik yaralanma modeli oluşturularak oleuropeinin sekonder yaralanmada sıçan omuriliğini koruyucu role sahip olabileceği gösterilmiştir (28).

KULLANILIŞI ve DİKKAT EDİLECEK NOKTALAR

Zeytin yaprağının tek başına veya kombine olarak çay karışım preparatlarında kullanımı uygundur. İnfüzyon şeklinde; 7-8 g yaprak 150 ml sıcak suyla demlenmek suretiyle hazırlanarak günde 3-4 kez içilir.

Zeytin yaprağının ekstresi günde 580 mg'lık kapsül olarak kullanılabilir. İki aydan fazla kullanılması tavsiye edilmez. Terapötik dozda uygun şekilde kullanıldığında herhangi bir yan etki oluşturmamaktadır. Dahilen alımında safra taşı olan hastalarda koliği tetikleyebileceği için kullanımı kontrendikedir. Zeytin yaprağı ekstresi kan basıncını düşüren ilaçların etkisini artırabilir ve teorik olarak antidiyabetik ilaçlarla etkileşip kan glikoz düzeyini etkileyebilir. Ayrıca kan pıhtılaşmasını ve trombosit agregasyonu inhibe eden ilaçlarla da etkileşebilir. Bu nedenle zeytin yaprağı ekstresi bu grup ilaçlarla kullanırken dikkatli olunmalıdır. Potansiyel hipoglisemik etkilerinden dolayı diyabet hastaları dikkatli şekilde izlenmelidir. Zeytin yaprağının intraoküler kullanımı gözde irritasyona neden olabilir. Rinit veya bronşiyal astım şeklinde polinozlar bildirilmiştir (5).

KLİNİK ÇALIŞMALAR

Tip 2 diyabetli 79 hastanın olduğu bir çalışmada (8-61 yaş arasında, 28'i kadın) hastaların çalışma öncesinde tedavileri en az üç ay boyunca stabil kalmıştır, tedavi şekilleri ve dozları değişmemiştir. Pişmiş pirinç yüklemesinden sonra zeytin yaprağı ekstresiyle tedavi edilenlerde kontrol grubu ile kıyaslandığında kan glikoz düzeyinin önemli derecede düştüğü görülmüştür. Zeytin yaprağı ekstresindeki oleuropeinin hipoglisemik etkisini açıklamak için iki mekanizma öne sürülmüştür; glikozla indüklenen insülin salımı ve artmış periferik glikozun geri alımıdır. Zeytindeki oleuropein glikozun hücreye geri alımını hızlandırır, plazma glikozunun düşmesine yol açar. Oleuropein glikozit olduğu için glikozun ince bağırsağın epitelyal hücrelerinde sodyuma bağlı olarak transferini (SGLT1) sağlar ve glikozun hücre içine girişine izin verir. Deneysel veriler, inhibe edilmiş sodyuma bağlı glikoz transferi ve bağırsaktaki SGLT1 ile diyetdeki flavonol monoglikozitler arasındaki etkileşime odaklanmaktadır. Zeytin yaprağı ekstresi pankreatin amilaz aktivitesini inhibe ederek hipoglisemik etkiyi açığa çıkarabilir. Bu çalışmadaki sonuçlar zeytin yaprağı ekstresinin diyabetli hastalardaki hipoglisemik etkide faydalı olabileceği ile ilişkilendirilmiştir. Bu müdahalenin kullanımı gelecekte

ekstre-ilaç etkileşimi ve mümkün olan alt grupların analizi açısından daha geniş klinik denemelerle araştırılmalıdır (29).

Evre-1 hipertansiyonlu kaptopril kullanan hastalarda, zeytin yaprağı ekstresine tolerabilitesinin yanı sıra antihipertansif etkisini de değerlendirmek için çift-kör, randomize, paralel ve aktif-konrollü bir klinik çalışma yürütülmüştür. Ayrıca bu hastalarda, zeytin yaprağı ekstresinin hipolipidemik etkileri de araştırılmıştır. Daha sonra 8 haftalık bir tedavi periyoduyla devam eden 4 haftalık bir çalışma döneminden oluşmaktadır. Zeytin (*Olea europaea* L.) yaprak ekstresi (EFLA®943) oral yoldan 8 hafta boyunca günde iki kez 500 mg doz halinde verilmiştir. Başlangıçta günde iki kez 12,5 mg doz rejiminde kaptopril verilmiştir. Gerektiğinde, iki hafta sonra, kaptoprilin dozu, tedaviye verilen cevaba göre günde iki kez 25 mg'a kadar standardize edilir. Sistolik kan basıncında (SKB), başlangıçtan 8. haftaya kadar azalma olmuştur. Lipit profili iyileşmesini değiştiren diyastolik kan basıncı (DKB) olduğu kadar SKB'dir. Sekiz haftalık tedaviden sonra, her iki grup da SKB'nin yanı sıra DKB'de de başlangıca göre önemli bir düşüş gözlenmiştir. Zeytin grubunda trigliserit düzeyinde belirgin bir azalma gözlenirken kaptopril grubunda gözlenmemiştir. Sonuç olarak, evre-1 hipertansiyonlu hastalarda günde iki kez 500 mg dozaj rejiminde, *Olea europaea* yaprak ekstresi, sistolik ve diyastolik kan basıncını düşürmede kaptoprile benzer şekilde etki göstermiştir. Etkin dozu 12,5-25 mg'dır. Evre 1 hipertansif bireylere zeytin yaprağı ekstresinin günde iki defa uygulanmasının karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını etkilemediği gösterilmiştir. Çalışan katılımcıların hematolojik parametreleri ve elektrolit dengesi etkilememiştir. Tüm güvenlik parametrelerinin ve yan etkilerin değerlendirilmesi zeytin yaprağı ekstresinin evre-1 hipertansiyonlu hastalarda güvenli ve tolere edilebilir olduğunu göstermiştir. Günde iki kez 500 mg (günde 1000 mg) dozaj rejiminde zeytin yaprak ekstresi, 1. evre hipertansiyonlu bireylerde sistolik ve diyastolik kan basıncını etkili bir şekilde düşürmüştür. Çalışma, aynı zamanda günde iki kez 500 mg'lık bir dozda ağızdan uygulanan ekstrenin emniyet ve tolere edilebilir olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, ekstrenin lipit profili üzerindeki yararlı etkileri, özellikle de plazma LDL, toplam-kolesterol ve trigliserit düzeylerinin düşürülmesindeki etkisi bu araştırmayla güçlü bir şekilde belirtilmiştir. Sonuç olarak çalışma, insanlardaki zeytin yaprak ekstresinin EFLA®943'ün antihipertansif ve kolesterol düşürücü etkilerini doğrulamıştır (30,31).

TOKSİSİTESİ

Oleuropein ile fareler üzerine yapılmış akut toksisite çalışmalarında, 1000 mg/kg gibi yüksek bir doz uygulanmasına rağmen herhangi bir ölüm veya advers etki gözlenmemiştir. Bundan dolayı LD₅₀ değeri belirlenmemiştir (4).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Zeytin, Akdeniz'in doğal bitki örtüsünün bir elemanıdır ve tarihin her döneminde halk tıbbında önemli bir kullanım alanına sahip olmuştur. Zeytinin tarihine bakıldığı zaman, geleneksel tedavi bilgisi ve uygulama-

ları ile yapılacak bilimsel çalışmalara yön vermiştir. Türkiye’de Ege, Marmara, Akdeniz ve Güneydoğu Anadolu Bölgeleri önemli zeytin üreten bölgelerdir. Üretici ülke konumunda olan Türkiye için zeytin, ekonomik ve sosyal açıdan önemli ürünlerden biridir. Zeytin yaprağı, oleuropeinin doğada bilinen en önemli kaynağıdır. Geleneksel tedavide kullanılan zeytin yaprağının çok az yan etki ile tedavi edici etkinlik göstermesi modern tedavide de kullanılmaya aday yapmaktadır. Ülkemizin potansiyeli de dikkate alındığında, oleuropein eldesi ve oleuropein ile yapılacak bilimsel çalışmalarda Türkiye oldukça önemli bir yere sahiptir. Yapılmış çalışmalar göz önüne alındığında, oleuropeinin önemli biyolojik aktivitelere sahip olduğu ve günümüzde yeni ilaçların geliştirilmesine ışık tutacağı ayrıca eczacılık teknolojisiyle buluşturulup daha etkili formülasyonların geliştirilip standart farmasötik formlarda sunulmasının bilim dünyası ve ülke ekonomisine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Baytop T. Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi Geçmişte ve Bugün (2. baskı). Nobel Tıp Kitabevi İstanbul 1999; s 369.
2. Bedestenci HÇ, Vuruş H. Türkiye’de zeytin üretimi ve geleceği. FMD 2000; 3:136-144.
3. Omar SH. Oleuropein in olive and its pharmacological effects. Sci Pharm 2010; 78 (2):133-154.
4. Kartal M, Yüzbaşıoğlu M. *Olea europaea* (Zeytin). Kitap: FFD Monografıları Tedavide Kullanılan Bitkiler (2. Baskı). MN Medikal&Nobel Ankara 2011; ss 443-448.
5. Fleming T. PDR for herbal medicines (1st ed). Medical Economics Company 1998; pp 556-557.
6. Markin D, Duek L, Berdicevsky I. In vitro antimicrobial activity of olive leaves. Mycoses 2003; 46(3-4):132-136.
7. Singh I, Mok M, Christensen AM, et al. The effects of polyphenols in olive leaves on platelet function. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2008; 18 (2):127-132.
8. Castillo J, Alcaraz M, Benavente-García O. Antioxidant and radioprotective effects of olive leaf extract. Olives and Olive oil in health and disease prevention. Academic Press Oxford 2010; 951-958.
9. Khayyal MT, El-Ghazaly MA, Abdallah DM, et al. Blood pressure lowering effect of an olive leaf extract (*Olea europaea*) in L-NAME induced hypertension in rats. Arzneimittelforschung 2002; 52(11):797-802.
10. Zaslaver M, Offer S, Kerem Z, et al. Natural compounds derived from foods modulate nitric oxide production and oxidative status in epithelial lung cells. J Agric Food Chem 2005; 53(26):9934-9939.
11. Christian MS, Sharper VA, Hoberman AM, et al. The toxicity profile of hydrolyzed aqueous olive pulp extract. Drug Chem Toxicol 2004; 27(4):309-330.
12. Gikas E, Bazoti FN, Tsarboboulos A. Conformation of oleuropein, the major bioactive compound of *Olea europea*. J Mol Struct: Theochem 2007; 821 (1):125-132.
13. Li X, Liu Y, Jia Q, et al. A systems biology approach to investigate the antimicrobial activity of oleuropein. J Ind Microbiol Biotechnol 2016; 43 (12):1705-1717.
14. Visioli F, Poli A, Galli C. Antioxidant and other biological activities of phenols from olives and olive oil. Med Res Rev 2002; 22:65-75.
15. Visioli F, Galli C. Olive oil phenols and their potential effects on human health. J Agric Food Chem 1998; 46:4292-4296.
16. Owen RW, A Giacosa, WE Hull, et al. Olive oil consumption and health: the possible role of antioxidants. Lancet Oncol 2000; 21:107-112.
17. Hassen I, Casabianca H, Hosni K, et al. Biological activities of the natural antioxidant oleuropein: Exceeding the expectation—A mini-review. J Funct Foods 2015; 18:926-940.
18. Zorić N, Kopjar N, Bobnjarić I, et al. Antifungal activity of oleuropein against candida albicans—The in vitro study. Molecules 2016; 21(12):1631.
19. Ahmadvand H, Bagheri S, Tamjidi-Poor A, et al. Effects of oleuropein on lipid peroxidation, lipid profile, atherogenic indices, and paraoxonase 1 status in gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. ARYA 2015; 11(2):153.
20. Carluccio MA, Siculella L, Ancora MA, et al. Olive oil and red wine antioxidant polyphenols inhibit endothelial activation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23(4):622-629.
21. Hamdi H, Castellon R. Oleuropein, a non-toxic olive iridoid, is an anti-tumor agent and cytoskeleton disruptor. Biochem Bioph Res Co 2005; 334(3):769-778.
22. Seçme M, Eroğlu C, Dodurga Y, et al. Investigation of anticancer mechanism of oleuropein via cell cycle and apoptotic pathways in SH-SY5Y neuroblastoma cells. Gene 2016; 585(1):93-99.
23. Fredrickson WR. Method and composition for antiviral therapy with olive leaves. US Patent 2000; 6(117):844.
24. Al-Azzawie HF, Alhamdani MSS. Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits. Life Sci 2006; 78(12):1371-1377.
25. Ahmadvand H, Noori A, Dehnoo MG, et al. Hypoglycemic, hypolipidemic and antiatherogenic effects of oleuropein in alloxan-induced Type 1 diabetic rats. Asian Pac J Trop Dis 2014; 4:421-425.
26. Armutcu F, Akyol S, Hasgöl R, ve ark. Zeytin yaprağının biyolojik etkileri ve tıpta kullanımı. Spatula DD 2011; 1(3):159-165.
27. Pourkhodadad S, Alirezai M, Moghaddasi M, et al. Neuroprotective effects of oleuropein against cognitive dysfunction induced by colchicine in hippocampal CA1 area in rats. J Physiol Sci 2016; 66(5):397-405.
28. Khalatbary AR, Ahmadvand H. Neuroprotective effect of oleuropein following spinal cord injury in rats. Neurol Res 2012; 34(1):44-51.
29. Wainstein J, Ganz T, Boaz M, et al. Olive leaf extract as a hypoglycemic agent in both human

- diabetic subjects and in rats. J Med Food 2012; 15 (7):605-610.
30. Susalit E, Agus N, Effendi I, et al. Olive (*Olea europaea*) leaf extract effective in patients with stage-1 hypertension: comparison with Captopril. Phytomedicine 2011; 18(4):251-258.
 31. Perrinjaquet-Moccetti, T, Busjahn A, Schmidlin C, et al. Food supplementation with an olive (*Olea europaea* L.) leaf extract reduces blood pressure in borderline hypertensive monozygotic twins. Phytother Res 2008; 22(9):1239-1242.
 32. Goulas V, Exarchou V, Troganis AN, et al. Phytochemicals in olive-leaf extracts and their antiproliferative activity against cancer and endothelial cells. Mol Nutr Food Res 2009; 53 (5):600-608.

