

Oleuropein ve Kanser

Oleuropein and Cancer

Şerife Akpınar¹, Gamze Akbulut²

Geliş tarihi/Received: 10.09.2021 • Kabul tarihi/Accepted: 10.03.2022

ÖZET

Reaktif oksijen türlerindeki artış ve antioksidan kapasitedeki azalmanın birlikteliği organizma organik bileşiklerinde oksidatif modifikasyona neden olmaktadır. Bu oksidatif modifikasyonlar kanseri de içeren birçok patogenezin etiolojisinde yer almaktadır. Beslenme kanser patogenezi etkileyebilen önemli bir değiştirilebilir çevresel faktördür. Oleuropein zeytin meyvesinde ve yapraklarında bulunan, acı tat veren, polisakkarit formda sekoiridoid bir bileşiktir. Zeytin meyvesindeki içeriği genetik, çevresel faktörler ve olgunlaşmaya bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Zeytin/zeytinyağı, kanserin de dahil olduğu bulaşıcı olmayan hastalıklar ile ters bir ilişkiye sahip olan Akdeniz diyetinin ana bileşenlerindedir. Zeytin/zeytinyağının fenolik bileşikleri arasında yer alan oleuropein, reaktif oksijen türlerinin üretimini baskılayabilen antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklere sahiptir. Bu derlemede oleuropeinin antioksidan ve antiinflamatuvar yollardaki etkilerinden yola çıkılarak kanser patogenezi ve tedavi süreci ile etkileşimleri ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Oleuropein, kanser, zeytin, zeytinyağı

ABSTRACT

The combination of an increase in reactive oxygen species and a decrease in antioxidant capacity causes oxidative modification in organic compounds of organism. These oxidative modifications are involved in the etiology of many pathogenesis such as cancer. Nutrition is an important environmental factor that can affect cancer pathogenesis and is also modifiable. Oleuropein is a bitter-tasting secoiridoid compound in polysaccharide form found in olive fruit and leaves. Its content in olive fruit varies depending on genetics, environmental factors and ripening. Olive/olive oil is one of the main components of the Mediterranean diet, which has an inverse relationship with non-communicable diseases, including cancer. Oleuropein, which is among the phenolic compounds of olive/olive oil, has antioxidant and anti-inflammatory properties that can suppress the production of reactive oxygen species. In this review, cancer pathogenesis and its interactions with the treatment process are discussed, based on the effects of oleuropein on antioxidant and anti-inflammatory pathways.

Keywords: Oleuropein, cancer, olive, olive oil

1. **İletişim/Correspondence:** Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye
E-posta: serife.akpinar10@gmail.com • <https://orcid.org/0000-0003-2516-4071>

2. Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye
<https://orcid.org/0000-0003-0197-1573>

GİRİŞ

Reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışı antioksidan sistem yetersizliği ile birlikte lipid, protein, nükleik asitler gibi organizma organik bileşiklerinde oksidatif modifikasyona neden olmakta ve bu durum kanser dahil birçok hastalığın etiolojisinde rol oynamaktadır (1). Kanser, normal hücrelerin malign hücrelere dönüştüğü, anormal proliferasyon ve azalmış apoptozis gibi çeşitli özellikler kazandığı çok aşamalı bir süreç ile karakterize, kompleks kronik dejeneratif bir hastalıktır (2). Tüm kanserlerin %30-50'si beslenme ile ilintili olup değiştirilebilir özelliğe sahiptir (3). Bu nedenle kanser insidansını ve gelişimini engelleyebilecek besinlerin ve bileşenlerinin belirlenmesi ve tanımlanması önemli bir hedeftir.

Akdeniz tipi beslenme modelini benimseyen popülasyonların diğer popülasyonlar ile kıyaslandığında daha düşük kanser insidansına sahip olduğu bildirilmektedir (4). Bu etkinin diyet içeriğindeki primer yağ formu olan zeytinyağından kaynaklandığı düşünülmektedir. Zeytin ve zeytinyağı birçok fenolik bileşik içermektedir. Oleuropeinin de yer aldığı bu fenolik bileşikler antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle kanser oluşumu ve progresyonu ile ilişkilendirilmektedir (5). Bu derlemede, oleuropein ve kanser patogenezi/ tedavi sürecindeki etkileri açıklanmıştır.

Oleuropein Tanımı ve Sınıflandırılması

İridoidler siklopentan içeren triterpenoidlerdir ve yapılarındaki siklopentanın parçalanması ile sekoiridoid bileşikler oluşmaktadır. Oleuropein de polisakkarit formda olan bir sekoiridoiddir (6). Zeytin meyvesi içerdiği acı tat nedeniyle hasat sonrası taze olarak tüketime uygun değildir ve bu acı tat oleuropein kaynaklıdır (7). Zeytin ağacının yapraklarının da oleuropeinden zengin olduğu rapor edilmiştir. Oleuropein miktarı zeytin meyvesinin ham formunda (kuru maddenin ~%14'ü) en yüksekken meyvenin olgunlaşmasıyla birlikte içerikteki konsantrasyonda azalma gözlenmektedir. Zeytin meyvesinin gelişimi

genellikle üç aşama ile karakterizedir. Bunlar; oleuropein birikiminin meydana geldiği büyüme fazı; klorofil ve oleuropein seviyelerinde bir azalma gözlenen yeşil olgunlaşma fazı ve antosiyaninlerin ortaya çıkışı ile karakterize ve oleuropein seviyelerinin düşmeye devam ettiği siyah olgunlaşma fazıdır (6). Olgunlaşma ile oleuropein içeriğinde genellikle düşüş gözlenmesine karşın bu değişim zeytinin genetiği ve çevresel faktörlere bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, farklı bölgelerden elde edilen zeytinlerden oleuropein ve diğer fenolik bileşiklerin gelişim aşamalarındaki konsantrasyonları değerlendirmeye alınmıştır. Bu değerlendirmeler sonucunda ülkemizde yetiştirilen zeytin meyvesi oleuropein içeriklerinin 10.01-209.58 mg/kg (Eylül ve Ağustos ayı) aralığında değiştiği belirlenmiştir (8).

Olgunlaşma ile birlikte oleuropeinin, oleuropein glukozidaz enzimine maruziyetine bağlı olarak oleuropein aglikon formu ve glukoz oluşmaktadır (7,9). Oleuropein aglikon formu da esterazlara maruziyet ile hidroksi tirozol ve elenoik aside parçalanabilmektedir (9). Zeytinyağında tüm bu fenolik bileşikler yer alsa da temel form oleuropein aglikondur (10).

Zeytinin ve Zeytinyağı Türlerinin Oleuropein İçerikleri

Zeytin meyvesi ve zeytinyağı içeriğindeki oleuropein konsantrasyonu ağacın cinsi, iklim, olgunlaşma aşaması, yağ üretimi ve ekstraksiyon yöntemleri gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişmektedir (10). Oleuropein, genellikle zeytin çeşitlerinde en göze çarpan fenolik bileşiktir (6). Ülkemizde zeytin meyvesinin oleuropein içerikleri zeytin ağacının genetiği ve yetiştirildiği yere göre değerlendirmeye alınmıştır. En yüksek oleuropein içeriğinin kuzey Ege'de yetiştirilen Gemlik tipi zeytinde olduğu (5129.7 mg/kg), en düşük içeriğin ise Akdeniz'de yetiştirilen Gemlik tipi zeytinde (1038.9 mg/kg) olduğu belirlenmiştir (11).

Ancak ülkemizde yapılan çalışmalarda, zeytinyağlarının oleuropein içerikleri değerlendirmeye alınmamıştır (8,11). Bu nedenle uluslararası literatürde zeytinyağına ilişkin oleuropein ve oleuropein aglikon formlarının konsantrasyonlarının değerlendirildiği çalışmalar Tablo 1’de sunulmuştur (12-16).

Tablo 1. Zeytinyağı türlerinin oleuropein konsantrasyonları (12-16)

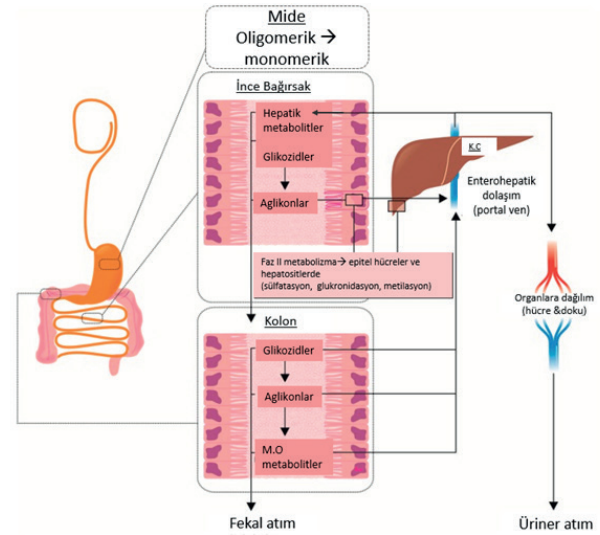
Zeytin yağı türü	[Oleuropein] mg/kg
Natürel sızma	2.04 ± 0.78* (12)
Natürel sızma	14.42 ± 3.01* (13)
Natürel sızma	0.88 ± 0.11-15.39 ± 0.31 (14)**
Tür belirtilmemiş	2.0 (15)
Tür belirtilmemiş	3.8 (16)

*[Oleuropein] + [Oleuropein aglikon] mg/kg, ** geç hasat- erken hasat

Oleuropeinin Biyoyararlanımı ve Metabolizması

Birçok zeytinyağı fenoliği, pişirme sırasında ısı uygulanmasıyla bozulmaya uğramaktadır. Yüksek sıcaklıkların, sızma zeytinyağındaki fenolik maddelerin bileşiminin değişmesine hatta kısmen veya tamamen kaybolmasına neden olabildiği bildirilmektedir. Oleuropein de ısıya duyarlı olan fenolik bir bileşiktir. İki saat 180°C’de ısı maruziyetinde, yaklaşık %80’lik bir oleuropein kaybı olduğu bildirilmektedir (7).

Zeytin veya zeytinyağının diyetle alımı ile midede fenolik bileşiklerin oligomerik yapılarından monomerik yapılar oluşmaktadır. Daha sonra ince bağırsak villuslarındaki β glukozidaz enzimi ile aglikon formların oluşumu meydana gelmektedir. Oluşan aglikonlar ince bağırsak epitelleri ve hepatositlerde konjugasyona uğramakta ve bu şekilde dolaşıma katılarak organ/hücrelere ulaşmakta, en son da üriner atım ile vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Sindirime uğramadan kolona ulaşanlar ise buradaki organizmalar tarafından metabolize edilmekte ve oluşan metabolik artıklar fekal atım ile vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Bağırsak mikrobiyotası tarafından metabolize edilmeleri prebiyotik etkileri ile ilişkilidir (10,17). Fenolik bileşiklerin metabolizasyonu Şekil 1’de sunulmuştur (10).



Şekil 1. Fenolik bileşiklerin metabolizması (10); K.C: Karaciğer, M.O: Mikroorganizma

Oleuropeinin metabolizması da dahil olduğu fenolik bileşiklerin mekanizması ile benzerdir. Oleuropeinin midede kimyasal bozulmaya uğramadığı bildirilmiştir (2-4 saat inkübasyonda). Oleuropein aglikon formunun mide asiditesindeki hidrolize direncinin daha az ve sıcaklık, pH ve enzim aktivitesine de daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (18). İnce bağırsaklardan emilimi gerçekleşmekte ve aglikon formunun emilim oranının %50-66 aralığında değiştiği bildirilmektedir (5-7). Oleuropein emilimi sonrası 10 dakika içerisinde plazmada aglikon konjuge formları tespit edilebilmektedir. Pik zamanı ise birinci saat olarak belirlenmiştir. Serbest formları ise plazmada belirlenmemektedir (19). Dolaşıma çıkan formlar metabolize edildikleri dokularda tutulum gerçekleştirebilmektedir. Kan beyin bariyerini de geçebilme özelliğine de sahip oldukları ancak beyin dokusu tarafından alım miktarlarının sınırlı düzeyde olduğu bulunmuştur (7). Alımlarından 6-8 saat sonrasında da aglikon konjugatları şeklinde üriner atımlarının gerçekleştiği rapor edilmiştir (19).

Oleuropein ve Türevlerinin Antioksidan, Antiinflamatuvar ve Antikanser Etkileri

Reaktif oksijen türlerinin artışı otofajik ve apoptotik yollarda değişikliğe yol açmakta ve bu durum kanserin de içinde bulunduğu bulaşıcı olmayan

hastalıkların (BOH) etiolojisinde rol oynamaktadır. Oleuropein, kimyasal yapısındaki radikal H⁺ gruplarını aktarım yoluyla ROS'u temizleyebilen ve molekül içi bir hidrojen bağı ile oksijen radikallerini stabilize edebilen bir orto-difenolik grup içermektedir (20). Bu özelliklerinin detayına bakıldığında yapılarındaki radikal H⁺ gruplarını lipid peroksidasyonu sırasında üretilen alkil piroksil gruplarına aktararak zincir kırıcı bir etki gösterdikleri, demir ve bakır üzerindeki metal şelatör etkileri ile de hidroksil radikallerinin oluşumunu önleyebildikleri rapor edilmiştir (10). Oleuropein aglikon formunun antioksidan kapasitesinin de zeytinde ve zeytinyağında bulunan diğer tekli hidroksil grubu içeren antioksidanlardan (hidroksitirozol vb.) daha yüksek olduğu belirlenmiştir (7,20).

İnflamasyon, doku hasarı veya enfeksiyonun neden olduğu çok önemli bir savunma yanıtıdır. Akut ve kronik olarak isimlendirilebilen inflamasyonun kronik boyutu oksidatif hasara ve antioksidanların tükenmesine neden olabilen ROS üretimi ile ilişkilidir. İnflamatuvar yanıtta ROS'a ek olarak proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler de üretilmektedir (20). Diyetle oleuropein alımının monositlerde güçlü bir ROS olan süperoksit salınımını azaltabildiği bildirilmiştir (21). Nitrik oksit sentaz ve siklooksijenaz 2 ekspresyonları üzerindeki etkileri ile proinflamatuvar sitokinlerin biyosentezini inhibe edebildiği ve bu şekilde immün modülasyonu da sağlayabildiği gösterilmiştir (22,23). Ayrıca, oleuropeinin izole edilmiş insan periferik kan mononükleer hücre kültüründe ve interlökin-1 (IL-1) ile indüklenmiş sinoviyal fibroblast hücre hattı SW982'de tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interferon- γ (IFN- γ), interlökin-6 (IL-6), interlökin-17A (IL-17A) gibi sitokinlerin salınımını baskılayabildikleri in vitro çalışmalarca belirlenmiştir (7,22,24,25). Visioli et al. (26) tarafından insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada da diyetle alınan oleuropeinin (39.5 mg/gün) lipidlerin in vivo peroksidasyonunun göstergesi olan 8-izo-prostoglandin faktör 2 α 'nın (8-izo-PGF2 α) üriner atılımını azalttığı saptanmıştır. Oleuropeinin toll benzeri reseptör (TLR) ve mitojenle etkileşen protein kinaz (MAPK) sinyalizasyonunu inhibe

ederek inflamatuvar tepkileri azaltabileceğini ve bir antiinflamatuvar ajan olarak kullanılabileceği gösterilmektedir (22). Oleuropein ve türevlerinin DNA ve lipid oksidasyonu üzerinde doğal ve sentetik antioksidanlardan daha fazla antioksidan etki gösterdiği de vurgulanmıştır (27).

Oleuropeinin BCL-2 üzerinde etken olduğu ve kaspaz 3 yolağı ile apoptozisi regüle edebildiği ve hücre proliferasyonunu G₁ evresinde durdurabildiği bildirilmiştir (7,28). Buna ek olarak vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunu azalttığı da rapor edilmiştir (29). Bu etkileri göz önüne alındığında oleuropeinin malign hücrelerin büyümesi, migrasyonu ve invazyonu için gerekli mikro ortamı sağlayan etkileşimli ağın oluşumunu inhibe ederek antianjiojenik aktivite gösterdiği aşikardır. Ayrıca histon deasetilaz (HDAC) inhibitörü olarak görev yaparak tümör baskılayıcı genlerin reaktivasyonunu sağlayabildiği belirlenmiştir (30). Oleik asitin oleuropein aktivitesini arttırabileceği de belirtilmiştir (20).

Oleuropein ve Kanser Üzerine Yapılan Çalışmalar

Oleuropeinin antioksidan, antiinflamatuvar, otofaji ve apoptozis gibi yollardaki etkinliği göz önüne alınarak kanser üzerindeki etkilerini belirlemek için birçok çalışma yapılmıştır (30-37).

Meme kanseri hücre hatlarında (MCF-7) oleuropeinin doza ve süreye bağımlı olarak HDAC II, III ve IV ekspresyonunu inhibe edebildiği ve anti kanser özellikler gösterdiği, buna ek olarak apoptozisi indükleyerek tümör hücrelerinin canlılığını azaltabildiği bildirilmiştir. Bu etkileri ile hücre migrasyonu ve invazyonunda gecikme sağladığı da vurgulanmıştır (72 saat inkübasyon, 2400 μ g/mL en iyi etki) (30,31). Tümör hücrelerindeki proliferasyonun inhibisyonunun siklin D₁ inhibisyonu (hücre döngüsünün inhibisyonu nedeni) ile ilintili olabileceği bildirilmiştir (20). MCF-7 hücre hattında oleuropeinin ve diğer sızma zeytinyağı fenolik bileşiklerinin karşılaştırmasının yapıldığı bir çalışmada da meme kanseri hücre canlılığını azaltmada en güçlü fenolik

bileşimin oleuropein olduğu gösterilmiştir (5 katlık bir etki) (32). MDA hücre hattında da metastaz, antiapoptotik invaziv yollarda rol oynayan matriks metalloproteinazların (MMPs) ekspresyonunu azaltıp, metalloproteinazların doku inhibitörü olan TIMPs'lerin ekspresyonunu artırarak metastazı geciktirdiği bildirilmektedir (72 saat inkübasyon, 200 µg/mL) (33). Yapılan in vivo bir çalışma da in vitro çalışmaları destekler nitelikte olup 125 mg/kg'lık oleuropein uygulamasının meme kanserindeki tümör hacmini ve metastazı azalttığı raporlanmıştır (34).

Oleuropeinin kolon kanseri üzerindeki antikanser özelliklerinin ele alındığı bir çalışmada, HT29 ve SW620 kolon kanser hücre hatlarında doza ve süreye bağımlı olarak oleuropein maruziyetinin SW620 hücre proliferasyonunda önemli bir inhibisyona neden olduğu, ancak her iki hücre hattında da apoptozu indüklediği bildirilmiştir (10-100 µM, 72 saat). Benzer şekilde HT29 ve SW480 insan kolon adenokarsinom hücre hatlarında hücre proliferasyonu inhibisyonu ve apoptozis indüksiyonu sağladığı rapor edilmiştir (10-100 µM, 72 saat). HT29 hücre hattında, oleuropein maruziyetinin hücre proliferasyonu inhibisyonuna ek olarak, p53'ün yukarı regülasyonu ile ilişkili apoptozis indüklediği ve hipoksiyle indüklenebilir faktör 1 a (HIF-1a) protein ekspresyonunun ise azalttığı gösterilmiştir (200-800 µM ve 24, 48 ve 72 saat) (34). Azoksimetan ile indüklenmiş ve kolon neoplazisi oluşturulmuş fareler üzerinde yapılan in vivo bir çalışmada da 125 mg/kg'lık bir oleuropein uygulamasının proneoplastik lezyonları ve DNA hasarını azalttığı, medial kolon segmentinde tümör insidansını %57'den %14'e düşürdüğü saptanmıştır (35).

HepG ve Huh7, hepatoselüler karsinom hücre hatlarında oleuropein uygulamasının hücre proliferasyonunu inhibe ettiği, apoptozis indüklediği ve tümör hücresi canlılığını azalttığı belirlenmiştir (20-80 µM, 24 saat). Oleuropeinin apoptotik etkisi kaspaz-3, kaspaz-8, kaspaz-9 yolları aktivasyonu Bax proteininin yukarı regülasyonu BCL-2 proteininin aşağı regülasyonu ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (34). HepG₂ hücre hattında oleuropeinin, fosfotidil

inositol 3-kinaz ve protein kinaz 3 yolağını baskılayarak apoptozis indüklediği, sisplatin kemoterapötik ajanı ile kombine tedavisinde ise moleküler düzeyde etkili sonuç verdiği bildirilmiştir (200 µM oleuropein + 50 µM sisplatin). Bu çalışmada, oleuropein ile kombine tedavinin daha düşük doz ilaç uygulamasını sağlayarak kemoterapötik ajanların neden olduğu yan etkilerin de azaltılabileceğinin altı çizilmiştir (36).

Serviks, prostat, tiroid, pankreas, lösemi, nöroblastom tümör hücre hatlarında ve in vivo çalışmalarında da benzer yollar üzerindeki etkileri ile tümör hücrelerinin proliferasyonunu etkileyebildiği ve apoptozis indükleyebildiği, tümör hücrelerinin canlılığını azaltılabildiği ve yayılımını inhibe edebildiği belirlenmiştir. Bu hücre hatları üzerindeki etkileri de süreye ve doza bağımlı olarak değişmektedir (34,37).

Oleuropein ve Kemoterapi-Radyoterapi Etkileşimi

Kanser tedavisi için mevcut protokoller, tanı anında tümörün durumuna bağlıdır. Erken teşhis edilirse ve tümör odağı cerrahiye uygunsa alınabilir ancak lenf düğümlerine yayılmışsa ya da metastatik odaklar oluşturmuşsa cerrahi yerine kemoterapi (KT) veya radyoterapi (RT) tedavi süreci planlanmaktadır. Ancak bu tedaviler konakçıda dirence ve yan etkilere sebep olabilmektedir. Kanser hücrelerini hedef alabilen aynı zamanda direnci ve hasta yan etkilerini azaltan yeni stratejilerin, yeni tedavilerin geliştirilmesine yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, geleneksel tedavinin biyolojik ajanlarla (tamamlayıcı tedavi) kombinasyonu, tedavinin etkinliğini artırıp, ilaç direncini ve yan etkileri azaltılabileceği görüşü mevcuttur (20).

Oleuropeinin antiproliferatif, proapoptotik etkileri göz önüne alınarak kanser tedavisinde komplementer olabileceği düşünülmüş ve araştırmalar yapılmıştır (20,36,38). Bu çalışmalarda oleuropeinin antiproliferatif, proapoptotik ve antimetastatik özellikleri ile kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanlar ile sinerjik bir etki yarattığı ve kullanılan kemoterapötik ajanların düşük doz kullanımına olanak sağladığı bildirilmektedir. Düşük

doz kemoterapötik ajan kullanımı ile hem geliştirilecek direncin hem de konakçıda gözlenebilecek yan etkilerin azaltılabileceği düşünülmektedir (36,38). Oleuropeinin tümör hücreleri ve normal hücreler arasında ayırım yapabildiği, antiproliferatif ve proapoptotik yolları indüklediği ve standart KT üzerinde gerçek bir güçlendirici etkisi olduğu rapor edilmiştir (20). RT uygulaması da tıpkı KT'deki gibi dirence neden olabilmektedir. Tedavinin etkinliğinin artırılması için direnç mekanizmaları kırılmalıdır. Literatürde oleuropeinin RT'de radyasyon duyarlılığını arttırdığına dair kanıtlar mevcuttur (39,40).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak oleuropeinin ROS oluşumunu engelleyerek kanser patogenezinin başlangıcı, tümör hücresinin döngüsünün ilerlemesini durdurarak ve tümör hücrelerinin canlılığını azaltarak da progresyonu üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bu etkilerin gösterildiği çalışmaların çoğu oleuropeinin ekstre olarak (zeytin yaprağı ekstresi) verildiği in vitro ve in vivo hayvan modellerini kapsamaktadır. Bu yolların insan çalışmaları ile doğrulanması elzemdir. Ayrıca kanser tedavisinde kullanılan ajanlar ile etkileşimleri de oldukça önemlidir. Kanser otoritelerinin mevcut görüşleri KT/RT ile eş zamanlı olarak hiçbir besin desteği ve biyolojik ajanın kullanılmaması yönündedir. Literatürde oleuropein ve KT/RT tedavileri etkileşimlerinin irdelendiği çalışmalarda her ne kadar oleuropeinin tamamlayıcı tedavi olarak kullanımının olumlu sonuçlarına yer verilse de yapılan çalışmalar in vitro düzeyindedir ve in vitro çalışmalarda tanımlanan bu yolların doğrulanması için in vivo ve insan çalışmaları elzemdir. Oleuropeinin biyolojik bir ajan olarak kullanımının önerilebilmesi için farmakokinetik ve farmakodinamik yapıları ile kemoterapötik ve profilaktik dozlarının belirlenmesi gerekmektedir.

Oleuropeinin diyetle alınmasının da oldukça önemli olduğu düşünülmektedir, çünkü literatürde ve zeytin/ zeytinyağı bileşeni ile de öne çıkan Akdeniz diyeti ve kanser insidansı arasındaki ters ilişkiyi gösteren birçok çalışma yer almaktadır. Zeytin meyvesinin oleuropein konsantrasyonunun genetiğe ve hasat dönemine bağlı olarak farklılığı belirlenmiştir. Ancak genel olarak bakıldığında özellikle erken hasat zeytin meyveleri ve bu zeytinlerden üretilen zeytinyağının oleuropein içeriklerinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Olgunlaşma süresi arttıkça içerikteki oleuropeinin oleuropein aglikon formuna dönüştüğü ve bu yeni formun antioksidan aktivitesinin yüksek olmasına karşın mide asiditesi, ısı ve enzim aktivitesine karşı daha duyarlı olduğu raporlanmıştır. Oleuropein formunun da ısıya duyarlı olduğu ve 180°C'lik sıcaklıkta büyük bir kısmının kayba uğradığı gösterilmiştir. Oleuropein ve oleuropein aglikon formlarından yüksek biyoyararlanım için ısı uygulamasından kaçınılmalı ve literatürde de hep bildirilen sızma zeytinyağlarının ısı işlem görmeden kullanımına teşvik edilmesi sağlanmalıdır. Yemeklerde kullanılacak sızma zeytinyağının da yemek piştikten sonra eklenmesi önerilmektedir. Ayrıca literatürde oleik asitin oleuropein aktivitesini arttırdığına yönelik bulgular mevcuttur. Bu durum oleuropeinin beslenme düzeninde zeytin ve zeytinyağı ile vücuda alınmasının önemini altını çizmektedir. Tüm bu bilgiler göz önüne alınarak oleuropeinin diyetel alınmasına yönelik randomize kontrollü çalışmalar planlanmalı ve epigenetik mekanizmalar üzerindeki etkisi değerlendirmeye alınmalıdır.

Yazarlık katkısı • Author contributions: Çalışmanın tasarımı: ŞA, GA; İlgili literatürün taranması: ŞA; Makale taslağının oluşturulması: ŞA; İçerik için eleştirel gözden geçirme: GA, ŞA; Yayınlanacak versiyonun son onayı: GA, ŞA. • **Study design:** ŞA, GA; **Literature review:** ŞA; **Draft preparation:** ŞA; **Critical review for content:** GA, ŞA; **Final approval of the version to be published:** GA, ŞA.

Çıkar çatışması • Conflict of interest: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. • *The authors declare that they have no conflict of interest.*

KAYNAKLAR

1. Presti G, Guarrasi V, Gulotta E, Provenzano F, Provenzano A, Giuliano S, et al. Bioactive compounds from extra virgin olive oils: Correlation between phenolic content and oxidative stress cell protection. *Biophysical Chemistry*. 2017;230:109-9.
2. Hassan M, Watari H, AbuAlmaaty A, Ohba Y, Sakuragi N. Apoptosis and molecular targeting therapy in cancer. *BioMed Res Int*. 2014;2014:150845.
3. Kerschbaum E, Nüssler V. Cancer prevention with nutrition and lifestyle. *Visc Med*. 2019;35(4):204-9.
4. Barak Y, Fridman D. Impact of Mediterranean diet on cancer: Focused literature review. *Cancer Genomics-Proteomics*. 2017;14(6):403-8.
5. Cárdeno A, Sánchez-Hidalgo M, Alarcón-De-La-Lastra C. An up-date of olive oil phenols in inflammation and cancer: molecular mechanisms and clinical implications. *Curr Med Chem*. 2013;20(37):4758-18.
6. Omar SH. Oleuropein in olive and its pharmacological effects. *Scientia Pharmaceutica*. 2010;78(2):133-21.
7. Imran M, Nadeem M, Gilani SA, Khan S, Sajid MW, Amir RM. Antitumor perspectives of oleuropein and its metabolite hydroxytyrosol: recent updates. *J Food Sci*. 2018;83(7):1781-10.
8. Dağdelen A, Tümen G, Özcan MM, Dündar E. Phenolics profiles of olive fruits (*Olea europaea* L.) and oils from Ayvalık, Domat and Gemlik varieties at different ripening stages. *Food Chem*. 2013;136(1):41-5.
9. Mosele JI, Macià A, Motilva M-J. Metabolic and microbial modulation of the large intestine ecosystem by non-absorbed diet phenolic compounds: A review. *Molecules*. 2015;20(9):17429-39.
10. Gouvinhas I, Machado N, Sobreira C, Domínguez-Perles R, Gomes S, Rosa E, et al. Critical review on the significance of olive phytochemicals in plant physiology and human health. *Molecules*. 2017;22(11):1986.
11. Yorulmaz A, Poyrazoglu ES, Ozcan MM, Tekin A. Phenolic profiles of Turkish olives and olive oils. *Eur J Lipid Sci Technol*. 2012;114(9):1083-10.
12. Abaza L, Taamalli W, Ben Temime S, Daoud D, Gutierrez F. Natural antioxidant composition as correlated to stability of some Tunisian virgin olive oils. *Rivista Italiana Delle Sostanze Grasse*. 2005;82(1):12-8.
13. Ryan D, Antolovich M, Prenzler P, Robards K, Lavee S. Biotransformations of phenolic compounds in *Olea europaea* L. *Scientia Horticulturae*. 2002;92(2):147-29.
14. Allouche Y, Jiménez A, Gaforio JJ, Uceda M, Beltrán G. How heating affects extra virgin olive oil quality indexes and chemical composition. *J Agric Food Chem*. 2007;55(23):9646-8.
15. Tuberoso CI, Kowalczyk A, Sarritzu E, Cabras P. Determination of antioxidant compounds and antioxidant activity in commercial oilseeds for food use. *Food Chem*. 2007;103(4):1494-7.
16. Tuck KL, Hayball PJ. Major phenolic compounds in olive oil: metabolism and health effects. *J Nutr Biochem*. 2002;13(11):636-8.
17. Francisco V, Ruiz-Fernández C, Lahera V, Lago F, Pino Js, Skaltsounis L, et al. Natural molecules for healthy lifestyles: Oleocanthal from extra virgin olive oil. *Journal of Agricultural and Food Chem*. 2019;67(14):3845-8.
18. Karković Marković A, Torić J, Barbarić M, Jakobušić Brala C. Hydroxytyrosol, tyrosol and derivatives and their potential effects on human health. *Molecules*. 2019;24(10):2001.
19. De Bock M, Thorstensen EB, Derraik JG, Henderson HV, Hofman PL, Cutfield WS. Human absorption and metabolism of oleuropein and hydroxytyrosol ingested as olive (*Olea europaea* L.) leaf extract. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2013;57(11):2079-6.
20. Nediani C, Ruzzolini J, Romani A, Calorini L. Oleuropein, a bioactive compound from *Olea europaea* L., as a potential preventive and therapeutic agent in non-communicable diseases. *Antioxidants*. 2019;8(12):578.
21. Rosignoli P, Fuccelli R, Fabiani R, Servili M, Morozzi G. Effect of olive oil phenols on the production of inflammatory mediators in freshly isolated human monocytes. *J Nutr Biochem*. 2013;24(8):1513-9.
22. Ryu S-J, Choi H-S, Yoon K-Y, Lee O-H, Kim K-J, Lee B-Y. Oleuropein suppresses LPS-induced inflammatory responses in RAW 264.7 cell and zebrafish. *J Agric Food Chem*. 2015;63(7):2098-7.
23. Larussa T, Oliverio M, Suraci E, Greco M, Placida R, Gervasi S, et al. Oleuropein decreases cyclooxygenase-2 and interleukin-17 expression and attenuates inflammatory damage in colonic samples from ulcerative colitis patients. *Nutrients*. 2017;9(4):391.
24. Qabaha K, Al-Rimawi F, Qasem A, Naser SA. Oleuropein is responsible for the major anti-inflammatory effects of olive leaf extract. *Journal of Medicinal Food*. 2018;21(3):302-5.

25. Castejón ML, Rosillo MÁ, Montoya T, González-Benjumea A, Fernández-Bolaños JM, Alarcón-de-la-Lastra C. Oleuropein down-regulated IL-1 β -induced inflammation and oxidative stress in human synovial fibroblast cell line SW982. *Food & Function*. 2017;8(5):1890-8.
26. Visioli F, Caruso D, Galli C, Viappiani S, Galli G, Sala A. Olive oils rich in natural catecholic phenols decrease isoprostane excretion in humans. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;278(3):797-9.
27. Reddy KJ, Jayathilakan K, Pandey M. Olive oil as functional component in meat and meat products: a review. *J Food Sci Technol*. 2015;52(11):6870-8.
28. Rufino-Palomares EE, Reyes-Zurita FJ, García-Salguero L, Mokhtari K, Medina PP, Lupiáñez JA, et al. Maslinic acid, a triterpenic anti-tumoural agent, interferes with cytoskeleton protein expression in HT29 human colon-cancer cells. *J Proteomics*. 2013;83:15-10.
29. Liman R, Çoban FK, Çiğerci IH, Bulduk İ, Bozkurt S. Antiangiogenic and apoptotic effects of oleuropein on breast cancer cells. *IJSRM*. 2017;16(4):1-10.
30. Bayat S, Mansoori Derakhshan S, Mansoori Derakhshan N, Shekari Khaniani M, Alivand MR. Downregulation of HDAC2 and HDAC3 via oleuropein as a potent prevention and therapeutic agent in MCF-7 breast cancer cells. *J Cell Biochem*. 2019;120(6):9172-8.
31. Mansouri N, Alivand MR, Bayat S, Khaniani MS, Derakhshan SM. The hopeful anticancer role of oleuropein in breast cancer through histone deacetylase modulation. *J Cell Biochem*. 2019;120(10):17042-9.
32. Menendez JA, Vazquez-Martin A, Colomer R, Brunet J, Carrasco-Pancorbo A, Garcia-Villalba R, et al. Olive oil's bitter principle reverses acquired autoresistance to trastuzumab (Herceptin™) in HER2-overexpressing breast cancer cells. *BMC Cancer*. 2007;7(1):1-19.
33. Hassan ZK, Elamin MH, Daghestani MH, Omer SA, Al-Olayan EM, Elobeid MA, et al. Oleuropein induces anti-metastatic effects in breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(9):4555-9.
34. Shamshoum H, Vlacheski F, Tsiani E. Anticancer effects of oleuropein. *Biofactors*. 2017;43(4):517-11.
35. Sepporta MV, Fuccelli R, Rosignoli P, Ricci G, Servili M, Fabiani R. Oleuropein prevents azoxymethane-induced colon crypt dysplasia and leukocytes DNA damage in a/J mice. *J Med Food*. 2016;19(10):983-9.
36. Sherif IO, Al-Gayyar MM. Oleuropein potentiates anti-tumor activity of cisplatin against HepG2 through affecting proNGF/NGF balance. *Life Sci*. 2018;198:87-6.
37. Yao J, Wu J, Yang X, Yang J, Zhang Y, Du L. Oleuropein induced apoptosis in HeLa cells via a mitochondrial apoptotic cascade associated with activation of the c-Jun NH2-terminal kinase. *J Pharmacol Sci*. 2014;125(3):300-11.
38. Tezcan G, Taskapilioglu MO, Tunca B, Bekar A, Demirci H, Kocaeli H, et al. Olea europaea leaf extract and bevacizumab synergistically exhibit beneficial efficacy upon human glioblastoma cancer stem cells through reducing angiogenesis and invasion in vitro. *Biomed Pharmacother*. 2017;90:713-10.
39. Xu T, Xiao D. Oleuropein enhances radiation sensitivity of nasopharyngeal carcinoma by downregulating PDRG1 through HIF1 α -repressed microRNA-519d. *J Exp Clin Cancer Res*. 2017;36(1):1-10.
40. Xing Y, Cui D, Wang S, Wang P, Xing X, Li H. Oleuropein represses the radiation resistance of ovarian cancer by inhibiting hypoxia and microRNA-299-targeted heparanase expression. *Food & Function*. 2017;8(8):2857-7.