

Zeytin Yaprağının Potansiyel Sağlık Yararları

Potential Health Benefits of Olive Leaf

 Murat GÜRBÜZ,^a

 Serdal ÖĞÜT^b

^aBeslenme ve Diyetetik Bölümü,
Kırklareli Üniversitesi
Sağlık Yüksekokulu,
Kırklareli, TÜRKİYE

^bBeslenme ve Diyetetik Bölümü,
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Aydın, TÜRKİYE

Received: 02.10.2017

Received in revised form: 01.11.2017

Accepted: 02.11.2017

Available online: 16.11.2018

Correspondence:

Murat GÜRBÜZ

Kırklareli Üniversitesi

Sağlık Yüksekokulu,

Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kırklareli,

TÜRKİYE/TURKEY

muratgurbuz@klu.edu.tr

*Bu çalışma, Adnan Menderes Üniversitesi
1. Uluslararası Sağlık Bilimleri Kongresi
(29 Haziran-1 Temmuz 2017, Aydın)'nde
sözel olarak sunulmuştur.*

ÖZET Zeytin ağacının sadece meyvesi ve meyvesinden elde edilen yağı değil, aynı zamanda yaprağı da insan sağlığı açısından oldukça önemlidir. Zeytin yaprağı, yüzyıllardan beri zeytin ağacının yetiştiği coğrafyalarda geleneksel tedavide ilaç olarak kullanılmıştır ve kullanılmaktadır. Günümüzde de zeytin yaprağının sağlık açısından faydalarını gösteren birçok bilimsel çalışma mevcuttur. Zeytin yaprağının bileşiminde birçok fenolik bileşen bulunmaktadır. Zeytin yaprağının ekstraktlarında tanımlanan en bilinen fenolik bileşikler; oleuropein, hidroksitirozol, verbaskozid, apigenin 7-glukozid ve luteolin 7-glukoziddir. Bu fenolik bileşenler dünya çapında bilim insanlarının ilgisini uyandırmakta, hayvan ve insan deneyleri üzerinde sağlık açısından yararları rapor edilmiştir. Bu sağlık yararı çalışmaları genellikle antioksidan, antihipertansif, hipoglisemik, hipokolesterolemik, kardiyoprotektif, antiinflamatuvar ve antimikrobiyal etki üzerine yoğunlaşmıştır. Zeytin yaprağının sağlık üzerine olumlu etkileri umut verici olmasına rağmen; bu biyolojik aktif bileşenler ile diğer besin maddeleri arasında muhtemel etkileşimlerin daha iyi anlaşılması, insanlar üzerinde yararlı etkiler sağladığının gösterilmesi ve tıbbi tedavide kullanabilmek için optimum dozun belirlenmesi gibi sıkıntılar mevcuttur. Zeytin yaprağı ekstresinin veya zeytin yaprağı bileşenlerinin farklı dozajlarda güvenli olup olmadığını incelemek için daha geniş ve daha kapsamlı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Zeytin yaprağı ve fenolik bileşenlerinin terapötik etkinliği konusunda, altta yatan mekanizmaları anlamamıza yardım sağlayacak daha detaylı araştırmalar yapılması bu konu üzerinde araştırma yapanlara ve yapacak olanlara ışık tutacaktır. Bu çalışmada, zeytin yaprağındaki biyoaktif bileşiklerin sağlık üzerine potansiyel etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Zeytin yaprağı; oleuropein; hidroksitirozol, antioksidan

ABSTRACT Not only the fruit of the olive tree and the oil obtained from this fruit, but also the olive leaf is also important for human health. Olive oil is used as medicine in the geographies that have been growing since centuries. Today, there are many scientific studies showing the health benefits of olive leaf. There are many phenolic components in the composition of the olive leaf. The most known phenolic compounds identified in extracts of olive leaf are; oleuropein, hydroxytyrosol, verbaskozid, apigenin 7-glucoside and luteolin 7-glucoside. These phenolic compounds attract scientists all over the world and the health benefits of these components on animal and human experiments are reported. These studies generally focus on antioxidant, antihypertensive, hypoglycemic, hypocholesterolemic, cardioprotective, anti-inflammatory, antimicrobial effects. Despite the promising positive effects of olive leaf on health, there are issues such as better understanding of possible interactions between these biologically active ingredients and other nutrients, demonstrating beneficial effects on humans, and determining the optimum dose for use in medical treatment. There is a need for wider and more extensive studies to examine whether the olive leaf extract or olive leaf components are safe at different dosages. More detailed research to help me understand the underlying mechanisms of olive leaf and its phenolic components' therapeutic efficacy will contribute to researchers and those who will do it. This study was planned to investigate the potential effects of bioactive compounds contained in olive leaf on health.

Keywords: Olive leaf; oleuropein; hydroxytyrosol, antioxidant

ZEYTİN YAPRAĞININ YAPISI VE ÖZELLİKLERİ

Zeytin ağacı her mevsimde yeşil yapraklıdır. Dökülen yaprağın yerine yeni yapraklar çıktığından, zeytin ağaçları daima yeşil görünümündedir. Genç ağaçlarda yapraklar daha küçük ve koyu yeşil renktedir. Yaprakların üst kısmı açık yeşil renkte, alt kısımları ise mat yeşil renktedir. Yaprak boyutları ve yaprak şekli zeytinin çeşitlerine göre değişmektedir. Yapraklar sapsız, 8-86 x 4-24 mm boyundadır. Çiçekleri beyaz renkli, hoş kokulu ve 3-4 mm boyundadır.¹ Hastalık, aşırı sıcak veya soğuk gibi durumların olmadığı dönemlerde yapraklar, yaklaşık olarak 18-30 ay yaşamaktadır.²

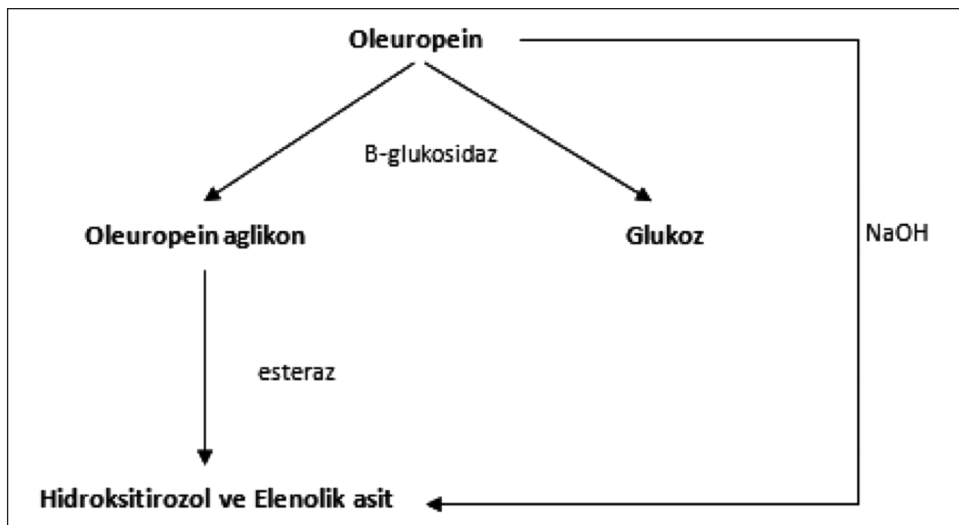
OLEUROPEİN METABOLİZMASI

Zeytin yaprağı; önemli antioksidan potansiyele sahip fenolik maddelerce zengin olup, bu fenolik bileşenlerin başlıcası oleuropeindir.³ İlk kez 1908 yılında Vintilesco ve Bourquelot tarafından keşfedilen bu biyoaktif bileşiğin yapısı ancak 1960 yılında tanımlanabilmiştir.⁴

Oleuropein, glukozid yapıda bir polisakarittir ve meyvenin ham olduğu dönemde çok fazla düzeyde bulunur iken, olgunlaştıkça düzeyi azalmaktadır. Zeytin yapraklarındaki oleuropein ve diğer fenolik bileşenlerin miktarı zeytin ve zeytinyağına oranla çok daha fazladır. Dolayısıyla zeytin yaprağının biyoaktivitesi diğer zeytin ürünlerine göre

çok daha fazladır. Örneğin; zeytin yağındaki oleuropein oranı %0,005-0,12 arasında iken, zeytin yapraklarında bu oran %1-14 arasındadır.⁵ Yine, zeytin yapraklarındaki polifenollerin ve flavonoidlerin total içeriği 100 g'da 2,058 mg gallik asit eş değeri ve 858 mg kateşin eş değeri olarak bulunmuştur ki bu miktar siyah üzüm ile aynı değerdedir.⁶

Oleuropeinin emilimi ve metabolizması hakkında şimdiye kadar tamamen yeterli diyebileceğimiz bir veri yoktur. Oleuropeinin büyük boyutu ve düzlemsel yapısı nedeni ile bağırsaklardan emiliminin yetersiz olduğu bildirilmektedir.⁷ Oleuropein; bağırsaklarda β-glukozidaz ve esteraz enzimleri ile oleuropein aglikon ve glukozu sonra da hidroksitirozol ve elenolik asite hidrolize olmaktadır.⁸ Böylece sindirim sisteminde parçalandıktan sonra emilim sağlanabilmektedir. Bağırsaklarda oleuropeinin tamamen hidroksitirozole ve diğer alt ürünlere metabolize olduğu, insan plazması ve dışkıında bulunmadığı bildirilmiştir.⁹ Hidroksitirozolün insan vücudunda hızlı bir şekilde emildiği ve hızlı bir şekilde vücuttan atıldığı, ayrıca doğal bileşen olarak bulunduğu besinlerin alımı ile biyolojik yararının daha yüksek olduğu da rapor edilmiştir.¹⁰ Ancak bazı çalışmalarda oleuropein için, bir glukozid olduğundan bağırsak epitel hücrelerinden sodyum bağımlı glukoz transporter benzeri bir taşıma ile emilebildiği söylenmiştir.⁹ Oleuropeinden hidroksitirozol ve elenolik asit oluşumu Şekil 1'de görülmektedir.⁵



ŞEKİL 1: Oleuropeinden hidroksitirozol ve elenolik asit oluşumu.

ZEYTİN YAPRAĞININ BİYOLOJİK POTANSİYELLERİ

Zeytin ağacının sadece meyvesi ve meyvesinden elde edilen yağı değil, aynı zamanda yaprağı da insan sağlığı açısından önemlidir. Zeytin yaprağı, yüzyıllardan beri yetiştiği coğrafyalarda ilaç olarak kullanılmaktadır. Günümüzde de zeytin yaprağının sağlık açısından faydalarını gösteren birçok bilimsel çalışma mevcuttur.

Zeytin yaprağının bileşiminde birçok fenolik bileşen bulunmaktadır. Zeytin yaprağının ekstraktlarında tanımlanan en bilinen fenolik bileşikler; oleuropein, hidroksitirozol, verbaskozid, apigenin 7-glukozid ve luteolin 7-glukoziddir.¹¹ Bu fenolik bileşenler dünya çapında bilim insanlarının ilgisini uyandırmakta, hayvan ve insan deneyleri üzerinde sağlık açısından yararları rapor edilmektedir. Bu sağlık yararı çalışmaları genellikle antioksidan, antihipertansif, hipoglisemik, hipokolesterolemik, kardiyoprotektif, antiinflamatuvar, antiviral-anti-mikrobiyal etki üzerine yoğunlaşmıştır.¹²⁻¹⁶

Fenolik bileşenler bitki metabolizmasının sekonder ürünleridir. Bu bileşenler, bitkilerde patojen atak ve böcek saldırıları sırasında üretilmekte ve bitkiyi zararlı etkenlere karşı korumaktadır. Zeytin yaprağında tanımlanan 5 grup fenolik bileşen bulunmaktadır.¹¹ Bunlar:

1. Oleuropeosidler (oleuropein ve verbaskozid)
2. Flavonlar (luteolin-7-glukozid, apigenin-7-glukozid, diosmetin-7-glukozid, luteolin ve diosmetin)
3. Flavonoller (rutin)
4. Flavan-3-oller (kateşin)
5. İkame fenoller (tirozol, hidroksitirozol, vanilin, vanillik asit, kaffeik asit)

ZEYTİN YAPRAĞININ ANTIOKSIDAN ETKİSİ

Zeytin yaprağında bulunan oleuropein, oleuropein metaboliti olan hidroksitirozolün ve diğer fenolik bileşenlerin antioksidan etkiye sahip olduğu birçok araştırmacı tarafından bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, oleuropein ve hidroksitirozolün lipit peroksidasyonunu önlemede E vitamini analogu olan trolokstan daha etkin olduğu

gösterilmiştir.¹⁷ Yapılan başka bir çalışmada, zeytin yapraklarından elde edilen oleuropeinin oksidatif hasar, enzimatik ve nonenzimatik antioksidan bileşikler üzerine etkileri allokstan verilmiş diyabetik tavşanlarda araştırılmış ve oleuropeinin diyabet ile gelişen hiperglisemi ve oksidatif hasarı inhibe etme özelliği olduğunu ve oksidatif stres ile ilişkili komplikasyonların önlenmesinde yararlı olabileceğini göstermiştir.¹⁸ Yine bir başka çalışmada hidroksitirozol ve oleuropeinin DNA ve lipit oksidasyonu üzerinde doğal ve sentetik antioksidanlardan daha fazla antioksidan etki gösterdiği belirtilmiştir.¹⁹

Benavente-Garcia ve ark., zeytin yaprağında bulunan flavonoller, flavan-3-oller ve katekol yapılı flavonların; 2,22-azinobis (3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit) radikal katyonu için, en etkili fenolik bileşik antioksidanları olduğunu, bunun sebebinin ise flavonoid yapısında daha fazla serbest hidroksil grubu içermesinden kaynaklandığını belirtmişlerdir. Ayrıca, bu iki fenolik madde grubunun zeytin yaprağında bulunduğu gibi beraber karıştırıldıklarında sinerjistik etki gösterdikleri belirlenmiştir.¹¹ Büyükbacı ve El'in çalışmasında, zeytin yapraklarından hazırlanan çayın 1,1-difenil-2-pikril-hidrazil ve hidrojen peroksit radikallerine karşı antioksidan özellik gösterdiği bildirilmiştir.²⁰ Yine, 2011 yılında yapılan bir başka çalışmada ise Balıkesir-Edremit yöresinden toplanan zeytin yapraklarının pankreas beta hücreleri üzerinde etkisi araştırılmış ve beta hücrelerindeki hidrojen peroksit (H₂O₂) toksisitesini azalttığı saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada, zeytin yaprağı ekstresi ile sadece oleuropein etkisi karşılaştırılmış ve zeytin yaprağı ekstresinin daha fazla antioksidan etkiye sahip olduğu bulunmuştur.²¹ Antioksidan kapasite ile ilgili yapılan bir çalışmada, zeytin yaprağının kuru yapraklarının ekstresinin yaş yapraklara oranla daha fazla antioksidan potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir.²²

ZEYTİN YAPRAĞININ HIPOGLİSEMİK ETKİSİ

Zeytin yaprağındaki polifenollerin hipoglisemik etki gösterdiği günümüzde bazı araştırmalarla gösterilmiştir. Bu hipoglisemik etki özellikle oleuropein bileşenine atfedilmektedir. Gonzales ve ark., zeytin yaprağının hipoglisemik etkisinin en fazla

kışın toplanan yapraklarda olduğunu belirtmişlerdir.²³ Oleuropein ve diğer fenolik bileşenlerin kan şekerini nasıl düşürdüğünü açıklayan iki temel teori mevcuttur. Bunlardan birincisi, bu fenolik bileşenlerin glukoz bağımlı insülin sekresyonunu artırdığı görüşüdür. İkincisi ise bu fenolik bileşenlerin periferik glukoz "uptake"ini artırdığı görüşüdür. İnsülin sekresyonunun kısmi veya mutlak eksikliği durumunda hiperglisemi, ketoasidoz ve hipertrigliserolemi gibi metabolik anomaliler meydana gelmektedir. Bunun nedeni, anormal metabolizma sonucu hepatik glukoz üretiminin artması ve dokulardan glukoz alımının azalmasıdır. Bu durumda vücutta farklı enerji kaynaklarına başvurulacak, artan lipoliz ile birlikte oksidatif stres siddetlenecektir. Ayrıca, kontrol altına alınamayan bu anormal metabolizma, ilerleyen zamanlarda mikrovasküler problemlerin de oluşmasına zemin hazırlayabilmektedir.

Yapılan bazı çalışmalarda, zeytin yaprağının hipoglisemik etkisi oleuropeinin antioksidan kapasitesine bağlanmaktadır. Jemai ve ark.nın çalışmasında, diyabetik ratlarda 16 mg/kg ve 8 mg/kg oleuropeinin ve hidrokstirozolün hipoglisemik etkisi araştırılmış ve kan glukozu seviyesi anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur. Ayrıca, oleuropein ve hidrokstirozolün 16 mg/kg düzeyinde alındığı grupta hipoglisemik etki 8 mg/kg düzeyinde alınan gruba göre daha etkili bulunmuştur. Üstelik bu çalışma, oleuropein ve hidrokstirozol verilen grupta kontrol grubuna göre daha fazla hepatik glukoz konsantrasyonu olduğunu da göstermiştir.¹²

Yapılan başka bir çalışmada, zeytin yaprağında bulunan majör fenolik bileşenlerden luteolin-4'-O-β-D-glucopyranosidin glikozillenmiş son ürünlerin potansiyel inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada; oleuropeinin de glikozillenmiş son ürünleri inhibe ettiği gösterilmiş fakat bunun anlamlı sonuç vermediği saptanmıştır.¹⁴ Diyabetik ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise luteolin ve oleanolik asidin postprandiyal kan glukozunun artmasını önlediği belirlenmiştir.²⁴

Yeni Zelanda'da orta yaşlı aşırı kilolu 46 katılımcı üzerinde yapılan 12 haftalık bir çalışmada, zeytin yaprağı ekstresinin insülin sensitivitesini

%15 oranında artırdığı ve pankreatik β hücrelerinin yanıtını %28 oranında artırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca; inflamatuvar sitokinler, lipit profili, vücut kompozisyonu, ambulatuvar kan basıncı, karotid intima-mediya kalınlığına ve karaciğer fonksiyonlarına bakılmış ve anlamlı herhangi bir etki gözlenmemiştir.²⁵

Eidi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 14 gün boyunca intragastrik gavaj yöntemiyle günlük 0,1, 0,25 ve 0,5 g/kg düzeyinde zeytin yaprağı ekstresi verilen diyabetik ratlar ile yine aynı dozlarda ekstre verilen normal ratların karşılaştırıldığı bir çalışmada, diyabetik rat grubunda günlük 0,5 mg/kg zeytin yaprağı ekstresiyle serum glukoz, kolesterol, trigliserid, üre, ürik asit, kreatinin, aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz seviyeleri anlamlı ölçüde azalmış, fakat bu seviyeler diyabetik olmayan ratlarda değişmemiştir. Ayrıca, zeytin yaprağı ekstresi ile bir antidiyabetik ilaç olan glibenklamid karşılaştırılmış ve 0,5 g/kg zeytin yaprağı ekstresinin, 600 µg/kg dozundaki glibenklamid göre daha efektif olduğu bulunmuştur.²⁶

Yine bir başka çalışmada, 16 hafta boyunca 20 mg/kg düzeyinde oleuropein desteği verilen alloxan ile indüklenmiş diyabetik tavşanlarda, oleuropein desteği almayan diyabetik tavşanlara göre serum glukoz ile birlikte malonaldehit düzeyine ve enzimatik/nonenzimatik antioksidanlara bakılmış, oleuropein desteği verilen tavşanlarda bu değerlerin diyabet olmayan kontrol grubu tavşanlarla hemen hemen aynı olduğu gösterilmiştir. Oleuropein desteği almayan diyabetik tavşanlarda ise serum glukoz ve malonaldehit seviyesi aynı kalmış, antioksidan sistem parametreleri değişmemiştir.¹⁸

2013 yılında yapılan bir çalışmada ise diyabetik ratlara oral olarak 100 mg/kg köri ağacı yaprağı ve 200 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi verilmiş ve bu ratlarda serum glukoz, kolesterol ve trigliserid düzeyleri anlamlı ölçüde azalmıştır. Ayrıca, bu ekstre antidiyabetik bir ilaç olan metformin ile karşılaştırılmış, metformin serum glukoz seviyesini %62,7 oranında düşürür iken bu ekstre serum glukoz seviyesini %55,6-64,6 oranında düşürmüştür.²⁷

ZEYTİN YAPRAĞININ LİPİT PROFİLİ ÜZERİNE ETKİSİ

Bugün Akdeniz diyetinin temelini oluşturan zeytin yağındaki ve zeytin yaprağındaki fenolik bileşiklerin kardiyovasküler hastalık insidansını azalttığı kabul edilen bir gerçektir. Bazı yayınlarda, zeytin yapraklarında bulunan fenolik bileşenlerin, vücuttaki serbest radikallerin zararlı etkisini minimize eden antioksidanlar olarak kardiyovasküler hastalıklardan koruduğu belirtilmektedir.^{17,28,29} Bu etkinin sebebi olarak; fosfolipaz C aktivasyonu, arşidonik asit metabolizması ve hidrojen peroksidin seviyesinin azalması gösterilmektedir.³⁰ Zeytin yaprağında bulunan polifenollerin lipit profili üzerine olumlu etkileri yapılan çalışmalarla desteklenmektedir.

Somova ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, Yunanistan'da ve Cape Town'da yetişen zeytin ağacından ve Wild African cinsi zeytin ağacından elde edilen üç farklı zeytin yaprağı ekstralarının antioksidan, hipoglisemik, aterosklerotik, antihipertansif etkileri insülin direnci olan hipertansif ratlar üzerinde araştırılmıştır. Üç farklı zeytin ağacı türünden elde edilen bu zeytin yaprağı ekstraları Sprague Dawley cinsi ratlara 60 mg/kg/gün dozunda intraperitoneal yolla 6 hafta boyunca verilmiştir. İnsülin direnci olan ratların total kolesterol oranında %108 artış olduğu, düşük yoğunluklu lipoprotein [low density lipoprotein (LDL)] kolesterolde 4 kattan fazla artış olduğu ve erken ateroskleroz geliştirme eğilimi olduğu gözlenmiştir. Zeytin yaprağı ekstraları ile tedaviden 6 hafta sonra, bu düzeylerin neredeyse tamamen normale döndüğü bildirilmiştir.³¹

Hiperkolesterolemik tavşanlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada, 6 hafta boyunca 10-20 mg/kg oleuropein alımının total kolesterol, trigliserid ve süperoksit dismutaz aktivitesi üzerine etkisi incelenmiştir. Çalışmada, oleuropeinin total kolesterol ve trigliserid düzeylerini anlamlı ölçüde azalttığı belirtilmiştir, ancak süperoksit dismutaz aktivitesinin değişmediği bildirilmiştir. Bu çalışmada, oleuropeinin 3 veya 6 hafta alımının lipit sirkülasyonunu azaltacağı ve anti-iskemik etki gösterebileceği belirtilmiştir.³²

Yüksek kolesterol içeren diyetle beslenen ratlarda, aterosklerotik lipit profilinin izlendiği başka bir

çalışmada, tüm gruplara oral olarak 50-100 mg/kg/gün düzeyinde zeytin yaprağı ekstresi verilmiştir. Pozitif kontrol olarak günlük 20 mg/kg düzeyinde atorvastatin verilmiştir. 8 hafta sonra zeytin yaprağı ekstresi verilen ratların serum lipit profiline bakılmış ve total kolesterol ile LDL kolesterol seviyesi anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Sonuç olarak, zeytin yaprağı ekstresinin aterosklerozda olumlu etkilerinin olabileceği belirtilmiştir.³³

Zeytin yaprağının östrojen eksikliğinden kaynaklanan dislipidemi tablosunu iyileştirdiği hipotezi ile overektomili ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, 10 hafta boyunca 200-400 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi verilen ratlarda alım süresi sonunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum trigliserid ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein seviyelerinde anlamlı bir azalma olduğu gözlenmiş, ancak LDL düzeyinin değişmediği belirtilmiştir. Ayrıca, yüksek dozda zeytin yaprağı ekstresi alımının serum östradiol seviyesini anlamlı ölçüde artırdığı saptanmıştır.³⁴

Yirmi dört tavşan üzerinde yapılan başka bir çalışmada, yüksek yağlı diyet verilen ve oleuropein destekli normal diyet verilen tavşanların 6 haftalık bir çalışma sonucunda serum trigliserid, total kolesterol, LDL ve yüksek yoğunluklu lipoprotein düzeyi ile malonaldehit seviyeleri karşılaştırılmıştır. Aynı zamanda, 6 haftanın sonunda aterosklerotik lezyonlar ve intima kalınlığına bakılmıştır. Oleuropein verilen grupta malonaldehit, total kolesterol, serum trigliserid ve LDL düzeyi anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Ayrıca, oleuropein verilen grupta intima kalınlığı anlamlı ölçüde daha az saptanmıştır.²⁸

ZEYTİN YAPRAĞININ ANTIHIPERTANSİF ETKİSİ

Hipertansiyon; miyokard infarktüsü ve inme gibi kardiyovasküler olaylar için en güçlü risk faktörlerinden biridir. Her ne kadar antihipertansif bir diyetle kardiyovasküler hastalık riski azaltılsa da bugün çoğu hipertansiyon hastası normal kan basıncı düzeylerini yakalamak için antihipertansif ilaç kullanmaktadır. Ancak ilaçların yan etkileri ve maliyeti sebebiyle, bu ilaçlara alternatif olabilecek potansiyel bitkisel ilaçlar geliştirmeye gereksinim duyulmaktadır.³⁵ Yıllardan beri farklı coğrafi böl-

gelerden insanlar zeytin yaprağını hipertansiyon dâhil olmak üzere birçok hastalıkta kullanmıştır.³⁶ Zeytin yaprağının antihipertansif potansiyeli gerek geçmiş yıllarda gerekse günümüzde birçok çalışma ile gösterilmektedir.

Sekiz hafta boyunca çift-kör, randomize kontrollü bir çalışmada, evre-1 hipertansiyonu olan hastalarda iki kez 500 mg/gün zeytin yaprağı ekstresi tedavisinin sistolik ve diyastolik kan basıncı üzerinde, iki kez 12,5-25 mg/gün kaptopril tedavisine benzer şekilde tansiyon düşürücü özellik gösterdiği belirtilmiştir. Aynı zamanda, bu ekstrenin lipid profili üzerine de olumlu etki gösterdiği vurgulanmıştır.¹⁶

Altı hafta boyunca yaş ortalaması 45 yıl olan 60 prehipertansif erkek katılımcı üzerinde yapılan bir çalışmada, bir grup hastaya zeytin yaprağı ekstresi verilmiş, diğer gruptaki hastalara ise polifenol-free diyet uygulanmıştır. Çalışma sonunda, zeytin yaprağı ekstresi verilen hastalarda sistolik ve diyastolik kan basıncında anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada, zeytin yaprağı ekstresi verilen grupta lipid profili olumlu yönde ilerlemiştir.³⁷

Hipertansiyonu olan gönüllü hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, 1.600 mg oleuropein alımının sistolik ve diyastolik kan basıncını azalttığı aynı zamanda nitrik oksit (NO) düzeyini artırdığı gösterilmiştir.³⁸ Hipertansiyon çeşitlerinin bir çoğunda, artmış kan basıncı ile birlikte endotel bağımlı gevşemede bir azalma oluşmaktadır. Nitrik oksit sentezinin nitrik oksit inhibitörleriyle baskılanması sonucunda damar daralması gerçekleştiği ve sonuç olarak kan basıncının arttığı belirtilmiştir.³⁹

NO inhibitörü olan L-NG monometil arjininin hipertansiyonu olan ve sağlıklı bireylere enjekte edilmesi sonucunda, hipertansif bireylerde sağlıklı bireylere göre basınç artışının daha az olduğu, bununla birlikte sağlıklı ve hipertansiyonlu bireylere NO kaynağı olan nitroprussit verildiğinde her iki grupta da aynı miktarda damar gevşemesi olduğu bildirilmiştir. Bu bulgunun, hipertansiyonu olan bireylerde endotel kaynaklı NO üretiminde bir yetersizlik olduğunu ve bu nedenle bazal NO salınımının daha düşük düzeylerde bulunduğunu gösterdiği belirtilmiştir.⁴⁰

Tek yumurta ikizleri üzerinde 8 hafta boyunca yapılan bir çalışmada, günlük 500 mg ve 1.000 mg dozlarda zeytin yaprağı ekstresinin kan basıncı üzerine etkileri incelenmiştir. Çalışmanın sonunda, kontrol grubunda ve düşük doz zeytin yaprağı ekstresi alan grupta ortalama kan basıncında anlamlı bir değişiklik gözlenmez iken, yüksek doz zeytin yaprağı ekstresi alan grupta ortalama kan basıncı önemli ölçüde azalmıştır.⁴¹

Yapılan başka bir çalışmada, Tip 2 diyabetli ve renal hipertansiyonu olan ratlarda oleuropeinin 20 mg/kg, 40 mg/kg ve 60mg/kg/gün düzeylerinde alınmasının kan basıncını düşürdüğü belirtilmiştir.⁴² Oleuropeinin kan basıncını nasıl düşürdüğü konusunda kesin bir bilgi yoktur. Ancak çalışmalar bunu; anjiyotensin dönüştürücü enzimi baskılayarak ve radikal temizleyici etki göstererek, endotel fonksiyonu restore ederek, kalsiyum kanallarının aktivitesini bloke ederek ve vazodilatör etki göstererek gerçekleştirdiğini söylemektedir.⁴³⁻⁴⁵

NG-nitro-l-arjinin metil ester ile hipertansiyon oluşturulmuş ratlar üzerinde 8 hafta boyunca yapılan bir çalışmada ise oral olarak 100 mg/kg zeytin yaprağı ekstresinin artan kan basıncını tedavi edici özellikte olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca, aynı zamanda farklı dozlarda verilen zeytin yaprağı ekstresinin kan basıncı üzerinde farklı etkiler gösterdiği, fakat en iyi etkinin 100 mg/kg/gün düzeyinde alınması ile gözlendiği rapor edilmiştir.⁴⁶

ZEYTİN YAPRAĞININ KARDİYOPROTEKTİF ETKİSİ

Zeytin yaprağındaki aktif bileşiklerin literatürde tanımlanan hipokolesterolemik ve antihipertansif etkisinin yanında, diğer kardiyoprotektif etkilere de sahip olduğu rapor edilmektedir. Bu yararlı etkinin sebebi genel olarak zeytin yaprağındaki polifenolik bileşiklerin oksidatif stres ve doku inflamasyonu üzerine olumlu etkilerine bağlanmaktadır.⁴⁷

Oleuropeinin miyokardiyal hasar üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, ratlarda iskemi indüksiyonundan önce 20 mg/kg düzeyinde oleuropein alımının kalpte meydana gelen oksidatif stresin önemli bir belirteci olan okside glutasyon ve kardiyak hasarlarda önemli bir belirteç olan

kreatin kinaz salınımını azalttığı gösterilmiştir. Kardiyak doku hasarına sebep olan spesifik moleküler oksidatif değişiklikleri değerlendirmek için fosfolipit membranda şiddetli oksidatif değişiklikleri gösteren tiyobarbiturik asit reaktif maddelerinin [thiobarbituric acid reactive substances (TBARS)] konsantrasyonu değerlendirilmiştir. İskemi grubunda TBARS seviyesi beş kat artar iken, oleuropein alan grupta TBARS seviyeleri sham grubuna göre anlamlı ölçüde farklılık göstermemiştir.⁴⁸

Janahmadi ve ark.nın, ratlarda oleuropeinin kardiyoprotektif etkisini değerlendirdikleri bir çalışmada, oleuropein ön tedavisinin miyokard infarktüsüne karşı koruyucu olduğu ve miyokard infarktüsüne bağlı olarak gelişen kalp yetersizliği gelişimini önlediği belirtilmiştir. Serum kreatin kinaz-MB, troponin I ve laktat dehidrojenaz düzeylerinin ve kardiyak fonksiyonların düzelmesinin sebebi kardiyak hasar ve infarktüs boyutunun azalması olabilir denilmiştir.⁴⁹

Endotelial hücre öncülleri [endothelial precursor cells (EPCs)] iskemik dokulardaki neovaskülarizasyondan sorumludur. EPCs kemik iliğinde olgunlaşmış sistemik dolaşıma katılarak vasküler hasarın bulunduğu bölgelerde yoğunlaşmış bu bölgede hasar tamirinde merkezi rol almaktadırlar. EPCs, kemik iliğinden ayrıldıktan sonra bazı değişiklikler sonrasında olgun endotel hücrelere dönüşebilmektedirler. Böylece endotel hasarın meydana geldiği yerlerde reendotelizasyon sağlamaktadırlar.⁵⁰ Diğer yandan, hipertansiyonla birlikte artan anjiyotensin-II aktivitesi düz kas hücreleri ve endotelde reaktif oksijen türleri meydana getirerek endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır.⁵¹ Bir çalışmada, oleuropeinin EPCs'yi restore ettiği ve anjiyotensin-II enziminin sebep olduğu endotelial disfonksiyonu önlediği bildirilmiştir. Yapılan bu çalışmada; oleuropeinin antioksidan etkisinin yanında, aynı zamanda hücrenin oksidatif strese adaptif yanıtında merkezi rol oynayan "nükleer transkripsiyon faktör eritroid 2-ilişkili faktör" ekspresyonunu artırdığı ve sonuç olarak, hem oksijenaz (HO-1) ekspresyonunu artırdığı belirtilmiştir.⁵² Hem oksijenaz I enzimi hem karbonmonoksit, demir ve biliverdine dönüştürmesinin yanı sıra;

aynı zamanda antiinflamatuvar, antiapoptotik ve antioksidan özelliklere sahip olan bir enzimdir.⁵³

Yapılan başka bir çalışmada ise doksorubisin gibi belli bazı ilaçların alınması durumunda oleuropeinin koruyucu etkisi araştırılmıştır. Doksorubisin, ticari adıyla adriamisin olarak bilinen antrasiklin grubu bir antibiyotiktir. Yüksek düzeyde toksik olduğundan antibiyotik olarak kullanılmazlar. DNA ve RNA sentezini inhibe ettikleri ve replikasyonu önledikleri için daha çok farklı çeşitte kanser türlerinin (rahim kanseri, akciğer kanseri, lösemi vb.) tedavisinde kullanılmaktadırlar. Anthrasiklinler dokularda lipit peroksidasyonunun artmasına bağlı olarak serbest radikal oluşumunu artırabilmektedirler. Özellikle kalp kas dokusunda oluşan serbest radikaller kardiyotoksositeye sebep olabilmektedir. Oleuropeinin antrasiklinler tarafından indüklenen lipit peroksidasyonunu ve kardiyotoksositeyi önlediği bildirilmiştir.⁵⁴

ZEYTİN YAPRAĞININ ANTIİNFLAMATUAR ETKİSİ

İnflamasyon, canlı dokuların zedelenmelere karşı gösterdiği bir reaksiyondur. İnflamasyon protektif bir yanıtıdır ve temel amacı, organizmayı hem hücre zedelenmesinin asıl sorumlusu olan toksinlerden korumak hem de zedelenme sonucunda ortaya çıkan nekrotik hücre ve doku artıklarından temizlemektir.⁵⁵ İnflamasyon normal bir fizyolojik yanıtıdır, ancak devam etmesi durumunda dokularda ciddi hasarlar oluşturabilmektedir. Günümüzde nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar inflamasyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır, ancak bu ilaçların ülser gibi bazı gastrointestinal problemlere sebep olduğu bildirilmektedir.⁵⁶

Yapılan bir çalışmada, oleuropeinin metaboliti olan hidroksitirozolün proinflamatuvar sitokinleri, siklooksijenaz-2 (COX-2) ve indüklenbilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ekspresyonunu doza bağımlı bir şekilde baskıladığı gösterilmiş ve hidroksitirozolün güçlü bir antiinflamatuvar etki oluşturduğu bildirilmiştir.⁵⁷

Fakhræi ve ark. tarafından, asetik asit ile indüklenen kronik kolitli ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada; 250 mg, 500 mg ve 750 mg dozlarda kuru zeytin yaprağı ekstresinin kolit indüksiyonundan sonraki ardışık 2 gün boyunca oral olarak alınma-

sıyla kronik intestinal inflamasyonun doza bağımlı olarak azaldığı, ülseratif lezyonların şiddetinin önemli ölçüde azaldığı ve artmış tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve interlökin-2 (IL-2) markerlarının anlamlı ölçüde azaldığı gösterilmiştir.⁵⁸

Giner ve ark. tarafından, oleuropeinin kronik kolit hastaları üzerindeki etkisi değerlendirmek için dekstran sodyum sülfat ile indüklenen kronik kolitli farelerde, 56 gün boyunca 500 mg/kg oleuropein alımının etkileri değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, selüler infiltrasyonda ve hasarlı bölgeye inflamatuvar hücre takviyesinde bir azalma gözlenmiştir. Ayrıca, oleuropein desteği alan grupta IL-8, IL-1 β gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımı önemli ölçüde azalmıştır. IL-6 inflamatuvar bağırsak hastalıklarında akut ve kronik inflamasyonda serum düzeyleri artan bir pro-inflamatuvar sitokindir. IL-1 β 'nin artmış seviyeleri ise hastalığın aktivitesi ve aktif lezyon ile alakalıdır. Bu çalışma, oleuropein alımının sodyum sülfat ile indüklenen kronik kolit semptomlarını iyileştirmede efektif olduğunu belirtmektedir.⁵⁹

Yapılan başka bir rat çalışmasında, oleuropeinin spinal kord travmasında antiinflamatuvar etkisi değerlendirilmiştir. Ratlar, tedavi gruplarından biri spinal kord hasarından hemen sonra 20 mg/kg düzeyinde oleuropein alacak şekilde, diğeri ise hasardan 1 saat sonra oleuropein desteği alacak şekilde dört gruba ayrılmış ve hasardan sonra 24 saat boyunca izlenmiştir. Bu çalışmada, oleuropein alan gruplarda zamandan bağımsız olarak TNF- α , IL-1 β , nitrotirozin, COX-2 ve peroksizom proliferatör aktive reseptör (PPAR) düzeyleri azalmıştır. TNF- α ve IL-1 β spinal kord hasarı sonrasında vasküler geçirgenliğin, inflamatuvar hücrelerin ve iNOS ve COX-2 enzimlerinin artması ile hızlı bir şekilde sentez edilmektedir. iNOS, normalde dokularda bulunmamasına karşın, bazı patolojik durumlarda proinflamatuvar uyarıların etkisi ile düzeyi yükselebilmektedir.¹³

ZEYTİN YAPRAĞININ ANTİMİKROBİYAL ETKİSİ

Lee ve Lee tarafından yapılan bir çalışmada, zeytin yaprağında bulunan oleuropein ve kafeik asidin mikroorganizma üremesini inhibe ettiği, ancak zeytin yaprağında bulunan bu fenolik bileşenlerin

kombine etkisinin çok daha güçlü antimikrobiyal etki gösterdiği belirtilmiştir. Bu çalışmada ayrıca, diğer çalışmalarda bulunan sonuçlara paralel olarak bu kombine etkinin sadece oleuropeinden çok daha güçlü bir antioksidan etki gösterdiği belirtilmiştir.⁶⁰

Oleuropein ve hidrokstitirozolün *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella typhi*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio alginolyticus* üzerinde inhibisyon etkisinin olduğu belirtilmiştir.⁶¹ Oleuropeinin bu etkisinin, yapısında bulunan ortodifenol grubundan kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir. Etki mekanizması henüz tam olarak bilinmemekle birlikte; fenolik bileşiklerin, proteinleri denatürasyona uğratarak hücre zarı permeabilitesini olumsuz etkilediği bildirilmiştir. Genel olarak bu bileşikler antimikrobiyal aktivitelerini hücre membranlarında hasarlar oluşturarak veya hücre peptidoglikanlarını parçalayarak; protein, inorganik fosfat, potasyum veya glutamat gibi sitoplazma bileşenlerinin sızmasına sebep olarak gerçekleştirilmektedirler.⁶²

Markin ve ark.nın çalışmasında, cilt hastalığına sebep olan mantarların %1,25 (ağırlık/hacim)'lik zeytin yaprağı ekstresi ile 3 günlük maruziyet sonunda üremesinin durduğu, %1'lik ekstrenin *Candida albicans* üzerinde 24 saat içinde etkili olduğu, %0,6'lık ekstrenin *Escherichia coli* patojeninin tamamını 3 saatlik sürede yok ettiği belirtilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, zeytin yaprağının antimikrobiyal etkisinin oldukça yüksek olduğu saptanmıştır.⁶³ Ma ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, *Ligustrum lucidum* (*Oleaceae*)'dan izole edilen lucidumosid C, oleosid dimetil ester, neonuezhenid, oleuropein, ligustrosid ve lucidumosid A olmak üzere toplam altı çeşit glukozidin herpes virüs (HSV-1) üzerine etkileri araştırılmış ve çalışma sonucunda oleuropeinin HSV-1 üzerinde inhibe edici özelliği anlamlı ölçüde olumlu bulunur iken, diğer glukozidlerin etkisi anlamlı ölçüde olumlu bulunmamıştır.⁶⁴

Yapılan bir başka çalışmada, zeytin yaprağının ekstrelerinden elde edilen fenolik bileşiklerin anti-HIV etki gösterdiği bildirilmiş, oleuropein ve me-

taboliti olan hidroksitirozolün ayrı ayrı veya birlikte kullanımı ile virüsün hücreye girişi ve hücreye entegrasyonunun önlenildiği belirtilmiştir.⁶⁵ Micol ve ark., zeytin yaprağının majör bileşiklerinin antiviral etkisini değerlendirmek için salmonid rhabdovirüs ile bir çalışma yapmış, zeytin yaprağı ekstresi ve oleuropeinin viral enfeksiyonu sırasıyla %10 ve %30 oranında azalttığını saptamışlardır. Ayrıca, zeytin yaprağı ekstresi ve oleuropein enfekte olmamış hücrelere salmonid rhabdovirüs girişini inhibe etme özelliği göstermiştir.⁶⁶

ZEYTİN YAPRAĞININ ANTİTROMBOTİK ETKİSİ

Son yıllarda tromboembolik hastalıkların insidansı giderek artmaktadır. Tromboembolik hastalıklar dünya genelinde mortalite ve morbiditenin majör kaynaklarından biridir.⁶⁷ Tromboz tedavisi için kullanılan antitrombotik ilaçlara rağmen, tromboembolik hastalıklar dünya genelinde ölümlerin majör nedenleri arasında olmaya devam etmektedir. Bu yüzden daha efektif tedavilere gereksinim duyulmaktadır.⁶⁸ Akdeniz diyetinin önemli bir parçası olan zeytinin, gerek yağının gerekse yapraklarının hipokolesterolemik, antiinflamatuvar, kardiyoprotektif etkileri günümüzde birçok çalışma ile desteklenmektedir. Yapılan sınırlı sayıda çalışmalar ile aynı zamanda zeytinyağının ve zeytin yapraklarının antitrombotik etki gösterebileceği de bildirilmektedir.

2013 yılında ratlar üzerinde yapılan bir deneyde, zeytin yapraklarının antitrombotik etkisi 8 hafta boyunca gözlenmiştir. Yapılan çalışmada, zeytin yapraklarının etanolik ekstraktı vena kava ligatürü ve intravenöz doku tromboplastin ile indüklenen ratlara günde 100-200 mg/kg düzeyinde 8 hafta boyunca verilmiştir. Çalışma sonucunda, etanolik ekstrakt verilen grupta protrombin zamanı anlamlı ölçüde uzamıştır. Ancak, trombüs ağırlığı ve aktive partiyal tromboplastin zamanı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde değişmemiştir. Trombüs ağırlığının değişmemesine karşılık olarak, trombüs morfolojisinde iki grup arasında farklılıklar saptanmıştır. Etanolik ekstrakt alan grupta trombüs şerit şeklinde ve damar duvarlarına yapışmaz iken, kontrol grubunda trombüsün daha kalın görünümünde olduğu saptanmıştır. Bu sebeplerden dolayı zeytin yaprağı etanolik eks-

traktı ekstrinsik koagülasyon mekanizmasını düzenleyebilir denilmiştir⁶⁹

Avustralya'da yaş aralığı 18-54 yıl olan, sigara içmeyen, herhangi bir kardiyovasküler hastalığı veya diyabeti bulunmayan sağlıklı ve gönüllü 11 erkek randomize tek-kör çalışmaya dâhil edilmiştir. Katılımcılara 7 günlük periyotlarla besin tüketim sıklığı anketi uygulanmış, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç ve aspirin benzeri kan sulandırıcı ilaç alımı sorgulanmış, besin alımlarının polifenol içerikleri düzenli olarak izlenmiş, yüksek polifenol içeren diyet tüketenler ve antioksidan besin destekleri alanlar çalışmadan çıkartılmıştır. Bu katılımcılara 5,40 mg/mL oleuropein içeren zeytin yaprağı ekstraktı verilmiştir. Çalışma sonunda, zeytin yaprağı polifenollerinin muhtemelen araşidonik asit metabolizması boyunca üretilen ve platelet agregasyonuna sebep olan H₂O₂'yi temizleyici özelliğinden dolayı, platelet agregasyonunu önemli ölçüde inhibe ettiği gösterilmiştir.³⁰

Erkek wistar albino ratlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada oral olarak 7 gün boyunca 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg dozlarında hidroksitirozolün tromboksan sentezini inhibe ederek ve NO üretimini artırarak platelet agregasyonunu engellediği gösterilmiştir.⁷⁰ Yine yapılan bir başka çalışmada, sikloolivil ve oleuropeinin platelet agregasyonunu azalttığı bildirilmiştir.⁷¹

SONUÇ

Sağlık üzerine yararları uzun yıllardır insanlar tarafından bilinen ve bu yararları son zamanlarda bilimsel çalışmalarla da desteklenen fonksiyonel değere sahip besinlerden biri de zeytin yaprağıdır. Günümüzde, zeytin yaprağından elde edilen ürünler sağlık ve kozmetik sektörlerinde kullanılmaktadır. Akdeniz Bölgesi'nde ve dünyanın farklı coğrafyalarında zeytin yaprağı ve yaprak çayı geleneksel tedavide kullanılmaktadır. Hayvan çalışmaları sonucunda elde edilen veriler, zeytin yaprağının antioksidan, antihipertansif, hipokolesterolemik, hipolipidemik, hipoglisemik, antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antitrombotik ve kardiyoprotektif etkilere sahip olduğu fikrini desteklemektedir. Bu

yararlı etkiler, oleuropein ve hidrokstitirozol bileşiği başta olmak üzere, zeytin yaprağının antioksidan bileşiklerine bağlıdır. Zeytin yaprağının sağlık üzerine olumlu etkileri umut verici olmasına rağmen, bu biyolojik aktif bileşenler ile diğer besin maddeleri arasında muhtemel etkileşimlerin daha iyi anlaşılması ve insanlar üzerinde yararlı etkiler sağlamak ve tıbbi tedavide kullanabilmek için optimum dozu belirleme ihtiyacı gibi sıkıntılar mevcuttur. Zeytin yaprağı ekstrelerinin farklı dozajlarda güvenli olup olmadığını incelemek için daha geniş ve daha kapsamlı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Zeytin yaprağı ve fenolik bileşenlerinin terapötik etkinliği konusunda, altta yatan mekanizmaları anlamamıza yardım sağlayacak daha detaylı araştırmalar yapılması, bu konu üzerinde araştırma yapanlara ve yapacak olanlara ışık tutacaktır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

- Elgin Cebe G, Konyaloğlu S, Zeybek U. [Antioxidant activity of Olea europaea var. europaea leaves infusion]. Ege Üniv Ziraat Fak Derg 2012;49(3):209-12.
- Efe R, Soykan A, Sönmez S, Cürebal I. Dünya'da, Türkiye'de, Edremit Körfezi Çevresinde Zeytin ve Zeytinyağı. Edremit Belediyesi Kültür Yayınları No: 7. 2. Baskı. Balıkesir: Akmat Yayıncılık; 2013. p.335.
- Bouaziz M, Feki I, Ayadi M, Jemai H, Sayadi S. Effect of storage on refined and husk olive oils composition: stabilization by addition of natural antioxidants from Chemlali olive leaves. Food Chem 2008;108(1):253-62.
- Panizzi L, Scarpati ML, Oriente EG. Structure of oleuropein, bitter glycoside with hypotensive action of olive oil. Note II. Gazz Chim Ital 1960;90:1449-85.
- Yıldız G, Uylaşer V. [A natural antimicrobial: oleuropein]. U.Ü. Ziraat Fakültesi Dergisi 2011;25(1):131-42.
- Makris DP, Boskou G, Andrikopoulos NK. Polyphenolic content and in vitro antioxidant characteristic of wine industry and other agri-food solid waste extracts. J Food Compos Anal 2007;20(2):125-32.
- Armutcu F, Akyol S, Hasgöl R, Yiğitoğlu MR. [Biologically effects and the medical usage of olive leaves]. Spatula DD 2011;1(3):159-65.
- Mourtzinis I, Salta F, Yannakopoulou K, Chiou A, Karathanos VT. Encapsulation of olive leaf extract in beta-cyclodextrin. J Agric Food Chem 2007;55(20):8088-94.
- Edgecombe SC, Stretch GL, Hayball PJ. Oleuropein, an antioxidant polyphenol from olive oil, is poorly absorbed from isolated perfused rat intestine. J Nutr 2000;130(12):2996-3002.
- Bai C, Yan X, Takenaka M, Sekiya S, Nagata T. Determination of synthetic hydroxytyrosol in rat plasma by GC-MS. J Agric Food Chem 1988;46(10):3998-4001.
- Benavente-García O, Castillo J, Lorente J, Ortuño A, Del Rio JA. Antioxidant activity of phenolics extracted from Olea europea L. leaves. Food Chem 2000;68(4):457-62.
- Jemai H, El Feki A, Sayadi S. Antidiabetic and antioxidant effects of hydroxytyrosol and oleuropein from olive leaves in alloxan-diabetic rats. J Agric Food Chem 2009;57(19):8798-804.
- Khalatbary AR, Zarrinjoei GR. Anti-inflammatory effect of oleuropein in experimental rat spinal cord trauma. Iran Red Crescent Med J 2012;14(4):229-34.
- Kontogianni VG, Charisiadis P, Margianni E, Lamari FN, Gerothanassis IP, Tzakos AG. Olive leaf extracts are a natural source of advanced glycation end product inhibitors. J Med Food 2013;16(9):817-22.
- Nekooeian AA, Khalili A, Khosravi MB. Oleuropein offers cardioprotection in rats with simultaneous type 2 diabetes and renal hypertension. Indian J Pharmacol 2014;46(4):398-403.
- Susalit E, Agus N, Effendi I, Tjandrawinata RR, Nofiarly D, Perrinjaquet-Moccetti T, et al. Olive (Olea europaea) leaf extract effective in patients with stage-1 hypertension: comparison with captopril. Phytomedicine 2011;18(4):251-8.
- Umeno A, Takashima M, Murotomi K, Nakajima Y, Koike T, Matsuo T, et al. Radical-scavenging activity and antioxidative effects of olive leaf components oleuropein and hydroxytyrosol in comparison with homovanillic alcohol. J Oleo Sci 2015;64(7):793-800.
- Al-Azzawie HF, Alhamdani MS. Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits. Life Sci 2006;78(12):1371-7.
- Reddy KJ, Jayathilakan K, Pandey MC. Olive oil as functional component in meat and meat products: a review. J Food Sci Technol 2015;52(11):6870-78.
- Büyükbacı A, El SN. Determination of in vitro antidiabetic effects, antioxidant activities and phenol contents of some herbal teas. Plant Foods Hum Nutr 2008;63(1):27-33.
- Cumaoğlu A, Rackova L, Stefek M, Kartal M, Maechler P, Karasu C. Effects of olive leaf polyphenols against H2O2 toxicity in insulin secreting β -cells. Acta Biochim Pol 2011;58(1):45-50.
- Kamran M, Hamlin AS, Scott CJ, Obied HK. Drying at high temperature for a short time maximizes the recovery of olive leaf biophenols. Ind Crops Prod 2015;78:29-38.
- Gonzalez M, Zarzuelo A, Gamez MJ, Utrilla

- MP, Jimenez J, Osuna I. Hypoglycemic activity of olive leaf. *Planta Med* 1992;58(6):513-5.
24. Komaki E, Yamaguchi S, Maru I, Kinoshita M, Kakehi K, Ohta Y, et al. Identification of anti- α -amylase components from olive leaf extracts. *Food Sci Technol Res* 2003;9(1):35-9.
 25. de Bock M, Derraik JG, Brennan CM, Biggs JB, Morgan PE, Hodgkinson SC, et al. Olive (*Olea europaea* L.) leaf polyphenols improve insulin sensitivity in middle-aged overweight men: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *PLoS One* 2013;8(3):e57622.
 26. Eidi A, Eidi M, Darzi R. Antidiabetic effect of *Olea europaea* L. in normal and diabetic rats. *Phytother Res* 2009;23(3):347-50.
 27. El-Amin M, Virk P, Eloheid MA, Almarhoon ZM, Hassan ZK, Omer SA, et al. Anti-diabetic of *Murayya koenigii* (L) and *Olea europaea* (L) leaf extracts on streptozotocin induced diabetic rats. *Pak J Pharm Sci* 2013;26(2):359-65.
 28. Wang L, Geng C, Jiang L, Gong D, Liu D, Yoshimura H, et al. The anti-atherosclerotic effect of olive leaf extract is related to suppressed inflammatory response in rabbits with experimental atherosclerosis. *Eur J Nutr* 2008;47(5):235-43.
 29. Dell'Agli M, Maschi O, Galli GV, Fagnani R, Dal Cerro E, Caruso D, et al. Inhibition of platelet aggregation by olive oil phenols via cAMP-phosphodiesterase. *Br J Nutr* 2007;99(5):945-51.
 30. Singh I, Mok M, Christensen AM, Turner AH, Hawley JA. The effects of polyphenols in olive leaves on platelet function. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18(2):127-32.
 31. Somova LI, Shode FO, Ramnaran P, Nadar A. Antihypertensive, antiatherosclerotic and antioxidant activity of triterpenoids isolated from *Olea europea*, subspecies *Africana* leaves. *J Ethnopharmacol* 2003;84(2-3):299-305.
 32. Andreadou I, Iliodromitis EK, Mikros E, Constantinou M, Agalias A, Magiatis P, et al. The olive constituent oleuropein exhibits anti-ischemic, antioxidative, and hypolipidemic effects in anesthetized rabbits. *J Nutr* 2006;136(8):2213-9.
 33. Olmez E, Vural K, Gok S, Ozturk Z, Kayalar H, Ayhan S, et al. Olive leaf extract improves the atherogenic lipid profile in rats fed a high cholesterol diet. *Phytother Res* 2015;29(10):1652-7.
 34. Yoon L, Liu YN, Park H, Kim HS. Olive leaf extract elevates hepatic PPAR α mRNA expression and improves serum lipid profile in ovariectomized rats. *J Med Food* 2015;18(7):738-44.
 35. Romero M, Toral M, Gómez-Guzmán M, Jiménez R, Galindo P, Sánchez M, et al. Antihypertensive effects of oleuropein-enriched olive leaf extract in spontaneously hypertensive rats. *Food Funct* 2016;7(1):584-93.
 36. Bouallagui Z, Han J, Isoda H, Sayadi S. Hydroxytyrosol rich extract from olive leaves modulates cell cycle progression in MCF-7 human breast cancer cells. *Food Chem Toxicol* 2011;49(1):179-84.
 37. Lockyer S, Rowland I, Spencer JPE, 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(4):1421-32.
 38. Cabrera-Vique C, Navarro-Alarcón M, Rodríguez Martínez C, Fonollá-Joya J. [Hypotensive effect of an extract of bioactive compounds of olive leaves: preliminary clinical study]. *Nutr Hosp* 2015;32(1):242-9.
 39. Rodríguez-Rodríguez R, Herrera MD, de Sotomayor MA, Ruiz-Gutiérrez V. Effects of pomace olive oil-enriched diets on endothelial function of small mesenteric arteries from spontaneously hypertensive rats. *Br J Nutr* 2009;102(10):1435-44.
 40. Zarzuelo A, Duarte J, Jiménez J, González M, Utrilla MP. Vasodilator effect of olive leaf. *Planta Med* 1991;57(5):417-9.
 41. Perrinjaquet-Moccetti T, Busjahn A, Schmidlin C, Schmidt A, Bradl B, Aydoğan C. Food supplementation with an olive (*Olea europaea* L.) leaf extract reduces blood pressure in borderline hypertensive monozygotic twins. *Phytother Res* 2008;22(9):1239-42.
 42. Nekooiean AA, Khalili A, Khosravi MB. Effects of oleuropein in rats with simultaneous type 2 diabetes and renal hypertension: a study of antihypertensive mechanisms. *J Asian Nat Prod Res* 2014;16(9):953-62.
 43. Sun W, Wang X, Hou C, Yang L, Li H, Guo J, et al. Oleuropein improves mitochondrial function to attenuate oxidative stress by activating the Nrf2 pathway in the hypothalamic paraventricular nucleus of spontaneously hypertensive rats. *Neuropharmacology* 2017;113(Pt A):556-66.
 44. Rauwald HW, Brehm O, Odenthal, KP. Screening of nine vasoactive medicinal plants for their possible calcium antagonistic activity. Strategy of selection and isolation for the active principles of *Olea europaea* and *Peucedanum ostruthium*? *Phytother Res* 1994;8(3):135-40.
 45. Hansen K, Adersen A, Christensen SB, Jensen SR, Nyman U, Smitt UW. Isolation of an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor from *Olea europaea* and *Olea lancea*. *Phytomedicine* 1996;2(4):319-25.
 46. Khayal MT, El-Ghazaly MA, Abdallah DM, Nassar NN, Okpanyi SN, Kreuter MH. Blood pressure lowering effect of an olive leaf extract (*Olea europaea*) in L-NAME induced hypertension in rats. *Arzneimittelforschung* 2002;52(11):797-802.
 47. Efentakis P, Iliodromitis EK, Mikros E, Papatristodoulou A, Dages N, Skaltsounis AL, et al. Effects of the olive tree leaf constituents on myocardial oxidative damage and atherosclerosis. *Planta Med* 2015;81(8):648-54.
 48. Manna C, Migliardi V, Golino P, Scognamiglio A, Galletti P, Chiariello M, et al. Oleuropein prevents oxidative myocardial injury induced by ischemia and reperfusion. *J Nutr Biochem* 2004;15(8):461-6.
 49. Janahmadi Z, Nekooiean AA, Moaref AR, Emamghoreishi M. Oleuropein offers cardioprotection in rats with acute myocardial infarction. *Cardiovasc Toxicol* 2015;15(1):61-8.
 50. Tekeli SÖ, Emerk K. [Endothelial progenitor cells]. *Marmara Medical Journal* 2007;20(1):59-65.
 51. Zhang Y, Luo X, Zhou Y, Wu H, Chen J, Wang Y, et al. 2K1C-activated angiotensin II (Ang II) exacerbates vascular damage in a rat model of arthritis through the ATR/ERK1/2 signaling pathway. *Inflamm Res* 2017;66(10):881-90.
 52. Parzonko A, Czerwińska ME, Kiss AK, Naruszewicz M. Oleuropein and oleacein may restore biological functions of endothelial progenitor cells impaired by angiotensin II via activation of Nrf2/heme oxygenase-1 pathway. *Phytomedicine* 2013;20(12):1088-94.
 53. Dulak J, Loboda A, Jozkowicz A. Effect of heme oxygenase-1 on vascular function and disease. *Curr Opin Lipidol* 2008;19(5):505-12.
 54. Andreadou I, Sigala F, Iliodromitis EK, Papathefthimiou M, Sigalas C, Aligiannis N, et al. Acute doxorubicin cardiotoxicity is successfully treated with the phytochemical oleuropein through suppression of oxidative and nitrosative stress. *J Mol Cell Cardiol* 2007;42(3):549-58.
 55. Ferrero-Miliani L, Nielsen OH, Andersen PS, Girardin SE. Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1 β generation. *Clin Exp Immunol* 2007;147(2):227-35.
 56. Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1996;6(3):489-504.
 57. Zhang X, Cao J, Zhong L. Hydroxytyrosol inhibits pro-inflammatory cytokines, iNOS, and COX-2 expression in human monocytic cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2009;379(6):581-6.
 58. Fakhraei N, Abdolghaffari AH, Delfan B, Abbasi A, Rahimi N, Khansari A, et al. Protective effect of hydroalcoholic olive leaf extract on experimental model of colitis in rat: involvement of nitrenergic and opioidergic systems. *Phytother Res* 2014;28(9):1367-73.
 59. Giner E, Recio MC, Ríos JL, Giner RM. Oleuropein protects against dextran sodium sulfate-induced chronic colitis in mice. *J Nat Prod* 2013;76(6):1113-20.

60. Lee OH, Lee BY. Antioxidant and antimicrobial activities of individual and combined phenolics in *Olea europaea* leaf extract. *Bioresour Technol* 2010;101(10):3751-4.
61. Bisignano G, Tomaino A, Lo Cascio R, Crisafi G, Uccella N, Saija A. On the in-vitro antimicrobial activity of oleuropein and hydroxytyrosol. *J Pharm Pharmacol* 1999;51(8):971-4.
62. Sousa A, Ferreira IC, Calhelha R, Andrade PB, Valentão P, Seabra R, et al. Phenolics and antimicrobial activity of traditional stoned table olives 'alcaparra'. *Bioorg Med Chem* 2006;14(24):8533-8.
63. Markin D, Duek L, Berdicevsky I. In vitro antimicrobial activity of olive leaves. *Mycoses* 2003;46(3-4):132-6.
64. Ma SC, He ZD, Deng XL, But PP, Ooi VE, Xu HX, et al. In vitro evaluation of secoiridoid glucosides from the fruits of *Ligustrum lucidum* as antiviral agents. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2001;49(11):1471-3.
65. Lee-Huang S, Zhang L, Huang PL, Chang YT, Huang PL. Anti-HIV activity of olive leaf extract (OLE) and modulation of host cell gene expression by HIV-1 infection and OLE treatment. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;307(4):1029-37.
66. Micol V, Caturla N, Pérez-Fons L, Más V, Pérez L, Estepa A. The olive leaf extract exhibits antiviral activity against viral haemorrhagic septicaemia rhabdovirus (VHSV). *Antiviral Res* 2005;66(2-3):129-36.
67. Goldhaber SZ. Venous thromboembolism: epidemiology and magnitude of the problem. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012;25(3):235-42.
68. Gross PL, Weitz JI. New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(3):380-6.
69. Dub AM, Dugani AM. Antithrombotic effect of repeated doses of the ethanolic extract of local olive (*Olea europaea* L.) leaves in rabbits. *Libyan J Med* 2013;8:20947.
70. González-Correa JA, Navas MD, Muñoz-Marín J, Trujillo M, Fernández-Bolaños J, de la Cruz JP. Effects of hydroxytyrosol and hydroxytyrosol acetate administration to rats on platelet function compared to acetylsalicylic acid. *J Agric Food Chem* 2008;56(17):7872-6.
71. Zbidi H, Salido S, Altarejos J, Perez-Bonilla M, Bartegi A, Rosado JA, et al. Olive tree wood phenolic compounds with human platelet antiaggregant properties. *Blood Cells Mol Dis* 2009;42(3):279-85.