SİDAS MEDYA
Akademik Gıda®
ISSN Print: 1304-7582, Online: 2148-015X
http://www.academicfoodjournal.com

Akademik Gıda 14(4) (2016) 441-450

Derleme Makale / Review Paper

Natürel Zeytinyağlarındaki Fenolik Bileşiklerin Biyolojik Aktivitesi

Mehmet Bayaz ✉

Ege Üniversitesi, Tire Kutsan Meslek Yüksekokulu, 35900 Tire, İzmir

Geliş Tarihi (Received): 02.11.2016, Kabul Tarihi (Accepted): 10.12.2016
✉ *Yazışmalardan Sorumlu Yazar (Corresponding author): mehmet.bayaz@ege.edu.tr (M. Bayaz)*
✆ 0 232 512 86 16 🖷 0 232 512 97 17

ÖZ

Akdeniz diyeti ateroskleroz, kalp-damar hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar ve bazı kanser türlerinin bu ülkelerde görülme sıklığının düşük olması ile ilişkilendirilmektedir. Diyetin önemli bir bileşenini oluşturan natürel zeytinyağı, aynı zamanda muhtemelen diyetin sağlık üzerindeki olumlu etkilerinden sorumludur. Zeytinyağının tıbbi potansiyeli, büyük oranda natürel yağlarda bulunan biyofenollerin antioksidatif etkilerine atfedilmektedir. Natürel zeytinyağı içerdiği en az 30 farklı fenolik bileşik ile bu bileşikler için bir önemli kaynaktır. Yağın ana fenolik bileşikleri tirozol ve hidroksitirozoldür. Bu bileşikler güçlü birer antioksidan ve radikal tutucudurlar. Son zamanlarda yağdaki bu bileşiklerin biyolojik özelliklerinin araştırıldığı yayınların sayısında belirgin bir artış görülmektedir. İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar yanında, *in vitro* ve *in vivo* olarak yapılan çalışmalar da yağdaki bu bileşiklerin plazma lipoproteinleri, oksidatif hasar, inflamatuar markörü, trombosit ve hücre fonksiyonları, antimikrobiyal aktivite ve kemik oluşumu gibi belirli fizyolojik parametreler üzerine olumlu etkiye sahip olduklarını göstermektedir. Bu derlemenin amacı, natürel zeytinyağlarında bulunan fenolik bileşiklerin insan sağlığı üzerindeki olumlu etkilerine ait güncel çalışmaları özetlemek ve doğal bir fonksiyonel gıda olarak zeytinyağı tüketiminin önemini vurgulamaktır.

Anahtar Kelimeler: Natürel zeytinyağı, Biyolojik aktivite, Fenolik bileşikler

Biological Activity of Phenolic Compounds in Virgin Olive Oils

ABSTRACT

The Mediterranean diet is associated with lower incidences of atherosclerosis, cardiovascular and neurodegenerative diseases and certain types of cancer. Virgin olive oil is a unique component of the diet and partially responsible for benefical effects of the diet on human health. The medicinal potential of olive oil has been largely attributed to the antioxidative effects of biophenols derived from olive oil. Olive oil is a major source of at least 30 phenolic compounds. The main phenolic compounds in olive oil are hydroxytyrosol and tyrosol. The phenolic compounds present in olive oil are strong antioxidants and radical scavengers. Recently there has been an increase in the number of publications on their biological properties. Studies (human, animal, *in vivo* and *in vitro*) have demonstrated that olive oil phenolic compounds may have positive effects on certain physiological parameters such as plasma lipoproteins, oxidative damage, inflammatory markers, platelet and cellular function, antimicrobial activity and bone health. The objective of this review is to summarize the current studies about the positive effects of phenolic compounds in natural olive oils on human health and to emphasize the importance of olive oil consumption as a natural functional food.

Keywords: Virgin olive oil, Biological activity, Phenolic compounds

GİRİŞ

Natürel zeytinyağı, olgun zeytin meyvelerinden hiçbir kimyasal işlem ve ısı uygulaması görmeden; mekanik yolla elde edilen, kendine özgü hoş bir aromaya sahip ve doğal haliyle tüketilebilen bir yağdır. Araştırma sonuçları, Akdeniz diyetinin temel bir bileşeni olan bu yağın, Akdeniz ülkelerinde çok az fakat Kuzey Avrupa ülkelerinde sık görülen kanser ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde güçlü bir rolü olduğunu göstermektedir [1-4]. Natürel zeytinyağlarına gösterilen ve dünyada her geçen gün artan bu ilgi, sadece yağın yüksek oranda içermiş olduğu tekli doymamış yağ asitlerinden değil; aynı zamanda yağın içerdiği vitaminler, karotenoidler, alifatik ve triterpenik alkoller, hidrokarbonlar, fitosteroller, flavonoidler ve fenolik bileşikler gibi doğal antioksidan özelliğine sahip bileşiklerinden kaynaklanmaktadır [5]. Özellikle sadece zeytin ve natürel zeytinyağlarında bulunan, güçlü antioksidan özellikleri ile hem yağa yüksek oksidatif stabilite kazandıran, hem de metabolizmada gerçekleşen oksidatif reaksiyonları engelleyerek, metabolik faaliyetler sırasında oluşan ve çeşitli hastalıkların tetikleyicisi durumundaki zararlı bileşiklerin oluşumunu azaltan polar karakterli fenolik bileşikler, yağı değerli kılan önemli bir unsurdur. Bu bileşikler arasında fenolik asitler, fenolik alkoller ve sekoiridoid türevleri yer almaktadır [6-8]. Aynı zamanda bu bileşikler, güçlü antioksidan özellikleri yanında, yağın organoleptik karakterini oluşturan acımsı tat ve keskin kokulu lezzetinin oluşmasından ve besinsel kalitesinden de sorumludurlar [9, 10]. Diğer taraftan, insan sağlığı üzerinde antikarsinojenik, antiinflamatuar, antiaterojenik ve analjezik etkilere sahip olmaları, yağa doğrudan tüketilebilen fonksiyonel bir gıda işlevi kazandırmaktadır [11-13]. Yağlardaki bu bileşiklerin miktarı zeytin çeşidi, olgunlaşma derecesi, yetiştiği bölge, sulama, iklim koşulları ve üretimde kullanılan ekstraksiyon yöntemiyle yakından ilişkili olup, yağdan yağa değişkenlik göstermektedir [14-16]. Bu çalışmayla sağlık üzerindeki olumlu etkileri son yapılan çalışmalarla kanıtlanarak gıda otoriteleri tarafından da kabul edilmeye başlanan natürel zeytinyağlarının beslenmedeki önemini konu ile ilgili taraflara duyurmak ve tüketici ilgisini arttırmak amaçlanmıştır.

ZEYTİNYAĞINDAKİ FENOLİK BİLEŞİKLER

Fenolik bileşikler, bir veya daha fazla sayıda hidroksil (-OH) grubunun bağlandığı benzen halkasına sahip maddeler olarak tanımlanır [17]. Bu bileşiklerin bitki bünyesinde aromatik aminoasit metabolizması sırasında oluşan ikincil metabolitler olduğu sanılmaktadır. Gıda bileşeni olarak fenolik bileşikler; insan sağlığına olumlu etki yapan farklı biyolojik aktivitelere sahip olmaları, tat ve koku oluşumundaki etkileri, renk oluşumu ve değişimine katılmaları, antimikrobiyal ve antioksidatif etki göstermeleri, enzim inhibisyonuna neden olmaları ve bazı gıdalarda saflık kontrol kriteri olarak kullanılmaları gibi birçok açıdan önem taşımaktadır [18].

Zeytinyağının temel antioksidanları arasında yer alan fenolik bileşikler, hidrofilik ve lipofilik karakterli fenoller olmak üzere iki gruba ayrılır [5]. Tokoferollerin de içinde bulunduğu lipofilik fenoller diğer bitkisel yağlarda da bulunabilirken, hidrofilik fenoller sadece zeytinyağında bulunur [19]. Zeytinyağının polar fenolik madde fraksiyonunun tümü için genellikle 'polifenol' terimi kullanılmaktadır. Fakat bütün fenolik maddeler polihidroksi türevleri değildir [20].

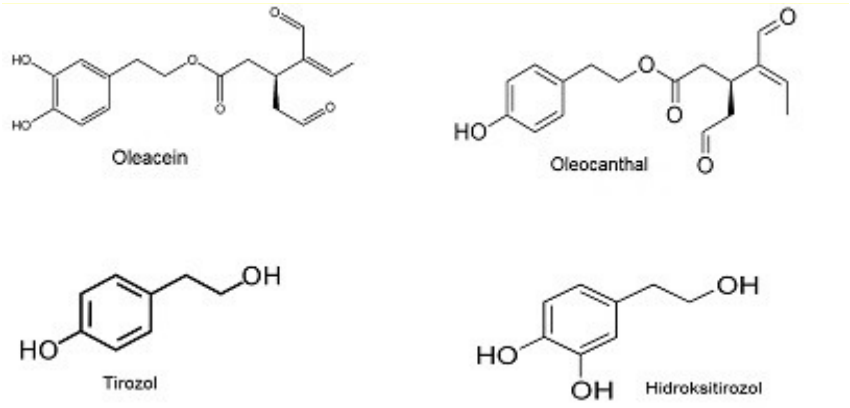
Polifenoller yağın oksidatif stabilitesini arttırırken, duyusal özelliklerini de geliştirir. Ayrıca göstermiş oldukları biyolojik aktivite ile insan sağlığı üzerinde olumlu etkilere sahiptirler. Bu alandaki çalışmaların, sadece natürel zeytinyağında bulunanlarda değil, yağda bulunmayan fakat zeytin bitkisinin diğer kısımlarında bulunan fenolik bileşiklerin de sağlık üzerindeki etkilerini araştırmak üzerine yoğunlaştığı görülmektedir. Literatürde özellikle oleuropein, tirozol ve hidroksitirozol bileşiklerinin etkilerinin araştırıldığı çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda daha çok, bu bileşiklerin kardiyovasküler hastalıklar ve kanseri önlemedeki etkileri araştırılmıştır. Elde edilen bulgular, zeytin ve zeytinyağı fenoliklerinin insan sağlığı açısından önemli etkilere sahip olduğunu ortaya koymaktadır [21-24]. Bu çalışmada zeytin fenoliklerinden ziyade, natürel zeytinyağlarında bulunan fenolik bileşikler üzerinde durulacaktır.

Zeytinyağının fenolik bileşikleri arasında fenolik asitler, fenolik alkoller, flavonoidler, sekoiridoidler, lignanlar ve hidroksi-izokromanlar gibi farklı sınıf bileşikler bulunmaktadır [25]. Bu bileşikler Tablo 1'de verilmiştir. Kafeik, vanilik, syringic, *p*-kumarik, *o*-kumarik, prokateşik, sinapik ve *p*-hidroksibenzoik gibi fenolik asitler, zeytinyağında tespit edilen ilk grup fenollerdir [28, 29]. Zeytinyağında en fazla bulunan fenolik bileşikler ise, sekoiridoid grubunda bulunanlardır. Bu bileşikler; zeytin meyvesinde bulunan oleuropein, demetiloleuropein ve ligstrosid gibi sekoiridoid glikozitlerinin hidrolizi sonucunda ortaya çıkmakta ve yağa geçmektedir. Zeytinyağında bol bulunan bu sekoiridoid türevi bileşenler arasında, elenolik asidin hidroksitirozol ve tirozole bağlı dialdehidik formları 3,4-DHPEA-EDA (oleacein) ve *p*-HPEA-EDA (oleocanthal) ile oleuropein aglikonun (3,4-DHPEA-EA) bir izomeri yer alır. Fenolik alkollerden olan hidroksitirozol (3,4-DHPEA) ve tirozol (*p*-HPEA) diğer fenoliklere oranla natürel zeytinyağlarında daha fazla bulunan bileşiklerdendir. Ancak, bu bileşiklerin taze yağlardaki miktarları genellikle düşük olup, yağın depolanması sırasında artış göstermektedir [30]. Bu durum 3,4-DHPEA-EDA (oleacein), *p*-HPEA-EDA (oleocanthal) ve 3,4-DHPEA-EA'nın hidroliziyle açıklanmaktadır [31]. Bu sınıfta hidroksitirozol asetat [32], tirozol asetat [33] ve hidroksitirozolun glikozidik formu da yer almaktadır. Luteolin, apigenin ve taksifolin yağın flavonoidlerini oluşturur [27, 31]. (+)-1-asetoksipinoresinol, (+)-pinoresinol, (+)-1- hidroksipinoresinol ise zeytinyağında en sık rastlanan lignanlardır. Hidroksi-izokromanlar natürel sızma zeytinyağlarında yeni tanımlanmış fenolik bileşikler olup; 1-fenil-6,7-dihidroksi-izokroman, 1-(3'-metoksi-4'hidroksi)-fenil-6,7-dihidroksiizokroman bu sınıf içinde yer alan fenolik bileşiklerdir [34]. Zeytinyağlarının fenolik madde içeriği; zeytinin türü, olgunlaşma düzeyi, yetiştiği bölge, sulama, zeytin zararlıları, iklimsel koşullar ve yağ eldesinde kullanılan ekstraksiyon yöntemi gibi

birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir [35]. Şekil 1'de natürel zeytinyağlarının temel fenolikleri arasında yer alan bu bileşiklerin kimyasal yapıları verilmiştir.

Tablo 1. Natürel zeytinyağlarının fenolik bileşikleri [26, 27]

Fenolik Sınıf	Fenolik Bileşik
Fenolik asit ve türevleri	Vanillik asit, siringik asit, *p*-kumarik asit, *o*-kumarik asit, gallik asit, kafeik asit, protokateşuik asit, *p*-hidroksibenzoik asit, ferulik asit, sinnamik asit, sinapinik asit, benzoik asit, gentisik asit, 4-(asetoksietil)-1,2-dihidroksibenzen, 4-hidroksifenilasetik asit
Fenolik alkoller	(3,4-Dihydroxyphenyl) etanol (3,4-DHPEA; hidroksitirozol), (*p*-hydroxyphenyl) etanol (*p*-HPEA; tirozol), (3,4-Dihydroxy phenyl)etanol-glikozid, 2-(4-hidroksifenil) etil asetat
Sekoiridoidler	Elenolik asidin 3,4-DHPEA'ya bağlanmış dialdehidik formu (3,4-DHPEA-EDA; oleacein; decarboxymethyl oleuropein aglycone), elenolik asidin *p*-HPEA'ya bağlanmış dialdehidik formu (*p*-HPEA-EDA; oleocanthal; decarboxymethyl ligstroside aglycone), oleuropein aglikon (3,4-DHPEA-EA), ligstroside aglikon (*p*-HPEA-EA), oleuropein, *p*-HPEA türevleri, oleuropein aglikonun dialdehidik formu, ligstrosid aglikonun dialdehidik formu
Lignanlar	(+)-1-Asetoksipinoresinol, (+)-pinoresinol, (+)-1-hidroksipinoresinol
Flavonoidler	Apigenin, luteolin, taksifolin
Hidroksi-izokromanlar	1-fenil-6,7-dihidroksi-izokroman, 1-(3'-metoksi-4'hidroksi)-fenil-6,7-dihidroksi-izokroman



Şekil 1. Tirozol, hidroksitirozol, oleacein ve oleocanthal'ın kimyasal yapıları [26]

ZEYTİNYAĞI FENOLLERİNİN BİYOLOJİK AKTİVİTESİ

Antimikrobiyal Aktivite

In vitro araştırma sonuçları zeytinyağı fenoliklerinin antimikrobiyal özelliklere sahip olduğunu göstermiştir. Özellikle tirozol, hidroksitirozol ve oleuropeinin barsak ve solunum yolu enfeksiyonlarından sorumlu birçok bakteri suşuna karşı güçlü bir antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır [36]. Romero ve ark. [37], dekarboksimetil ligstrozitin dialdehidik formunun (oleocanthal) midede hidrolize olmadığı için, peptik ülserden sorumlu *Helicobacter pylori* bakterisinin inhibisyonuna yardımcı olduğunu belirtmişlerdir. Benzer bir çalışmada [38], hidroksitirozol ve oleuropeinin birçok bakteri suşuna karşı sitotoksik etki gösterdiği saptanmıştır [39].

Trombosit Agregasyonuna Etkisi

Trombositlerin kardiyovasküler hastalıklar ve aterosklerozun gelişiminde önemli paya sahip olduğu saptanmıştır. Damar içi duvarlarının sürekli zarar görmesi sonucu meydana gelen lezyonlar, bu bölgelerde molekül ekspresyonu, tromboz aktivitesi ve kümelenmesini uyarıcı etki göstermektedir [40, 41].

In vitro olarak yapılan bir çalışmada, 100-400 µM seviyesinde kullanılan hidroksitirozolün insan kanındaki trombosit agregasyonunu tamamen inhibe ettiği tespit edilmiştir [42]. Yapılan bir çalışmada, oleuropein aglikon ve luteolinin trombosit agregasyonuna karşı güçlü inhibitör oldukları belirlenmiştir [43]. Başka bir çalışmada, bu fenoliklerin damar içi adezyonu arttırıcı etki gösteren homosisteinin kandaki miktarını düşürdüğü gösterilmiştir [44].

Plazma Lipoproteinlerine Etkisi

Yüksek seviyelerde seyreden toplam kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (LDL-C) değerleri, kardiyovasküler hastalıkların başlıca nedeni olan aterosklerozun risk fatörleri arasında değerlendirilir. Bununla birlikte, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (HDL-C) seviyelerinin de koruyucu ve antiinflamatuar özelliğe sahip olduğuna inanılmaktadır [45, 46]. 200 sağlıklı erkek üzerinde yapılan kontrollü bir çalışmadan elde edilen veriler, tüketilen zeytinyağlarındaki fenolik madde artışının, toplam kolesterol/yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü oranını düşürdüğünü ortaya koymuştur. Yağın fenolik madde konsantrasyonunun artmasıyla, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolünde de artış görülmüştür [13]. Benzer şekilde, insanlar üzerinde yapılan iki ayrı çalışmada yağdaki fenolik madde artışının yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü değerlerini %5.1-6.7 arasında arttırdığı saptanmıştır [47, 48]. Başka bir çalışmada, fenollerce zengin zeytinyağı tüketiminden bir hafta sonra, kandaki düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü değerlerinde önemli oranda bir düşme görülmüştür [49].

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, fenoliklerce zengin zeytinyağları ile yapılan beslemenin, kan lipid değerlerini iyileştirdiği saptanmıştır. Sıçanlarda fenolce zengin zeytinyağı alımının toplam kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü ve trigliserit seviyelerini düşürdüğü; yüksek yoğunluklu lipoprotein konsantrasyonlarını ise önemli oranda arttırdığı bulunmuştur [50, 51].

Antioksidatif Etkiler

LDL Oksidasyonu

LDL oksidasyonu, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıkların gelişmesinde önemli bir risk faktörü olarak kabul edilir [52]. LDL'nin oksidasyonu damar içi duvarlarda hasara yol açarak buralarda makrofajların tutulmasına ve köpük hücre formasyonunu kolaylaştırarak arter duvarlarında plak oluşumuna yol açmaktadır [53-55]. İnsanlar ve hayvanlar üzerinde ve *in vivo* olarak yapılan çalışmalar, fenolik madde tüketiminin artışı ile LDL oksidasyonunda doğrusal olarak bir azalma olduğunu göstermiştir [3, 34, 47, 48, 56-58]. *In vitro* çalışmalarda da natürel zeytinyağlarından ekstrakte edilen fenolik bileşiklerin, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolünün oksidasyonununu inhibe edici etki gösterdiği görülmüştür [59-61].

Oksidatif DNA Hasarı

Oksidatif DNA hasarı, insan karsinogenezinde bir ön maddedir ve oksijen radikallerinin insan hücrelerine sürekli olarak saldırdığı çok iyi bilinmektedir. Hücrelere karşı olan bu saldırı engellenemediği sürece, oluşan DNA hasarı kanserleşmeye neden olmaktadır. Randomize planlı bir denemede, fenollerce zengin zeytinyağı tüketiminin, düşük fenollü zeytinyağı tüketimi ile kıyaslandığında oksidatif DNA hasarını %30'dan fazla oranda azalttığını ortaya koymuştur [62]. Başka bir çalışmada da, fenolce zengin zeytinyağı tüketiminin DNA oksidasyonunun bir sistemik markörü olan 8-okso-deoksiguanosin (8 oxodG) in idrarla atılımını azalttığı saptanmıştır [63, 64].

Hayvanlar üzerinde yapılan bazı çalışmalar bu sonuçları destekler nitelikte olup, zeytinyağı fenolikleri ile zenginleştirilmiş diyetin oksidatif DNA hasarını önleyici bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir [65, 66]. Yapılan bir *in vitro* çalışmanın sonucu, zeytinyağı fenoliklerinin DNA oksidasyonunu engelleyici aktivite gösterdiğini ortaya koyması bakımından önceki çalışmalarla uyum içindedir [67].

Oksidatif Stres

Aerobik metabolizmanın bir yan ürünü olarak ortaya çıkan ve oksidatif stresin ürettiği reaktif oksijen türleri ile ateroskleroz, belirli kanser türleri ve nörodejeneratif hastalıklar gibi bazı hastalıklar arasında bir ilişki söz konusudur [52, 68]. Goya ve ark. [69], insan hepatoma HepG2 hücrelerinin bir örneğini hidroksitirozol ile muamele etmişler ve reaktif oksijen türleri üretiminde bir azalma gözlemlemişlerdir. Diğer bir çalışmada, doğal ve kimyasal olarak uyarılmış oksidatif stres koşullarında, zeytinyağı fenoliklerinin reaktif oksijen tutucusu görevi gördükleri saptanmıştır [11, 70, 71].

Fenolik bileşiklerin vücuda alındıktan sonra plazmadaki toplam antioksidan aktivitesinin arttığı insanlar üzerinde yapılan bazı çalışmalarda ortaya konulmuştur [62, 72].

F2-izoprostanları, lipid peroksitleri, oksitlenmiş glutatyon, indirgenmiş glutatyon ve glutatyon peroksidaz gibi markörlerin varlığı, oksidatif stresin birer göstergesidir. F2-izoprostanları, araşidonik peroksidasyonun bir sonucu olarak ortaya çıkan serbest radikallerdir. Benzer şekilde, lipid peroksitleri de yağ asitlerinin oksidasyonunda bir yan ürün olarak ortaya çıkmaktadır [73]. Başka bir çalışmada, hücredeki lipid oksidasyonu ve aterosklerozdan önce, koruyucu özelliğe sahip indirgenmiş glutatyonda azalma meydana geldiği saptanmıştır [74].

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, oksidatif stresin bahsedilen bu markörleri üzerine zeytinyağı fenoliklerinin yararlı etkiye sahip olduğu ortaya konulmuştur. Randomize çapraz bir çalışmada, zeytinyağı fenoliklerince zengin kahvaltının, bu bileşiklerce fakir bir kahvaltı ile kıyaslandığında, idrarla atılan F2-izoprostan seviyesini önemli oranda düşürdüğü ortaya konulmuştur [73]. Visioli ve ark. [75] idrarla atılan F2-izoprostan miktarındaki azalmanın, fenolik bileşiklerce zengin zeytinyağı tüketimi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan bir hayvan denemesinde de, hidroksitirozol içeren zeytinyağı karasuyunun, sigara dumanına maruz bırakılmış sıçanlarda F2-izoprostan seviyesini önemli ölçüde düşürdüğü saptanmıştır [76].

Covas ve ark. [13] fenoliklerce zengin zeytinyağının indirgenmiş glutatyon ve okside glutatyon arasında yararlı bir denge sağladığını belirtmiş olmalarına rağmen, Weinbrenner ve ark. [46] aynı yağın insanlar

üzerinde glutatyon peroksidaz enzimi seviyesini arttırdığını saptamışlardır. Birçok çalışmada fenoliklerce zengin zeytinyağı alımının lipid peroksitleri seviyesini düşürdüğü belirtilmektedir. Başka bir çalışmada, zeytin karasuyundan elde edilmiş fenolik bileşiklerin insan kanındaki okside glutatyon konsantrasyonunu arttırdığı belirtilmektedir [77]. Yapılan diğer iki farklı çalışmada da, zeytin fenollerinin insan kanındaki kırmızı kan hücreleri ile renal hücreleri oksidatif hasara karşı koruduğu belirtilmiştir [71, 78].

Antiinflamatuar Etki

Serumda yüksek oranda bulunan inflamasyon markörleri, kardiyovasküler riski arttırmaktadır [79]. Plazma tromboksan B2 (TXB2) ve lökotrien B4 (LTB4) markörleri proinflamatuar ajanlar olarak bilinmektedir. TXB2 kan trombosit agregasyonunu arttırıcı, LTB4'ün de nötrofiller üzerinde kemotaktik etki göstererek hücreleri hasar görmüş dokuya yönlendirme özelliği bulunmaktadır [80, 81]. Bu inflamatuar maddelerin iltihaplanma ile ilişkili olan ağrı, kızarıklık ve şişlik yarattıkları bilinmektedir [82]. Bogani ve ark. [80], zeytinyağlarında artan fenolik madde konsantrasyonunun, TXB2 ve LTB4 konsantrasyonlarında azalmaya yol açtığını bulmuşlardır. Bu sonuçlar önceki çalışmalarla uyum içindedir [46, 83].

Interlökin-6 (IL-6) ve C-reaktif protein (CRP) gibi inflamatuar markörlerinin de kardiyovasküler hastalıklarda belirleyici oldukları gösterilmiştir. IL-6, pro-inflamatuar bir ajan olarak travmalarda inflamasyonu uyaran bir etki gösterirken, CRP mevcut bir inflmasyonu arttırıcı etki göstermektedir. Fito ve ark. [84] 28 stabil koroner kalp hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada, günlük dozda tüketilen natürel zeytinyağında bulunan fenolik bileşiklerin kandaki IL-6 ve CRP'nin konsantrasyonlarını azaltıcı etki gösterdiğini saptamışlardır.

Yapılan *in vitro* bir çalışmada zeytinyağı fenoliklerinin; her ikisi de inflamatuar sürecin birer parçaları olan araşidonik asit salınımını ve araşidonik asit metabolit sentezini azalttığını belirlemişlerdir [85]. Diğer bir çalışmada, zeytinyağı fenolikleri arasında yer alan oleacanthalın, yine her ikisi de inflamatuar süreçte yer alan siklooksigenaz-1 (COX-1) ve siklooksigenaz-2 (COX-2) enzimlerinin aktivitesini antiinflamatuar ilaçlar gibi düşürdüğü saptanmıştır [86]. Bu enzimlerin inhibisyonu; inflamatuar süreçte araşidonatın eikosanoidler, prostaglandinler ve tromboksana dönüşümünü azaltıcı etki göstermektedir [81, 87].

Filipek ve ark. [88] yaptıkları bir çalışmada oleaceinin, hemoglobin ve haptoglobin kompleksinin antiinflamatuar aktivitesini iyileştirdiğini tespit etmişler, bu nedenle aterosklerozla ilişkili inflamatuar hastalıkların önlenmesinde potansiyel bir rol oynayabileceğini belirtmişlerdir.

Hücre Fonksiyonlarına Etkisi

Hücre çoğalması ve bastırılmış hücre ölümü, tümör oluşumu ve ilerlemesinde temel faktörlerdendir [89]. Bugüne kadar yapılan araştırmalarda, hidroksitirozolün promiyelositik HL 60 lösemi hücreleri ve insan kolon kanseri hatlarında hücre çoğalmasını inhibe ettiği görülmüştür [90-92]. Hashim ve ark. [93] zeytinyağı fenolik bileşiklerinin kolon kanseri hücre işgaline karşı doza bağımlı etki gösterdiklerini tespit etmişlerdir. Diğer bir çalışmada [94], hidroksitirozolün insan kolon adenokarsinoma hücrelerine karşı güçlü bir antiproliferatif etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Yapılan diğer birkaç çalışmada da, zeytinyağı fenolik bileşiklerinin MCF-7 ve SKBR3 meme kanseri hücrelerinde hücre büyümesini doza bağlı olarak inhibe ettiği; habisleşme, tümörigenez ve metastaz oluşumunda integral rol oynayan HER2 onkogeninin sentezlenmesini azalttığı belirlenmiştir [95-97]. Ayrıca oleuropein ve hidroksitirozolün MCF7 insan meme kanseri hücrelerinin ölümünü hızlandırdığı saptanmıştır [98]. Zeytinyağı fenoliklerinin aynı zamanda CaCo2 hücrelerinde hücre bütünlüğünü ve canlılığını geliştirdiği belirlenmiştir [86, 99].

Yapılan başka bir çalışmada, hidroksitirozolün beyin lipid peroksidasyonunun azaltılmasında dolaylı rolü bulunan laktat dehidrogenaz enziminin aktivitesini düşürmek yoluyla, fare beyinlerinde sinir koruyucu etki gösterdiği bulunmuştur [100].

Kemik Sağlığına Etkisi

Yaşlanma nedeniyle ortaya çıkan iskeletal dejenerasyon osteoporoz olarak bilinmektedir ve dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur. Hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalar ile hücresel düzeyde yapılan çalışmalar zeytin, zeytinyağı ve zeytin polifenolleri tüketiminin kemik sağlığını iyileştirdiğini göstermiştir. Puel ve ark. [101] diyetlerine %0.017 tirozol, %0.017 hidroksitirozol, %0.08 zeytin karasuyu ve %0.0425 oranlarında zeytin karasuyu ekstraktı ilave ederek 84 gün boyunca besledikleri ovariektomi uygulanmış, özellikle iltihaplı sıçanlarda; kemik mineral yoğunluğunun, kemik biyomekanik gücünün ve kemik döngüsü belirteçlerinin değerlendirilmesi yoluyla, iskelet sağlığının geliştiğini gözlemişlerdir. Zeytinyağı ve zeytin polifenollerinin bu yararlı etkilerinin, oksidatif stres ve inflamasyonu azaltma yeteneklerinden kaynaklandığı sanılmaktadır. Hücresel düzeyde yapılan araştırmalar, zeytin polifenollerinin pre-osteoblastların çoğalmasını, osteoblastların farklılaşmasını ve osteoklast benzeri hücrelerin oluşumunu azalttığını göstermiştir [102]. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar ise, günlük zeytinyağı tüketiminin kemik mineral yoğunluğundaki düşüşü önlediği ve kemik döngüsü belirteçlerini iyileştirdiğini ortaya koymuştur [103]. Sonuç olarak; zeytin, zeytinyağı ve zeytin polifenolleri yaşlılarda osteoporozu önlemede kullanılabilecek potansiyel bir diyet olarak değerlendirilmektedir [104].

SONUÇ

Kalp damar hastalıkları, ateroskleroz ve başta prostat ve kolon kanseri gibi bazı kanser türlerinin Akdeniz toplumlarında daha az görülmesinin nedeni, geleneksel Akdeniz diyeti ile ilişkilendirilmektedir. Diyetin önemli bir bileşenini oluşturan natürel zeytinyağı, içerdiği biyoaktif

özellikteki fenolik bileşikler nedeniyle tek başına bir fonksiyonel gıda olma özelliğine sahiptir. Son yıllarda yağdaki bu bileşiklerin biyolojik özelliklerinin araştırıldığı yayınların sayısında belirgin artış olmuştur. İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar ile birlikte *in vitro* ve *in vivo* olarak gerçekleştirilen araştırma sonuçlarına göre, bu bileşiklerin plazma lipoproteinleri, oksidatif hasar, inflamatuar markörü, trombosit ve hücre fonksiyonları, antimikrobiyal aktivite ve kemik oluşumu gibi belirli fizyolojik parametreler üzerine olumlu etkiye sahip olduğu belirlenmiş ve yağın bu yararlı özelliği otoriteler tarafından da kabul görmeye başlamıştır.

Dünya zeytinyağı üretiminde ülkemiz dördüncü sırada bulunmasına rağmen, tüketimde yıllık kişi başına 2 kg'lık miktarla diğer üretici ülkelere göre oldukça gerilerde bulunmaktadır. Gerek toplum sağlığının iyileştirilmesi için iç tüketimin teşvik edilmesi, gerekse gelişen uluslararası zeytinyağı pazarından daha fazla pay alabilmek için kaliteli yağ üretimimizin arttırılması yönünde konu ile ilgili tarafların üzerine önemli görevler düşmektedir.

KAYNAKLAR

[1] Kok, F.J., Kromhout, D., 2004. Atherosclerosis-epidemiological studies on the health effects of a Mediterranean diet. *Eur. J. Nutr.* 43: 2–5.

[2] Pitsavos, C., Panagiotakos, D.B., Tzima, N., Chrysohoou, C., Economou, M., Zampelas, A., Stefanadis, C., 2005. Adherence to the Mediterranean diet is associated with total antioxidant capacity in healthy adults: the ATTICA study 1-2-3. *Am. J. Clin. Nutr.* 82(3): 694–699.

[3] Fito, M., Cladellas, M., De La Torre, R., Marti, J., Alcantara, M., Pujadas-Pastardes, M., Marrugat, J., Bruguera, J., Lopez-Sabater, J.C., Vila, J., Covas, M.I., 2005. Antioxidant effect of virgin olive oil in patients with stable coronary heart disease: a randomized, crossover, controlled, clinical trial. *Atherosclerosis* 181(1): 149–158.

[4] Hillstrom, P.R., Covas, M.I., Poulsen, H.E., 2006. Effect of dietary virgin olive oil on urinary excretion of etheno-DNA adducts. *Free Radic Biol. Med.* 41(7): 1133–1138.

[5] Boskou, D., 1996. Olive Oil Composition. In Olive Oil Chemistry and Technology, Edited by D. Boskou, AOCS Press, Champaign, IL, USA, 52-83p.

[6] Angerosa, F., Mostallino, R., Basti, C., Vito, R., 2000. Virgin olive oil odour notes: their relationship with volatile compounds from the lipoxygenase pathway and secoiridoid compounds. *Food Chem.* 68: 283–287.

[7] Gallina-Toschi, T., Cerretani, L., Bendini, A., Bonoli-Carbognin, M., Lercker, G., 2005. Oxidative stability and phenolic content of virgin olive oil: an analytical approach by traditional and high resolution techniques. *J. Sep. Sci.* 28(9-10): 859–870.

[8] Carrasco-Pancorbo, A., Cerretani, L., Bendini, A., Segura-Carretero, A., Del Carlo, M., Gallina-Toschi, T., Lercker, G., Compaqnone, D., Fernandez-Gutierrez, A., 2005. Evaluation of the antioxidant capacity of individual phenolic compounds in virgin olive oil. *J. Agric. Food Chem.* 53(23): 8918–8925.

[9] Andrewes, P., Busch, J.L., de Joode, T., Groenewegen, A., Alexandre, H., 2003. Sensory properties of virgin olive oil polyphenols: identification of deacetoxy-ligstroside aglycon as a key contributor to pungency. *J. Agric. Food Chem.* 51(5): 1415–1420.

[10] Gutiérrez-Rosales, F., Ríos, J.J., Gómez-Rey, M.L., 2003. Main polyphenols in the bitter taste of virgin olive oil. Structural confirmation by on-line high-performance liquid chromatography electrospray ionization mass spectrometry. *J. Agric. Food Chem.* 51(20): 6021–6025.

[11] Owen, R.W., Giacosa, A., Hull, W.E., Haubner, R., Haubner, R., Spiegelhalder, B., Barthsch, H., 2000. The antioxidant/anticancer potential of phenolic compounds isolated from olive oil. *Eur. J. Cancer* 36(10): 1235–1247.

[12] Owen, R.W., Giacosa, A., Hull, W.E., Haubner, R., Würtele, G., Spiegelhalder, B., Barthsch, H., 2000. Olive-oil consumption and health: the possible role of antioxidants. *Lancet Oncol.*1: 107–112.

[13] Covas, M.I., Nyyssonen, K., Poulsen, H.E., Kaikkonen, J., Zunft, H.J., Kiesewetter, H., Gaddi, A., de la Torre, R., Mursu, J., Baumler, H., Nascetti, S., Salonen, J.T., Fito, M., Virtanen, J., Marrugat, J., Group, E.S., 2006. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial. *Ann. Intern Med.* 145(5): 333–341.

[14] Frega, N., Caglioti, L., Mozzon, M., 1997. Chemical compositon of quality parameters of oils from stoned olives. *Riv. Ital. Sostanze Grasse* 74: 241–245.

[15] Angerosa, F., Basti, C., Vito, R., Lanza, B., 1999. Effect of fruit stone removal on the production of virgin olive oil volatile compounds. *Food Chem.* 67: 295–299.

[16] Ötleş, S., Özyurt, V.H., 2012. Oleuropein ve önemi. *Zeytin Bilimi* 3(1): 9-71.

[17] Harborne, J.B., Dey, P.M. 1989. Methods in Plant Biochemistry. Academic Press, London, 537p.

[18] Saldamlı, İ., 1998. Gıda Kimyası. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara,682p.

[19] Shahidi, F., 1997. Natural Antioxidants: Chemistry, Health Effect and Applications. AOCS Press, Champaign, IL, USA, 97-149p.

[20] Kiritsakis, A.K., 1998. Olive Oil from the Tree to the Table. Food and Nutrition Press, Inc., Trumbull, Connecticut, 330p.

[21] Visioli, F., Bogani, F., Galli, C., 2006. Healthful properties of olive oil minor components. In Olive Oil: Chemistry and Technology, Edited by D. Boskou, 2nd Edition, AOCS Press, Champaign, IL, USA, 268p.

[22] Yorulmaz, A., Tekin, A., 2008. Zeytin ve zeytinyağı fenolikleri. I. Ulusal Zeytin Öğrenci Kongresi, 17-18 Mayıs, Edremit, Balıkesir.

[23] Bayram, B., Özçelik, B., 2012. Zeytinyağının biyoaktif bileşenleri ve sağlık üzerine yararları. *Akademik Gıda* 10(1): 77-84.

[24] Köseoğlu, O., Ergönül, P.G., Ünal, M.K., 2011. Zeytinyağında bulunan fenolik bileşikler ve insan sağlığına etkileri. *Akademik Gıda* 9(2): 40-50.
[25] Kayahan, M., Tekin, A., 2006. Zeytinyağı Üretim Teknolojisi. TMMOB Gıda Mühendisleri Odası Kitaplar Serisi:15, Filiz Matbaacılık San. Tic. Ltd., Ankara, 198s.
[26] Servili, M., Montedoro, G.F., 2002. Contribution of phenolic compounds to virgin olive oil quality. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 104: 602-613.
[27] Carrasco Pancorbo, A., Cruces-Blanco, C., Segura Carretero, A., Fernández Gutiérrez, A., 2004. Sensitive determination of phenolic acids in extra-virgin olive oil by capillary zone electrophoresis. *J. Agric. Food. Chem.* 52(22): 6687–6693.
[28] Montedoro, G.F., 1972. I costituenti fenolici presenti negli oli vergini di oliva. Nota 1. İdentificazione di alcuni acidi fenolici e loro potere antiossidante. S.T.A. 3, 177-186p.
[29] Roncero, V.A., 1978. Les polyphenols de l'huile d'olive et leur influence sur les characteristiques de l'huile. *Rev. Fr. Corps Gras*. 25: 21-26.
[30] Montedoro, G.F., Servili, M., Baldioli, M., Miniati, E., 1992. Simple and hydrolyzable compounds in virgin olive oil. 1. Their extraction, separation and quantitative and semiquantitative evaluation by HPLC. *J Agric. Food Chem.* 40: 1571-1576.
[31] Bianco, A.D., Muzzalupo, L.., Romeo, G., Scarpati, M.L., Soriero, A., Uccella, N., 1998. Microcomponents of olive oil. Note 3: Glucosides of 2 (3,4-dihydroxy-phenyl) ethanol. *Food Chem.* 63: 461-464.
[32] Montedoro, G.F., Servili, M., Baldioli, M., Selvaggini, R., Miniati E., Macchioni A., 1993. Simple and hydrolyzable compounds in virgin olive oil. Note 3: Spectroscopic characterization of the secoiridoids derivatives. *J. Agric. Food Chem.* 41(11): 2228-2234.
[33] Angerosa, F., D'Alessandro, N., Corana, F., Mellerio, G., 1995. Characterization of phenolic and secoiridoid aglycons present in virgin olive oil by gas chromatography-chemical ionization mass spectrometry. *J. Agric. Food Chem.* 43: 1802-1807.
[34] Bianco, A., Coccioli, F., Guiso, M., Marra, C., 2001. The occurrence in olive oil of a new class of phenolic compounds: hydroxy-isochromans. *Food Chem.* 77: 405–411.
[35] Boskou, D., 2000. Olive oil. In Mediterranean Diets, Edited by A. Simopoulos and F. Visioli. *World. Rev. Nutr. Diet.* v87, Karger Press, Basel, Switzerland, 56–77p.
[36] Medina, E., de Castro, A., Romero, C., Brenes, M., 2006. Comparison of the concentrations of phenolic compounds in olive oils and other plant oils: correlation with antimicrobial activity. *J. Agric. Chem.* 54(14): 4954–4961.
[37] Romero, C., Medina, E., Vargas, J., Brenes, M., de Castro, A., 2007. In vitro activity of olive oil against *Helicobacter pylori*. *J. Agric. Food Chem.* 55(3): 680–686.
[38] Bisignano, G., Tomaino, A., Lo Cascio, R., Crisafi, G., Uccella, N., Saija, A., 1999. On the in-vitro activity of oleuropein and hydroxytyrosol. *J. Pharm. Pharmacol.* 51(8): 971–974.
[39] Yıldız, G., Uylaşer, V., 2011. Doğal bir antimikrobiyel: oleuropein. *Uludağ Üni. Zir. Fak. Dergisi* 25(1): 131-142.
[40] White, J.G., 1994. Platelets and atherosclerosis. *Eur. J. Clin. Invest.* 24(1): 25–29.
[41] De La Cruz, J.P., Villalobos, M.A., Carmona, J.A., Martin-Romero, M., Smith-Agreda, J.M., de la Cuesta, F.S., 2000. Antithrombotic potential of olive oil administration in rabbits with elevated cholesterol. *Thromb. Res.* 100(4):305–315.
[42] Petroni, A., Blasevich, M., Salami, M., Papini, N., Montedoro, G., Galli, C., 1995. Inhibition of platelet aggregation and eicosanoid production by phenolic components of olive oil. *Thromb. Res.* 78: 151–160.
[43] Agli, M., Maschi, O., Galli, G.V., Fagnani, R., Dal Cero, E., Caruso, D., Bosisio, E., 2008. Inhibition of platelet aggregation by olive oil phenols via cAMP-phosphodiesterase. *Br. J. Nutr.* 99: 945–951.
[44] Manna, C., Napoli, D., Cacciapuoti, G., Porcelli, M., Zappia, V., 2009. Olive oil phenolic compounds inhibit homocysteine-induced endothelial cell adhesion regardless of their different antioxidant. *J. Agric. Food Chem.* 57(9): 3478–3482.
[45] Gordon, T., Kannel, W.B., Castelli, W.P., Dawber, T.R., 1981. Lipoproteins, cardiovascular disease, and death. The Framingham study. *Arch. Intern. Med.* 141(9): 1128–1131.
[46] Chrysohoou, C., Pitsavos, C., Skoumas, J., Masoura, C., Katinioti, A., Panagiotakos, D., Stefanadis, C., 2006. The emerging anti-inflammatory role of HDL-cholesterol, illustrated in cardiovascular disease free population; the ATTICA study. *Int. J. Cardio.*122: 29–33.
[47] Marrugat, J., Covas, M.I., Fito, M., Schroder, H., Miro-Casas, E., Gimeno, E., Lopez-Sabater, C. de la Torre, R., Farre, M., 2004. Effects of differing phenolic content in dietary olive oils on and LDL oxidation--a randomized controlled trial. *Eur. J. Nutr.* 43: 140–147.
[48] Weinbrenner, T., Fito, M., de la Torre, R., Saez, G.T., Rijken, P., Tormos, C., Coolen, S., Albaladejo, M.F., Abanades, S., Schroder, H., Marrugat, J., Covas, M.I., 2004. Olive oils high in phenolic compounds modulate oxidative/antioxidative status in men. *J. Nutr.* 134(9): 2314–2321.
[49] Gimeno, E., Fito, M., Lamuela-Raventos, R.M., Castellote, A.I., Covas, M., Farre, M., de La Torre-Boronat, M.C., Lopez-Sabater, M.C., 2002. Effect of ingestion of virgin olive oil on human low density lipoprotein composition. *Eur. J. Clin. Nutr.* 56: 114–120.
[50] Gorinstein, S., Leontowicz, H., Lojek, A., Leontowicz, M., Ciz, M., Krzeminski, R., Gralak, M., Czerwinski, J., Jastrzebski, Z., Trakhtenberg, S., Grigelmo-Miguel, N., Soliva-Fortuny, R., Martin-Belloso, O., 2002. Olive oils improve lipid metabolism and increase antioxidant potential in rats fed diets containing cholesterol. *J. Agric. Food Chem.* 50(21): 6102–6108.
[51] Mangas-Cruz, M.A., Fernandez-Moyano, A., Albi, T., Guinda, A., Relimpio, F., Lanzon, A., Pereira,

J.L., Serrera, J.L., Montilla, C., Astorga, R., Garcia-Luna, P.P., 2001. Effects of minor constituents (non-glyceride compounds) of virgin olive oil on plasma lipid concentrations in male Wistar rats. *Clin. Nutr.* 20(3): 211–215.

[52] Witztum, J.L., 1994. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 344: 793–795.

[53] Moschandreas, J., Vissers, M.N., Wiseman, S., van Putte, K.P., Kafatos, A., 2002. Extra virgin olive oil and markers of oxidation in Greek smokers: a randomized cross-over study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 56(10): 1024–1029.

[54] Coni, E., Di Benedetto, R., Di Pasquale, M., Masella, R., Modesti, D., Mattei, R., Carlini, E.A., 2000. Protective effect of oleuropein, an olive oil biophenol, on low density lipoprotein oxidizability in rabbits. *Lipids 35*(1): 45–54.

[55] Patrick, L., Uzick, M., 2001. Cardiovascular disease: C-reactive protein and the inflammatory disease paradigm: HMG-CoA reductase inhibitors, alpha-tocopherol, red yeast rice, and olive oil. A review of the literature. *Altern. Med. Rev.* 6(3): 248–271.

[56] Covas, M.I., de la Torre, K., Farre-Albaladejo, M., Kaikkonen, J., Fito, M., Lopez-Sabater, C., Pujadas-Bastardes, M.A., Joglar, J., Weinbrenner, T., Lamuela-Raventos, R.M., de la Torre, R., 2006. Postprandial LDL phenolic content and LDL oxidation are modulated by olive oil phenolic compounds in humans. *Free Rad. Biol. Med.* 40(4): 608–616.

[57] Nicolaiew, N., Lemort, N., Adorni, L., Berra, B., Montorfano, G., Rapelli, S., Cortesi, N., Jacotot, B., 1998. Comparison between extra virgin olive oil and oleic acid rich sunflower oil: effects on postprandial lipemia and LDL susceptibility to oxidation. *Ann. Nutr. Metab.* 42(5): 251–260.

[58] Ochoa, J.J., Quiles, J.L., Ramirez-Tortosa, M.C., Mataix, J., Huertas, J.R., 2002. Dietary oil high in oleic acid but with different unsaponifiable fraction contents have different effects in fatty acid composition and peroxidation in rabit LDL. *Nutrition* 18(1): 60–65.

[59] Berrougui, H., Cloutier, M., Isabelle, M., Khalil, A., 2006. Phenolic-extract from argan oil (Argania spinosa L.) inhibits human low-density lipoprotein (LDL) oxidation and enhances cholesterol efflux from human THP-1 macrophages. *Atherosclerosis* 184(2): 389–396.

[60] Masella, R., Vari, R., D'Archivio, M., Di Benedetto, R., Matarrese, P., Malorni, W., Scazzocchio, B., Giovannini, C., 2004. Extra virgin olive oil biophenols inhibit cell-mediated oxidation of LDL by increasing the mRNA transcription of glutathione-related enzymes. *J. Nutr.* 134(4): 785–791.

[61] Visioli, F., Bellomo, G., Montedoro, G., Galli, C., 1995. Low density lipoprotein oxidation is inhibited *in vitro* by olive oil constituents. *Atherosclerosis* 117: 25–32.

[62] Salvini, S., Sera, F., Caruso, D., Giovannelli, L., Visioli, F., Saieva, C., Masala, G., Ceroti, M., Giovacchini, V., Pitozzi, V., Galli, C., Romani, A., Mulinacci, N., Bortolomeazzi, R., Dolara, P., Palli, D., 2006. Daily consumption of a high-phenol extra-virgin olive oil reduces oxidative DNA damage in postmenopausal women. *Br. J. Nutr.* 95(4): 742–751.

[63] Cooke, M.S., Evans, M.D., Dizdaroglu, M., Lunec, J., 2003. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J.* 17(10): 1195–1214.

[64] Machowetz, A., Poulsen, H.E., Gruendel, S., Weimann, A., Fito, M., Marrugat, J., de la Torre, R., Salonen, J.T., Nyyssonen, K., Mursu, J., Nascetti, S., Gaddi, A., Kiesewetter, H., Baumler, H., Selmi, H., Kaikkonen, J., Zunft, H.J., Covas, M.I., Koebnick, C., 2007. Effect of olive oils on biomarkers of oxidative DNA stress in Northern and Southern Europeans. *FASEB J.* 21(1): 45–52.

[65] Jacomelli, M., Pitozzi, V., Zaid, M., Larrosa, M., Tonini, G., Martini, A., Urbani, S., Taticchi, A., Servili, M., Dolara, P., Giovannelli, L., 2010. Dietary extra-virgin olive oil rich in phenolic antioxidants and the aging process: long-term effects in the rat. *J. Nutr. Biochem.* 21(4):290-296.

[66] Quiles, J.L., Farquharson, A.J., Simpson, D.K., Grant, I., Wahle, K.W.J., 2002. Olive oil phenolics: effects on DNA oxidation and redox enzyme mRNA in prostate cells. *Br. J. Nutr.* 88: 225–234.

[67] Fabiani, R., Rosignoli, P., De Bartolomeo, A., Fuccelli, R., Servili, M., Montedoro, G.F., Morozzi, G., 2008. Oxidative DNA damage is prevented by extracts of olive oil, hydroxytyrosol, and other olive phenolic compounds in human blood mononuclear cells and HL60 cells. *J. Nutr.* 138(8): 1411–1416.

[68] Reinisch, N., Kiechl, S., Mayr, C., Schratzberger, P., Dunzendorfer, S., Kahler, C.M., Buratti, T., Willeit, J., Wiedermann, C.J., 1998. Association of high plasma antioxidant capacity with new lesion formation in carotid atherosclerosis: a prospective study. *Eur. J. Clin. Invest.* 28(10): 787–792.

[69] Goya, L., Mateos, R., Bravo, L., 2007. Effect of the olive oil phenol hydroxytyrosol on human hepatoma HepG2 cells. Protection against oxidative stress induced by tert-butylhydroperoxide. *Eur. J. Nutr.* 46(2): 70–78.

[70] De la Puerta, R., Martinez Dominguez, M.E., Ruiz-Gutierrez, V., Flavill, J.A., Hoult, J.R., 2001. Effects of virgin olive oil phenolics on scavenging of reactive nitrogen species and upon nitrergic neurotransmission. *Life Sci.* 69(10): 1213–1222.

[71] Paiva-Martins, F., Fernandes, J., Rocha, S., Nascimento, H., Vitorino, R., Amado, F., Borges, F., Belo, L., Santos-Silva, A., 2009. Effects of olive oil polyphenols on erythrocyte oxidative damage. *Mol. Nutr. Food Res.* 53(5): 609–616.

[72] Visioli, F., Caruso, D., Grande, S., Bosisio, R., Villa, M., Galli, G., Sirtori, C., Galli, C., 2005. Virgin Olive Oil Study (VOLOS): vasoprotective potential of extra virgin olive oil in mildly dyslipidemic patients. *Eur. J. Nutr.* 44(2): 121–127.

[73] Ruano, J., Lopez-Miranda, J., Fuentes, F., Moreno, J.A., Bellido, C., Perez-Martinez, P., Lozano, A., Gomez, P., Jimenez, Y., Perez Jimenez, F., 2005. Phenolic content of virgin olive oil improves ischemic reactive hyperemia in hypercholesterolemic patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 46(10): 1864–1868.

[74] Biswas, S.K., Newby, D.E., Rahman, I., Megson, I.L., 2005. Depressed glutathione synthesis precedes oxidative stress and atherogenesis in Apo-E(-/-) mice. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 338(3): 1368–1373.

[75] Visioli, F., Caruso, D., Galli, C., Viappiani, S., Galli, G., Sala, A., 2000. Olive oils rich in natural catecholic phenols decrease isoprostane excretion in humans. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 278(3): 797–799.

[76] Visioli, F., Galli, C., Plasmati, E., Viappiani, S., Hernandez, A., Colombo, C., Sala, A., 2000. Olive phenol hydroxytyrosol prevents passive smoking-induced oxidative stress. *Circulation* 102(18): 2169–2171.

[77] Visioli, F., Wolfram, R., Richard, D., Abdullah, M.I.C.B., Crea, R., 2009. Olive phenolics increase glutathione levels in healthy volunteers. *J. Agric. Food Chem.* 57(5): 1793–1796.

[78] Loru, D., Incani, A., Deiaa, M., Corona, G., Atzeri, A., Melis, M.P., Rosa, A., Dessi, M.A., 2009. Protective effect of hydroxytyrosol and tyrosol against oxidative stress in kidney cells. *Toxicol. Ind. Health* 25(4-5): 301–310.

[79] Packard, R.R., Libby, P., 2008. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin. Chem.* 54(1): 24–38.

[80] Bogani, P., Galli, C., Villa, M., Visioli, F., 2007. Postprandial anti-inflammatory and antioxidant effects of extra virgin olive oil. *Atherosclerosis* 190(1): 181–186.

[81] Groff, J.L., Gropper, S.S., 2000. Advanced Nutrition and Human Metabolism. 3rd ed., Wadsworth Thomson Learning, Belmont, CA, USA, 584p.

[82] Tiziani, A., 2006. Harvard's Nursing Guide to Drugs. 7th ed., Elsevier Australia, Sydney, Australia, 768p.

[83] Leger, C.L., Carbonneau, M.A., Michel, F., Mas, E., Monnier, L., Cristol, J.P., Descomps, B., 2005. A thromboxane effect of a hydroxytyrosol-rich olive oil wastewater extract in patients with uncomplicated type I diabetes. *Eur. J. Clin. Nutr.* 59(5): 727–730.

[84] Fito, M., Cladellas, M., de la Torre, R., Marti, J., Munoz, D., Schroder, H., Alcantara, M., Pujadas-Bastardes, M., Marrugat, J., Lopez-Sabater, M.C., Bruguera, J., Covas, M.I., 2008. Anti-inflammatory effect of virgin olive oil in stable coronary disease patients: a randomized, crossover, controlled trial. *Eur. J. Clin. Nutr.* 62(4): 570–574.

[85] Moreno, J.J., 2003. Effect of olive oil minor components on oxidative stress and arachidonic acid mobilization and metabolism by macrophages. *Free Rad. Biol. Med.* 35: 1073–1081.

[86] Beauchamp, G.K., Keast, R.S., Morel, D., Lin, J., Pika, J., Han, Q., Lee, C.H., Smith, A.B., Breslin, P.A., 2005. Phytochemistry: ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil. *Nature* 437(7055): 45–46.

[87] Brody, T., 1999. Nutritional Biochemistry. 2nd ed., Academic Press, San Diego, CA, USA, 975p.

[88] Filipek, A., Czerwinska, M.E., Kiss, A., Wrzosek, M., Naruszewicz, M., 2015. Oleacein enhances anti-inflammatory activity of human macrophages by increasing CD 163 receptor expression. *Phytomedicine* 22(14): 1255-1261.

[89] Evan, G.I., Vousden, K.H., 2001. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature* 411(6835): 342–348.

[90] Fabiani, R., De Bartolomeo, A., Rosignoli, P., Servili, M., Selvaggini, R., Montedoro, G.F., Di Saverio, C., Morozzi, G., 2006. Virgin olive oil phenols inhibit proliferation of human promyelocytic leukemia cells (HL60) by inducing apoptosis and differentiation. *J. Nutr.* 136(3): 614–619.

[91] Gill, C.I., Boyd, A., McDermott, E., McCann, M., Servili, M., Selvaggini, R., Taticchi, A., Esposto, S., Montedoro, G., McGlynn, H., Rowland, I., 2005. Potential anti-cancer effects of virgin olive oil phenols on colorectal carcinogenesis models *in vitro*. *Int. J. Cancer* 117(1): 1–7.

[92] Fini, L., Hotchkiss, E., Fogliano, V., Graziani, G., Romano, M., De Vol, E.B., Qin, H., Selgrad, M., Boland, C.R., Ricciardiello, L., 2008. Chemopreventive properties of pinoresinol-rich olive oil İnvolve a selective activation of the ATM-p53 cascade in colon cancer cell lines. *Carcinogenesis* 29(1): 139–146.

[93] Hashim, Y.Z., Rowland, I.R., McGlynn, H., Servili, M., Selvaggini, R., Taticchi, A., Esposto, S., Montedoro, G., Kaisalo, L., Wahala, K., Gill, C.I., 2008. Inhibitory effects of olive oil phenolics on invasion in human colon adenocarcinoma cells *in vitro*. *Int. J. Cancer* 122(3): 495–500.

[94] Corona, G., Deiana, M., Incani, A., Vauzour, D., Dessi, M.A., Spencer, J.P.E., 2009. Hydroxytyrosol inhibits the proliferation of human colon adeocarcinoma cells through ihibition of ERK1/2 ad cyclin D1. *Mol. Nutr. Food Res.* 53(7): 897–903.

[95] Menendez, J.A., Vazquez-Martin, A., Colomer, R., Brunet, J., Carrasco-Pancorbo, A., Garcia-Villalba, R., Fernandez-Gutierrez, A., Segura-Carretero, A., 2007. Olive oil's bitter principle reverses acquired autoresistance to trastuzumab (Herceptin) in HER2-overexpressing breast cancer cells. *BMC Cancer* 7: 80–99.

[96] Menendez, J.A., Vazquez-Martin, A., Oliveras-Ferraros, C., Garcia-Villalba, R., Carrasco Pancorbo, A., Fernandez-Gutierez, A., Segura-Carretero, A., 2008. Analyzing effects of extra-virgin olive oil polyphenols on breast cancer-associated fatty acid synthase protein expression using reverse-phase protein microarrays. *Int. J. Mol. Med.* 22(4): 433–439.

[97] Menendez, J.A., Vazquez-Martin, A., Oliveras-Ferraros, C., Garcia-Villalba, R., Carrasco Pancorbo, A., Fernandez-Gutierrez, A., Segura-Carretero, A., 2009. Extra-virgin olive oil polyphenolics inhibit HER2 (erbB-2)-induced malignant transformation in human breast epithelial cells: relationship between the chemical structures of extra-virgin olive oil secoiridoids and lignans and their inhibitory activities on the tyrosine kinase activity of HER2. *Int. J. Oncol.* 34(1): 43–51.

[98] Han, J., Talorete, T.P.N., Yamada, P., Isoda, H., 2009. Anti-proliferative and apototic effects of oleuropein and hydroxytyrosol on human breast cancer MCF-7 cells. *Cytotechnology* 59(1): 45–53.

[99] Manna, C., Galletti, P., Cucciolla, V., Moltedo, O., Leone, A., Zappia, V., 1997. The protective effect of the olive oil polyphenol (3,4-dihydroxyphenyl)-ethanol counteracts reactive oxygen metabolite-induced cytotoxicity in Caco-2 cells. *J. Nutr.* 127(2): 286–292.

[100] Gonzalez-Correa, J.A., Navas, M.D., Lopez-Villodres, J.A., Trujillo, M., Espartero, J.L., de la Cruz, J.P., 2008. Neuroprotective effect of hydroxytyrosol and hydroxytyrosol acetate in rat brain slices subjected to hypoxia-reoxygeation. *Neurosci. Lett.* 446(2-3): 143–146.

[101] Puel, C., Mardon, J., Agalias, A., Davicco, M.J., Lebecque, P., Mazur, A., Horcajada, M.N., Skaltsounis, A.L., Coxam, V., 2008. Major phenolic compounds in olive oil modulate bone loss in an ovariectomy/inflammation experimental model. *J. Agric. Food Chem.* 56(20): 9417–9422.

[102] Garcia-Martinez, O., De Luna-Bertos, E., Ramos-Torrecillas, J., Ruiz, C., Milia, E., Lorenzo, M.L., Jimenez, B., Sanchez-Ortiz, A., Rivas, A., 2016. Phenolic compounds in extra virgin olive oil stimulate human osteoblastic cell proliferation. *PLoS ONE* 11(3): e0150045.

[103] Fernández-Real, J.M., Bulló, M., Moreno-Navarrete, J.M., Ricart, W., Ros, E., Estruch, R., Salas-Salvadó, J., 2012. A mediterranean diet enriched with olive oil is associated with higher serum total osteocalcin levels in elderly men at high cardiovascular risk. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 97(10): 3792–3798.

[104] Chin, K.Y., Ima-Nirwana, S., 2016. Olives and bone: A green osteoporosis prevention option. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 13(8): 755.