

## Dut meyvesinin fitokimyasal profili ve farmakolojik özellikleri

Demircan ÖZBALCI<sup>1</sup>, Ebru AYDIN<sup>2</sup>, Gülcan ÖZKAN<sup>2</sup>

### Cite this article as:

Özbalcı, D., Aydın, E., Özkan, G. (2023). Dut meyvesinin fitokimyasal profili ve farmakolojik özellikleri. *Food and Health*, 9(1), 69-86. <https://doi.org/10.3153/FH23007>

<sup>1</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, 32200 Isparta, Türkiye

<sup>2</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, 32200 Isparta, Türkiye

### ORCID IDs of the authors:

D.Ö. 0000-0002-9635-3091  
E.A. 0000-0002-5625-040X  
G.Ö. 0000-0002-3333-7537

Submitted: 11.03.2022

Revision requested: 05.06.2022

Last revision received: 20.07.2022

Accepted: 20.07.2022

Published online: 28.12.2022

Correspondence: Ebru AYDIN  
E-mail: [ebruaydin@sdu.edu.tr](mailto:ebruaydin@sdu.edu.tr)



© 2022 The Author(s)

Available online at  
<http://jfhscscientificwebjournals.com>

### ÖZ

Dutgiller (Moraceae) familyasından *Morus* türlerinin meyveleri geleneksel olarak sağlık üzerine olumlu etkileri dolayısıyla yaygın olarak tüketilmektedirler. İçerdiği biyoaktif bileşenler (flavonol, antosiyanin, flavanonol, fenolik asitler, alkaloitler), mineraller, (potasyum, kalsiyum, sodyum ve magnezyum), vitaminler (B1 vitamini ve folik asit), yağlar (linoleik asit, palmitik asit, oleik asit) ve melatoninlerden dolayı birçok araştırmaya konu olmuştur. Yapılan *in vitro* ve *in vivo* araştırmalarda meyvelerindeki biyoaktif bileşenlerden dolayı antidiyabetik, antioksidan, nöroprotektif, hipolipidemik, anti-obezite, anti-inflamatuar, hepatoprotektif, antiparkinson, anti-tümör/ anti-kanser, antimikrobiyal ve bağışıklığı artırıcı etki gibi sağlık üzerine olumlu etkilerinin bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca, geleneksel bitkisel ilaç olarak tüketilen dut; diyabet, hipertansiyon, karaciğer, böbrek hasarı ve göz hastalığı tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak dut meyvelerinin farmakolojik özelliklerinin incelendiği *in vitro* çalışmalar daha yaygınken *in vivo* (hayvan ve klinik) çalışmalar ise sınırlı sayıdadır. Bu derlemede, *Morus alba*, *Morus rubra* ve *Morus nigra* meyvelerinin fitokimyasal profili ile *in vitro* ve *in vivo* farmakolojik özellikleri incelenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** *Morus alba*, *Morus rubra*, *Morus nigra*, Fitokimyasal bileşenler, Farmasötik özellikler

### ABSTRACT

#### Phytochemical profile and pharmaceutical properties of mulberry fruits

The fruits of *Morus* species from the Mulberry family (*Moraceae*) are traditionally consumed widely due to their positive effects on health. The interest about its health effect are increasing due to its rich content of bioactive components (flavonol, anthocyanin, flavanonol, phenolic acids, alkaloids), minerals (potassium, calcium, sodium, and magnesium), vitamins (vitamin B1 and folic acid), oils (linoleic acid, palmitic acid, oleic acid) and melatonin. *In vitro* and *in vivo* studies indicated that the fruits have positive health effects such as anti-diabetic, antioxidant, neuroprotective, hypolipidemic, anti-obesity, anti-inflammatory, hepatoprotective, antiparkinsonian, anti-tumor/anti-cancer, antimicrobial and immune-enhancing effects due to the bioactive components. In addition, mulberry fruit are traditionally consumed for their diabetes, hypertension, liver, kidney damage, and eye improvement effects. However, there is only limited clinical studies about the pharmacological properties of mulberry fruits whereas more *in vitro* research are present. In this review, the phytochemical profile, *in vitro* and *in vivo* pharmacological properties of *Morus alba*, *Morus rubra*, and *Morus nigra* fruits were investigated.

**Keywords:** *Morus alba*; *Morus rubra*, *Morus nigra*, Phytochemical compounds, Pharmacological properties

## Giriş

Son yıllarda, doğal ürünlere ve özellikle biyolojik olarak aktif bileşiklerce zengin olan meyve ve sebzelere antioksidan özellikleri ve bazı metabolik sendrom risklerini azaltma potansiyelleri nedeniyle artan bir ilgi vardır (Cao ve ark., 2018; Ma ve Zhang 2017; Veeresham, 2012). Onaylanan ilaçların yaklaşık %50'si doğal ürünlerden oluşmaktadır (Veeresham, 2012). Birçok ülkede yaşayan popülasyonların yaklaşık %80'i bitkisel ilaçlara güvenmektedir. Bitki kaynaklı ilaç pazarının ise 2020'de yaklaşık 35 milyar dolara ulaşacağı tahmin edilmektedir (Gryn-Rynko ve ark., 2016; Veeresham, 2012).

Üzüm meyveleri, düşük kalorileri ve sağlık üzerine olumlu etkileri olduğu bilinen polifenoller, mineral maddeler ve vitaminlerce zengin fonksiyonel gıdalardır (Zhang ve ark., 2018). Üzüm meyveleri denildiği zaman daha çok üzüm (*Vitis*), çilek (*Fragaria*), ahududu ve böğürtlen (*Rubus*), frenk üzümü ve bekaşi üzümü (*Ribes*), maviyemiş (*Vaccinium*), kuşburnu (*Rosa*), dut (*Morus*), mürver yemişi (*Sambucus*) gibi cinsler ve bunlara bağlı türler akla gelmektedir.

Dut, Moraceae familyasının *Morus* cinsine aittir ve bu cinsin 24 türü ve 100 çeşidi bilinmektedir (Ercisli ve Orhan, 2007). Asya, Afrika, Amerika, Avrupa ve Hindistan dahil birçok bölgede genellikle, ipekböceklerini beslemek için yetiştirilmektedir (Khan ve ark., 2013; Ning ve ark., 2005; Yang ve ark., 2010). Geleneksel doğu tıbbında ise dut; diyabet, hipertansiyon, karaciğer, böbrek hasarı, göz iyileştirme tedavisinde ve saçların erken beyazlamasını engellemek için de kullanılmaktadır (Wei ve ark., 2018; Yang ve ark., 2010).

Meyvesinden faydalanılan ve yaygın olarak yetiştiriciliği yapılan *M. alba* L. (beyaz dut), *M. nigra* L. (karadut), ve *M. rubra* L. (kırmızı veya mor dut) dut türleri diğer dut türlerine göre daha fazla biyoaktif bileşene ve terapötik potansiyele sahip oldukları için öne çıkmıştır (Can ve ark., 2021). Ülkemizde dut ağaçları potansiyelinin %95'i *M. alba*, %3'ü *M. rubra* ve %2'si *M. nigra* türlerine ait olduğunu belirtmektedir (Ercisli, 2004).

Dut iştah açıcı bir meyvedir ve kalorisi düşüktür (Wang ve ark., 2013). Dut meyvelerinin pH'sı < 3.5 olduğu için ekşi bir tada sahiptir (Can ve ark., 2021). Dut meyvelerinin su oranı yüksek (yaklaşık %80) olduğu için muhafazası zordur (Yang ve ark., 2010). Meyveleri taze, dondurulmuş ve kurutulmuş olarak tüketilmesinin yanında şaraba, şerbete, konserveye, marmelada, sirkeye, meyve suyuna, liköre ve pekmeze dönüştürülür, aynı zamanda doğal boya olarak kozmetikte de kullanılır (Hojjatpanah ve ark., 2011; Jan ve ark., 2021; Sengül ve ark., 2005).

Dut meyveleri anti-inflamatuar, anti-kolesterol, anti-diyabetik, antioksidan ve anti-obeziye etkileri gibi potansiyel farmakolojik özelliklere sahiptir (Inanc ve ark., 2020; Kang ve ark., 2006; Kim ve Park 2006; Ye ve ark., 2002; Yu ve ark., 2021; Zhang ve Shi 2010). Bu farmakolojik özellikler, antosiyaninler de dahil olmak üzere polifenol bileşiklerinin varlığına atfedilmiştir ve aynı türe ait olsa bile dut meyvelerinin farklı renklerinden dolayı farklı miktarlarda antosiyaninlere sahip olabileceği bildirilmiştir (Ramappa ve ark., 2020; Wang ve ark., 2013). Duttan izole edilen başlıca antosiyaninler ise siyanidin-3-rutinozit ve siyanidin-3-glukozittir (Liu ve ark., 2004; Suh ve ark., 2003). Dut meyvelerinden elde edilen antosiyaninlerin, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonunu engelleyebileceği ve serbest radikalleri temizleyebileceği bildirilmiştir (Chen ve ark., 2005; Du ve ark., 2008).

*M. nigra* meyvesinin etanolik ekstraktlarının düzenli olarak Sprague-Dawley sıçanlarına verildiği bir çalışmada bu ekstraktın malondialdehit içeriğini azaltarak karaciğer yağlanmasını zayıflattığı ve lipid metabolizması anormalliklerini düzenlediği bildirilmiş ve bu sıçanlarda kara dut ekstraktının arteriyel ateroskleroz gelişimini baskıladığı tespit edilmiştir (Jiang ve ark., 2017).

## Fitokimyasal Bileşikler

Dut meyvelerinden fitokimyasal bileşiklerin izole edilmesi ve kompozisyonunun detaylı bir şekilde belirlenmesi ile ilgili yapılan çalışmalar son yıllarda artış göstermiştir. Dut yaprakları ve kabukları ile karşılaştırıldığında, dut meyvelerinin geleneksel tıpta kullanımına daha az rastlanmaktadır (Kusano ve ark., 2002). Morbus türleri flavanoidler başta olmak üzere flavonoller, antosiyaninler ve fenolik asitlerden hidroksi-benzoik asitleri yüksek miktarda içerirler (Yang ve ark., 2016). Dut meyvelerinde bulunan başlıca fitokimyasal bileşenler Şekil 1'de kısaca özetlenmiştir.

Dut meyvelerinin (*Morus alba*, *Morus nigra* ve *Morus rubra*) fitokimyasal bileşikleri çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (Arfan ve ark., 2012; Chan ve ark., 2016; Imran ve ark., 2010). Chen ve ark., (2017) dut meyvelerindeki fenolik bileşik düzeylerinin böğürtlen, yaban mersini, ahududu ve çilekten daha yüksek olduğunu tespit etmiş ve dut meyvelerinin iyi bir fenolik kaynağı olarak kullanılabilirliğini bildirmiştir.

*Morus alba* L. dut türü meyvelerinin kırmızı, mor ve mor-kırmızı gibi farklı renkleri vardır. Aramwit ve ark., (2010) mor dut meyve özütünün, kırmızı ve mor-kırmızı dut meyve ekstraktlarından daha yüksek toplam şeker ve antosiyanin içeriğine sahip olduğunu bildirmiştir. Bu durumun antosiyaninleri sentezlemek için öncü madde olarak şekerlere ihtiyaç

duyulmasından kaynaklandığı belirtilmiştir. Bununla birlikte, kırmızı dut meyvesinin mor ve mor-kırmızı dut meyve ekstraktlarından daha yüksek bir askorbik asit ve  $\beta$ -karoten içerdiği rapor edilmiştir.

Dut meyvelerinde ayrıca birçok uçucu bileşik bulunmaktadır. Calín-Sánchez, ve ark., (2013) İspanya'da yetiştirilen beyaz (*Morus alba* L.) ve kara (*Morus nigra* L.) dut meyvelerinde bulunan uçucu bileşiklerin asetik asit, 3-hidroksil-2-bütanon, etil butirat, etil asetat, 3-metilbütanal, 2-metilbütanal, heptanal, metional, hekzanal, trans-2-hekzanal, 2-oktenon, hekzanoik asit, benzaldehit, metil hekzanoat, 2-etilhekzanal, oktanal, limonen, 6-metil-5-hepten-2on, etil hekzanoat, 2,4-nonadienal, fenilasetaldehit, trans-2-oktenal, cis- $\alpha$ -ocimene, terpinonen, 2-nonanon, nonanal, oktanoik asit, cis-2-nonenal, dodekanoik asit, terpinen-4-ol, etil oktanoat, etil dodekanoat, dekanal, dekanolik asit ve etil dekanolat olduğunu bildirmişlerdir.

Yüksek miktardaki antosiyanin içeriğinden dolayı *M. nigra* L. meyvesi siyah renklidir. Kostić ve ark., (2019) tarafından yapılan çalışmada Güneydoğu Sırbistan'daki *Morus alba*, *Morus nigra* ve *Morus rubra* dutların biyoaktif bileşenleri etanol ile ultrases destekli ekstraksiyon yöntemiyle ekstrakte edilmiş ve *Morus nigra*'nın flavonoid ve antosiyanin içeriğinin *Morus alba* ve *Morus rubra*'dan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca yapılan diğer araştırmalarda *Morus nigra*'daki baskın antosiyaninin siyanidin-3-O-glikozit olduğu bildirilmiştir (Pawlowska ve ark., 2008; Qi ve ark., 2014; Qin ve ark., 2010). D'urso ve ark., (2019) İtalya'da yetişen *Morus nigra*'da 4 farklı antosiyanin tespit etmiş olup bunların siyanidin ve pelargonidin bir, iki veya üç heksoz şekeriyle konjuge formları olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca *Morus nigra*'da antosiyanin biyosentezindeki öncül bileşenlerden dihidrokuersetin (taksifolin) heksosit ve dihidrokamferol heksosit flavonollarını bulmuşlardır. Benzer şekilde yapılan bir başka çalışmada ise *Morus nigra*'daki kuersetin-glikozidlerinin kamferolden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Sánchez-Salcedo ve ark., 2015). Türkiye'de yetişen *Morus nigra* ve *Morus rubra* çeşitlerinin incelendiği bir başka çalışmada da *Morus nigra*'daki antosiyanin miktarının (ana bileşen siyanidin-3-O-glikozit) *Morus rubra*'dan yüksek olduğu bulunmuştur (Özgen ve ark., 2009). Yapılan farklı çalışmalarda ise *Morus nigra*'daki fenolik asitlerin flavonol ve antosiyanin miktarından daha yüksek olduğu ve fenolik asitlerden benzoik (protokateşik) ve sinamik asit (klorojenik) konsantrasyonunun flavonol ve antosiyaninlerden daha fazla bulunduğu tespit edilmiştir (Jin ve ark., 2017; Khalifa ve ark., 2018; Mena ve ark., 2016; Veberic ve ark., 2015).

Yang ve ark., (2010), dondurularak kurutulmuş *M. alba* dut meyvesinin toplam fenolik ve flavonoidler ile antosiyanin içeriğinin sırasıyla 23.0 mg/g gallik asit eşdeğeri, 3.9 mg/g rutin eşdeğeri, 0.87 mg/g siyanidin-3 glukoze eşdeğerleri olduğunu bildirmişlerdir. Dut meyve tozundaki flavonoidleri belirlemek için HPLC'nin kullanıldığı analizlerde başlıca bileşen olarak rutin (0.43 mg/g), ardından morin (0.16 mg/g), kuersetin (0.01 mg/g) ve mirisetin (0.01 mg/g) varlığı saptanmıştır. Ayrıca, dut meyvelerinin dondurularak kurutulmuş tozunda ise 1.20 mg/g askorbik asit, 0.32 mg/g vitamin E ve 243.0 mg/g diyet lif tespit edilmiştir. Ayrıca dutun yağ asidi içeriği ve bileşiminin, farklı ekolojik koşullara göre değiştiğini ifade eden araştırmacılar, dut meyvelerinin toplam yağ asidi içerdiğini, tespit edilen en yüksek miktardaki yağ asidinin linoleik asit C18:2 (%79.4) olduğunu bunu palmitik asit C16:2 (%8.6) ve oleik asidin C18:1 (%7.5) izlediğini, örneklerde %0.6 oranında  $\alpha$ -linolenik asit C18:3 tespit edildiğini bildirmişlerdir. Türkiye'de yapılan bir başka çalışmada ise örneklerde yüksek oranda linoleik asit C18:2 (%57.3) tespit edildiği, bunu palmitik asidin C16:0 (%22.4) izlediği bildirilirken örneklerde linolenik asit C18:3'ün varlığının tespit edilmediği belirtilmiştir (Ercisli ve Orhan., 2007). Jiang ve Nie (2015)'nin yapmış olduğu çalışmada ise beyaz (*Morus alba* L.), rus (*M. alba* var. *tatarica* L.) ve kara (*Morus nigra* L.) dut meyvelerinin esansiyel amino asitlerden izolösin, lösin, treonin, lizin, valin, fenilalanin, tirozin, triptofan, histidin, metionin ve sistein ile esansiyel olmayan amino asitlerden arginin, alanin, prolin, glutamik asit, glisin, serin ve aspartik asit içerdiğini bildirmişlerdir. Meyvelerin yağ asitlerinden linoleik asit, miristik asit, stearik asit, palmitik asit ve  $\alpha$ -linoleik asit içerdiği de tespit edilmiştir. Ayrıca araştırmacılar malik asit, süksinik asit, sitrik asit, tartarik asit, asetik asit gibi organik asitlerin varlığını da bildirmişlerdir.

Yapılan farklı çalışmalarda *Morus nigra*'da bulunan ana vitaminlerin (mg/100 g) niasin (0.620), riboflavin (0.101), C (21.8) ve E (0.87) vitaminleri olduğu tespit edilirken majör minerallerin (mg/100 g) ise potasyum (922), kalsiyum (132), sodyum (59) ve magnezyum (106) olduğu bildirilmiştir (Ercisli ve Orhan., 2007; Lochynska ve ark., 2015). Benzer şekilde bir başka çalışmada askorbik asit, niasin ve riboflavin sırasıyla majör vitaminler olarak bulunmuştur (Imran ve ark., 2010). *Morus nigra*'da ki yağ asidi içeriği (%) ise cis-C18:2 w6 (61.85), cis-C18:1 w9 (14.75), C16:0 palmitik asit (12.06) ve C18:0 stearik asit (5.86) olarak bildirilmiştir (Ramappa ve ark., 2020). Ayrıca bir başka çalışmada dut meyvelerinin potasyum, kalsiyum, magnezyum, demir, sodyum, çinko, bakır, selenyum ve manganez gibi mineralleri içerdiğini saptamışlardır (Jiang ve Nie., 2015).

Kang ve ark., (2006), Amberlite IRC-50 iyon değişim kromatografisini kullanarak %1 HCl-MeOH dut meyve (*M. alba* L.)



*macroura* türlerinde, 1-pentanolün ise *M. alba* çeşidinde olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde *M. nigra* ve *M. alba*'nın düşük miktarda uçucu bileşenlerden 2,4-nonadienal, metil hegzanat, limonen, oktanol ve etil hegzanat içerdiği bildirilmiştir (Sánchez-Salcedo ve ark., 2015).

## Farmakolojik Özellikler

Dut meyvesi, sağlık üzerindeki potansiyel farmakolojik aktiviteleri nedeniyle araştırmacıların ve tüketicilerin dikkatini çeken, antosiyaninler açısından zengin fonksiyonel bir gıdadır (Bhattacharjya ve ark., 2021; Lee ve ark., 2017). Dut yapraklarının farmakolojik aktivitelerinin incelendiği çok sayıda çalışma (Bai ve ark., 2021; Ma ve ark., 2022) olmasına rağmen meyvelerinin farmakolojik özellikleri üzerine yapılmış sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (Bhattacharjya ve ark., 2021). Dut meyvelerinin *in vitro* ve *in vivo* farmakolojik özelliklerinin araştırıldığı çalışmalar aşağıda özetlenmiş ve Tablo 1 ve 2 ile Şekil 2'de sunulmuştur.

### Hipolipidemik Etki

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), her yıl dünya çapında yaklaşık 17 milyon insanın KVD'den (inme ve koroner kalp hastalığı dahil) ölmesiyle en yaygın ölüm nedenleri arasında yer almaktadır (Ma ve Lee., 2016; Townsend ve ark., 2016). KVH'nin gelecekte küresel mortaliteye en büyük katkıyı sağlayacağı tahmin edilmektedir (Lu ve ark., 2016). Hiperlipidemi KVH için başlıca risk faktörlerinden biridir (Nelson., 2013). Hipolipidemik ilaçların çoğunun potansiyel yan etkiler göstermesi ve pahalı olmaları (Yang ve ark., 2010; Zhang ve ark., 2013), alternatif tıbbın kan lipid düzeylerini düşürmedeki etkinliğinin belirlendiği çalışmalarda artış olmasına sebep olmuştur (Rabito ve Kaye., 2013).

Yang ve ark., (2010), %5 veya %10 dut meyve tozu ile takviye edilmiş yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanların serum ve karaciğer trigliserit, toplam kolesterol ve serum LDL kolesterol konsantrasyonlarında önemli bir düşüş olduğunu bildirmiştir. %5 veya %10 *M.alba* dut meyve tozu ile takviye edilmiş yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda ise serum yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterolünde bir artış olduğunu saptamışlardır. Ayrıca araştırmacılar, dut meyvelerinin yüksek diyet lifi ve linoleik asit içeriğine sahip olması nedeniyle, dut meyvelerinin hipolipidemik bir etkiye sahip olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Chen ve ark., (2005), Yeni Zelanda beyaz tavşanlarını 10 hafta boyunca yüksek kolesterol diyeti (HCD) (%95.7 stve art Purina yemi, %3 domuz yağı ve %1.3 kolesterol) ve HCD ile

%0.5 veya 1.0 oranında *M.alba* dut meyvelerinin % su ekstraktı ile beslenmişlerdir. HCD yanında %0.5 veya 1.0 oranında dut meyvelerinin % su ekstraktı verilen tavşanların sadece domuz yağı diyeti ile beslenenlere göre daha düşük toplam kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit seviyelerine sahip olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada HCD yanında %0.5 veya %1.0 dut meyvesi su özütü ile beslenen tavşanların aorttaki şiddetli aterosklerozunun %42-63 gibi önemli bir oranda azaldığı ve bu bulguların tavşanların kan damarlarının histopatolojik incelemesi ile desteklendiği bildirilmiştir. Çalışmada dut meyvelerinin su ekstraktının toplam kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri üzerindeki etkisinin doza bağlı olduğu ve dut meyvelerinin %0.5 veya %1.0 su ekstraktı ile beslenen tavşanlarda karaciğer veya böbrek fonksiyonlarındaki değişiklikler üzerinde olumsuz bir etki gözlenmediği bildirilmiştir.

30-60 yaşları arasındaki 58 hiperkolesterolemik yetişkin üzerinde yapılan randomize kontrollü diğer bir çalışmada ise, Sirikanchanarod ve ark., (2016) haftalık 45 g dondurularak kurutulmuş *M.alba* dut meyvesi tüketiminden (325 mg antosiyanin) sonra, deney grubunun kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha düşük toplam kolesterol ve LDL değerlerine sahip olduğunu bildirmiştir. Çalışmada ayrıca dut meyvelerinin tüketiminin ateroskleroz riskini azaltabileceği ve LDL'nin oksidasyonunu önlemek için anti-hiperlipidemik ve anti-oksidatif yeteneklere sahip olduğundan hiperkolesterolemik hastalar için alternatif bir tedavi olarak kullanılabilirliği rapor edilmiştir (Chen ve ark., 2005).

Bir başka çalışmada ise *M. nigra* meyvesinin etanolik ekstraktlarının düzenli olarak Sprague-Dawley sıçanlarına verilmesiyle malondialdehit içeriğinin azaltıldığı, karaciğer yağlanmasının zayıflatıldığı ve lipid metabolizması anormalliklerinin düzenlediği bildirilmiştir. Böylece kara dut ekstraktının sıçanlarda arteriyel ateroskleroz gelişimini baskıladığı tespit edilmiştir (Jiang ve ark., 2017).

### Anti-Diyabetik Etki

Diyabet, insülin sekresyonunun kusurlarından kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize bir hastalık olup, KVH ve çeşitli organların yetersizliği gibi bir dizi sağlık komplikasyonu ile ilişkilidir (Kalofoutis ve ark., 2007). Yapılan *in vivo* çalışmalarda *M.alba* dut meyvesinin anti-diyabetik aktivitesi tespit edilmiş olup, *M.nigra* dut meyvesinin anti-diyabetik etkisinin incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır.

**Tablo 1.** Dut meyvelerinin *in vitro* farmakolojik özellikleri**Table 1.** *In vitro* pharmacological properties of mulberry fruits

Farmakolojik Etki	Tür	Çözücü	Etki mekanizması	Analiz Modeli	Kaynaklar
	<i>M. nigra</i>	Etanol	Lipoliz enzimini durdurucu etki	<i>In vitro</i>	Chen ve ark., (2017)
Anti-inflamatuar	<i>M. alba</i>	Etanol	İnflamatuar yanıtlara karşı koruyucu etki sağladığı tespit edilmiştir.	Liposakkarit (LPS) stimüle edilmiş RAW 264.7 makrofaj hücreleri	Yu ve ark., (2021)
	<i>M. alba</i>	Su	İçerisinde ekstraktın bulunduğu Carbon dots (C-dots) ambalajların <i>Listeria monocytogenes</i> aktivitesini durdurduğu tespit edilmiştir.	<i>In vitro</i>	Salimi ve ark., (2021)
Antimikrobiyal	<i>M. nigra</i> ve <i>M. alba</i>	<i>M. nigra</i> ve <i>M. alba</i> tozu	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> ve <i>P. aeruginosa</i> karşı antibakteriyal aktiviteler incelenmiş ve <i>M. nigra</i> 'nın MBC testinde <i>E. coli</i> ile karşılaştırıldığında <i>S. aureus</i> 'a karşı daha güçlü inhibitör aktivite gösterdiği bulunmuştur.	<i>In vitro</i>	Chen ve ark., (2017)
	<i>M. alba</i>	Su	İmmünglobulin G (IgG) antikor seviyeleri önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir.	<i>In vitro</i> ve xenograft fare modeli	Chang ve ark., (2015)
Bağışık artırıcı	<i>M. alba</i>	Etanol	Makrofajların nitrik oksik salgısı ve fago-sitozu artırıcı etkisi tespit edilmiştir.	<i>In vitro</i>	Wang ve ark., (2018)
	<i>M. alba</i>	Metanol	Meyvede bulunan pirol alkaloidlerinin RAW 264.7 hücrelerinde makrofaj hücrelerinin aktivitesini başlattığı bulunmuştur.	<i>In vitro</i> - RAW 264.7 makrofaj hücreleri	Kim ve ark., (2013)

**Şekil 1.** Dut meyvelerinin başlıca biyoaktif bileşimi**Figure 1.** Major bioactive composition of mulberry fruits**Şekil 2.** Dut meyvelerinin farmakolojik özellikleri**Figure 2.** Pharmacological properties of mulberry fruits

**Tablo 2.** Dut meyvelerinin *in vivo* farmakolojik özellikleri**Table 2.** *In vivo* pharmacological properties of mulberry fruits

Farmakolojik Etki	Tür	Çözücü	Etki mekanizması	Analiz Modeli	Kaynaklar
	<i>M. nigra</i>	Su	Deneyssel olarak periodontitis oluşturulan sıçanlarda bölgesel alveoler kemik rezorpsiyonunun inhibe edilmesine bağlı olarak periodontal iyileşme gözlemlenmiştir.	Erkek Wistar sıçanlar	Talo Yildirim ve ark., (2019)
Anti-inflamatuar	<i>M. alba</i>	Su	Siyanidin-3-glikozidin PC12 hücrelerinde antioksidan, MCAO sıçanlarında ise serebral iskemik hasar üzerinde nöroprotektif etkileye sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca endotel disfonksiyonu önlediği bildirilmiştir.	PC-12 hücreleri ve MCAO sıçan	Kang ve ark., (2006)
	<i>M. nigra</i>	Meyve suyu	Meyve suyunun verildiği parkinson indüklü farelerde Levodopa-induced dyskinesia (LID)'in engellendiği görülmüştür.	Parkinson hastalığı indüklenmiş erkek BALB/c farelere haf-talık 10-15 ml/kg verilmiştir.	Fahimi ve Jahromy (2018)
Antiparkinson	<i>M. alba</i>	Su	Beş hafta boyunca farelere verilen meyve suyunun parkinson hastalığı semptomlarını iyileştirici etkisi gözlenmiştir.	Parkinson hastalığı indüklenmiş erkek C57BL/6 fareler	Gu ve ark., (2017)

Jiao ve ark., (2017), yedi hafta boyunca *M. alba* dut meyvesinin iki farklı polisakkarit fraksiyonu (MFP50 ve MFP90) ile beslenen diyabetik sıçanların açlık glukozu, açlık serum insülini, homeostaz modeli insülin direnci, trigliserit ve oral glukoz toleransı değerlerini düşürdüğünü saptamışlardır. Kontrol grubu olarak saf su ile beslenen diyabetik sıçanlarla karşılaştırıldığında, MFP50 ve MFP90 ile beslenen diyabetik sıçanlar, sırasıyla %26.5 ve %32.5 oranında daha düşük serum insülin düzeyine sahip olduğunu bildirilmişlerdir. Ayrıca hem MFP50 hem de MFP90'ın serum alanin transaminaz (ALT) düzeylerini düşürdüğünü bulmuşlar ve aynı zamanda bunların potansiyel hepatoprotektif etkileri olduğunu düşünmüşlerdir. MFP50'nin MFP90'dan daha stabil bir hipoglisemik etkisi olmasına rağmen, MFP90'ın MFP50'den daha iyi bir hipolipidemik etkisi tespit edilmiştir. Benzer bulgular Guo ve ark., (2013) tarafından da bildirilmiş ve 2 hafta boyunca *M. alba* dut meyvesi polisakkaritleri ile beslenen diyabetik sıçanların açlık kan şekerinde düşüş olduğu saptanmıştır.

Wang ve ark., (2013) tarafından yapılan bir başka çalışmada, 2 hafta boyunca *M. alba* dut meyvesinin etil asetat ekstraktı ile beslenen diyabetik sıçanların, açlık kan şekeri ve glikozile

edilmiş serum protein seviyelerinde önemli bir düşüş olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, dut meyvelerinin etil asetat ekstraktının diyabetik sıçanlarda katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve süperoksit dismutazın (SOD) antioksidan aktivitelerini önemli ölçüde arttırdığını ve 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) ile süperoksit anyon radikallerine karşı güçlü  $\alpha$ -glikozit inhibitör aktiviteye ve radikal süpürücü aktivitelere sahip olduğu rapor edilmiştir.

Yan, ve ark., (2016) ise 8 hafta boyunca günde 50 ve 125 mg/kg vücut ağırlığı dozlarında *M. alba* dut meyvesinin antosiyanin ekstraktı ile beslenen erkek (db/db) farelerin kolesterol düzeylerinde önemli bir düşüş olduğunu, açlık kan şekeri, leptin, serum insülin ve trigliserit ile adiponektin düzeyinde ise artış olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar aynı zamanda dut meyvesinin, dut meyvesinin antosiyanin ekstraktının insülin ve leptinin direncini arttırmak için kullanılabilirliğini öne sürmüşlerdir. Bu sonuçlar, diğer araştırmacıların (Wang ve ark., 2013, Guo ve ark., 2013 ve Jiao ve ark., 2017) elde ettiği veriler ile birlikte değerlendirildiğinde, dut meyvelerinin anti-hiperglisemik ve anti-hiperlipidemik etkileri nedeniyle diyabet tedavisinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.



Diğer taraftan *M. nigra* meyvesinin anti-diyabetik etkisinin incelendiği çalışmaya rastlanmazken yaprağı ile ilgili sınırlı sayıda çalışmanın olduğu tespit edilmiştir (Abd ve ark., 2011; Kojima ve ark., 2010; Wei ve ark., 2018).

### Anti-Obezite Etkisi

Obezite geleneksel olarak belirli bir boy, cinsiyet ve yaştaki bireyler için en düşük ölüm oranına karşılık gelen ideal ağırlığın  $\geq 20$  üzerinde bir ağırlık olarak tanımlanmakta olup tip 2 diyabet, kalp hastalığı ve kanser gibi hastalıkların ortaya çıkma riskini arttırmaktadır (Lee ve ark., 2017). Yapılan bazı çalışmalar obezitenin dislipidemiye katkıda bulunmada önemli bir rol oynadığını göstermiştir (Ebbert ve Jensen 2013; Jung ve Choi 2014; Klop ve ark., 2013; Turan ve Tuncay 2020).

Lim ve ark., (2013) düşük (133 mg dut yaprağı ekstresi ve 67 mg dut meyve ekstresi/kg/gün) ve yüksek (333 mg dut yaprağı ekstresi ve 167 mg dut meyve özütü/kg/gün) dozlarda *M.alba* dut yaprağı ekstresi ve dut meyvesi ekstresi kombinasyonu ile beslenen yüksek yağlı diyetle indüklenen obez farelerin vücut ağırlığı artışında, açlık plazma glukozunda, insülin ve insülin direncinin homeostaz model değerlendirilmesinde önemli bir azalma olduğunu bildirmiştir. Dut yaprağı özütü ve dut meyve özütü kombinasyonunun yüksek dozu, glikoz kontrolünü büyük ölçüde iyileştirdiği, manganez süperoksit dismutaz, indüklenabilir nitrik oksit sentaz, monosit kemoatraktan protein-1, C-reaktif protein (CRP), tümör nekroz faktör- $\alpha$  protein ve interlökin-1 düzeylerini de düşürdüğü bildirilmiştir. Bu nedenle, dut yaprağı ekstresi ve dut meyvesi ekstresi kombinasyonunun, obezitenin neden olduğu oksidatif stres ve iltihabı modüle ederek anti-obezite ve anti-diyabetik özelliklere sahip olduğu ileri sürülmektedir.

Kim ve ark., (2014) yapmış oldukları çalışmada *M.alba* meyve pyrrol alkaloidlerinin pankreatik lipaz aktivitesini durdurucu etkisinden dolayı obeziteyi önleyici etkisinin olduğunu bildirmiştir.

Peng Peng ve ark., (2011), 12 hafta boyunca *M. alba* dut meyve suyu ekstresi ile beslenen erkek hamsterlarda, yüksek yağlı diyetle bağlı vücut ağırlığı ve iç organlarda yağlanmanın daha düşük olduğunu, bunun yanında serum triasilgliserol, kolesterol seviyelerinde, LDL/HDL oranında bir azalma olduğunu bildirmişlerdir. Aynı zamanda, dut meyve suyu ekstraktının yağ asidi sentezini, 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) redüktazını ve hepatik peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör  $\alpha$  ve karnitin palmitoiltransferaz-1'i yükselttiği ifade edilmiştir. Araştırma sonucunda, dut meyve ekstraktının vücut ağırlığını azaltmak için kullanılabilirliği ve lipoliz ile lipogenezi düzenlediği öne sürülmüştür.

Literatür taramasında karşılaşılan *M.alba* ile ilgili çalışmaların aksine *M. nigra* meyvesinin anti-obezite etkisine dair bir araştırmaya rastlanmamıştır.

### Anti-Tümör ve Anti-Kanser Etki

Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) bağlı Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC)'nın 2020 yılında hazırladığı raporda her yıl dünya genelinde 10 milyon yetişkinin hayatını kanser sebebiyle kaybettiği belirtilmiştir. Kanser sayılarında gözlenen artışın yanı sıra tedavide uygulanan kimyasallara karşı oluşan ilaç direnci ve yan etkiler sebebiyle alternatif tedavi arayışı artmaktadır (Wild ve ark., 2020).

*M. alba*, kök, kök kabuğu ve yapraklarından ekstrakte edilen fenolik bileşikler vasıtası ile antikanser etkiler göstermektedir. Yapıda en çok flavonoidler bulunmaktadır, ayrıca morasinler, fenolik asitler, alkaloidler, kumarinler, kalkonlar ve stilbenler de elde edilmiştir (Chan ve ark., 2020). Literatürde; kolon, mide, meme ve karaciğer kanseri ile, lösemi ve myelom hücre dizileri üzerine yapılan araştırmalar mevcuttur (Chen ve ark., 2021). Özellikle, *M. alba* metanol ekstraktları ile yapılan çalışmalarda, ekstrelerin antiproliferatif etkileri olduğu gösterilmiş; kolon ve mide kanserinde yapılan hücre dizisi çalışmalarında, en etkin ekstrenin kökten hazırlananlar olduğu bildirilmiş, bunu sırasıyla yaprak, dal ve meyve izlemiştir (Chon ve ark., 2009).

Gastrointestinal sistem kanserleri dünyadaki en yaygın kanser türlerinden biridir (Pourhoseingholi ve ark., 2015; Sung ve ark., 2021) ve yaygın olarak *Helicobacter pylori* 'nin mide karsinogenezini tetiklediği bilinmektedir (Nishizawa ve Suzuki 2015; Tan ve ark., 2018; Xiang ve ark., 2021).

Huang ve ark., (2011), 5 haftalık balb/c erkek farelerin 7 hafta boyunca antosiyanin açısından zengin *M.alba* dut meyvesi ekstraktı ile beslenmesinden sonra, farelerde atipik glandüler hücreler (AGS) tümör ksenograft büyümesinin inhibe edildiğini bildirmişlerdir ve bu sonuçlar dut meyvelerinden elde edilen antosiyaninlerin mide kanseri oluşumunu önlemek için kullanılabilirliğini düşündürmektedir.

*M. nigra* meyvesinin içerdiği biyoaktif bileşenlerden dolayı antikanser etki gösterdiği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (de Pádua Lúcio ve ark., 2018; Lobo ve ark., 2010; Muftaba ve ark., 2021). Benzer şekilde kara dut meyvesinin içeriğindeki siyanidin ve pelarginidin bileşenlerinin tümör gelişimini durdurucu etkisi ve kanser hücrelerinin canlılığını azaltıcı etki gösterdiği rapor edilmiştir (Cho ve ark., 2017). Cho ve ark., (2017) yaptıkları çalışmada meyvedeki siyanidin-3 glikozidin MDA-MB-453 hücrelerinde kanser oluşturulmuş dışi farelerde tümör gelişimini durdurduğunu tespit etmişlerdir.



Kikuchi ve ark., (2010), *Morus alba* kök kabuklarından elde edilen Albanol A'nın insan lösemi hücre dizisinde (HL60) ve insan DNA topoizomeras I ve II'de etkilerini incelediğinde, prokaspaz-3, 8 ve 9'un inhibe edildiğini gösterirken, kaspaz 2, 3, 8 ve 9 seviyesinde artış olduğunu saptamış ve bax/bcl-2 oranında da artış olduğunu göstermiştir. Çalışmada, Albanol A'nın, apoptozisi belirgin şekilde indüklediğini, hücre dizisi üzerinde sitotoksik özellik gösterdiğini ve şu anda lösemi tedavisindeki aktif kullanılan hedeflerden olan topoizomeras I ve II üzerine inhibitör etki gösterdiğini tespit etmişlerdir. Bir başka çalışmada, *M. alba*'dan ekstrakte edilen flavonoid 4'-O-methylkuwanon E'nin, All-trans retinoik asit ile benzer kimyasal yapısı olması üzerine insan monositik hücre kültürü üzerine etkisi incelenmiş ve sonuçta doz bağımlı büyüme inhibisyonu ve p38 kinaz bağımlı monositik diferansiyasyonun engellendiği ve apoptozisin indüklendiği gösterilmiştir (Kollar ve ark., 2015).

Kronik Lenfositik Lösemi ile, en sık görülen hematolojik malignite olan Multiple Myelom ile ilişkili yapılan başka bir hücre dizisi çalışmasında, *M. alba* kök kabuklarından elde edilen ursolik asitin intrasellüler olarak hastalık patogenezinde önemli rol oynayan  $\beta$ -katenin, c-myc ve siklin d1'in hücre içi seviyelerini azalttığı ve böylece hücre proliferasyonunun engellendiği ve apoptozisin indüklendiği gösterilmiştir (Song ve ark., 2021).

### **Hepatoprotektif Etki**

*M. alba* ve *M. nigra* dut türlerinin meyve ekstraktlarının karaciğeri koruyucu etkilerinin bildirildiği çalışmalar bulunmaktadır (Li ve ark., 2016; Youssef ve ark., 2017).

Dut meyvesi kabuğunun (sıkıldıktan sonraki katı bileşen) antosiyaninlerinin erkek Sprague Dawley sıçanlarında karbon tetraklorür (CC14) ile indüklenen karaciğer fibrozu üzerindeki koruyucu etkisini araştıran bir çalışmada, Li ve ark., (2016) dut meyve antosiyaninleri ile beslenen sıçanların ALT, aspartat amino transferaz, kolajen tip-III hiyalüronidaz asit ve hidroksiprolin düzeylerinde azalma olduğunu bildirmişlerdir.

Chang ve ark., (2013) ise hücre modeli olarak insan hepatom hücresi HepG2'yi kullanarak *M. alba* meyve antosiyanin ekstraktlarının (MAE) hepatosit üzerindeki koruyucu etkilerini ve mekanizmalarını araştırdıkları çalışmada, MAE'nin yağ asidi sentezini baskıladığını ve yağ asidi oksidasyonunu artırarak oleik asit tarafından indüklenen lipid birikiminin iyileşmesine katkıda bulunduğunu bildirmiştir. Çalışma kapsamında, MAE'nin hipolipidemik etkilerinin, AMPK'nin (Aktive Edici Protein Kinaz) fosforilasyonu, lipid biyosentezinin inhibisyonu ve lipolizin uyarılması yoluyla meydana geldiği

ifade edilmiştir. Bu nedenle, dut meyvelerinin alkol kullanımına bağlı olmayan karaciğer yağlanması hastalığını önleyebileceği düşünülmektedir.

*M. nigra* sulu meyve ekstraktlarının incelendiği bir hücre kültürü (HepG2) çalışmasında içeriğindeki fenolik bileşenlerin karaciğerde toksin birikmesini önlediği ve hepatoprotektif etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Youssef ve ark., 2017).

### **Antioksidan, Sitotoksitite ve Oksidatif Strese Karşı Koruyucu Etki**

Serbest radikaller vücuttaki biyolojik moleküllerin redoks durumunu değiştirerek oksidatif stresin artmasına neden olmaktadır. Ancak vücuttaki eksojen antioksidan seviyesi artırılır ise antioksidanlar, reaktif oksijen türlerinin ve reaktif nitrojen türlerinin neden olduğu hasarı önleyerek serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasarın etkilerini ortadan kaldırmaktadırlar (Memete ve ark., 2022). Buna bağlı olarak metabolik sendrom (kardiyovasküler hastalık, diyabet vb) riskinin azalması ve bağışıklık savunmasının artması sağlanabilmektedir.

*M. nigra* ve *M. alba* meyvelerinin antioksidan aktivitelerinin karşılaştırıldığı farklı çalışmalarda *M. nigra*'nın *M. alba*'dan daha yüksek antioksidan kapasiteye sahip olduğu bildirilmiştir (Afran 2012; Sánchez-Salcedo ve ark., 2015).

Geçmiş yıllarda yapılan bir çalışmada dondurularak kurutulmuş dut meyvelerinin streptozotosin ile indüklenmiş Sprague Dawley sıçanların eritrositlerindeki zararlı oksidatif maddeleri azaltarak anti-oksidatif savunma mekanizmasını güçlendirdiği bildirmiştir (Hong ve ark., 2004). Türkiye'de yetişen *M. nigra* meyve ve yaprağının antioksidan aktivitelerinin farklı çözücüler kullanılarak karşılaştırıldığı bir başka çalışmada en yüksek antioksidan aktivitenin (%33.1) yaprağın metanol ekstraktında gözlendiği bunu ise meyvenin metanol ekstraktının (%28.7 inhibisyon) takip ettiği bildirilmiştir (Yiğit ve ark., 2008). Benzer şekilde, Sırbistan'da yetişen *M. nigra* meyvesinin etanol, etanol-su ve su ekstraktının antioksidan aktivitesinin araştırıldığı bir diğer çalışmada da etanol-su karışımının da %71.41 DPPH aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir (Kostić ve ark., 2013).

Farklı meyvelerin resveratrol içeriğinden kaynaklanan antioksidan aktivitelerinin incelendiği bir çalışmada *M. rubra*'nın en yüksek resveratrol içeriğine ve Java eriği (*Syzygium cumini*) ile Jak meyvesi (*Artocarpus heterophyllus*)'den daha fazla antioksidan aktiviteye sahip olduğunu bildirmiştir (Shrikanta ve ark., 2015).

Mahmood ve ark., (2017) dut meyvesinin farklı türlerinin antioksidan aktiviteleri üzerine olgunlaşma düzeyi ve kurutma

tiplerinin etkisini inceledikleri çalışmalarında *M. alba* ve *M. nigra*'nın antioksidan aktivitesinin olgunlaşma ilerledikçe arttığını, bununla birlikte havalı kurutucularda kurutulan tamamen olgunlaşmış dut meyvesinin daha yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Dut meyve ekstraktının insan karaciğeri HepG2 hücrelerinde etil karbamat (EC) kaynaklı sitotoksiteye karşı koruyucu etkisini araştıran bir çalışmada, Chen ve ark., (2017), *M. alba* dut meyvesi ekstraktı tedavisi (0.5 mg/mL, 1.0 mg/mL ve 2.0 mg/mL) ile hücre canlılığında azalma olmadığını bildirmişlerdir. Bu nedenle araştırmacılar, dut meyvesinin EC kaynaklı sitotoksite ve oksidatif strese karşı koruma sağlamak için kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir.

*M. alba* dut meyvesi tüketiminin farelerde anti-yorgunluk aktivitesi üzerindeki etkisini araştıran Jiang ve ark., (2013), dut meyvelerindeki antosiyanin varlığının, egzersize bağlı oksidatif stresi ve fiziksel yorgunluğu azaltmak için bir antioksidan görevi görebileceğini ileri sürmüşlerdir.

### ***Beyin Hasarına Karşı Koruyucu (Nöroprotektif) Etki***

Esansiyel yağ asitleri (omega 3, omega 6), nörol fonksiyonların güçlendirilmesinde gerekli olan hormonlardan eikozanoidlerin (tromboksanlar, lökotrienler ve prostaglandinlerin) üretilmesinde görev almaktadırlar (Feng ve ark., 2015). Dut meyvesi içeriğindeki esansiyel yağ asitlerinin beyin aktivitesini güçlendirici, LDL değerini düşürücü ve kolesterolden kaynaklı nörotoksite oluşumunu engelleyici etkisi olduğu rapor edilmiştir (El-Sayyad 2015). Yang ve ark., (2016) farklı olgunluklardaki *M. alba* meyvesinin nöroprotektif aktivitesini tip-2 diyabet indüklenmiş C57BL/6/J fareler kullanarak araştırmış ve olgunlaşmış meyvelerin nöroprotektif aktivitesinin en yüksek olduğunu bildirilmiştir.

Kang ve ark., (2006), dut (*Morus alba* L.) meyve ekstraktlarından izole edilen C3G'nin *in vitro* hidrojen peroksit maruz kalan canlılarda PC12 hücreleri üzerinde sitoprotektif bir etki ve oksijen glikoz yoksunluğunun neden olduğu serebral iskemik hasar üzerinde bir nöroprotektif etki gösterdiğini bildirmiştir. Bu nedenle, dut meyvelerinin *in vivo* ve *in vitro* iskemik oksidatif stresin nöroprotektif etkileri olduğu ileri sürülmektedir.

Yürütülen farklı bir çalışmada Alzheimer hastalığının araştırılmasında kullanılan APP/PS1 transgenetik farelere 1.5-3 hafta boyunca *M. alba* ekstraktı (100 mg/kg vücut ağırlığı) verilmiş ve sonrasında yapılan histolojik analizler ile meyve ekstraktının farelerdeki korteks ve hipokampus dokularında A $\beta$  plaklarının ve nöron apoptozunu azalttığı tespit edilmiştir (Liu ve Du 2020).

Shin ve ark., (2021) *Morus alba* ekstraktının oksidatif stresin uygulandığı hipokampal nöronal HT-22 hücrelerindeki ve skopolaminin indüklediği hafıza bozukluğu olan farelerdeki nöroprotektif etkisini analiz etmişlerdir. Elde edilen sonuçlarda meyve ekstraktlarının TrkB/Akt yolunun aktivasyonunu stabilize ederek beyin-türevli nörotrofik faktör (BDNF) ve antioksidan enzimlerin ekspresyonunu düzenleyerek nöronal hücreleri oksidatif stres kaynaklı apoptoza karşı koruduğunu göstermişlerdir (Shin ve ark., 2021).

### **Sonuçlar ve Gelecek Araştırmaları**

Kendine has rengi, tadı ve aroması ile gıda endüstrisinde önemli bir yer tutan dut meyvesi, başta flavonoller, antosiyaninler, flavanonoller ve fenolik asitler olmak üzere zengin bir mineral ve vitamin kaynağıdır. Epidemiyolojik çalışmalar, üzümü meyvelerden özellikle dut meyvesinin kullanıldığı diyetlerin biyoaktif bileşenlerinden dolayı antidiyabetik, antioksidan, nöroprotektif, hipolipidemik, anti-obezite, anti-inflamatuar, hepatoprotektif, antiparkinson, anti-tümör- anti-kanser, antimikrobiyal etkileri olduğunu ve bağışıklığın artmasına olumlu katkı sağladığını göstermektedir.

Son yıllarda, böğürlengillerden dut türlerinin üretimi dünya çapında artış göstermektedir. Bu durum gıda ve sağlık endüstrisinin dut meyvesinin sağlığa faydalarını daha detaylı araştırması için önemli bir fırsat yaratmaktadır. Dut meyvesinin bileşimindeki antosiyaninler, alkaloidler, flavonoidler ve polifenoller gibi biyoaktif bileşiklerin miktarı ve bileşimi türlere, çeşitlere ve hatta aynı türün farklı renklerine göre değişmektedir.

Yüzyıllardır dut ağacının yaprakları, kabuğu, kökleri ve meyveleri geleneksel olarak şeker hastalığı, yüksek tansiyon, karaciğer, böbrek ve göz hasarlarını tedavi etmek için çeşitli dozlarda çay şeklinde kullanılmıştır. Bununla birlikte, sınırlı sayıda *in vivo* (hayvan ve klinik) çalışma olması nedeniyle, dut türlerinin önerilen günlük alım miktarı (dozajı) ve tedavi süresi ile ilgili yeterli bilimsel kanıt olmadığından tüketici güvenliğini değerlendirmek zordur.

### **Sonuç**

Sonuç olarak, bazı dut türleri ve çeşitlerinin biyoaktif bileşikleri ve bunların farmakolojik etkileri *in vitro* olarak çalışılmış olmasına rağmen, dut meyvesi günlük tüketim miktarı, tedavi için tüketim süresi ile sağlık arasındaki nedensel ilişkiyi kurmak için daha detaylı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Etik Standartlar ile Uyumluluk**

**Çıkar çatışması:** Yazarlar bu yazı için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Etik izin:** Araştırma niteliği bakımından etik izne tabii değildir.

**Finansal destek:** -

**Teşekkür:** -

**Açıklama:** -

**Kaynaklar**

**Abd, E., Mohamed, K., Mostafa, A. (2011).** Induction of biologically active flavonoids in cell cultures of *Morus nigra* and testing their hypoglycemic efficacy. *Scientia Pharmaceutica*, 79(4), 951-961.

<https://doi.org/10.3797/scipharm.1101-15>

**Afran, L. (2012).** IL-25-responsive myeloid cells promote type 2 lung pathology. *Nature Reviews Immunology*, 12(6), 398-398.

<https://doi.org/10.1038/nri3239>

**Akhlaq, A., Mehmood, M.H., Rehman, A., Ashraf, Z., Syed, S., Bawany, S.A., Gilani, A.H., Ilyas, M., Siddiqui, B.S. (2016).** The prokinetic, laxative, and antidiarrheal effects of *Morus nigra*: Possible muscarinic, Ca<sup>2+</sup> channel blocking, and antimuscarinic mechanisms. *Phytotherapy Research*, 30(8), 1362-1376.

<https://doi.org/10.1002/ptr.5641>

**Aramwit, P., Bang, N., Srichana, T. (2010).** The properties and stability of anthocyanins in mulberry fruits. *Food Research International*, 43(4), 1093-1097.

<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2010.01.022>

**Arfan, M., Khan, R., Rybarczyk, A., Amarowicz, R. (2012).** Antioxidant activity of mulberry fruit extracts. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(2), 2472-2480.

<https://doi.org/10.3390/ijms13022472>

**Bae, S.-H., Suh, H.-J. (2007).** Antioxidant activities of five different mulberry cultivars in Korea. *LWT-Food Science and Technology*, 40(6), 955-962.

<https://doi.org/10.1016/j.lwt.2006.06.007>

**Bai, H., Jiang, W., Wang, X., Hu, N., Liu, L., Li, X., Xie, Y., Wang, S. (2021).** Component changes of mulberry leaf

tea processed with honey and its application to *in vitro* and *in vivo* models of diabetes. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 38(11), 1840-1852.

<https://doi.org/10.1080/19440049.2021.1953709>

**Bhattacharjya, D., Sadat, A., Dam, P., Buccini, D.F., Mondal, R., Biswas, T., Biswas, K., Sarkar, H., Bhumali, A., Kati, A. (2021).** Current concepts and prospects of mulberry fruits for nutraceutical and medicinal benefits. *Current Opinion in Food Science*, 40, 121-135.

<https://doi.org/10.1016/j.cofs.2021.03.009>

**Calín-Sánchez, Á., Martínez-Nicolás, J.J., Munera-Picazo, S., Carbonell-Barrachina, Á.A., Legua, P., Hernández, F. (2013).** Bioactive compounds and sensory quality of black and white mulberries grown in Spain. *Plant Foods for Human Nutrition*, 68(4), 370-377.

<https://doi.org/10.1007/s11130-013-0382-9>

**Can, A., Kazankaya, A., Orman, E., Gundogdu, M., Ercisli, S., Choudhary, R., Karunakaran, R. (2021).** Sustainable mulberry (*Morus nigra* L., *Morus alba* L. and *Morus rubra* L.) production in Eastern Turkey. *Sustainability*, 13(24), 13507.

<https://doi.org/10.3390/su132413507>

**Cao, Y., Ma, Z.F., Zhang, H., Jin, Y., Zhang, Y., Hayford, F. (2018).** Phytochemical properties and nutrigenomic implications of yacon as a potential source of prebiotic: Current evidence and future directions. *Foods*, 7(4), 59.

<https://doi.org/10.3390/foods7040059>

**Chan, E.W.-C., Phui-Yan, L., Siu-Kuin, W. (2016).** Phytochemistry, pharmacology, and clinical trials of *Morus alba*. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 14(1), 17-30.

**Chan, E.W.C., Wong, S.K., Tangah, J., Inoue, T., Chan, H.T. (2020).** Phenolic constituents and anticancer properties of *Morus alba* (white mulberry) leaves. *Journal of Integrative Medicine*, 18(3), 189-195.

<https://doi.org/10.1016/j.joim.2020.02.006>

**Chang, B.Y., Kim, S.B., Lee, M.K., Park, H., Kim, S.Y. (2015).** Improved chemotherapeutic activity by *Morus alba* fruits through immune response of toll-like receptor 4. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(10), 24139-24158.

<https://doi.org/10.3390/ijms161024139>

**Chang, J.-J., Hsu, M.-J., Huang, H.-P., Chung, D.-J., Chang, Y.-C., Wang, C.-J. (2013).** Mulberry anthocyanins

inhibit oleic acid induced lipid accumulation by reduction of lipogenesis and promotion of hepatic lipid clearance. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61(25), 6069-6076.

<https://doi.org/10.1021/jf401171k>

**Chen, C.-C., Liu, L.-K., Hsu, J.-D., Huang, H.-P., Yang, M.-Y., Wang, C.-J. (2005).** Mulberry extract inhibits the development of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Food Chemistry*, 91(4), 601-607.

<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2004.06.039>

**Chen, W., Li, Y., Bao, T., Gowd, V. (2017).** Mulberry fruit extract affords protection against ethyl carbamate-induced cytotoxicity and oxidative stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017.

<https://doi.org/10.1155/2017/1594963>

**Chen, C., Mohamad Razali, U.H., Saikim, F.H., Mahyudin, A., Mohd Noor, N.Q.I. (2021).** Morus alba L. plant: Bioactive compounds and potential as a functional food ingredient. *Foods*, 10(3), 689.

<https://doi.org/10.3390/foods10030689>

**Cho, E., Chung, E. Y., Jang, H.-Y., Hong, O.-Y., Chae, H.S., Jeong, Y.-J., Kim, S.-Y., Kim, B.-S., Yoo, D.J., Kim, J.-S. (2017).** Anti-cancer effect of cyanidin-3-glucoside from mulberry via caspase-3 cleavage and DNA fragmentation in vitro and in vivo. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 17(11), 1519-1525.

<https://doi.org/10.2174/1871520617666170327152026>

**Chon, S.-U., Kim, Y.-M., Park, Y.-J., Heo, B.-G., Park, Y.-S., Gorinstein, S. (2009).** Antioxidant and antiproliferative effects of methanol extracts from raw and fermented parts of mulberry plant (*Morus alba* L.). *European Food Research and Technology*, 230(2), 231-237.

<https://doi.org/10.1007/s00217-009-1165-2>

**D'urso, G., Mes, J.J., Montoro, P., Hall, R.D., de Vos, R.C. (2019).** Identification of bioactive phytochemicals in mulberries. *Metabolites*, 10(1), 7.

<https://doi.org/10.3390/metabo10010007>

**de Pádua Lúcio, K., Rabelo, A.C.S., Araújo, C.M., Brandão, G.C., de Souza, G.H.B., da Silva, R.G., de Souza, D.M.S., Talvani, A., Bezerra, F.S., Cruz Calsavara, A.J. (2018).** Anti-inflammatory and antioxidant properties of black mulberry (*Morus nigra* L.) in a model of LPS-induced sepsis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018.

<https://doi.org/10.1155/2018/5048031>

**Du, Q.-Z., Zheng, J.-f., Xu, Y. (2008).** Composition of anthocyanins in mulberry and their antioxidant activity. *Journal of Food Composition and Analysis*, 21(5), 390-395.

<https://doi.org/10.1016/j.jfca.2008.02.007>

**Ebbert, J.O., Jensen, M.D. (2013).** Fat depots, free fatty acids, and dyslipidemia. *Nutrients*, 5(2), 498-508.

<https://doi.org/10.3390/nu5020498>

**El-Sayyad, H.I. (2015).** Cholesterol overload impairing cerebellar function: the promise of natural products. *Nutrition*, 31(5), 621-630.

<https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.10.017>

**Ercisli, S. (2004).** A short review of the fruit germplasm resources of Turkey. *Genetic Resources and Crop Evolution*, 51(4), 419-435.

<https://doi.org/10.1023/B:GRES.0000023458.60138.79>

**Ercisli, S., Orhan, E. (2007).** Chemical composition of white (*Morus alba*), red (*Morus rubra*) and black (*Morus nigra*) mulberry fruits. *Food Chemistry*, 103(4), 1380-1384.

<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.10.054>

**Fahimi, Z., Jahromy, M.H. (2018).** Effects of blackberry (*Morus nigra*) fruit juice on levodopa-induced dyskinesia in a mice model of Parkinson's disease. *Journal of Experimental Pharmacology*, 10, 29-35.

<https://doi.org/10.2147/JEP.S161782>

**Feng, Y., Liu, M., Ouyang, Y., Zhao, X., Ju, Y., Fang, Y. (2015).** Comparative study of aromatic compounds in fruit wines from raspberry, strawberry, and mulberry in central Shaanxi area. *Food & Nutrition Research*, 59(1), 29290.

<https://doi.org/10.3402/fnr.v59.29290>

**Gryn-Rynko, A., Bazylak, G., Olszewska-Slonina, D. (2016).** New potential phytotherapeutics obtained from white mulberry (*Morus alba* L.) leaves. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 84, 628-636.

<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.09.081>

**Gu, P.S., Moon, M., Choi, J.G., Oh, M.S. (2017).** Mulberry fruit ameliorates Parkinson's-disease-related pathology by reducing  $\alpha$ -synuclein and ubiquitin levels in a 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine/probenecid model. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 39, 15-21.

<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.08.014>

- Guo, C., Li, R., Zheng, N., Xu, L., Liang, T., He, Q. (2013).** Anti-diabetic effect of ramulus mori polysaccharides, isolated from *Morus alba* L., on STZ-diabetic mice through blocking inflammatory response and attenuating oxidative stress. *International Immunopharmacology*, 16(1), 93-99. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2013.03.029>
- Hojjatpanah, G., Fazaeli, M., Emam-Djomeh, Z. (2011).** Effects of heating method and conditions on the quality attributes of black mulberry (*Morus nigra*) juice concentrate. *International Journal of Food Science & Technology*, 46(5), 956-962. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2011.02573.x>
- Hong, J.-H., Ahn, J.-M., Park, S.-W., Rhee, S.-J. (2004).** The effects of mulberry fruit on the antioxidative defense systems and oxidative stress in the erythrocytes of streptozotocin-induced diabetic rats. *Nutritional Sciences*, 7(3), 127-132.
- Huang, H.-P., Chang, Y.-C., Wu, C.-H., Hung, C.-N., Wang, C.-J. (2011).** Anthocyanin-rich Mulberry extract inhibit the gastric cancer cell growth in vitro and xenograft mice by inducing signals of p38/p53 and c-jun. *Food Chemistry*, 129(4), 1703-1709. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.06.035>
- Imran, M., Khan, H., Shah, M., Khan, R., Khan, F. (2010).** Chemical composition and antioxidant activity of certain *Morus* species. *Journal of Zhejiang University Science B*, 11(12), 973-980. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1000173>
- Inanc, Z.S., Karaca, H., Ipek, V., Balkan, B.M., Corum, O., Gungor, S., Inanc, M.E., Imik, H., Ata, A. (2020).** Effect of white mulberry extract on performance, anti-inflammatory and serum antioxidant parameters in diabetes-induced rats with streptozotocin. *Kocatepe Veterinary Journal*, 13(1), 1-10. <https://doi.org/10.30607/kvj.643431>
- Issa, N.K., Abd-Aljabar, R.S. (2017).** Phytochemical analysis, antioxidant (DNA Nicking Assay) and antibacterial activities of *Morus nigra* L. fruits secondary metabolites. *Science Journal of University of Zakho*, 5(2), 198-204. <https://doi.org/10.25271/2017.5.2.368>
- Jan, B., Parveen, R., Zahiruddin, S., Khan, M.U., Mohapatra, S., Ahmad, S. (2021).** Nutritional constituents of mulberry and their potential applications in food and pharmaceuticals: A review. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(7), 3909-3921. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.03.056>
- Jiang, D.-Q., Guo, Y., Xu, D.-H., Huang, Y.-S., Yuan, K., Lv, Z.-Q. (2013).** Antioxidant and anti-fatigue effects of anthocyanins of mulberry juice purification (MJP) and mulberry marc purification (MMP) from different varieties mulberry fruit in China. *Food and Chemical Toxicology*, 59, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.05.023>
- Jiang, Y., Dai, M., Nie, W.-J., Yang, X.-R., Zeng, X.-C. (2017).** Effects of the ethanol extract of black mulberry (*Morus nigra* L.) fruit on experimental atherosclerosis in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 200, 228-235. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.02.037>
- Jiang, Y., Nie, W.-J. (2015).** Chemical properties in fruits of mulberry species from the Xinjiang province of China. *Food Chemistry*, 174, 460-466. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.11.083>
- Jiao, Y., Wang, X., Jiang, X., Kong, F., Wang, S., Yan, C. (2017).** Antidiabetic effects of *Morus alba* fruit polysaccharides on high-fat diet-and streptozotocin-induced type 2 diabetes in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 199, 119-127. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.02.003>
- Jin, Q., Yang, J., Ma, L., Wen, D., Chen, F., Li, J. (2017).** Identification of polyphenols in mulberry (genus *Morus*) cultivars by liquid chromatography with time-of-flight mass spectrometer. *Journal of Food Composition and Analysis*, 63, 55-64. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2017.07.005>
- Jung, U.J., Choi, M.-S. (2014).** Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(4), 6184-6223. <https://doi.org/10.3390/ijms15046184>
- Kalofoutis, C., Piperi, C., Kalofoutis, A., Harris, F., Phoenix, D., Singh, J. (2007).** Type II diabetes mellitus and cardiovascular risk factors: Current therapeutic approaches. *Experimental & Clinical Cardiology*, 12(1), 17.



- Kang, T.H., Hur, J.Y., Kim, H.B., Ryu, J.H., Kim, S.Y. (2006). Neuroprotective effects of the cyanidin-3-O- $\beta$ -D-glucopyranoside isolated from mulberry fruit against cerebral ischemia. *Neuroscience Letters*, 391(3), 122-126. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.08.053>
- Khalifa, I., Zhu, W., Li, K.-k., Li, C.-m. (2018). Polyphenols of mulberry fruits as multifaceted compounds: Compositions, metabolism, health benefits, and stability—A structural review. *Journal of Functional Foods*, 40, 28-43. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.10.041>
- Khan, M.A., Rahman, A.A., Islam, S., Khandokhar, P., Parvin, S., Islam, M.B., Hossain, M., Rashid, M., Sadik, G., Nasrin, S. (2013). A comparative study on the antioxidant activity of methanolic extracts from different parts of *Morus alba* L.(Moraceae). *BMC Research Notes*, 6(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-6-24>
- Kikuchi, T., Nihei, M., Nagai, H., Fukushi, H., Tabata, K., Suzuki, T., Akihisa, T. (2010). Albanol A from the root bark of *Morus alba* L. induces apoptotic cell death in HL60 human leukemia cell line. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 58(4), 568-571. <https://doi.org/10.1248/cpb.58.568>
- Kim, A.-J., Park, S. (2006). Mulberry extract supplements ameliorate the inflammation-related hematological parameters in carrageenan-induced arthritic rats. *Journal of Medicinal Food*, 9(3), 431-435. <https://doi.org/10.1089/jmf.2006.9.431>
- Kim, S.B., Chang, B.Y., Hwang, B.Y., Kim, S.Y., Lee, M.K. (2014). Pyrrole alkaloids from the fruits of *Morus alba*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24(24), 5656-5659. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.10.073>
- Kim, S.B., Chang, B.Y., Jo, Y.H., Lee, S.H., Han, S.-B., Hwang, B.Y., Kim, S.Y., Lee, M.K. (2013). Macrophage activating activity of pyrrole alkaloids from *Morus alba* fruits. *Journal of Ethnopharmacology*, 145(1), 393-396. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.11.007>
- Klop, B., Elte, J.W.F., Cabezas, M.C. (2013). Dyslipidemia in obesity: Mechanisms and potential targets. *Nutrients*, 5(4), 1218-1240. <https://doi.org/10.3390/nu5041218>
- Kojima, Y., Kimura, T., Nakagawa, K., Asai, A., Hasumi, K., Oikawa, S., Miyazawa, T. (2010). Effects of mulberry leaf extract rich in 1-deoxynojirimycin on blood lipid profiles in humans. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 47(2), 155-161. <https://doi.org/10.3164/jcfn.10-53>
- Kollar, P., Bárta, T., Kettošová, S., Trnová, P., Müller Závalová, V., Šmejkal, K., Hošek, J., Fedr, R., Souček, K., Hampl, A. (2015). Flavonoid 4'-O-Methylkuwanon E from *Morus alba* Induces the differentiation of THP-1 human leukemia cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 251895. <https://doi.org/10.1155/2015/251895>
- Kostić, D., Dimitrijević, D., Mitić, S., Mitić, M., Stojanović, G., Živanović, A. (2013). Phenolic content and antioxidant activities of fruit extracts of *Morus nigra* L (Moraceae) from Southeast Serbia. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 12(1), 105-110. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v12i1.17>
- Kostić, E., Arsić, B., Mitić, M., Dimitrijević, D., Marinković, E.P. (2019). Optimization of the solid-liquid extraction process of phenolic compounds from mulberry fruit. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*, 47(3), 629-633. <https://doi.org/10.15835/nbha47311419>
- Kusano, G., Orihara, S., Tsukamoto, D., Shibano, M., Coskun, M., Guvenc, A., Erdurak, C.S. (2002). Five new nortropane alkaloids and six new amino acids from the fruit of *Morus alba* L INNÉ growing in Turkey. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 50(2), 185-192. <https://doi.org/10.1248/cpb.50.185>
- Lee, Y.-M., Yoon, Y., Yoon, H., Park, H.-M., Song, S., Yeum, K.-J. (2017). Dietary anthocyanins against obesity and inflammation. *Nutrients*, 9(10), 1089. <https://doi.org/10.3390/nu9101089>
- Li, Y., Yang, Z., Jia, S., Yuan, K. (2016). Protective effect and mechanism of action of mulberry marc anthocyanins on carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats. *Journal of Functional Foods*, 24, 595-601. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.05.001>
- Lim, H.H., Lee, S.O., Kim, S.Y., Yang, S.J., Lim, Y. (2013). Anti-inflammatory and antiobesity effects of mulberry leaf and fruit extract on high fat diet-induced

obesity. *Experimental Biology and Medicine*, 238(10), 1160-1169.

<https://doi.org/10.1177/1535370213498982>

**Liu, D., Du, D. (2020).** Mulberry fruit extract alleviates cognitive impairment by promoting the clearance of amyloid- $\beta$  and inhibiting neuroinflammation in Alzheimer's disease mice. *Neurochemical Research*, 45(9), 2009-2019.

<https://doi.org/10.1007/s11064-020-03062-7>

**Liu, X., Xiao, G., Chen, W., Xu, Y., Wu, J. (2004).** Quantification and purification of mulberry anthocyanins with macroporous resins. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2004(5), 326.

<https://doi.org/10.1155/S1110724304403052>

**Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., Chandra, N. (2010).** Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy Reviews*, 4(8), 118.

<https://doi.org/10.4103/0973-7847.70902>

**Lu, H., Pan, W.-z., Wan, Q., Cheng, L.-l., Shu, X.-h., Pan, C.-z., Qian, J.-y., Ge, J.-b. (2016).** Trends in the prevalence of heart diseases over a ten-year period from single-center observations based on a large echocardiographic database. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B*, 17(1), 54-59.

<https://doi.org/10.1631/jzus.B1500136>

**Ma, G., Chai, X., Hou, G., Zhao, F., Meng, Q. (2022).** Phytochemistry, bioactivities and future prospects of mulberry leaves: A review. *Food Chemistry*, 372, 131335.

<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.131335>

**Ma, Z.F., Lee, Y.Y. (2016).** Virgin coconut oil and its cardiovascular health benefits. *Natural Product Communications*, 11(8), 1934578X1601100829.

<https://doi.org/10.1177/1934578X1601100829>

**Ma, Z.F., Zhang, H. (2017).** Phytochemical constituents, health benefits, and industrial applications of grape seeds: A mini-review. *Antioxidants*, 6(3), 71.

<https://doi.org/10.3390/antiox6030071>

**Mahmood, T., Anwar, F., Afzal, N., Kausar, R., Ilyas, S., Shoaib, M. (2017).** Influence of ripening stages and drying methods on polyphenolic content and antioxidant activities of mulberry fruits. *Journal of Food Measurement and Characterization*, 11(4), 2171-2179.

<https://doi.org/10.3390/plants11020152>

**Memete, A.R., Timar, A.V., Vuscan, A.N., Miere, F., Venter, A.C., Vicas, S.I. (2022).** Phytochemical composition of different botanical parts of *Morus* species, health benefits and application in Food Industry. *Plants*, 11(2), 152.

**Memon, A.A., Memon, N., Luthria, D.L., Bhangar, M.I., Pitafi, A.A. (2010).** Phenolic acids profiling and antioxidant potential of mulberry (*Morus laevigata* W., *Morus nigra* L., *Morus alba* L.) leaves and fruits grown in Pakistan. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*, 60(1), 25-32.

<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2016.06.012>

**Mena, P., Sánchez-Salcedo, E.M., Tassotti, M., Martínez, J.J., Hernández, F., Del Rio, D. (2016).** Phytochemical evaluation of eight white (*Morus alba* L.) and black (*Morus nigra* L.) mulberry clones grown in Spain based on UHPLC-ESI-MSn metabolomic profiles. *Food Research International*, 89, 1116-1122.

**Mujtaba, S.F., Masih, A.P., Alqasmi, I., Alsulimani, A., Khan, F.H., Haque, S. (2021).** Oxidative-stress-induced cellular toxicity and glycooxidation of biomolecules by cosmetic products under sunlight exposure. *Antioxidants*, 10(7), 1008.

<https://doi.org/10.3390/antiox10071008>

**Natić, M.M., Dabić, D.Č., Papetti, A., Akšić, M.M.F., Ognjanov, V., Ljubojević, M., Tešić, Ž.L. (2015).** Analysis and characterisation of phytochemicals in mulberry (*Morus alba* L.) fruits grown in Vojvodina, North Serbia. *Food Chemistry*, 171, 128-136.

<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.08.101>

**Nelson, R.H. (2013).** Hyperlipidemia as a risk factor for cardiovascular disease. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 40(1), 195-211.

<https://doi.org/10.1016/j.pop.2012.11.003>

**Ning, D., Lu, B., Zhang, Y. (2005).** The processing technology of mulberry series product. *China Fruit Veg. Process*, 5, 38-40.

**Nishizawa, T., Suzuki, H. (2015).** Gastric carcinogenesis and underlying molecular mechanisms: Helicobacter pylori and novel targeted therapy. *BioMed research international*, 2015.

<https://doi.org/10.1155/2015/794378>



- Özgen, M., Serçe, S., Kaya, C. (2009). Phytochemical and antioxidant properties of anthocyanin-rich *Morus nigra* and *Morus rubra* fruits. *Scientia Horticulturae*, 119(3), 275-279. <https://doi.org/10.1016/j.scienta.2008.08.007>
- Pawlowska, A.M., Oleszek, W., Braca, A. (2008). Qualitative analyses of flavonoids of *Morus nigra* L. and *Morus alba* L. (Moraceae) fruits. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(9), 3377-3380. <https://doi.org/10.1021/jf703709r>
- Peng, C.-H., Liu, L.-K., Chuang, C.-M., Chyau, C.-C., Huang, C.-N., Wang, C.-J. (2011). Mulberry water extracts possess an anti-obesity effect and ability to inhibit hepatic lipogenesis and promote lipolysis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(6), 2663-2671. <https://doi.org/10.1021/jf1043508>
- Pourhoseingholi, M.A., Vahedi, M., Baghestani, A.R. (2015). Burden of gastrointestinal cancer in Asia; An overview. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*, 8(1), 19.
- Qi, X., Shuai, Q., Chen, H., Fan, L., Zeng, Q., He, N. (2014). Cloning and expression analyses of the anthocyanin biosynthetic genes in mulberry plants. *Molecular Genetics and Genomics*, 289(5), 783-793. <https://doi.org/10.1007/s00438-014-0851-3>
- Qin, C., Li, Y., Niu, W., Ding, Y., Zhang, R., Shang, X. (2010). Analysis and characterisation of anthocyanins in mulberry fruit. *Czech Journal of Food Sciences*, 28(2), 117-126. <https://doi.org/10.17221/228/2008-CJFS>
- Rabito, M.J., Kaye, A.D. (2013). Complementary and alternative medicine and cardiovascular disease: an evidence-based review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/672097>
- Ramappa, V.K., Srivastava, D., Singh, P., Kumar, U., Kumar, D., Gosipatala, S.B., Saha, S., Kumar, D., Raj, R. (2020). Mulberries: A promising fruit for phytochemicals, nutraceuticals, and biological activities. *International Journal of Fruit Science*, 20(sup3), S1254-S1279. <https://doi.org/10.1080/15538362.2020.1784075>
- Salimi, F., Moradi, M., Tajik, H., Molaei, R. (2021). Optimization and characterization of eco-friendly antimicrobial nanocellulose sheet prepared using carbon dots of white mulberry (*Morus alba* L.). *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 101(8), 3439-3447. <https://doi.org/10.1002/jsfa.10974>
- Sánchez-Salcedo, E.M., Mena, P., García-Viguera, C., Martínez, J.J., Hernández, F. (2015). Phytochemical evaluation of white (*Morus alba* L.) and black (*Morus nigra* L.) mulberry fruits, a starting point for the assessment of their beneficial properties. *Journal of Functional Foods*, 12, 399-408. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.12.010>
- Sengül, M., Ertugay, M.F., Sengül, M. (2005). Rheological, physical and chemical characteristics of mulberry pekmez. *Food Control*, 16(1), 73-76. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2003.11.010>
- Shin, S.K., Yoo, J.-M., Li, F.Y., Baek, S.Y., Kim, M.R. (2021). Mulberry fruit improves memory in scopolamine-treated mice: Role of cholinergic function, antioxidant system, and TrkB/Akt signaling. *Nutritional Neuroscience*, 24(12), 940-950. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1696613>
- Shrikanta, A., Kumar, A., Govindaswamy, V. (2015). Resveratrol content and antioxidant properties of underutilized fruits. *Journal of Food Science and Technology*, 52(1), 383-390. <https://doi.org/10.1007/s13197-013-0993-z>
- Sirikanchanarod, A., Bumrungpert, A., Kaewruang, W., Senawong, T., Pavadhgul, P. (2016). The effect of mulberry fruits consumption on lipid profiles in hypercholesterolemic subjects: A randomized controlled trial. *Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences*, 60, 7-14. <https://doi.org/10.6000/1927-5951.2016.06.01.2>
- Song, G.R., Park, Y.J.C.S.J., Shin, S., Lee, G., Choi, H.J., Lee, D.Y., Song, G.-Y., Oh, S. (2021). Root bark of *Morus alba* L. and its bioactive ingredient, ursolic acid, suppress the proliferation of multiple myeloma cells by inhibiting wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 31(11), 1559-1567. <https://doi.org/10.4014/jmb.2109.09002>
- Suh, H.J., Noh, D.O., Kang, C.S., Kim, J.M., Lee, S.W. (2003). Thermal kinetics of color degradation of mulberry fruit extract. *Food/Nahrung*, 47(2), 132-135. <https://doi.org/10.1002/food.200390024>

- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Talo Yildirim, T., Ozan, G., Dundar, S., Bozoglan, A., Karaman, T., Dildeş, N., Kaya, C.A., Kaya Tektemur, N., Erdem Guzel, E. (2019). The effects of *Morus nigra* on the alveolar bone loss in experimentally-induced periodontitis. *European Oral Research*, 53, 99-105. <https://doi.org/10.26650/eor.20190021>
- Tan, X., Tang, H., Bi, J., Li, N., Jia, Y. (2018). MicroRNA-222-3p associated with *Helicobacter pylori* targets HIPK2 to promote cell proliferation, invasion, and inhibits apoptosis in gastric cancer. *Journal of Cellular Biochemistry*, 119(7), 5153-5162. <https://doi.org/10.1002/jcb.26542>
- Townsend, N., Wilson, L., Bhatnagar, P., Wickramasinghe, K., Rayner, M., Nichols, M. (2016). Cardiovascular disease in Europe: Epidemiological update 2016. *European Heart Journal*, 37(42), 3232-3245. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw334>
- Turan, B., Tuncay, E. (2020). High carbohydrate diet-induced metabolic syndrome in the overweight body: Association between organ dysfunction and insulin resistance. In *Personalized Nutrition as Medical Therapy for High-Risk Diseases* (pp. 153-182). CRC Press. ISBN: 9781315112374 <https://doi.org/10.1201/9781315112374-6>
- Veberic, R., Slatnar, A., Bizjak, J., Stampar, F., Mikulic-Petkovsek, M. (2015). Anthocyanin composition of different wild and cultivated berry species. *LWT-Food Science and Technology*, 60(1), 509-517. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2014.08.033>
- Veeresham, C. (2012). Natural products derived from plants as a source of drugs. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 3(4), 200. <https://doi.org/10.4103/2231-4040.104709>
- Wang, D., Li, H., Li, B., Ma, R., Zhang, N., Zhang, X., Jiao, L., Wu, W. (2018). Systematic fractionation and immunoenhancement of water-soluble polysaccharides isolated from fruit of *Morus alba* L. *International Journal of Biological Macromolecules*, 116, 1056-1063. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.05.106>
- Wang, Y., Xiang, L., Wang, C., Tang, C., He, X. (2013). Antidiabetic and antioxidant effects and phytochemicals of mulberry fruit (*Morus alba* L.) polyphenol enhanced extract. *PLoS One*, 8(7), e71144. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071144>
- Wei, H., Liu, S., Liao, Y., Ma, C., Wang, D., Tong, J., Feng, J., Yi, T., Zhu, L. (2018). A systematic review of the medicinal potential of mulberry in treating diabetes mellitus. *The American journal of Chinese medicine*, 46(08), 1743-1770. <https://doi.org/10.1142/S0192415X1850088X>
- Wild, C., Weiderpass, E., Stewart, B.W. (2020). *World cancer report: cancer research for cancer prevention*. IARC Press.
- Xiang, T., Yuan, C., Guo, X., Wang, H., Cai, Q., Xiang, Y., Luo, W., Liu, G. (2021). The novel ZEB1-upregulated protein PRTG induced by *Helicobacter pylori* infection promotes gastric carcinogenesis through the cGMP/PKG signaling pathway. *Cell Death and Disease*, 12(2), 1-15. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03440-1>
- Yan, F., Dai, G., Zheng, X. (2016). Mulberry anthocyanin extract ameliorates insulin resistance by regulating PI3K/AKT pathway in HepG2 cells and db/db mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 36, 68-80. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.07.004>
- Yang, J., Liu, X., Zhang, X., Jin, Q., Li, J. (2016). Phenolic profiles, antioxidant activities, and neuroprotective properties of mulberry (*Morus atropurpurea* Roxb.) fruit extracts from different ripening stages. *Journal of Food Science*, 81(10), C2439-C2446. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.13426>
- Yang, X., Yang, L., Zheng, H. (2010). Hypolipidemic and antioxidant effects of mulberry (*Morus alba* L.) fruit in hyperlipidaemia rats. *Food and Chemical Toxicology*, 48(8-9), 2374-2379. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.05.074>
- Ye, F., Shen, Z., Xie, M. (2002). Alpha-glucosidase inhibition from a Chinese medical herb (*Ramulus mori*) in normal and diabetic rats and mice. *Phytomedicine*, 9(2), 161-166. <https://doi.org/10.1078/0944-7113-00065>

Yiğit, D., Ahmet, M., Aktaş, M. (2008). Antioxidant activities of black mulberry (*Morus nigra*). *Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 1(2), 223-232.

Youssef, F.S., Labib, R.M., Eldahshan, O.A., & Singab, A.N.B. (2017). Synergistic hepatoprotective and antioxidant effect of artichoke, fig, blackberry herbal mixture on HepG2 cells and their metabolic profiling using NMR coupled with chemometrics. *Chemistry & Biodiversity*, 14(12), e1700206. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201700206>

Yu, J.S., Lim, S.H., Lee, S.R., Choi, C.-I., Kim, K.H. (2021). Antioxidant and anti-inflammatory effects of white mulberry (*Morus alba* L.) fruits on lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages. *Molecules*, 26(4), 920. <https://doi.org/10.3390/molecules26040920>

Zhang, H., Ma, Z.F., Luo, X., Li, X. (2018). Effects of mulberry fruit (*Morus alba* L.) consumption on health outcomes: A mini-review. *Antioxidants*, 7(5), 69. <https://doi.org/10.3390/antiox7050069>

Zhang, X., Wu, C., Wu, H., Sheng, L., Su, Y., Zhang, X., Luan, H., Sun, G., Sun, X., Tian, Y. (2013). Anti-hyperlipidemic effects and potential mechanisms of action of the caffeoylquinic acid-rich *Pandanus tectorius* fruit extract in hamsters fed a high fat-diet. *PLoS One*, 8(4), e61922. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061922>

Zhang, Z., Shi, L. (2010). Anti-inflammatory and analgesic properties of cis-mulberroside A from *Ramulus mori*. *Fitoterapia*, 81(3), 214-218. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2009.09.005>

Zhu, J., Wang, L., Xiao, Z., Niu, Y. (2018). Characterization of the key aroma compounds in mulberry fruits by application of gas chromatography–olfactometry (GC-O), odor activity value (OAV), gas chromatography–mass spectrometry (GC–MS) and flame photometric detection (FPD). *Food Chemistry*, 245, 775-785. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.11.112>