FOOD and HEALTH

FOOD and HEALTH
E-ISSN 2602-2834

Food Health 9(1), 69-86 (2023) • https://doi.org/10.3153/FH23007 Review Article

Dut meyvesinin fitokimyasal profili ve farmakolojik özellikleri

Demircan ÖZBALCI[1], Ebru AYDIN[2], Gülcan ÖZKAN[2]

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

[1] Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, 32200 Isparta, Türkiye

[2] 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

© 2022 The Author(s)

Available online at
http://jfhs.scientificwebjournals.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, alkoloitler), 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 arttırıcı 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).

Üzümsü meyveler, düşük kalorileri ve sağlık üzerine olumlu etkileri olduğu bilinen polifenoller, mineral maddeler ve vitaminlerce zengin fonksiyonel gıdalardır (Zhang ve ark., 2018). Üzümsü meyveler denildiği zaman daha çok üzüm (Vitis), çilek (Fragaria), ahududu ve böğürtlen (Rubus), frenk üzümü ve bektaşi 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, likör 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-obezite 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 lipoproteinin (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 flavanoitler başta olmak üzere flovonolleri, antosiyaninleri ve fenolik asitlerden hidroksibenzoik 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 kullanılabileceğini 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 ß-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-nonanadienal, fenilasetaldehit, trans-2-oktenal, cis-α-ocimene, terpinonen, 2-nonanon, nonanal, oktanoik asit, cis-2-nonenal, dodekanoik asit, terpinen-4-ol, etil oktanoat, etil dodekanoat, dekanal, dekanoik asit ve etil dekanoat 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 pelargonidinin bir, iki veya üç heksoz şekeriyle konjuge formları olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca *Morus nigra*'da antosiyanin biyosentezindeki öncül bileşenlerden dihidrokuersetin (taksifolin) hekzosit ve dihidrokamferol hekzosit 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 flavonoitler ile antosiyanin içeriğinin sırasıyla 23.0 mg/g gallik asit eşdeğeri, 3.9 mg/g rutin eşdeğeri, 0.87 mg/g siyanidin-3 glukozit eşdeğerleri olduğunu bildirmişlerdir. Dut meyve tozundaki flavonolleri 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 α-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 asitin 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 α-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 HCI-MeOH dut meyve (*M. alba* L.)

ekstraktlarından endotel disfonksiyonuna karşı koruma sağlayabilen, inflamasyonu baskılayan ve serbest radikal süpürücü aktiviteye sahip bir antosiyanin aglikonu olan siyanidin-3-O-β-d-glukopiranozit (C3G) izole ettiklerini bildirmişlerdir.

Bae ve Suh (2007) ise Kore'de spektrofotometrik yöntemler ile kültüre alınmış Pachungsipyung, Whazosipmunja, Suwonnosang, Jasan ve Mocksang isimli beş adet dut çeşidinin (*Morus alba* L.) meyve polifenolik bileşimini belirledikleri bir çalışmada, toplam fenollerin, toplam antosiyaninlerin, renkli (iyonize) antosiyaninleri ve toplam flavanolleri sırasıyla 960 ila 2570 µg/g gallik asit eşdeğeri, 137 ila 2057 µg/g malvidin-3-glukozit eşdeğeri, 10 ila 190 µg/g malvidin-3-glukozit eşdeğeri ve 6 ila 65 µg/g kateşin eşdeğerleri olarak saptamışlardır.

Memon ve ark., (2010) ise Pakistan'da yetiştirilen dut türlerinin (*Morus laevigata* W., *Morus nigra* L., *Morus alba* L.) meyvelerinden gallik asit, protokateşik asit, protokateşik aldehit, p-hidroksibenzoik asit, vanilik asit, klorojenik asit, siringik asit ve m-kumarik asit izole edip tanımlamışlardır.

Qin ve ark., (2010) UV-Görünür spektroskopi, ultraviyole-görünür bölge amperometrik dedektör (PAD)'lü LC-MS ve proton nükleer manyetik rezonans (1HNMR) kullanarak, Çin, Shaanxi'de yetiştirilen *M.alba* dut meyvelerinden siyanidin 3-O-glukozit, siyanidin 3-O-rutinozit, pelargonidin 3-O-glukozit ve pelargonidin 3-O-rutinozit izole etmişlerdir. Du ve ark., (2008) ise Çin'deki Hangzhou, yerel mağazalardan satın alınan *M.alba* dut meyvelerinde siyanidin 3-O-β-d-galaktopiranozit, siyanidin 3-O-β-d-glukopiranozit ve siyanidin 7-O-β-d-glukopiranozit izole etmişlerdir. Ek olarak, bu çalışmada dut meyvelerinden ayrıca siyanidin 3-O-(6″-O-α-ramnopiranozil-β-d-galaktopiranozit) ve siyanidin 3-O-(6″-O-α-ramnopiranozil-β-d-glukopiranozid) saptanmışlardır.

Sırbistan'da yetiştirilen *M.alba* dut meyvelerinden yüksek çözünürlüklü bir kütle spektrofotometresine bağlanan ultra HPLC (UHPLC) sistemi kullanılarak epigallokateşin, epigallokateşin gallat, gallokateşin, gallokateşin gallat, izoramnetin glukoronit, izoramnetin hekzosit, izoramnetin hekzosilhekzosit, kamferol glukoronit, kamferol hekzosit, kamferol hekzosilhekzosit, kuersetin glukoronit, kuersetin hekzosit, kuersetin hekzosilhekzosit, kuersetrin izole edilmiştir (Natić ve ark., 2015). Meyvelerde aynı zamanda siyanidin gallolhekzosit, siyanidin heksozit, siyanidin heksosilhekzosit, siyanidin pentozit, siyanidin rhamnosilhekzosit, delfinidin asetilhekzosit, delfinidin hekzosit, delfinidin ramnosilhekzosit ve petnosilhemosidin- peksolaridin varlığı bildirmiştir.

Kusano ve ark., (2002) Türkiye'de yetişen *M.alba* dut meyvelerinden beş yeni nortropan alkaloiti (2α,3β-dihidroksinortropan, 2β,3β-dihidroksinortropan, 2α,3β-6ekso-trihidroksinortropan, 2α,3β,4α- trihidroksinortropan, 3β,6ekso-dihidroksinortropan) ile nor-ψ-tropin izole etmişlerdir. Aynı zamanda spektroskopik veriler kullanarak, meyvelerin morusimik asitlerden A, B, C, D, E ve F olmak üzere altı amino asidin yeni yapılarını izole etmiş ve belirlemişlerdir.

Kim ve ark., (2013) Chonbuk, Kore'de ekilen *M.alba* dut meyvelerinden 2-formil-5-(hidroksimetil)-1H-pirol-1-butanoik asit, 5-(hidroksimetil)-1H-pirol-2-karboksaldehit, 2-formil-1H-pirol-1-butanoik asit ve 2-formil-5-(metoksimetil)-1H-pirol-1-butanoik asit gibi dört adet pirol alkoloidi tanımlamıştır. Aynı çalışmada ayrıca morrol A olan yeni bir pirol alkoloidi de izole edilmiştir. İzole edilmiş pirol alkoloidlerinin tüm yapıları 1D ve 2D nükleer manyetik rezonans (NMR) analizleri kullanılarak belirlenmiştir.

Kim ve ark., (2014) ise spektroskopik olarak *M.alba* dut meyvelerinde morrole B, morrole C, morrole D, morrole E ve morrole F olan beş pirol alkaloiti tanımlamışlardır. Bu çalışmada ayrıca 4-[formil-5-(hidroksimetil)-1H-pirrol-1-il] bütanoat, 2-(5-hidroksimetil-2',5'-diokso- 2',3',4',5'-tetrahidro-1'H-1,3'-bipirol) karbaldehit, 4-[formil-5-(hidroksimetil)-1H-pirol-1-il] bütanoat, 4-[formil-5-(metoksimetil)-1H-pirol-1-il] bütanoik asit, metil 2-[2-formil-5-(metoksimetil)-1H-pirol-1-il] propanoat, 2-(5 '-hidroksimetil-2'-formilpirol-1'-il)-3-fenil-propiyonik asit lakton, metil 2-[2-formil-5-(metoksimetil)-1H-pirrol-1-il]-3-(4-hidroksifenil) propanoat, 2-(5'-hidroksimetil-2'-formilpirol-1'-il)-3-(4-hidroksifenil)-propiyonik asit lakton, 2-(5-hidroksimetil-2-formilpirol-1-il) propionik asit lakton, 2-(5-hidroksimetil-2-formilpirol-1-il) izovalerik asit lakton, 2-(5-hidroksimetil-2-formilpirol-1-il) izokaproik asit lakton ve 2-[2-formil- 5-(hidroksimetil)-1-pirolil-] 3-metilpentanoik asit lakton gibi 11 adet pirol alkaloiti de izole edilmiştir.

Yapılan literatür taramalarında Morus *nigra*'nın alkaloid içeriği ile ilgili detaylı bilgiye rastlanmamıştır. Issa ve Abd-Aljabar (2017) *Morus nigra*'da alkoloid bulunmadığını ifade ederken Lim ve Choi (2019), içeriğinde alkaloidlerin bulunduğunu bildirilmişlerdir. Bir başka araştırmada ise alkaloidlerden morroles ve mulbainesleri içerdiği bildirmiştir (Akhlaq ve ark., 2016). Dolayısıyla elde edilen bu bilgiler ışığında *Morus nigra*'nın alkaloid içeriğinin daha detaylı incelenmesi gerektiği düşünülmektedir.

Zhu ve ark., (2018) *M. nigra*, *M. macroura* ve *M. alba*'nın aroma ve uçucu bileşenlerini analiz etmişler ve üç çeşit dut meyvesinde de etil bütanoatı (ethyl butanoate) en yüksek miktarda bulmuşlardır. Metionolun en düşük *M. nigra* ve *M.*

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* farmokolojik 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 kullanılabileceği 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

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

Farmokolojik Etki	Tür	Çözücü	Etki mekanizması	Analiz Modeli	Kaynaklar
Anti-inflamatuar	M. *nigra*	Su	Deneysel olarak periodontitis oluşturulan sıçanlarda bölgesel alveoler kemik rezorpsiyonunun inhibe edilmesine bağlı olarak periodontal iyileşme gözlemlenmiştir.	Erkek Wistar sıçanlar	Talo Yildirim ve ark., (2019)
	M. *alba*	Su	Siyanidin-3-glikozidin PC12 hücrelerinde antioksidan, MCAO sıçanlarında ise serebral iskemik hasar üzerinde nöroprotektif etkileye sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca endotel disfonksiyonu önlediği bildilirilmiştir.	PC-12 hücreleri ve MCAO sıçan	Kang ve ark., (2006)
Antiparkinson	M. *nigra*	Meyve suyu	Meyve suyunun verildiği parkinson indüklü farelerde Levodopa-induced dyskinesia (LID)'in engellendiği görülmüştür.	Parkinson hastalığı indüklenmiş erkek BALB/c farelere haftalık 10-15 ml/kg verilmiştir.	Fahimi ve Jahromy (2018)
	M. *alba*	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-pikrilhdrazil (DPPH) ile süperoksit anyon radikallerine karşı güçlü α-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 kullanılabileceğini 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 ≥%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 değerlendirmesinde önemli bir azalma olduğunu bildirmiştir. Dut yaprağı özütü ve dut meyve özütü kombinasyonunun yüksek dozu, glikoz kontrolünü büyük ölçüde iyileştirdiği, manganez süperoksit dismutaz, indüklenebilir nitrik oksit sentaz, monosit kemoatraktan protein-1, C-reaktif protein (CRP), tümör nekroz faktör-α 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 akoloidlerinin pankreatik lipaz aktivitesini durudurucu etkisinden dolayı obeziteyi önleyici etkisinin olduğunu bildirilmiştir.

Peng Peng ve ark., (2011), 12 hafta boyunca *M. alba* dut meyve suyu ekstresi ile beslenen erkek hamsterlarda, yüksek yağlı diyete 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 α ve karnitin palmitoiltransferaz-1'i yükselttiği ifade edilmiştir. Araştırma sonucunda, dut meyve ekstraktının vücut ağırlığını azaltmak için kullanılabileceği 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 flavonoitler bulunmaktadır, ayrıca morasinler, fenolik asitler, alkoloidler, 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 kullanılabileceğini düşündürmektedir.

M. nigra meyvesinin içerdiği biyoaktif bileşenlerden dolayı antikanser etki gösterdiği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (de Pádua Lúcio ve ark., 2018; Lobo ve ark., 2010; Mujtaba 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 dişi 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 topoizomeraz 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 topoizomeraz I ve II üzerine inhibitör etki gösterdiğini tespit etmişlerdir. Bir başka çalışmada, *M. alba*'dan extrakte edilen flavonoit 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 diferansiasyon gözlenmiş ve toksik etki izlenmemiştir (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 β-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 olmaktadırlar. Ancak vücuttaki eksojen antioksidan seviyesi arttırılır ise antioksidanlar, reaktif oksijen türlerinin ve reaktif nitrojen türlerinin neden olduğu hasarı önleyerek serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasarın etkilerini ortadan kaldırabilmektedirler (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 Sprag 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 (Kostiæ 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 kurutuculardaki kurutulan tamamen olgunlaşmış dut meyvesinin daha yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Dut meyve ekstraktının insan karaciğeri HepG2 hücrelerinde etil karbamat (EC) kaynaklı sitotoksititeye karşı koruyucu etkisini araştıran bir çalışmada, Chen ve ark., (2017), *M.alba* dut meyvesi ekstrakt tedavisi (0.5 mg/mL, 1.0 mg/mL ve 2.0 mg/mL) ile hücre canlılığında azalma olmadığını bildirmişlerdir. Bu nedenle araştırmacılar, dut meyvelerinin EC kaynaklı sitotoksisite 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 nörotoksisite oluşumunu engelleyici etkisi olduğu rapor edilmiştir (El-Sayyad 2015). Yang ve ark., (2016) farklı olgunluklardaki *M. alba* meyvesinin nöroprotektif aktivitesini tip-2 diyabet indüklenmiş C57BL6/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 peroksite 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 Aβ 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 indüklendiği 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, üzümsü meyvelerden özellikle dut meyvesinin kullanıldığı diyetlerin biyoaktif bileşenlerinden dolayı antidiyabetik, antioksidan, nöroprotektif, hipolipidemik, anti-obezite, anti-inflamatuar, hepatoprotektif, antiparkinson, anti-tümör- antikanser, antimikrobiyal etkileri olduğunu ve bağışıklığın artmasına olumlu katkı sağladığını göstermektedir.

Son yıllarda, böğürtlengillerden 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^{2+} 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., Bhuimali, 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 α-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, Ş., Inanc, M.E., Imık, 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-β-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/jcbn.10-53

Kollar, P., Bárta, T., Keltošová, 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

Kostiæ, D., Dimitrijeviæ, D., Mitiæ, S., Mitiæ, M., Stojanoviæ, G., Živanoviæ, 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., Marinkovic, 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-β 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., Bhanger, 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 glycoxidation 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). Quali-quantitative 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 Scinces, 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/β-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