

ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2025, 12 (2): 283-287

Morus nigra 'nın Fare Nöroblastoma Hücre Kültür Dizinindeki Nöroprotektif Etkinliğinin Araştırılması

Investigation of Neuroprotective Activity of Morus Nigra in Mouse Neuroblastoma Cell Culture Line

D. Gülce Tatl¹, Kâmil Vural¹, Yeşim Turhan Özcan², Ertan Darıverenli¹

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Manisa /Türkiye

² İzmir Şehir Hastanesi Çocuk ve Ergen Psikiyatri Kliniği İzmir /Türkiye

E-mail: dgulceuyar@hotmail.com, kfsvural@yahoo.com, yesimturhanozcan@gmail.com,
ertan6876@gmail.com

ORCID : 0000-0002-1489-8419

ORCID : 0000-0002-7975-1266

ORCID : 0009-0001-2521-6591

ORCID : 0000-0001-9448-4912

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: D. Gülce Tatl

Gönderim Tarihi / Received: 31.01.2025

Kabul Tarihi / Accepted: 19.06.2025

DOI: 10.34087/cbusbed.1630416.

Öz

Giriş ve Amaç: *Morus nigra* (karadut) Moraceae ailesinin bir üyesi olup insanlar tarafından sıkça tüketilen bir meyvedir. Aynı zamanda geleneksel tıpta çeşitli hastalıkların tedavisinde antialerjik, antiinflamatuvar, antibakteriyel ve antikanser özellikleri olduğu için kullanıla gelmektedir. *Morus nigra* ekstresinin hücre canlılığı üzerine etkileri olduğu bazı kaynaklarda ise bu etkisinin olmadığı belirtilmiştir. Bu nedenle çalışmada *Morus nigra* ekstresinin Nb2a hücre hattında nörotoksisite, apoptoz ve hücre canlılığı üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: *Morus nigra* 'nın metanol ekstresi, farklı konsantrasyonlarda (1, 3, 10, 30, 100, 300 ve 1000 µg/ml) Nb2a hücre hattına uygulanmıştır. Nörotoksisite tarama testi (NTT), annexin V yöntemiyle apoptoz tespiti ve hücre canlılık/proliferasyon testleri kullanılarak hücre üzerindeki etkiler değerlendirilmiştir.

Bulgular: *Morus nigra* 'nın metanol ekstresinin hücre canlılığı ve apoptozis üzerinde belirgin bir etki göstermediği, ancak nörit uzaması üzerine 100 ve 300 µg/ml konsantrasyonlarda orta derecede nöroprotektif etki gösterdiği ortaya koymuştur.

Sonuç: Bu bulgular, *Morus nigra* 'nın antikanser özellikleri olduğunu düşündürmemekle birlikte birlikte içerdiği fenolik bileşiklerin antioksidan etkileri nedeniyle nöronal sistemdeki aksonları koruyabileceği gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Morus nigra, Hücre kültürü, Nb2a, apoptozis, NTT

Abstract

Aim; *Morus nigra* (black mulberry) is a species of the Moraceae family and is a fruit commonly consumed by humans. It is also used in traditional medicine to treat various diseases because it has antiallergic, anti-inflammatory, antibacterial and anticancer properties. It has been stated that *Morus nigra* extract has effects on cell viability and some sources do not have this effect. Therefore, this study was carried out to investigate the effects of *Morus nigra* extract on neurotoxicity, apoptosis and cell viability in Nb2a cell line

Method; Methanol extracts of *Morus nigra* were applied to Nb2a cell line at different concentrations (1, 3, 10, 30, 100, 300 and 1000 µg/ml). The effects on the cells were evaluated using a neurotoxicity screening test (NTT), apoptosis detection by annexin V method and cell viability/proliferation tests.

Results; It was found that methanol extracts of *Morus nigra* had no significant effect on cell viability and apoptosis, but showed moderate neuroprotective effect on neurite elongation at concentrations of 100 and 300 µg/ml.

Conclusion; These findings indicate that although *Morus nigra* is not thought to have anticancer properties, it has been shown that the phenolic compounds it contains may protect axons in the neuronal system due to their antioxidant effects.

Keywords: *Morus nigra*, Cell culture, Nb2a, apoptosis, NTT

1. Giriş

Günümüzde birçok meyvenin yüksek vitamin ve antioksidan içeriği nedeniyle hastalıkların önlenmesinde yararlı olabileceği fikri yaygındır. *Morus nigra* (*M. nigra*) L., Moraceae familyasına ait, dünya çapında dağılım gösteren, meyveleri yüksek besin değerine sahip bir ağaç meyvesidir [1]. Birçok araştırmada, *M. nigra*'nın polifenoller, flavonoidler fenolik bileşikler ve antosiyaninler bakımından zengin olduğu ve bu bileşenlerin antioksidan [2,3] ve anti-inflamatuar etkiler gösterdiği bildirilmiştir [4,5]. Fenolik bileşikler antioksidan olmakla birlikte zengin içerikleri nedeniyle antialerjik, antienflamatuar, antibakteriyel ve antikanser etkileri olduğu düşünülen bileşiklerdir [6]. *M. nigra* içeriğindeki polifenoller, hafif bilişsel bozukluklar [7,8] ve çeşitli nörodejeneratif hastalıklar gibi [9-11] durumlarda potansiyel terapötik yararları nedeniyle yüzyıllardır halk arasında kullanılan bitkisel kaynaklı moleküllerdir. Antosiyaninler de nöronları oksidatif strese karşı koruma, nöroinflamasyonu azaltma ve hücre sinyal yollarını düzenleme potansiyeli sayesinde doğal bir önleyici ve tedavi edici yaklaşım olarak dikkat çekmektedir [12]. Bu etkileri yönünde bazı çalışmalar olmakla birlikte *M.nigra*'nın nöronal yapılara etkisi tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte sağlıklı hücrelerde zararlı etkiye neden olmadan kanser hücrelerinde seçici olarak apoptozu indükleyen tıbbi bitkilerden elde edilen doğal antikanser ilaçlar günümüzde mevcuttur ve bu doğal ürünler kemoterapötik ajanlar olarak hizmet edebilir [13].

Bu çalışmada *M. nigra*'nın metanol ekstresinin Fare Nb2a nöroblastoma kanser hücrelerinde, hücre çoğalması, apoptozis ve nörit uzamasına olan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. Yöntem

2.1 Materyal

Fare Nb2a nöroblastoma kanser hücreleri, ECACC'(European Collection of Authenticated Cell Cultures) den sağlanmıştır. *M. nigra*'nın metanol ekstresi Prof. Dr Hüsniye Kayalar tarafından temin edilmiştir. Diğer tüm kimyevi maddeler Sigma'dan (St. Louis, ABD) temin

edilmiştir. Kültür ortamında kullanılan tüm malzemeler Falcon/Fred Baker'dan (Runcorn, Cheshire, UK), gentamisin, (GentaR 20 mg ampul, I. Ethem, İstanbul, Türkiye) temin edilmiştir.

2.1.1 *Morus nigra* Metanol Ekstresi

Hazırlanışı

M. nigra meyveleri taze halde DÖHLER GIDA (Tire-İzmir) 'den temin edilmiştir. Meyveler bir blender yardımıyla ezilip homojenize edildi. Ardından Christ Alpha 1-2 LD Plus marka liyofilizatörde liyofilize edildi. Liyofilize edilen materyale metanol çözücüsü ilave edildi. Bitkisel materyal ve çözücü oranı 1:10 olacak şekilde önce ultrasonik karıştırıcıda 4 saat, daha sonra da oda sıcaklığında ara sıra çalkalamak suretiyle 24 saat masere edildi. Filtre kağıdından süzülüp, süzüntü 40 °C'yi geçmeyen sıcaklıkta kuruluğa kadar alçak basınçta rotavaporda uçuruldu. Hazırlanan metanol ekstresi analiz yapılına kadar -20 °C'de saklandı.

2.2 Metot

2.2.1 Hücre Kültürü

Fare nöroblastoma hücreleri kültür ortamında (flask içinde) %5 fetal calf serum, %5 horse serum, %1 penisilin/streptomisin solüsyonu (10000 U/10mg) ve %0,1 gentamisin (50 mg/ml) içeren yüksek glukoz konsantrasyonlu Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) ile 37°C° ve %5 CO₂ koşullarını sağlayan etüv içinde çoğaltıldı.

2.2.2 Nörotoksite Tarama Testi (NTT)

Nörit büyümesini ölçmek amacıyla Nb2a hücreleri, 20.000 hücre/mL hücre yoğunluğunda, 24 kuyulu kültür plakalarına çoğalma ortamında ekildi. 24 saat sonra ilk üç kuyucuk haricinde kuyucuklardan medyum çekilerek serum içermeyen DMEM içine dibütiril cAMP (1 mM) farklılaşma medyumunu (diferensiyasyon medyumunu) ve 1, 3, 10, 30, 100, 300 ve 1000 µg/ml konsantrasyonda *M. nigra* metanol ekstresi ve metanol %0,1 oranında son üç kuyucuğa eklendi. 24 saat sonra hücreler 10 dakika %4 formaldehid (PBS içinde) fikse edildikten sonra 3 dakika Coomassie Blue boyasında (%0,6) bekletildi. Boyanmış örnekler daha sonra Phosphate-buffered saline (PBS) ile yıkandı. Sonra ışık mikroskobu altında rasgele seçilen 10 farklı sahadan 100

hücredeki nörit uzunlukları görüntü analiz sistemi ile ölçüldü. Ölçülen nörit uzunluğu değerleri % inhibisyon ile değerlendirildi [14].

2.2.3 Hücre Canlılığı Testi

CellTiter-Glo® luminesans hücre canlılığı ölçüm yöntemi (Promega, Madison, WI) ile *M.nigra*'nın hücre canlılığı ve proliferasyonu üzerine etkisi değerlendirildi. Kuyucuklara 100 µl hacimde proliferasyon medyumuna içerisinde tüm kuyucuklarda 40 000 hücre olacak şekilde konularak 24 saat ortama alışması için kuyucuklara bırakıldı. Ölçüm için 1, 3, 10, 30, 100, 300 ve 1000 µg/ml konsantrasyonlarda *M. nigra* metanol ekstresi eklendi. Hücreler 24 saat inkübasyondan sonra deneylere başlandı. 100 µl CellTiter-Glo® reaktif karışımı hücrelere eklendi. Daha sonra plaka, GloMax® 96 mikroparka luminometresi (Promega, Madison, WI) tarafından okundu ve ölçülen luminesans sinyale göre, *M.nigra* konsantrasyonunun işlevi olarak doz yanıt eğrisi yapıldı. Tüm uygulamalar üç kez tekrarlanarak ve ortalama değerler alınarak sonuçlar elde edildi [14].

2.2.4 Apoptoz Analizi

Muse Annexin V ve Dead Cell kiti (Millipore, Billerica, MA, USA, MCH100105) kullanılarak yapıldı. Tüm kuyucuklara 2 ml hacimde proliferasyon medyumuna içerisinde her kuyucukta 200 000 hücre olacak şekilde Nb2a hücreleri konularak 24 saat inkübasyona bırakıldı. 24 saat sonra kuyucuklara 100 ve 300 µg/ml konsantrasyonlarda *M. nigra* metanol ekstresi konuldu. Kuyucukların olduğu plakalar 48 saat inkübasyona bırakıldıktan sonra teste geçildi. Hücreler DPBS 1X (Gibco, 14190144) ile yıkandı, ardından 100 µL Annexin V ve Ölü Hücre Reaktif, 100 µL hücre süspansiyonuna ilave edildi. Hücreler oda sıcaklığında en az 20 dakika karanlıkta inkübasyonundan sonra otomatik olarak Muse Cell® Analyzer'da (Merck Millipore, Billerica, MA, ABD) analiz edildi. 100 ve 300 µg/ml konsantrasyonlarda *M. nigra* metanol ekstresinin apoptotik etkiliği olup olmadığı araştırıldı [15].

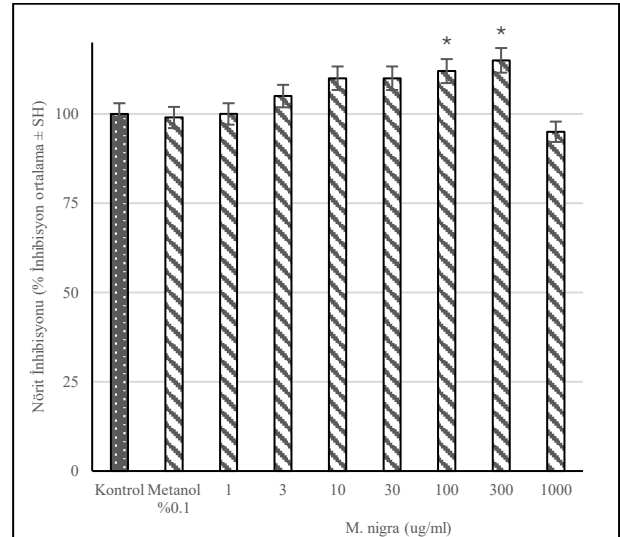
2.3 İstatistik

Sonuçlar tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey's B testi ile değerlendirildi. Veriler ortalama±standart hata (SH) olarak verildi ve p<0,05 olan değerler anlamlı kabul edildi.

3. Bulgular ve Tartışma

3.1 Nörotoksite Tarama Testi

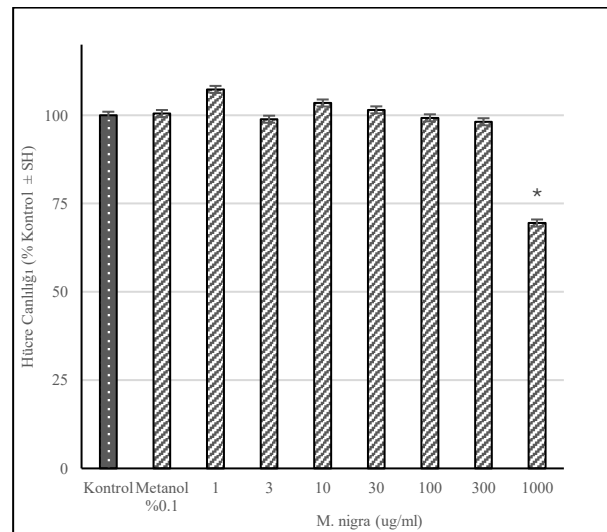
Fare nöroblastoma hücreleri (Nb2a), kültür ortamında 1, 3, 10, 30, 100, 300 ve 1000 µg/ml konsantrasyonlarında *M. nigra* metanol ekstreleri ile muamele edilmiştir. *M. nigra* metanol ekstresinin 100 ve 300 µg/ml konsantrasyonlarında (p<0,05) nörit uzamasını artırdığı tespit edildi. (Şekil 1).



Şekil 1: Nb2a hücrelerinde *M. nigra* metanol ekstresinin farklı konsantrasyonlarında nörit inhibisyonu üzerine etkisi *p<0,05

3.3 Hücre Canlılığı ve Proliferasyon testleri

M. nigra metanol ekstresi, farklı konsantrasyonlarda hücre canlılığı üzerinde değerlendirilmiştir. 1000 µg/ml konsantrasyonunda, metanol ekstresi hücre canlılığını anlamlı derecede azalttığı gözlemlenmiştir (P<0,05) (Şekil 2).



Şekil 2: Nb2a hücrelerinde *M.nigra* metanol ekstresinin farklı konsantrasyonlarında hücre canlılığı üzerine etkisi *p<0,05

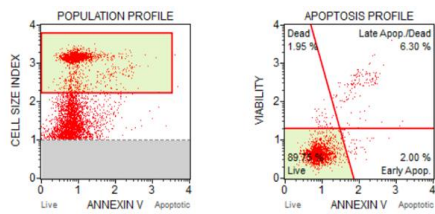
3.4 Apoptozis çalışmaları

Fare nöroblastoma hücreleri, *M.nigra* metanol ekstresi ile 100 ve 300 µg/ml konsantrasyonlarında muamele edildikten sonra, kontrol grubu ile kıyaslanarak 48 saat sonra apoptotik hücre sayısı % kontrol gösterilmiştir. 48 saatlik süre sonunda, 300 µg/ml konsantrasyonunda *M.nigra* metanol ekstresinin, kontrol grubuna göre toplam apoptotik

hücre sayısını artırdığı ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. *M. nigra* metanol ekstresinin farklı konsantrasyonlarında 48 saat sonra apoptotik hücre sayılarına etkisi.

	Kontrol	<i>M. nigra</i> 100 µg/ml	<i>M. nigra</i> 300 µg/ml
Canlı hücre	89,475±0,16	86,85±0,99	85,575±1,22
Erken apop.	1,725±0,16	1,625±0,018	2,55±0,19
Geç apop.	6,6±0,17	6,55±0,08	7,525±0,71
Debris	2,2±0,14	4,95±0,7	4,325±1,25
Toplam apop.	8,325±0,1	8,175±0,27	10,075±0,52



	Cell Conc. (Cells / mL)	% Gated
Live (LL) :	7.65E+05	89.75 %
Early Apoptotic (LR) :	1.71E+04	2.00 %
Late Apop./ Dead (UR) :	5.37E+04	6.30 %
Debris (UL) :	1.66E+04	1.95 %
Total Apoptotic :	7.08E+04	8.30 %

Şekil 3. Kontrol grubuna *M. nigra* uygulanmasının Annexin V apoptoz analiz sonuçları

3.5 Tartışma

Bitkiler gıda olarak kullanılmaları yanı sıra kimyasal ve ilaç kaynağı olarak pek çok amaçla kullanılmaktadır. Birçok önemli ilacın kaynağı bitkilerden elde edilmiştir [16]. Yapılan araştırmalar, dut meyvelerinin makro ve mikro besin öğeleri ile zengin biyoaktif fitokimyasallar içerdiğini ve bu özelliklerinin kanser riskini azaltma potansiyeli taşıyabileceğini ortaya koymaktadır [17,18]. Ayrıca, antioksidan özellikleri nedeniyle, polifenolik bakımından zengin gıdaların tüketiminin, belirli kanser türlerinin ve yaşlanmayla ilgili diğer hastalıkların önlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir [19].

Son yıllarda çeşitli çalışmalarda *M. nigra*'nın antikanser etkisinin olup olmadığı incelenmiştir. Çakıroğlu ve ark. çalışmasında insan kolorektal adenokarsinoma hücrelerinde *M. nigra* 'nın %10, %1 ve %0,1 konsantrasyonlarda hücre canlılığını sırasıyla %74,56, %15,93 ve %5,44 azalttığını bildirmişlerdir [20]. HeLa hücreleriyle yapılan diğer

bir çalışmada ise *M. nigra* 'nın n-hekzan ve metanol ekstraktının HeLa kanser hücre hattına karşı antikanser aktivitesi 24 saatte IC₅₀ değeri sırasıyla 185,9 ± 8,3 ve 56,0 ± 1,7 µg/mL olarak bulunmuştur [21]. Turan ve ark. insan prostat kanser hücreleriyle yaptığı çalışmada *M. nigra* DMSO ekstresi 370.1 ± 5.8 µg/mL IC₅₀ değeri ile orta derecede sitotoksikite sergilediği, G0/G1 fazındaki hücre sayısını önemli ölçüde artırdığını ve S fazındaki hücre sayısını azalttığını bildirmişlerdir. Çok yüksek konsantrasyonda (666 µg/mL) ise nekrotik/geç apoptotik ve erken apoptotik hücre sayısını istatistiksel olarak anlamlı olarak artırmıştır. PC-3 hücrelerinin hücre döngüsünü G1 fazında durdurmuş, artan kaspaz aktivitesi ve azalan mitokondriyal membran potansiyeli yoluyla apoptozu indüklemiştir [22]. Dalkılıç ve ark. *M. nigra* ekstraktı PC3 hücre hattında kontrol grubuna kıyasla %10 konsantrasyonda anlamlı sitotoksik etki gösterirken, MDA-MB-231 hücre hattında ise kontrol grubuna kıyasla %10'luk konsantrasyonda yüksek sitotoksik etki göstermiş ve toplam canlı hücre yüzdesi %21 olarak belirlenmiştir [23]. Bizim çalışmamızda ise, nöronal hücre kültürümüzde fare nöroblastoma hücreleri üzerinde hücre canlılığını ve apoptotik hücre sayısını bir miktar artırmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir veri elde edilmemiştir. Bunun nedeni diğer çalışmalarda kullanılan hücre dizinlerindeki yanıtın bizim kullandığımız fare kaynaklı nöroblastoma hücrelerinden farklı olmasından kaynaklanabileceğini düşündük.

Dalmagro ve ark. *M. nigra* ve ana fenolik bileşiği olan siringik asidin (SA), glutamat toksisitesine karşı koruyucu etkiler sergilediğini göstermişlerdir. Hipokampal dilimlerin, *M. nigra* (0,05 ve 0,1 µg/mL) veya SA (0,01-0,1 µg/mL) ile ön muamele edilmesi, glutamat toksisitesine karşı anlamlı bir koruma sağlamıştır. Benzer şekilde, *M. nigra* (0,01 ve 0,05 µg/mL) veya SA (0,05 ve 0,1 µg/mL) ile eşzamanlı muamele de glutamatın toksik etkilerini azaltmış ve koruyucu bir etki göstermiştir [24]. Bununla birlikte ılımlı bir nörotoksitesi modeli olan NTT de hücrelerde 100 ve 300 µg/ml konsantrasyonlarında nörit uzamasını anlamlı bir şekilde artırmıştır. Bu konsantrasyonlarda *M. nigra*'nın, hafif derecede nöroprotektif etkisi olduğu kabul edilebilir.

G. R. Souza ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, *M. nigra*'nın çeşitli ekstrelerinin OVCAR-8 (yumurtalık), SF-295 (beyin) ve HCT-116 (kolon) insan tümör hücre hatlarında hücre canlılığı üzerinden değerlendirilmiştir. *M. nigra*'dan elde edilen özütlerin bu hücreler üzerinde sitotoksik etkiler göstermediği saptanmıştır [25]. Bu bulgu bizim sonuçlarımızda benzer olarak görülmüştür.

4. Sonuç

M. nigra metanol ekstresi çok yüksek konsantrasyonunda (1000 ug/ml) hücre canlılığını azaltmıştır. Kullanılan diğer konsantrasyonlarda ise metanol ekstresinin hücre canlılığı ve apoptoz üzerindeki etkileri belirgin olmamış, ancak orta derecede nöroprotektif etki gözlemlenmiştir. Bu etkinin içeriğindeki fenolik bileşiklerin güçlü antioksidan özelliklerine bağlı olabileceğini düşündük. Bu konuda hayvan deneyleri ile canlılar üzerindeki etkilerinin araştırılması sonucunda etkinliği daha iyi olarak değerlendirilebilir.

5. Referanslar

1. Gundogdu M, Muradoglu F, Sensoy RIG et al Determination of fruit chemical properties of *Morus nigra* L., *Morus alba* L. and *Morus rubra* L. by HPLC. *Sci Hort* 132:37–41. doi:10.1016/j.scienta.2011.09.035
2. Ozgen M., Serce S., Kaya C. Phytochemical and antioxidant properties of anthocyanin-rich *Morus nigra* and *Morus rubra* fruits. *Scientia Horticulturae*. 2009;119(3):275–279. doi: 10.1016/j.scienta.2008.08.007.
3. Souza G. R., Oliveira-Junior R. G., Diniz T. C., et al. Assessment of the antibacterial, cytotoxic and antioxidant activities of *Morus nigra* L. (Moraceae) *Brazilian Journal of Biology*. 2018;78(2):248–254. doi: 10.1590/1519-6984.05316.
4. Padilha M. M., Vilela F. C., Rocha C. Q., et al. Antiinflammatory properties of *Morus nigra* leaves. *Phytotherapy Research*. 2010; 24(10):1496–1500. doi: 10.1002/ptr.3134.]
5. Chen H., Pu J., Liu D., et al. Anti-inflammatory and antinociceptive properties of flavonoids from the fruits of black mulberry (*Morus nigra* L.) *PLoS One*. 2016;11(4): p. e0153080. doi: 10.1371/journal.pone.0153080.
6. Van Hung P. Phenolic Compounds of Cereals and Their Antioxidant Capacity. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2016 56 (1): 25-35.
7. Cheatham, C.L.; Canipe, L.G., 3rd; Millsap, G.; Stegall, J.M.; Chai, S.C.; Sheppard, K.W.; Lila, M.A. Six-month intervention with wild blueberries improved speed of processing in mild cognitive decline: A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Nutr. Neurosci.* 2022, 1–15
8. Cheatham, C.L.; Nieman, D.C.; Neilson, A.P.; Lila, M.A. Enhancing the Cognitive Effects of Flavonoids with Physical Activity: Is There a Case for the Gut Microbiome? *Front. Neurosci.* 2022, 16, 833202.
9. Lau, F.C.; Shukitt-Hale, B.; Joseph, J.A. Nutritional intervention in brain aging: Reducing the effects of inflammation and oxidative stress. *Subcell. Biochem.* 2007, 42, 299–318.
10. Albarracin, S.L.; Stab, B.; Casas, Z.; Sutachan, J.J.; Samudio, I.; Gonzalez, J.; Gonzalo, L.; Capani, F.; Morales, L.; Barreto, G.E. Effects of natural antioxidants in neurodegenerative disease. *Nutr. Neurosci.* 2012, 15, 1–9.]
11. Akter, R.; Rahman, H.; Behl, T.; Chowdhury, M.A.R.; Manirujjaman, M.; Bulbul, I.J.; Elshenaw, S.E.; Tit, D.M.; Bungau, S. Prospective Role of Polyphenolic Compounds in the Treatment of Neurodegenerative Diseases. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 2021, 20, 430–450.
12. Mattioli R, Francioso A, Mosca L, Silva P. Anthocyanins: A Comprehensive Review of Their Chemical Properties and Health Effects on Cardiovascular and Neurodegenerative Diseases. *Molecules*. 2020 Aug 21;25(17):3809. doi: 10.3390/molecules25173809.
13. Shahneh F.Z., Baradaran B., Majidi J., Babaloo Z. Echinophora platyloba DC (Apiaceae) crude extract induces apoptosis in human prostate adenocarcinoma cells (PC-3) *Biomed. J.* 2014; 37:298–304. doi: 10.4103/2319-4170.125653
14. Vural K., Seyrek O. The Neuroprotective Effect of Pioglitazone on NB2a Mouse Neuroblastoma Cell Culture. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 25 (1): 1-8, 2019. DOI: 10.9775/kvfd.2018.19940
15. Tatlı G., Vural K., Danverlenli E. Nöropeptid Y'nin fare nöroblastoma (NB2A) hücre kültür dizinindeki nöroprotektif etkinliğinin araştırılması 2023 Tıpta Uzmanlık Tezi
16. Khalid N., Fawad S.A., Ahmed I. Antimicrobial activity, phytochemical profile and trace minerals of black mulberry (*Morus nigra* L.) fresh juice. *Pak. J. Bot.* 2011; 43:91–96
17. Ramos S Cancer chemoprevention and chemotherapy. Dietary polyphenols and signalling pathways. *Mol. Nutr. Food*, 2008 Res.52: 507-526.
18. Huang WU, Cai ZY and Zhang J Natural phenolic compounds from medicinal herbs and dietary plants: potential use for cancer prevention. *Nutr. Cancer* , 2010 62 (1): 1- 20.
19. Borbalan AMA, Zorro L, Gullen DA and Barroso CG Study of the polyphenol content of red and white grape varieties by liquid chromatographymass spectrometry and its relationship to antioxidant power. *J. Chrom. A*, 2003 1012: 31-38
20. Çakıroğlu, E.; Uysal, T.; Çalıbaşı Koçal, G.; Aygenli, F.; Baran, G.; Baskın, Y. The role of *Morus nigra* extract and its active compounds as drug candidate on human colorectal adenocarcinoma cell line HT-29. *Int. J. Clin. Oncol. Cancer Res.* 2017, 2, 10–14
21. Qadir, M.I.; Ali, M.; Ibrahim, Z. Anticancer activity of *Morus nigra* leaves extract. *Bangladesh J. Pharmacol.* 2014, 9, 496–497
22. Turan, I.; Demir, S.; Kilinc, K.; Burnaz, N.A.; Yaman, S.O.; Akbulut, K.; Mentese, A.; Aliyazicioglu, Y.; Deger, O. Antiproliferative and apoptotic effect of *Morus nigra* extract on human prostate cancer cells. *Saudi Pharm. J.* 2017, 25, 241–248
23. Dalkilic, S., Dalkilic, L.K., İnci, S., Korkmaz, İ., Kirbag, S. . Investigation of cytotoxic effect of black mulberry (*Morus nigra* L.) fruit, *Indian Journal of Traditional Knowledge*, 2021,20, 54-58.
24. Dalmagro AP, Camargo A, Severo Rodrigues AL, Zeni ALB. Involvement of PI3K/Akt/GSK-3 β signaling pathway in the antidepressant-like and neuroprotective effects of *Morus nigra* and its major phenolic, syringic acid. *Chem Biol Interact.* 2019 Dec 1; 314:108843. doi: 10.1016/j.cbi.2019.108843.
25. Souza GR, Oliveira-Junior RG, Diniz TC, Branco A, Lima-Saraiva SRG, Guimarães AL, Oliveira AP, Pacheco AGM, Silva MG, Moraes-Filho MO, Costa MP, Pessoa CÖ, Almeida JRGS. Assessment of the antibacterial, cytotoxic and antioxidant activities of *Morus nigra* L. (Moraceae). *Braz J Biol.* 2018 May;78(2):248-254. doi: 10.1590/1519-6984.05316.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

