

ANTOSİYANİNLERİN NUTRASÖTİK ÖZELLİKLERİ

AYLİN KESEN, ÇİĞDEM UYSAL PALA*

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü, Çanakkale
*cigdemuysal@comu.edu.tr

ÖZET

Meyve ve sebzeler antosiyaninlerin doğal kaynaklarıdır. Antosiyaninlerin oksidatif stres kaynaklı çok çeşitli hastalıklara karşı önemli düzeyde antioksidan, anti-enflamatuar ve antidiyabetik etki gösterdikleri yapılan bilimsel araştırmalarda ortaya konmuştur. Bu etkilerin görülmesinde, gıdalarla alınan antosiyaninlerin yanı sıra sindirim sırasında oluşan çeşitli parçalanma ürünleri de

ABSTRACT

Fruits and vegetables are natural sources of anthocyanins. Scientific studies have shown that anthocyanins have significant antioxidant, anti-inflammatory, and antidiabetic effects against a wide variety of diseases caused by oxidative stress. In addition to the anthocyanins taken with food, various breakdown products formed during digestion also contribute to these

GİRİŞ

Antosiyaninler meyve ve sebzelerin kırmızı, mor ve mavi renklerinden sorumlu fenolik bileşiklerdir. Antosiyaninler ve bunların şekerlerle glikozit halde bulunan formları olarak bilinen antosiyaninler, hem fenolik bileşiklerin en büyük alt grubu olan flavonoidlerin üyeleri hem de suda çözünür vakuolar pigmentlerin ilgi çekici bir sınıfıdır. Bugüne kadar doğada, yaklaşık 27 farklı yapısal antosiyanidin ve 1000 antosiyaninin bulunduğu bilinmektedir. Gıdalarda en yaygın olarak bulunanlar, siyanidin glikozitleri (%50) olup, bunu pelargonidin, peonidin ve delphinidin (%12) ve son olarak petunidin ve malvidin glikozitleri (%) takip etmektedir¹.

Antosiyaninler, nutrasötik bileşikler olarak, besin değerleri, farmakokinetik profilleri, farmakolojik mekanizmaları ve sağlığı geliştirici özellikleri nedeniyle çok dikkat çekmişlerdir². Yakın zamanda yapılan in vitro ve in vivo araştırmalar sonucunda, bunların antioksidan savunmayı artırabilen, serbest radikal hasarını, kronik enflamasyonu ve mutasyon riskini azaltabilen ve dejeneratif kronik hastalıkların (ateroskleroz, metabolik sendrom, göz ve böbrek komplikasyonları, birçok kanser türü ve kilo kontrolü) gelişimini ve ilerlemesini hafifletebilen, fonksiyonel bileşikler olduğunu ortaya koymuştur³⁻⁵. Antosiyaninlerin kimyasal yapıları (hidroksil gruplarının sayısı, glikosilasyon ve açılasyon dereceleri), söz konusu biyolojik potansiyellerini doğrudan etkilemektedir¹.

Biyoyararlılık, nutrasötik bileşenlerin sindirim sırasında emilim hızı ve etki edeceği bölgedeki yararlılık derecesi olarak tanımlanmaktadır. Besinlerin biyolojik etkileri biyoyararlılıkları ile yakından ilişkilidir⁶. İnsan gastrointestinal sisteminde sindirim ağızda başlar. Salgılanan tükürük sindirim fonksiyonlarını sağlar. Ağız boşluğunda pH durumu, salgılanan enzimler ve bakteriyel yük, antosiyaninlerin fenolik asitlere veya ilgili aglikonlarına hidrolizine yol

katkı sunmaktadır. Sindirim sırasında bağırsak mikrobiyotası ile etkileşimleri sağlık üzerine faydaları artırabilir. Yapılan tüm bu çalışmalardan çıkan ortak sonuç: Günlük diyetle antosiyaninlerce zengin taze meyve ve sebzelere veya gıda ürünlerine yeterli miktarda yer verilmesi ve hastalıkların önlenmesi arasında önemli bir ilişki bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Antosiyanin, Meyve-Sebze, Sağlık

effects. Interactions with the gut microbiota during digestion may increase their health benefits. The common conclusion drawn from all these studies is that there is a significant relationship between providing a sufficient amount of fresh fruits and vegetables or food products rich in anthocyanins in the daily diet and preventing diseases.

Keywords: Anthocyanins, Fruit-Vegetable, Health

açabilir. Bununla birlikte midede, antosiyaninler stabildir ve küçük bir kısmı emilebilir. Bazı in vitro çalışmalar antosiyaninlerin %75-88'nin mide koşullarından geri kazanılabileceğini göstermiştir^{7,8}. Midedeki asidik koşullar altında antosiyaninlerin kimyasal olarak aglikonlara hidrolize olduğu, fenolik asitler ve fenolik aldehitler olarak daha ileri düzeyde bozduğu rapor edilmiştir^{7,9}. Düşük pH ve uzun inkübasyon süresinin gastrik hücre modellerinde antosiyaninlerin taşıma etkinliğini artırdığı ve antosiyaninlerin temas süresince artan konsantrasyonla daha fazla emildiği bildirilmiştir¹⁰.

Metabolizmanın ve emilimin ana yeri bağırsaklardır. Hem antosiyaninler hem de parçalanma ürünleri pasif difüzyon veya aktif taşıyıcılar ile bağırsak epitelinden taşınabilir. Alınan antosiyaninin bir kısmı kalın bağırsağa ulaşır ve burada katabolitlerine metabolize edilir. Bunlar dışkıyla atılır veya tekrar emilir. Emildikten sonra antosiyaninler ve metabolitleri bağırsak duvarında faz II enzimatik metabolizmaya uğrar, daha sonra karaciğerde glukoronitlere, sülfatlara ve metillere dönüştürülür¹¹. Kolonik fermantasyon antosiyaninleri basit fenoliklere indirger; başta protokaşetik asit, vanilik asit, gallik asit ve floroglusinol aldehit üzere fenolik asitler ve aldehitler gastrointestinal sistem boyunca epitel dokular tarafından emilir¹².

Antosiyaninler ve türevleri büyük ölçüde antioksidan ve anti-enflamatuar mekanizmalar yoluyla biyolojik etkilerini ve terapötik potansiyellerini gösterir. Çünkü, oksidatif stres ve enflamasyon, hastalıkların başlamasını tetikleyen ortak faktörlerdir^{1,3}. İnsan vücudunda, normal hücre metabolizmanın bir parçası olarak veya UV radyasyonu, çevresel kirlenmeler, sigara, enfeksiyonlar, ilaçlar veya yiyecekler gibi dış faktörlerden kaynaklanan pro-oksidanlar ile onlarla etkileşime geçen antioksidanlar arasında bir denge vardır. Bu dengenin pro-oksidanlar lehine bozulması,

başka bir değişle hücrelerde serbest radikallerin birikmesi veya bununla birlikte vücudun kendi savunma sistemlerinin yetersiz kalması sonucu oksidatif stres oluşur. Antioksidanlar temel olarak hücrede serbest radikalleri temizleyerek hücre hasarını önler veya vücutta antioksidan savunmanın bir parçası olarak süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzimlerin aktivitesini teşvik ederek oksidatif stresin üstesinden gelir¹³⁻¹⁵. Antosiyaninlerin anti-enflamatuar mekanizması ise temel olarak sitokinler (tümör nekroz faktörü (TNF)- α , interlökin (IL)-1 β , IL-6, IL-8 ve kaspaz-1), kappa B (NF- κ B), sikloksijenaz (COX-1 ve COX2), nitrik oksit sentaz (iNOS) ve mitojenle aktive olan protein kinaz gibi pro-enflamatuar moleküllerin ve enzimlerin aktivasyonunu baskılamaya dayanır¹⁵.

Son zamanlarda gerçekleştirilen çalışmalar, antosiyaninlerin sağlık yararlarının altında yatan moleküler mekanizmaları aydınlatmaya yoğunlaşmıştır. Bu derlemede, antosiyaninlerin obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, nörodejeneratif hastalıklar ve görsel fonksiyonlar üzerine bilimsel kanıtı dayalı olumlu sağlık etkilerine değinilmiştir.

Obezite Üzerine Etkisi

Obezite, gereğinden fazla tüketilen gıdalarla vücudun enerji dengesinin bozulması ve sedanter (hareketsiz) yaşam stiline bağlı olarak anormal düzeyde yağ birikmesi sonucu oluşan bir hastalıktır. Antosiyaninlerce zengin gıda tüketiminin, bağırsak mikrobiyotasında obezite ile ilişkili disbiyozu ve yağ dokusunda enflamasyonu iyileştirici etkisi bulunduğu bildirilmiştir. Antosiyanin tüketimi sağlıklı kişilerde obeziteyi önlemekte ve obez kişilerin vücut ağırlığının korunmasına veya azaltılmasına yardımcı olmaktadır. Ayrıca metabolizmayı ve enerji dengesini iyileştirici etki göstermektedir¹⁶. Yüksek yağlı diyetle (kalorinin % 45'i yağ kaynaklı) beslenen farelere, diyetle ek olarak 12 hafta boyunca karadut antosiyaninlerinin (200 mg/kg/gün) takviyesi, vücut ağırlığı artışını önemli ölçüde baskılamış, serum kolesterol ile leptin düzeylerini, karaciğer yağlarını (toplam lipid, trigliset ve kolesterol) azaltmış ve insülin direncini önemli düzeyde azaltmıştır¹⁷. Başka bir çalışmada ise, farelerin normal diyetlerine ek olarak siyah goji (*Lycium ruthenicum*) antosiyaninleri (200 mg/kg/gün) ile 12 hafta boyunca takviyesi sonucunda, intestinal bariyerin güçlendiği ve bağırsak mikrobiyotasının pozitif yönlü düzenlendiği tespit edilmiştir¹⁸.

Diyabet Üzerine Etkisi

Diyabet pankreasın yeterli düzeyde insülin üretememesi veya üretilen insülinin etkin şekilde kullanılamaması sonucu ortaya çıkan metabolik bir hastalıktır. Yüksek kan şekeri ve insülin hormon seviyesi ile vücutta insülin direnci ile karakterizedir. Günümüzde Tip 2 diyabet daha yaygındır. Antosiyaninlerin iyileştirici potansiyeli: Diyabetle ilişkili hiperglisemi ve glikozile hemoglobin (HbA1c) seviyelerini azaltıcı etkisi; sindirim enzimlerinin (α -amilaz ve α -glukosidaz) katalitik bölgelerine bağlanarak faaliyetlerini düzenlemesi; anti-inflamatuar ve antioksidan özellikleri yoluyla apoptotik faktörleri düzenleme yeteneğinden dolayı pankreas β hücrelerinin korunması ile ilgilidir. Ayrıca insülin salgısını ve direncini normalleştiren kan şekerini düzenlerler^{4,19}.

Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkisi

Kardiyovasküler bozukluklar, dünya çapında önde gelen ölüm nedenidir. Aterosklerotik plaklar, arteriyel sertlik ve endotel

disfonksiyonunun neden olduğu kan damarları boyunca kan akışının azalması veya olmaması ile karakterizedir. Antosiyaninlerin kardiyovasküler faydaları: Lipid metabolizmasını düzenlemesi, örneğin serum trigliseritlerini, toplam ve LDL kolesterollerini azaltıcı etki ile birlikte HDL kolesterolü artırır; karbonhidrat metabolizmasını düzenlemesi, glikoz toleransını ve insülin rezistansını geliştirir; endotel fonksiyonu iyileştirmesi (anti-aterosklerotik etki); trombosit agregasyonunu azaltması; oksidatif stres, lipid peroksidasyonu ve inflammatuar gen ekspresyonunun azaltıcı etkisi olarak sıralanabilir²⁰. Tang vd.²¹ tarafından mor tatlı patateslerden ekstrakte edilen antosiyaninlerin, doksorubisin (DOX) ile indüklenen kardiyotoksikite üzerindeki etkileri in vitro ve in vivo olarak araştırıldı. Çalışmanın sonuçları, mor patates antosiyaninlerinin, DOX kaynaklı kalp yetmezliğini önemli ölçüde iyileştirebileceğini göstermiştir. In vitro H9C2 kardiyomyositlerin kullanıldığı deneylerde antosiyaninler, DOX tarafından indüklenen inflammatuar faktörlerin (nitrik oksit (NO) ve TNF- α) aşırı salınımını azalttığı ve miyokard hasarlanmasının kaynakları olan trimetilamin oksit (TMAO), laktik dehidrojenaz (LDH) ve kreatin kinazın (CK) salgılanmasını azalttığı tespit edilmiştir. In vivo deneylerde ise, antosiyaninler, fare kalp dokusunda NO salınımını ve lipid peroksidasyonunu engellediği bildirilmiştir.

Kanser Üzerine Etkisi

Kanser, esas olarak normal vücut dokularına zarar verebilen anormal hücre proliferasyonu ile karakterize genetik bir hastalıktır. Karsinom, lösemi, lenfoma, sarkom, melanom vd. birçok türü bulunmaktadır. Başlıca oksidatif stres tarafından başlatılan genetik değişiklikler, kansere neden olan genleri (onkogenler), tümör baskılayıcı genleri (anti-onkogenler) ve hücre büyümesini, bölünmesini ve mutasyonları kontrol eden DNA onarım genlerini etkiler ve kanser patogenezine yol açar²². Antosiyaninlerin potansiyel anti-tümör etkilerinin antioksidan; anti-enflamasyon; anti-mutajenez; sinyal iletim yollarını modüle ederek, hücre döngüsünün durdurulmasını indükleyerek ve kanser hücrelerinin apoptozu veya otofajisini uyarak proliferasyonun inhibe edilmesi; anti-istila; anti-metastaz; kanser hücrelerinin ilaç direncini tersine çevirmek ve kemoterapiye duyarlılıklarını arttırmak dahil olmak üzere çok çeşitli biyolojik aktivitelere dayandığı rapor edilmiştir²³. Örneğin, yaban mersini antosiyaninleri (250 μ g/ml), meme kanseri hücre dizilerinde, anti-invasiv potansiyel göstermiştir ve antosiyaninler kemoinhibitörler olarak hareket ederek kanser hücrelerinin çoğalmasını engellemiştir²⁴. Başka bir çalışmada, yaban mersini, chokeberry ve üzümün antosiyanin bakımından zengin ekstraktları (3.85 g/kg) ile 14 hafta boyunca takviye sonucunda, azoksimetan kaynaklı anormal kript odaklarının %26-29 oranında önemli ölçüde azaldığı ve bu azalışın ise hücre proliferasyonunun azalması ve COX-2 geninin ekspresyonunun azalması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir²⁵. Narotto vd.²⁶, MDA-MB-453 meme kanseri hücreleri ile ksenogreftlenmiş farelerde koyu renkli kirazdan ekstrakte edilen fenolikler, antosiyaninler veya proantosiyanidinler açısından zengin fraksiyonların antitümör aktivitesini in vivo olarak araştırmıştır. Fareler, 36 gün boyunca ekstraktlar (150 mg/kg vücut ağırlığı/gün) ile gavajlanmıştır. Araştırma sonuçları, tümör büyümesinin, tümörlerdeki mRNA onkogenik biyobelirteçlerinde veya uzak organlardaki mRNA invaziv biyobelirteçlerinde toksisite belirtirli veya önemli değişiklikler olmaksızın ekstraktlar tarafından kontrol grubuna kıyasla önemli düzeyde baskılandığını göstermiştir.

Antosiyeninlerin anti-kanser özelliklerinin yanı sıra anti-anjiyogenez potansiyelleri de kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Anjiyogenez, tümörlerin iyi huylu bir durumdan kötü huylu bir duruma geçişinde önemli bir adım olduğu için kanser gelişiminin anahtarıdır. Kanserli önlemede anti-anjiyogenez, tümör hücrelerine oksijen sağlayan yeni kan damarlarının oluşumunu engelleyen süreçtir. Flavonoidler ve antosiyeninler dahil olmak üzere çeşitli fitokimyasallar potansiyel anti-anjiyogenik ajanlardır²⁷. Su vd.²⁸ Hibiskus (*Hibiscus sabdariffa*) antosiyeninlerinin (HA) melanoma kanseri gelişimine karşı alternatif terapötik bir strateji olarak tümör anjiyogenezinin önlenmesinde iyi bir potansiyel aday olabileceğini bildirmiştir.

Nörodejeneratif Hastalıklar Üzerine Etkisi

Vücutun toplam oksijen kaynağının yaklaşık %20'si beyin tarafından tüketilir ve bunun önemli bir kısmı reaktif oksijen türlerine (ROS) dönüştürülür²⁹. Oksidatif hasar DNA, proteinler ve lipidler üzerinde stres oluşturduğundan, beyin nöronal bozulmaya karşı savunmasızdır ve Alzheimer Hastalığı (AD) ve Parkinson Hastalığı (PD) gibi nörolojik patolojiye ilerleyebilir³⁰. Alzheimer hastalığının patogenezinin çok yönlü bir kökene sahip olduğu, etiolojisinde oksidatif stresin yaygın olarak kabul edildiği ve amiloid beta (A β) birikimini hızlandığı gösterilen kötü beslenme ve hareketsiz yaşam tarzı gibi faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir^{29,31,32}. Araştırmalar, antosiyenin açısından zengin beslenmenin yaşa bağlı nörodejenerasyon ve bilişsel gerilemeye karşı bazı yararlı etkiler sağladığını ileri sürmüştür. Krikorian vd.³³, ileri yaştaki yetişkinlerle yapılan bir çalışmada, 12 hafta boyunca yaban mersini suyu alımının hafıza performansını iyileştirdiğini bildirmiştir. Mor tatlı patatesin kullanıldığı in vitro bir çalışmada, hayvansal kaynaklı PC12 hücre hattında güçlü bir serbest radikal süpürücü etki ve azaltılmış A β kaynaklı toksisite gösterilmiştir³⁴. Ek olarak, dut meyvesi izolatlarının, bir PC12 hücre hattında serebral iskemiye karşı bir dereceye kadar nöro-korumaya sahip olduğu rapor edilmiş olup, bu sonuç damar daralması veya felç sonucu iskemik hücre ölümünü en aza indirme kapasitesinin olduğunu göstermektedir³⁵. Ayrıca meyvelerin, yaşa bağlı bilişsel gerileme ve nörodejenerasyona karşı olumlu etkilerini gösteren mekanizmanın, beyindeki dopamin salınımındaki artıştan kaynaklandığı ve bu durumun nöronların hücre içi iletişimi geliştirmesine neden olduğu bildirilmiştir³⁶.

Görsel Fonksiyonlar Üzerine Etkisi

Oftalmolojik araştırmalarda, antosiyeninlerin önde gelen fizyolojik işlevlerinden olan antioksidan etkileri retina pigment epitelinde gösterilmiştir. Antosiyenin tüketimi ile görmenin iyileştirilebileceği öne sürülmüştür³⁷. Üzüm suyu meyvelerde bulunan antosiyeninler, gelişmiş retina pigmentleri üretimi ile gece görüşünü iyileştirmek, retinanın kılcal damarları içinde dolaşımın artırılması, retinal dejenerasyonun ve diyabetik retinopatinin azaltılması, glokom ve kataraktın iyileştirilmesi veya önlenmesi gibi çeşitli şekillerde fayda sağlamaktadır^{37,38}. Wang vd.³⁹, yaban mersini antosiyeninlerinin retina pigment epitel (RPE) hücrelerinin ve retinanın heme oksijenaz-1 (HO-1) yukarı regülasyonu yoluyla fotooksidatif hasara karşı korunmasının moleküler mekanizmasını çalışmışlardır. Antosiyenin ekstraktının (50 μ g/mL), ARPE-19 hücrelerini görünür ışığın neden olduğu hasardan koruduğu, hücre içi reaktif oksijen türü seviyelerini azalttığını ve HO-1 ekspresyonunu yukarı doğru düzenlediğini bildirmişlerdir.

SONUÇ

Antosiyeninler, antioksidan alımının büyük bir kısmına katkıda bulunan ve polifenol grubunda yer alan önemli biyoaktiflerdir. İnsanların antosiyenin ihtiyacı meyve, sebzeler ve ürünleri ile karşılanabilir. Son yirmi yılda artan sayıda çalışmada, diyetteki antosiyeninlerin potansiyel sağlığı geliştirici faydalarını gösterilmiştir. Etkili miktarlarda alınan antosiyeninlerin, nörodejeneratif hastalıklar, belirli kanserler, kardiyovasküler bozukluklar, tip 2 diyabet ve belirli oküler hastalıklar dahil olmak üzere majör kronik bozuklukların riskini azaltma potansiyeline sahip olduğunu öne süren son bilimsel kanıtlar vurgulanmıştır. Genel olarak, antosiyeninlerin en yaygın olarak bildirilen örtüşen etki mekanizmaları, oksidatif stresi ve kronik enflamasyonu kontrol etme yeteneklerini içermektedir. Bununla birlikte, antosiyeninlerin hastalıklarda moleküler düzeyde farklı transkripsiyon faktörlerini ve hücrel sinyal yollarını düzenleme yeteneğine sahip olduğu açıktır. Sonuç olarak antosiyeninler, gıda endüstrisinde fonksiyonel gıda formülasyonlarında zenginleştirme amaçlı kullanımı yönünden dikkate alınması gereken önemli nutrasötik bileşenlerdir.

KAYNAKLAR

1. Gonçaves, A.C.; Nunes, A.R.; Falcão, A.; Alves, G.; Silva, L.R. (2021). Dietary effects of anthocyanins in human health: A comprehensive review. *Pharmaceuticals*, 14, 690.
2. Bendokas, V.; Skemiene, K.; Trumbeckaite, S.; Passamonti, S.; Borutaite, V.; Liobikas, J. (2020). Anthocyanins: From plant pigments to health benefits at mitochondrial level. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60, 3352–3365.
3. Ullah R, Khan M, Shah SA, Saeed K, Kim MO. (2019). Natural Antioxidant Anthocyanins—A Hidden Therapeutic Candidate in Metabolic Disorders with Major Focus in Neurodegeneration. *Nutrients*, 11(6),1195.
4. Les, F., Cásedas, G., Gómez, C. et al. (2021). The role of anthocyanins as antidiabetic agents: from molecular mechanisms to in vivo and human studies. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 77, 109–131.
5. Smeriglio, A., Barreca, D., Bellocco, E., and Trombetta, D. (2016). Chemistry, Pharmacology and Health Benefits of Anthocyanins. *Phytotherapy Research*, 30: 1265– 1286.
6. Shi, J., Maguer L. (2000). Lycopene in Tomatoes: Chemical and Physical Properties Affected by Food Processing. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 40, 1.
7. Hanske, L., Engst, W., Loh, G., Sczesny, S., Blaut, M., & Braune, A. (2013). Contribution of gut bacteria to the metabolism of cyanidin 3-glucoside in human microbiota-associated rats. *British Journal of Nutrition*, 109, 1433-1441.
8. Stalmach, A., Edwards, C.A., Wightman, J.D., Crozier, A. (2012). Gastrointestinal stability and bioavailability of (poly)phenolic compounds following ingestion of Concord grape juice by humans. *Molecular Nutrition & Food Research*, 56, 497-509.
9. He, J., Wallace, T.C., Keatley, K.E., Failla, M.L., Giusti, M.M. (2009). Stability of black raspberry anthocyanins in the digestive tract lumen and transport efficiency into gastric and small intestinal tissues in the rat. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57, 3141-3148.
10. Han F, Yang P, Wang H., Fernandes I., Mateus N., Liu Y. (2018). Digestion and Absorption of Red Grape and Wine Anthocyanins Through the Gastrointestinal Tract. *Trends in Food Science & Technology*, 83, 211-224.

11. Eker M.E., Aaby K., Budic-Leto I., Brnčić S.R., El S.N., Karakaya Şimşek Ş., Manach C., Wiczkowski W., Pascual-Teresa S. (2020). A Review of Factors Affecting Anthocyanin Bioavailability: Possible Implications for the Inter-Individual Variability. *Foods*, 9(1), 2.
12. Cassidy A., Minihane A.M. (2017). The role of metabolism (and the microbiome) in defining the clinical efficacy of dietary flavonoids. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 105 (1), 10–22.
13. Aslankoç R., Demirci D., İnan Ü., Yıldız M., Öztürk A., Çetin M., Savran E.Ş., Yılmaz B. (2019). The Role of Antioxidant Enzymes in Oxidative Stress- Superoxide Dismutase (SOD), Catalase (CAT), Glutathione Peroxidase (GPx). *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 26(3), 362-369.
14. Afacan F.Ö., Sönmezdağ A.S. (2020). The Importance of Anthocyanins in Nutrition and Effects on Health. *Karya Journal Of Health Science*,1(1),19-24.
15. Salehi B., Sharifi-Rad J., Cappellini F., Reiner Z., Zorzan D., Imran M., Sener B., Kilic M., El-Shazly M., Fahmy NM, Al-Sayed E., Martorell M., Tonelli C., Petroni K., Docea A.O., Calina D and Marroy A. (2020). The Therapeutic Potential of Anthocyanins: Current Approaches Based on Their Molecular Mechanism of Action. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 1300.
16. Sivamaruthi, B.S, Kesika, P., Chaiyasut, C. (2020). The Influence of Supplementation of Anthocyanins on Obesity-Associated Comorbidities: A Concise Review. *Foods*, 9(6), 687.
17. Wu, T., Qi, X., Liu, Y., Guo, J., Zhu, R., Chen, W., Zheng X., Yu T. (2013). Dietary supplementation with purified mulberry (*Morus australis* Poir) anthocyanins suppresses body weight gain in high-fat diet fed C57BL/6 mice. *Food Chemistry*,141, 482–487.
18. Peng, Y., Yan, Y., Wan, P., Dong, W., Huang, K., Ran, L., Mi, J., Lu, L., Zeng, X., Cao Y. (2020). Effects of long-term intake of anthocyanins from *Lycium ruthenicum* Murray on the organism health and gut microbiota in vivo. *Food Research International*, 130, 108952.
19. Sasaki R, Nishimura N, Hoshino H, et al. (2007). Cyanidin 3-glucoside ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity due to downregulation of retinol binding protein 4 expression in diabetic mice. *Biochemical Pharmacology*, 74, 1619-1627.
20. Mozos I., Flangea C., Vlad D.C., Gug C., Mozos C., Stoian D., Luca C.T., Horbańczuk J.O., Horbańczuk O.K., Atanasov A.G. (2021). Effects of Anthocyanins on Vascular Health. *Biomolecules*, 11, 811.
21. Tang, S., Kan, J., Sun, R., Cai, H., Hong, J., Jin, C., & Zong, S. (2021). Anthocyanins from purple sweet potato alleviate doxorubicin-induced cardiotoxicity in vitro and in vivo. *Journal of Food Biochemistry*, 45, e13869.
22. NIH (National Cancer Institute), 2021. <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer> (Erişim tarihi: 01-03-2022).
23. Lin B. W., Gong C. C., Song H. F., & Cui Y. Y. (2017). Effects of anthocyanins on the prevention and treatment of cancer. *British Journal of Pharmacology*, 174(11), 1226–1243.
24. Faria A., Pestana D., Teixeira D., Freitas V., Mateus N., Calhau C. (2010). Blueberry anthocyanins and pyruvic acid adducts: anticancer properties in breast cancer cell lines. *Phytotherapy Research*, 24(12), 1862–1869.
25. Lala G, Malik M, Zhao C, He J., Kwon Y., Giusti M. M., Magnuson B. (2006). Anthocyanin-rich extracts inhibit multiple biomarkers of colon cancer in rats. *Nutrition and Cancer*, 54(1), 84–93.
26. Noratto G., Layosa M.A., Lage N.N., Atienza L., Ivanov I., Mertens-Talcott S.U., Chew B.P. (2020). Antitumor potential of dark sweet cherry sweet (*Prunus avium*) phenolics in suppressing xenograft tumor growth of MDA-MB-453 breast cancer cells. *The Journal of Nutritional Biochemistry*,84,108437.
27. Khoo, H.E., Azlan, A., Tang, S.T., Lim, S.M. (2017). Anthocyanidins and anthocyanins: colored pigments as food, pharmaceutical ingredients, and the potential health benefits. *Food & Nutrition Research*, 61(1), 1361779.
28. Chuan Su C., Jong Wang C., Huang K., Lee Y., Chan W., Ching Chang Y. (2018). Anthocyanins from *Hibiscus sabdariffa* calyx attenuate in vitro and in vivo melanoma cancer metastasis. *Journal of Functional Foods*, 48, 614-631.
29. Chong, Z.Z., Li, F., Maiese, K. (2005). Oxidative stress in the brain: Novel cellular targets that govern survival during neurodegenerative disease. *Progress in Neurobiology*, 75, 207–246.
30. Ullah, R., Kahn, M., Shah, S.A., Saeed, K., Kim, M.O. (2019). Natural Antioxidant Anthocyanins—A Hidden Therapeutic Candidate in Metabolic Disorders with Major Focus in Neurodegeneration. *Nutrients*, 11, 1195.
31. Sanabria-Castro, A., Alvarado-Echeverría, I., Monge-Bonilla, C. (2017). Molecular Pathogenesis of Alzheimer's Disease: An Update. *Annals of Neurosciences*, 24, 46–54.
32. D' Cunha, N.M., Georgousopoulou, E.N., Boyd, L., Veysey, M., Sturm, J., O'Brien, B., Lucock, M., McKune, A.J., Mellor, D.D., Roach, P.D., Naumovski N. (2019). Relationship Between B-Vitamin Biomarkers and Dietary Intake with Apolipoprotein E ε4 in Alzheimer's Disease. *Journal of Nutrition in Gerontology and Geriatrics*, 38,173-195.
33. Krikorian R., Shidler M.D., Nash T.A., Kalt W., Vinqvist-Tymchuk M.R., Shukitt-Hale B., Joseph J.A. (2010). Blueberry supplementation improves memory in older adults. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58, 3996–4000.
34. Ye, J., Meng, X., Yan, C., Wang, C. (2010). Effect of purple sweet potato anthocyanins on β -amyloid-mediated PC12 cells death by inhibition of oxidative stress. *Neurochemical Research*, 35, 357–36.
35. Kang, T.H., Hur, J.Y., Kim, H.B., Ryu, J.H., Kim, S.Y. (2006). Neuroprotective effects of the cyanidin-3-O- β -dglucopyranoside isolated from mulberry fruit against cerebral ischemia. *Neuroscience Letters*, 391(3), 122-6.
36. Shukitt-Hale B, Kalt W, Carey AN, Vinqvist-Tymchuk M., McDonald J., Joseph J.A. (2009). Plum juice, but not dried plum powder, is effective in mitigating cognitive deficits in aged rats. *Nutrition*, 25, 567-573.
37. Kramer JH. (2004). Anthocyanosides of *Vaccinium myrtillus* (bilberry) for night vision—a systematic review of placebo-controlled trials. *Survey of Ophthalmology*, 49(6), 618.
38. Milbury, P.E., Graf, B., Curran-Celentano, J.M., Blumberg, J.B. (2007). Bilberry (*Vaccinium myrtillus*) anthocyanins modulate heme oxygenase-1 and glutathione S-transferase-pi expression in ARPE-19 cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 48, 2343–2349.
39. Wang, Y., Guo, X., Sun, H., Qi, W., Li, A. (2019). Bilberry anthocyanin-rich extract protects against retinal photooxidative damage via activation of HO-1 and inhibition of NF- κ B. *Food and Agricultural Immunology*, 30 (1), 829-840.