

T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MOUGEOTIA SCALARIS HASSAL'DAN ELDE EDİLEN
EKSTRELERİN BAZI BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN
İNCELENMESİ

Mohammed Alm Dr

Danışman: Prof. Dr. Ekrem KÖKSAL

KİMYA
ANABİLİM DALI

ERZİNCAN
2020
Her Hakkı Saklıdır.

Bilimsel Etiğe Uygunluk Sayfası

“*Mougeotia Scalaris* Hassal’dan Elde Edilen Ekstrelerin Bazı Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi” isimli “Yüksek Lisans” tezim tarafımca intihal tespit programı ile incelenmiştir. Buna göre tezimde bilimsel etik ihlali ve intihal olarak nitelendirilebilecek herhangi bir durum olmadığını taahhüt ederim.

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir biçimde elde edildiğini; aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi beyan ederim

20/07/2020



Mohammed Alm Dr

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

MOUGEOTIA SCALARIS HASSAL'DAN ELDE EDİLEN EKSTRELERİN BAZI BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Mohammed Alm Dr

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ekrem KÖKSAL

Bu çalışmada; *Mougeotia Scalaris* alg'inin su, metanol, kloroform, hegzan özütlerinin antiproliferatif, antioksidan kapasite ve alfa glikozidaz enzim inhibisyonunun belirlenmesi hedeflenmiştir. Ayrıca ekstrelerin toplam flavonoid madde ve toplam fenolik bileşik miktarları belirlenmiştir. En fazla fenolik ve flavonoid madde metanol ekstresin'de bulunmuştur. Fenolik içerik 10,70 mg GAE/g ve flavonoid içerik 8,21 mgQE/g olarak bulunmuştur. Yapılan testlerde en yüksek aktivite metanol özütünde görülmüştür. Metanol özütünün demir indirgeme gücü (FRAP) aktivitesinde 9,81 mmol TE/g ve DPPH testinde 103,12 µg/mL (IC₅₀) değerleri ile orta düzeyde bir antioksidan aktivite gösterdiği bulunmuştur. Alg ekstraktlarının farklı konsantrasyonlarının standart bakteriler üzerindeki antimikrobiyel etkisi incelenmiş ve *S.aureus* izolatı üzerine MSS ve MSM ekstraktları etkili bulunmamış, MSK ekstraktı MSH ekstraktından daha etkili bulunmuştur. *S.pneumoniae* izolatında MSK ekstraktı etkisiz bulunmuş olup en etkili ekstraktlar sırasıyla MSM> MSH> MSS olarak bulunmuştur. Antikanser aktivite çalışmaları neticesinde elde edilen farklı polaritelere sahip ekstrelerin MCF-7 meme kanseri ve HT-29 kolon kanseri hücre hatları üzerinde doz bağımlı olarak antiproliferatif aktivite sergilediği ve en yüksek antiproliferatif aktiviteyi MCF-7 hücre hattı üzerinde en düşük IC₅₀ (16,94 µg/mL) değerine sahip hegzan ekstresinin sergilediği belirlenmiştir.

2020, 93 Sayfa

Anahtar Kelimeler: Antibakteriyel, antioksidan, antiproliferatif, biyolojik aktivite, *Mougeotia Scalaris*

ABSTRACT

Master Thesis

THE INVESTIGATION OF SOME BIOLOGICAL ACTIVITIES OF EXTRACTS FROM *MOUGEOTIA SCALARIS* HASSAL

Mohammed Alm Dr

Erzincan Binali Yıldırım University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Ekrem KÖKSAL

The aim of this study was to determine the antiproliferative, antioxidant capacity, and alpha-glucosidase enzyme inhibition activity of water, methanol, chloroform and hexane extracts from *Mougeotia Scalaris* alga. Moreover, the total amounts of flavonoid substance and total phenolic compounds of the extracts were determined. The highest amount of phenolic and flavonoid substances were found in methanol extract. The phenolic content was found to be 10.70 mg GAE/g extract and the total flavonoid content as 8.21 mgQE/g the tests that have been made showed that the highest activity was in the methanol extract. Methanol extract showed moderate iron reducing power (FRAP) 9,81 mmol TE/g and in DPPH experiment the IC₅₀ value was 103.12 µg/mL. The antimicrobial effects of different concentrations of alga extracts have been investigated and it was found that MSS and MSM have no effect on *S.aureus*, MSK had more effect on *S.aureus* than MSH MSK had no effect on *S.pneumoniae*, and the most effective extracts were found to be MSM> MSH> MSS, respectively. In anticancer activity study, the extracts having different polarities showed antiproliferative activities against MCF-7 breast cancer and HT-29 colon cancer cell lines in a dose-dependent manner. Additionally, the highest antiproliferative activity was observed by hexane extract with the lowest IC₅₀ (16,94 µg/mL) value against MCF-7 cell line.

2020, 93 Pages

Keywords: Antibacterial, antioxidant, antiproliferative, biological activity, *Mougeotia Scalaris*

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezim boyunca yaklaşık 2 yıldır danışmanlığımı sürdüren ve değerli bilgilerini benimle paylaşan sayın Prof. Dr. Ekrem Köksal hocama

Tez materyalimin toplanmasında yardımcı olan ve organizmanın türü tesbiti yapan Prof. Dr. Köksal Pabuçcu'ya

Çalışmalarım boyunca bilgi ve ilgilerini esirgemeyen Dr. Hüseyin Akşit ve Dr. Cemalettin Alp'e

Antikanser çalışmalarına katkıda bulunan Doç. Dr. Ahmet Altay'a

Laboratuvar çalışmalarında yardımcı olan Arş. Gör. Yakup Ulutaş ve Öğr. Gör. Samed Şimşek'e

Ayrıca doktora öğrencileri Emre Kaya, Esmâ Kübra Kağan Yeniçeri, Sevgi Altın ve Tuba Nur Suyurdu'na

Çocukluğumdan beri şimdiye kadar bana maddi ve manevi destek olan babam Alm Dr, annem Saher ve küçük kardeşim Anwer sevgili aileme,

Bilgi edinme fırsatı veren Türkiye Cumhuriyetine çok teşekkür ederim.

Mohammed Alm Dr.

Ağustos 2020

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
TABLolar LİSTESİ	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ	7
2.1. Doğal Ürünler ile İlgili Yapılan Çalışmalar.....	7
2.1.1. Denizsel doğal ürün çalışmaları.....	9
2.2. Algler ile İlgili Yapılan Çalışmalar	12
2.3. Enzim ile İlgili Yapılan Çalışmalar	14
2.4. Antioksidan Çalışmaları	15
2.5. Antibakteriyel Çalışmalar	18
3. KURAMSAL TEMELLER	23
3.1. Doğal Ürünler.....	23
3.2. Doğal Ürünlerin Sınıflandırılması.....	23
3.2.1. Primer metabolitler	23
3.2.2. İkincil (sekonder) metabolitler	23
3.3. Klinik Olarak Önemli Doğal Ürünler	25
3.4. Kanser	27
3.5. Kansere Neden Olan Faktörler.....	31
3.5.1. Sigara.....	31
3.5.2. Alkol.....	32
3.5.3. Beslenme	32
3.5.4. Obezite.....	32
3.5.5. Radyasyon	32
3.5.6. Hava kirliliği	33
3.6. Antibakteriyel.....	35
3.6.1. Bakteriyel ve antibakteriyel aktivite	36
3.7. Antioksidan	37

3.7.1. Antioksidan aktivite tayin yöntemleri	38
3.7.1.1. DPPH süpürücü antioksidan aktivite tayin metodu	39
3.7.1.2 Demir (III) indirgeme/ antioksidan güç (frap) tayin metodu	40
3.7.1.3. Folin-Ciocalteu metodu ile total fenolik bileşik tayini	41
3.7.1.4. Toplam flavonoid madde tayini.....	41
3.8. Enzimler	41
3.8.1. <i>Alfa-Glukozidaz</i> enzimi	43
3.9. Deniz Ürünleri.....	44
3.9.1. Algler.....	45
3.9.1.1. Makroalgler ve mikroalgler.....	47
3.9.1.2. Alglerin ekonomik önemi	50
3.9.1.3. Gıda endüstrisi.....	50
3.9.1.4. Biyoyakıt	51
3.9.1.5. Kozmetik amaçlar.....	52
3.9.1.6. Farmasötik önemi	53
4. MATERYAL ve YÖNTEM	56
4.1. Materyal.....	56
4.1.1. Kullanılan araç ve malzemeler	56
4.1.2. Kullanılan kimyasallar ve reaktifler	56
4.1.3. Kullanılan çözeltiler ve hazırlanması	57
4.1.3.1. DPPH serbest radikal giderme.....	57
4.1.3.2. FRAP aktivitesi.....	57
4.1.3.3. Toplam fenolik madde miktarı	57
4.1.3.4. Toplam flavanoid miktarı.....	57
4.1.3.5. Biyolojik aktivite testleri için kullanılan kimyasallar ve hücreler.....	58
4.1.3.6. Biyolojik aktivite testleri için kullanılan cihazlar.....	58
4.1.4. Bitkisel materyal.....	59
4.1.4.1. Alg'in toplanması ve kurutulması	59
4.2. Yöntem	61
4.2.1. Algin ekstraksiyonu	61
4.1.1. Antiproliferatif aktivite testleri.....	61
4.1.1.1. Hücre kültürü ve kanser hücre hatları	61
4.1.2. Antiproliferatif aktivite testleri.....	64
4.2.4. Antioksidan aktivite testleri.....	65

4.2.4.1. DPPH serbest radikallerini giderme aktivitesi tayini.....	65
4.2.4.2. Frap aktivitesi	65
4.2.4.3. Toplam fenolik madde miktarı	66
4.2.4.4. Toplam flavonoid madde miktarı	66
5. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	67
5.1. Antimikrobiyel Aktivite Tayini.....	67
5.2. Anti-diyabetik Aktivite	68
5.3. Antioksidan Aktivite Testleri	69
5.3.1. DPPH' serbest radikallerini giderme aktivitesi tayini	69
5.3.2. Demir (III) indirgeme (frap)	70
5.3.3. Toplam fenolik içerik	71
5.3.4. Toplam flavonoid içerik	72
5.4. Antiproliferatif Aktivite	73
6. SONUÇ ve TARTIŞMA.....	76
KAYNAKLAR.....	79
ÖZGEÇMİŞ	94

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1.1. Kanserli ve normal hücrelerde proliferasyon	2
Şekil 2.1. Deniz ürünlerinin klinik faz denemeleri.....	8
Şekil 2.2. İzole edilen metabolitlerden örnekler.....	10
Şekil 2.3. İzole edilen metabolitlerden örnekler.....	11
Şekil 2.4. İzole edilen bileşik örnekleri	11
Şekil 2.5. Alglerden elde edilen kolinesteraz etkili biyoaktif metabolitler	15
Şekil 3.1. Sekonder metabolitlerin oluşumu	25
Şekil 3.2. İzole edilen bazı doğal bileşikler	26
Şekil 3.3. İzole edilen bazı doğal bileşikler	27
Şekil 3.4. Kanserlin genel özellikleri.....	28
Şekil 3.5. Karsinogenezin oluşumu	29
Şekil 3.6. Tümör gelişiminin temel modeli.....	30
Şekil 3.7. MCF-7 hücre hattı morfolojisi.....	34
Şekil 3.8. HT-29 hücre hattı morfolojisi.....	34
Şekil 3.9. DPPH reaktifinin kimyasal yapısı.....	40
Şekil 3.10. Demir (III)'ün indirgenme reaksiyonu	40
Şekil 3.11. Ticari olarak kullanılan bazı makroalgler	49
Şekil 3.12. Dünyanın en büyük deniz makroalgleri üreticilerinden biri olan Çin'de <i>Porphyra</i> üretimi	51
Şekil 3.13. Doğal ürünlerin sayısı (Y eksen, yeni doğal ürünlerin sayısını göstermektedir)	54
Şekil 3.14. 1985 ve 2008 yılları arasında deniz alglardan izole edilen yeni bileşiklerin sayısı. (X eksen yılları gösterir, y eksen ise yeni doğal ürünlerin sayısını gösterir. ■, kahverengi algler; ▲, Kırmızı algler; yeşil alg).....	54
Şekil 4.1. Erzincan'ın Karasu nehri	59
Şekil 4.2. Alg nehirden getirildiğinde çamur, böcek, böcek yumurtaları, epifitler ve mikroorganizmaları içerdiğini gösteren resimler	60
Şekil 4.3. Yıkanmış alg örnekleri.....	60
Şekil 4.5. Alg özütü elde etme süreci	61

Şekil 4.6. Hemositometrede canlı hücre sayımı	64
Şekil 5.1. Ekstrelerin anti-diyabetik aktivitesi	68
Şekil 5.5. Serbest DPPH• radikalinin antioksidan tarafından süpürülmesi	69
Şekil 5.6. Ekstrelerin DPPH• radikalini süpürmesinin standart madde olan troloks ile karşılaştırılması.....	69
Şekil 5.7. Ekstrelerin demir indirgeme yüzdesi	70
Şekil 5.8. Antioksidan standart trolox	71
Şekil 5.9. Ekstrelerin toplam fenolik içeriği	71
Şekil 5.10. Toplam fenolik standardı gallik asit.....	72
Şekil 5.11. Ekstrelerin total flavonoid içeriği	72
Şekil 5.12. Toplam flavonoid standardı kuarsetin.....	73
Şekil 5.13. Metanol, kloroform ve hegzan ekstraktlarının HT-29 hücre hattı üzerindeki doz bağımlı antiproliferasyon aktiviteleri	73
Şekil 5.14. Su ve hegzan ekstraktlarının MCF-7 hücre hattı üzerindeki proliferasyonu	74

TABLULAR LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 3.1. Normal ve kanserli hücre arasındaki farklar (Aktaş, 2019).....	30
Tablo 5.1. <i>Mougeotia scalaris</i> alg ekstraktlarının disk difüzyon metodu ile antibakteriyel etkisi.....	67
Tablo 5.2. Ekstrelerin anti-diyabetik aktivite IC ₅₀ değerleri	68
Tablo 5.3. Ekstrelerin IC ₅₀ değerleri (DPPH• serbest radikal süpürme).....	70
Tablo 5.4. <i>Mougeotia scalaris</i> alginin estrelerinin ve saf bileşiğinin HT-29 kanser hücre hattı üzerindeki IC ₅₀ (µM) değerleri	73

SİMGELER ve KISALTMALAR

Simgeler

\bar{X}	Ortalama
%	Yüzde
δ	Kimyasal Kayma
β	Regresyon katsayısı
B	Regresyon Sabiti
r	Korelasyon Katsayısı
S	Standart Sapma
Sd	Serbestlik Derecesi
Sh	Serbest Hata
t	t-değeri

Kısaltmalar

BDE	Bilgisayar Destekli Eğitim
KPSS	Kamu Personeli Seçme Sınavı
MEB	Milli Eğitim Bakanlığı
MSH	<i>Mougeotia scalaris</i> hekzan ekstraktı
MSK	<i>Mougeotia scalaris</i> kloroform ekstraktı
MSM	<i>Mougeotia scalaris</i> metanol ekstraktı
MSS	<i>Mougeotia scalaris</i> su ekstraktı
MTA	Maden Tetkik ve Arama Enstitüsü
ODTÜ	Orta Doğu Teknik Üniversitesi
ÖT	Ön Test
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TÖMAB	Teknolojik Öğretmenlik Meslek ve Alan Bilgisi
TPACK	Technological Pedagogical and Content Knowledge
YÖK	Yüksek Öğretim Kurumu

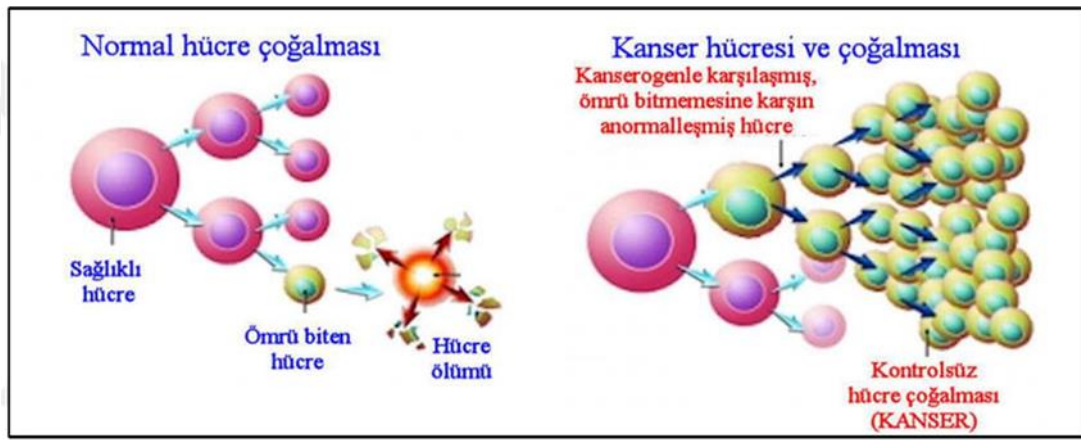
1. GİRİŞ

Doğal ürünler mikroorganizmalar, bitkiler ve omurgasızlar tarafından üretilen küçük organik moleküllerdir. Aynı zamanda sekonder metabolit olarak adlandırılan doğal ürünler çeşitli ve olağandışı kimyasal yapılara ve küçük kütleli moleküllere sahiplerdir (Jensen, 2016; Solecka vd.,2012). Biyoaktif doğal ürünler, organizmalar tarafından üretilen ve diğer canlılara karşı biyolojik aktivite gösterebilen kimyasal bileşikler olarak tanımlanmaktadır (Colegate ve Molyneux, 2007; Özkaya vd., 2013). Önceleri, bu kimyasal bileşiklerin metabolizmanın işlevsiz sonuçları veya başka deyişle metabolik atıklar olduğu zannediliyordu. Ama daha sonraları bu bileşiklerin yaşayan organizmalar da ortama uyum, hayatta kalma, savunma, korunma ve nesillerini devam ettirebilmeleri gibi çok karmaşık mekanizmaların ürünleri olduğu bulunmuştur (Cragg ve Newman, 2013).

Doğal ürün araştırmaları, ilaç geliştirme için diğer teknolojilerden daha fazla yapısal çeşitlilik ve biyolojik aktiviteye sahip olan bileşikler sağlamaya devam etmektedir (Harvey, 2000). Doğal ürünler binlerce yıl boyunca insan hastalıklarının tedavisinde ve önlenmesinde önemli rol oynamıştır (Jimenez vd., 2009) ve bundan dolayı günümüzün en çok satan ilaçlarının yaklaşık üçte biri doğal ürünlerdir (Proksch vd., 2003). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) dünya nüfusunun %80'inin temel olarak sağlık ihtiyaçları için geleneksel ilaçlar kullandıklarını tahmin etmektedir (Mostafa, 2009). Organik kimya alanında, doğal ürünlerin tanımı genellikle birincil (primer) veya ikincil (sekonder) metabolizma yollarından üretilen doğal kaynaklardan izole edilen organik bileşikler dâhilindedir (Hanson, 2003). Sekonder metabolitler hayatta kalmak için gerekli değildir ama yine de canlılara evrimsel bir avantaj sağlayan metabolitleri olarak bilinmektedir (Maplestone vd., 1992) . Birçok sekonder metabolit sitotoksiktir (Hunter, 2008).

Kanser geniş manasıyla insan vücudunun farklı bölgelerindeki hücrelerin kontrolsüz olarak çoğalmasıyla oluşan, yani anormal hücrelerin kontrol dışı artışı ile başlayan bir süreçtir. Kanser oluşumunun nedenlerini şu şekilde sıralayabiliriz: sigara, alkol, bazı virüsler, radyasyon, beslenme alışkanlıkları ve düzensizlikleri, kimyasal uyarılar, hareketsiz yaşam, çevre kirliliği, güneş ışınları ve röntgen ışınları, solaryum, genetik

faktörler ve yaş, enfeksiyon hastalıkları, mesleki nedenler, aşırı stres ve çalışma ortamı şartlarıdır. Kanser ve kanser metastazı, oluşum sürecinden itibaren farklı mekanizmalar bulundurmaktadır. Moleküllerin kanserdeki miktarları metastazda farklılık gösterebilir. Fakat sadece kanserdeki durumlarını bilmek metastaz hakkında net bir bilgi vermeyebilir. Bu nedenle bilinmeyenlerin ortaya konulabilmesi, kanserden sonra gelişen metastaz gibi oluşumların gerçekleşebileceği ihtimalini bazı moleküllerin miktarlarına bakılmak suretiyle önceden belirlenebilmesi, hastaların hayat kalitesini ve yaşam süresini artırmak için önlem alınmasına katkı sağlayabilir (Aktaş, 2019).



Şekil 1.1. Kanserli ve normal hücrelerde proliferasyon (Aktaş, 2019)

Türkiye’de de ölüm sebeplerinin ilk sırasında kalp hastalıkları gelirken ikinci sırasında tümörler (iyi huylu ve kötü huylu tümörler) gelmektedir. Ülkemizde erkeklerde en çok görülen kanser türleri; akciğer, prostat, deri, mesane, mide, kolon, rektum ve beyin-sinir sistemi şeklinde sıralanmaktadır. Ülkemizde kadınlarda en çok görülen kanser türleri ise; meme, deri, tiroid, mide, kolon, akciğer, over, lenfoma serviks, non-hodgkin lenfoma şeklinde sıralanabilir. Kadınlarda teşhis edilmiş tüm kanserlerin %30’unu meme kanseri oluşturmaktadır ve her sene kanser nedeniyle dünya çapında milyonlarca insan yaşamını yitirmektedir. Kanserden kaynaklanan ölümlerin önüne geçebilmek için, ölüm oranını azaltabilmek amacıyla bilim insanları çeşitli çalışmalar yapmaya devam etmektedirler. Kanser tedavisinde kullanılmak için tercih edilen ilaçların %75’i doğal ürünlerdir. Günümüzde daha seçici, daha güçlü ve normal hücrelere daha az yan etkisi olan antikanser bileşiklerini bulmak için farklı kaynaklardan doğal ürünler incelenmektedir. Bu amaçla karasal bitkiler arasında ve deniz ortamlarında yeni doğal ürünlerden elde

edilebilecek antikanser ilaçları araştırılmaktadır (Greenwell ve Rahman, 2015; Bayraktar, 2019).

Antibakteriyel (antimikrobiyel) enfeksiyon insanlarda yüksek oranda mortaliteye neden olmaktadır. Antibiyotik direnci ve çok dirençli bakterilere bağlı klinik ve halk sağlığı sorunu bazen tedavi edilmesi zor olabilir. Antibiyotiklerin aşırı kullanımı, antibiyotiklere dirençli bakteri suşlarının ortaya çıkmasında önemli bir role sahiptir. Bu nedenle, yeni antimikrobiyel ajanlara olan talep her zamankinden daha yüksek olmaktadır. Çeşitli doğal antimikrobiyel bileşikler, deniz ortamında karasal olanlardan daha fazla kaydedilmiştir (El Shafay vd., 2016). Bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar antibiyotik veya antibakteriyel ilaçlarla tedavi edilir. Antibiyotikler, bakterilerin büyümesini durduran (bakteriyostatik ajanlar) veya tamamen öldüren (bakterisidal ajanlar) bileşikler olarak tanımlanır. Bu bileşikler kritik bakteriyel hücresel süreçleri engelleme yeteneğine sahiptir (Sommer and Dantas, 2011). Modern antibiyotik tedavisinin (ikinci dünya savaşı sonrası) uygulanmasının toplumlarımız üzerinde derin bir etkisi olmuştur ve ilacın ve hasta bakımının özelliklerini değiştirmiştir. Antibiyotik kullanımı bulaşıcı hastalıkları ortadan kaldırmıştır ve son yıllarda batı ülkelerinde ele alınması ve geliştirilmesi gereken önemli bir konu haline gelmiştir. Ancak, bulaşıcı hastalıklar düşük gelirli ülkelerde en önemli ölüm nedenleri ve dünya çapında üçüncü en yüksek ölüm nedeni olarak kalmıştır (Qaddoori, 2016). Bitki ve alg gibi bazı organizmaların sekonder metabolitleri yeni bir antibiyotik kaynağı olarak kabul edilir. Farmakognozi çalışmalarında, doğal ürünler ilaç geliştirmede bir kaynak olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Binlerce yıldır, doğal ürünler insan hastalıklarının tedavisinde ve önlenmesinde dünya çapında önemli bir rol oynamıştır ve insanlığa tüm ilaçların kaynağı olarak hizmet etmiştir. Bu nedenle bu organizmaların sekonder metabolitleri daha fazla araştırılmalıdır (Calixto vd., 1998; Bhowmick, 2020).

Canlı organizmada bulunan biyokimyasal reaksiyonları katalizleyen ve protein yapısında bulunan biyokatalizörlere enzim denilir (Lehninger vd., 2005; Altıkatoğlu vd., 2009; Voet ve Voet, 2010). Bir canlıda gerçekleşen sentez ve parçalanma reaksiyonlarının bütünü enzimlerin katalitik aktiviteleri ve yöntemleriyle meydana gelmektedir. Ayrıca canlılığın oluşumu ve devamı için protein yapısında bulunan enzimlere ihtiyaç vardır. İn vitro, canlı dışında olarak da aktivite göstermeleri enzimlerin önemini daha da artırmaktadır. Enzim

üretimi genlerin kontrolünde gerçekleşir ve her enzimin kendine has iyon tepkimesi, sıcaklık, basınç ve pH koşulları bulunmaktadır (Karlsön ve Telefoncu, 1998).

Doğada yaygın olarak bulunan önemli enzim gruplarından biri alfa-glukozidazlardır. Alfa-glukozidazlar alfa-amilazlarla birlikte çalışırlar. Alfa-glukozidazların enzim kaynağına göre substrat, sıcaklık ve pH' ları değişiklik göstermektedir. Bu da organizmaların farklı metabolik yollar kullanmasıyla ifade edilmektedir (Bourne ve Henrissat, 2001).

Dünya üzerindeki deniz canlılarının yaklaşık 1,4 ile 1,6 milyon arasında olduğu düşünülmektedir(Bouchet, 2006).

Deniz çevresi, dünyanın yaklaşık % 95 biyosferini kaplar. Denizlerin ve deniz canlılarının insanlar tarafından keşfedilecek kritik bir biyoaktif bileşik kaynağı olduğu düşünülmektedir. Yüksek tuz, yüksek basınç, düşük sıcaklık, düşük beslenme ve ışıksız ortam vb. özel ortamlar biyoaktif maddelerin üretimini karasal organizmalardan farklı kılmaktadır. Deniz kaynaklı bakteriler, mantarlar, aktinomisetler, siyanobakteriler ve diğer organizmalar tarafından salgılanan doğal bileşenler, aktif farmakoforlar olarak bilinmektedir. Yapılan bazı çalışmalar, deniz organizmalarından izole edilen biyoaktif bileşenlerin yeni ilaçları keşfetmenin başka bir yolu olabileceğini göstermiştir. Deniz ortamından elde edilen doğal bileşiklerin antikanser, antibakteriyel, antifungal, antitümör, sitotoksik, sitostatik, anti-enflamatuar, antiviral olduğu pek çok çalışma ile belirlenmiştir. Biyoaktif bileşiklerin kimyasal sentezi ve biyosentezi alanında kayda değer ilerleme kaydedilmesine rağmen, deniz ortamı hala yeni ilaçlar için en zengin ve en çeşitli kaynaklar olmaya devam etmektedir(Li vd.,2019).

Deniz organizmalarının sadece farmasötiklerin geliştirilmesi için yeni biyolojik olarak aktif maddeler sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda insan beslenmesi için gerekli bileşikleri sağlama potansiyeli olduğu kabul edilmektedir (Ngo, 2013). Yeni biyoaktif maddelerin bir kaynağı olarak deniz organizmalarının önemi hızla artmaktadır (Kim ve Wijesekara, 2010). Bu bileşiklerin birçoğu anti-tümör, antienflamatuar, immünomodülasyon ve antiviral deneylerde son derece güçlü farmakolojik aktiviteler göstermektedir (Balboa vd., 2013; Mostafa, 2009).

Algler deniz organizmaları arasında biyoaktif bileşikler sağlamada çok önemli bir rol oynamaktadır (Christaki vd., 2013). Algler, gövde, gerçek kök ve yapraklara sahip olmayan, genel olarak sucul ortamlarda yayılma gösteren organizmalardır (Çınar, 2012). Algler genel olarak morfolojik açıdan çok farklı ve değişik organizmalar olarak kabul edilmektedir. Algler mikroskobik veya makroskobik, hareketli ya da hareketsiz, koloni ya da tek hücreli, dallanmamış ya da dallanmış iplikli, yassı yapraklı, tüpsü, şeritsi, parankimatik talluslu, kamçısız veya kamçılı yapılara sahiptirler (Kazanç, 2016).

Besin değeri içeriği bakımından oldukça zengin olan algler, sağlık sektöründe de kullanılmaktadırlar. Protein içeriği açısından zengin mavi yeşil alg olan Spirulina, dünya çapında bir sağlık gıdası haline gelmiştir. Zengin bir protein, vitamin ve mineral kaynağı olduğu kabul edilmiştir. Spirulina'nın protein içeriği kuru ağırlığının %50-70'i arasında değişirken, en iyi bitkisel protein kaynakları bu seviyelerin sadece yarısına ulaşmaktadır (Kapoor ve Mehta, 1993).

Algler temel olarak makroalgler ve mikroalgler olarak ayrılabilirler. Makroalgler, zengin biyoaktif bileşiklere sahip olduklarından dolayı doğanın biyolojik olarak en aktif kaynaklarından biri olarak bilinmektedirler (O'Sullivan vd., 2010). Deniz makroalglerinden izole edilen bileşikler çeşitli biyolojik aktiviteler göstermiştir. Örneğin, antibakteriyel aktivite (Val vd., 2001), antioksidan aktivite (Yuan ve Walsh, 2006), anti-enflamatuar özellikler (Kang vd., 2008), antikoagülan aktivite (Pushpamali vd., 2008), antiviral aktivite (Sinha vd., 2010) ve apoptoz aktivitesi (Kwon ve Nam, 2006) sergilemiştir.

Mikroalglerin birçoğu sulu ortamlarda yaşamaktadır. Mikroalgler, balık ve diğer sucul organizmalar tarafından besin olarak kullanıldığı için doğada besin zincirinin başlangıç noktasını oluştururlar. Mikroalgler karasal bitkilere nazaran daha kompleks karbon bileşiklerini oluşturabilirler (Kazanç, 2016). Mikroalgler çeşitli biyolojik uygulamalar ve çok sayıda sağlığa yararlı bileşiklere sahip olduğu için uzun zamandır insanlar ve hayvanlara gıda olarak kullanılmaktadır (Raposo vd., 2013). Sadece gıda değil aynı zamanda ürettikleri kimyasal bileşikler açısından kozmetik ve ilaç endüstrilerinde oldukça önemli rol oynamaktadırlar (Gong vd., 2011).

Besleyici etkilerinin yanı sıra, insan organlarının bir veya daha fazla fonksiyonu için kanıtlanmış bir yararı olan, sağlık durumunu iyileştirici veya hastalık riskini azaltır etkilere sahip gıdalar, fonksiyonel gıdalar olarak adlandırılmaktadır. Dünya genelinde ve ülkemizde değişen/değişmekte olan beslenme alışkanlıkları sebep olduğu hastalıklar nedeni ile insanları, fonksiyonel gıda takviyelerine yönlendirmektedir. Alglerde de fonksiyonel bileşenler olarak kullanılacak biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerin var olması, bazı algerin zor koşullarda yaşayabilmeleri (örneğin, tuzluluk, sıcaklık, besin maddeleri, UV ışınlanması değişiklikleri) ve bu nedenle hayatta kalmak için hızla yeni çevresel koşullara adapte olmaları, diğer organizmalarda bulunmayan çok çeşitli sekonder (biyolojik olarak aktif) metabolitler üretmelerine olanak sağlamaktadır (Plaza vd., 2008; Packer vd., 2016). Tüm bu sebeplerin yanı sıra hastalıklara karşı kullanılan ilaçların yan etkilerinin oldukça yüksek olması ilaç firmaları ve bilim insanlarını doğal ürünlere yönlendirmiştir. Dünya ölümlerinin başında gelen Kardiyovasküler hastalıklar ve Kanser tedavisinde kullanılmak için tercih edilen ilaçların %75'i doğal ürünlerdir. Günümüzde daha seçici, daha güçlü ve normal hücrelere daha az yan etkisi olan antikanser bileşikleri bulmak için farklı kaynaklardan doğal ürünler incelenmektedir. Bu amaçla karasal bitkiler arasında ve deniz ortamlarında yeni doğal ürünlerden elde edilebilecek antikanser ilaçları araştırılmaktadır (Greenwell ve Rahman, 2015; Bayraktar, 2019).

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Doğal Ürünler ile İlgili Yapılan Çalışmalar

Biyoaktif doğal ürün kaynakları, yüzlerce yıldır hastalıklar ile mücadelede kullanılmış ve günümüzde de kullanılan ilaçların yarısından fazlasının etken maddesi bu kaynaklar tarafından oluşturulmaktadır (Clark 1996). Tedavi amacıyla kullanılan ilaçların % 63'ü değiştirilmemiş doğal ürünlerden, değiştirilmiş doğal ürünlerden veya çıkış maddesi doğal ürünlerden oluşmaktadır. 1981 ile 2008 yılının ortalarını kapsayan dönemde anti-infektif olarak kullanılan ilaçların (antibakteriyel, antifungal, antiparazitik, antiviral) % 68'i ve kanser tedavisinde kullanılan ilaçların % 63'ü doğal ürünlerden oluşmaktadır (Cragg vd., 2009). Kimyasal olarak veya doğadan elde edilen bir bileşiğin ilaç olarak kullanıma sunulması uzun yıllar almaktadır. Ancak doğa bazı bileşiklerin üretimini ve tasarımını asırlarca süren işlemler sonucunda optimize etmiş ve kullanıma sunulmaya yakın hale getirmiştir. Mikrobiyal fermentasyonla doğrudan ürün elde edilmesi steroid, β -laktam ve eritromisin gibi kimyasal yolla sentezlenen bileşiklerden çok daha ekonomiktir. Bazı durumlarda herhangi bir değişikliğe gerek duyulmadan kullanıma olanak vermektedir. Ayrıca doğal ürünler, kimyasal yolla yarı sentetik veya rekombinant DNA teknolojisiyle türevlendirilebilen önemli kimyasal yapı motifleri ve biyoaktiviteden sorumlu atom grupları sunabilmektedir (Cragg vd., 1997).

Cryptotheca crypta'dan izole edilen sitabarin Ara-C (Cytosar-U1®) (akut limfosistik lösemi, akut miyelosistik lösemi ve kronik miyolejen lösemnin blast kriz fazı ve meningeal lösemi) ve *Tethya crypta*'dan izole edilen vidarabin Ara-A (Vira-A1) (akut keratokonjonktivit, herpes virüs 1 ve 2), 1974'de insan hastalıklarının tedavisinde ilk kez kullanılmaya başlanmıştır. Aradan geçen otuz yıl boyunca başka Denizsel doğal ürünler için de onay alınmış ve tedavide kullanılmaya başlanmıştır. *Conus magus*'dan izole edilen Ziconotide'in (Prialt) 2004 yılında ağrı kesici olarak onaylanmasının ardından, 2007 yılında *Ecteinascidia turbinata*'dan izole edilen Yondelis, yumuşak doku sarkomu ve 2009 yılında da yumurtalık sarkomu tedavisinde kullanılmak üzere Avrupa'dan onay almıştır. Bunun yanında birçok denizsel doğal ürün klinik olarak farklı faz çalışmalarına alınmıştır. Farklı klinik faz denemelerine alınan Denizsel ürünler Şekil 2.1. de verilmiştir (Mayer vd., 2010).

Klinik durumu	Bileşik adı	Kaynağı	Aktivitesi
Onaylanmış	Cytarabine	<i>Cryptotheca crypta</i>	Kanser tedavisi
	Vidarabine	<i>Tethya crypta</i>	Antiviral
	Ziconide	<i>Conus magus</i>	Ağrı kesici
	Trabectedin	<i>Ecteinascidia turbinata</i>	Kanser tedavisi
Faz-3	Eribulin mesylate	<i>Halichondria okadai</i>	Kanser tedavisi
	Soblidotin	<i>Ecteinascidia turbinata</i>	Kanser tedavisi
Faz-2	DMXBA	<i>Nemertea Sp.</i>	Şizofeni tedavisi
	Plinabulin	<i>Aspergillus Sp.</i>	Kanser tedavisi
	Plitidepsin	<i>Aplidium albicans</i>	Kanser tedavisi
	Elisidepsin	<i>Elisia rufescens</i>	Kanser tedavisi
	PM1004	<i>Jorunna funebris</i>	Kanser tedavisi
Faz-1	Bryostatin	<i>Bugula neritina</i>	Kanser tedavisi
	Hemiasterlin	<i>Hemiasterlla minor</i>	Kanser tedavisi
	Marizomib	<i>Salinispora tropica</i>	Kanser tedavisi

Şekil 2.1. Deniz ürünlerinin klinik faz denemeleri

Son yıllarda tedavi edilemeyen hastalıkların önlenmesi, önemli biyolojik aktiviteye sahip kimyasal yapıların keşfedilmesi, biyokimyasal prob olarak geliştirilebilecek bileşiklerin keşfi, yeni ve duyarlı tedavi metotlarının geliştirilmesi için izolasyon, saflaştırma, karakterizasyon ve üretim metotlarına yönelik araştırmalara büyük önem verilmiştir (Burgess 2012; Zhang ve Demain 2005). Ayrıca dirençli patojenlerin gelişmesi (Chu vd., 1996), yeni hastalıkların ortaya çıkması (Da Silva ve Iaccarino 1999), doğal olarak dirençli patojenlerin varolması (Tenover ve Hughes, 1996) ve kullanımdaki bazı bileşiklerin göreceli toksik özellikleri doğal ürün araştırmalarının devamlılığını zorunlu kılmıştır (Zhang ve Demain 2005).

Fusenati ve Kem (2009) tarafında kırmızı alglerden izole edilen kainik ve domaik asitlerin başta Çin ve Japonya'da barsak kurtlarını düşürücü ilaçların yapımında değerlendirildiği;

bu amaçla kırmızı alglerden özellikle *Digenea simplex* ve *Chondria armata* türlerinin kullanıldığı bildirilmektedir. *Digenea simplex*'den elde edilen digenik asit (digenean) askariazis hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır (Venugopal, 2009).

2.1.1. Denizsel doğal ürün çalışmaları

Günümüze kadar bitkilerden ve karasal mikroorganizmalardan önemli biyoaktif bileşikler elde edilmiştir. Fakat belirli bir zaman sonra yapılan çalışmalarda benzer organizmalardan bilinen moleküller izole edilmeye başlanmıştır. Bunun üzerine doğal ürün araştırmacıları daha az çalışılmış yaşam alanlarında bulunan organizmalardan yeni bileşiklerin izolasyonuna yönelmişlerdir. Son yıllarda üzerine en çok araştırma yapılan dünya yüzeyinin yaklaşık % 70'den fazlasını kaplayan ve potansiyel kemoterapötik ajanlar için büyük bir kaynak olduğu tespit edilen okyanuslardır (Cragg ve Newman 2013; Kjer vd. 2010). Okyanuslar barındırdığı makroorganizmalar bu amaç doğrultusunda değerlendirilmiş olsa da son yıllarda en çok araştırma Denizsel mikroorganizmalar üzerine yapılmaktadır (Berdy 2005). Ayrıca dünyamızda her geçen gün artan sağlık sorunları araştırmacıları daha çok doğal ürün araştırması yapmaya yöneltmiştir (Mayer vd. 1999; Zhang ve Demain 2005).

1990 – 2009 yılları arasında Denizsel omurgasız canlıların sahip olduğu kimyasal korunma sistemlerinden yaklaşık 10,000 metabolit izole edilmiştir (Leal vd. 2012).

manzamine A	Haliclona; pachipellina; Amphimedon (sünger)	Anti-malaryal
Crambescidin 800	Crambe crambe (sünger)	Anti-malaryal
Variolin A	Kirkpatrickia varialosa (sünger)	Kinaz inhibitörü
Discodermolide	Discodermia dissoluta (sünger)	Antikanser
Dictiostatin-1	Spongia sp. (sünger)	Antikanser
Bryostatin 1	Bugula nentina (Bryozoans)	Kanser tedavisinde faz 2

Fijianolid B	Calcispongiae mycofijiensis (sünger)	Kanser
Spongistatin 1	Spirastrella sp. (sünger)	Kanser
Aplironin A	Aplysia kurodai (salyangoz)	Antimitotik
Psymberin	Ircinia ramosa (sünger)	Kanser
Mycothiazole	Calcispongiae mycofijiensis (sünger)	Mitokondriyal kompleks 1 inhibitörü
Pseudopterosin A	Pseudopterogorgia elisabethae (mercan)	Antienflamatuvar
Herdmanine K	Herdmania momus (tunikat)	PPAR aktivasyonu
cadiolides E	synoicum sp. (tunikat)	Antibakteriyel ve kanser
Cadiolides 5,6,7,8,9	Pseudodistoma antinboja (tunikat)	Antibakteriyel
Hydroxypsammaplysine e	Aplysinella strongylata (sünger)	Antibakteriyel
Fuscocinerosides A,B,C	Holothuria fuscocinerea	Kanser

Şekil 2.2. İzole edilen metabolitlerden örnekler

Algler kendi biyokütlerinin çok küçük bir miktarı kadar sekonder metabolit sentezleyebilmektedir ve yaşamsal gereksinimleri açısından bakıldığında primer metabolit olarak da kabul görebilirler. Brom, klor, iyot ve florür gibi çeşitli halojenleri içeren ürünler sentezleyebilmeleri algleri önemli doğal ürün üreticileri yapmaktadır. Bu halojenli bileşikler hem ender izole edilebilmekte hem de bulunduğu molekülün aktivitesini arttırabilmektedir. Farmasötik sanayinde yarı sentetik ilaçların tasarımının önemli hedeflerinden biri de halojenli ilaç etken maddelerinin eldesidir. Bu durum düşünüldüğünde alglerden elde edilen ve edilecek ürünlerin kullanılma potansiyelinin büyüklüğü ortaya çıkmaktadır (Cabrita vd., 2010).

1997'den 2008'e kadar 660 yeni denizsel bakteri kaynaklı bileşik kaydedilmiştir. Bunların büyük bir kısmı Actinobacteria (% 60) ve Cyanobacteria (% 33) grubu

bakterilerden elde edilmişken, bunları Protoeobacteria (% 12), ve Firmicutes üyelerinden (% 5) rapor edilen metabolitler izlemektedir (Imhoff vd., 2011).

Denizsel Cyanobacteria grupları, dolastin 10, laryazole ve aprotoxin A gibi seçkin sitotoksik metabolit üreticileri olarak bilinirler. Özellikle Denizsel Cyanobacteria kökenli azot içeren sekonder metabolitler araştırmalarda dikkat çekmektedir. Tabloda Cyanobacteria türlerinden elde edilen sekonder metabolitlere örnekler verilmiştir (Imhoff vd., 2011; Tan, 2007).

Metabolit	Kaynağı	Biyolojik aktivite
Malevamide D	<i>Symploca hydroides</i>	Sitotoksik ajan
Obyanamide	<i>Lyngbya confervoides</i>	Sitotoksik ajan
Guineamides A	<i>Lyngbya majuscula</i>	Sitotoksik ajan
Antillatoxin	<i>Lyngbya majuscula</i>	İyon kanalı engelleyici
Malyngamide S	<i>Bursatella leachii</i>	Sitoksik ve anti-enflamatuvar

Şekil 2.3. İzole edilen metabolitlerden örnekler

Günümüzde tedavide kullanılan mikrobiyal metabolitlerin başlıca üreticisi olan Actinobacteria grubu üyesi olan bakteriler yeni ilaç üretimi için sınırsız bir kapasiteye sahiptirler ve Denizsel aktinomisetler yeni ilaç etken maddeleri için hala önemli bir kaynaktır (Lam, 2006). Tabloda 2003-2005 yılları arasında Actinobacteria üyelerinden izole edilen biyoaktif metabolitlere bazı örnekler gösterilmiştir.

Bileşik	Kaynağı	Biyolojik Aktivitesi
Abyssomicins	<i>Verrucospora sp.</i>	Antibakteriyel Antialgal,
Chandrananimycins	<i>Actinomadura sp.</i>	Antibakteriyel, Antikanser, Antifungal
Komodoquinone A	<i>Streptomyces sp.</i>	Nötrojenik aktivite
Chinikomycins	<i>Streptomyces sp.</i>	Antikanser
Trioxacarcins	<i>Streptomyces sp.</i>	Antibakteriyel, antikanser, antimalaryal
StreptosetinA	<i>Streptomyces violaceusniger</i> Tu4113	Antikanser
Kandenols A-E	<i>Streptomyces sp.</i> HKI0595	Antikanser, Antimikrobiyal
Marthiapeptide A	<i>Marinactinospora thermotolerans</i> SCSIO00652	Antiinfektif, Antikanser

Şekil 2.4. İzole edilen bileşik örnekleri

1992 yılı boyunca sadece 15 fungal metabolit izole edilmişken, 1992'den 2002 yılına kadar geçen sürede 270 fungal metabolit rapor edilmiştir (Bugni ve Ireland 2004). 2006'dan 2010 yılının ortalarına kadar geçen sürede ise Denizsel ortamlardan elde edilen funguslardan 690 yeni ürün kaydedilmiştir (Rateb ve Ebel 2011). Son yıllarda başta süngerlerle birlikte yaşayan funguslardan izole edilen metabolitler olmak üzere funguslar ile yapılan doğal ürün araştırmalarında ciddi bir artış görülmektedir. Bu durum fungusların hala önemli bir doğal ürün kaynağı olduğunu ve giderek artan bir ilgiyi göstermektedir (Kjer vd., 2010).

Deniz funguslarından izole edilen metabolitler değerlendirildiğinde bakterilere göre çok daha farklı kimyasal yapıda metabolitin elde edildiği görülmüştür (Kjer vd., 2010). Denizsel *Penicillium* ve *Aspergillus* türleri başlıca fungal metabolit kaynaklarıdır. Bunları *Acremonium*, *Emericella*, *Epicoccum*, *Exophiala*, *Paraphaeospora*, *Phomopsis* ve *Halarosellinia* türleri takip etmektedir (Imhoff vd. 2011).

2.2. Algler ile İlgili Yapılan Çalışmalar

Dünya'da alglerin kullanımı ilk kez M.Ö. 2700 yıllarında Uzakdoğu ülkelerinde başlamıştır. Ancak gerçek anlamda bilimsel ağırlıklı araştırmalara geçinceye kadar gerek Uzakdoğu, gerekse birkaç Avrupa ülkesi alglerin daha çok pratikte insan yaşamının gereksinimlerini karşılayacak özellikteki çalışmalarına yoğunluk artmıştır (Aysel vd., 1995).

Dünya nüfusunun hızla artışı karşısında her geçen gün gittikçe artan gıda yetersizliği günümüzün en önemli sorunu olmuştur. Artan nüfusa bağlı olarak endüstriyel gereksinimler de 13.yy'dan 17.yy'a kadar belirli oranda farklılık ve artış göstermiştir (Aysel vd., 1995). Bu sorunun çözümlenmesinde karasal organizmalardan elde edilen gıdaların yanı sıra sucul organizmalardan elde edilen gıdaların da oldukça önemli bir yeri olduğu kabul edilmektedir. Yapılmış olan birçok araştırmada, sucul organizmalardan elde edilen protein kaynaklarının karasal organizmalardan elde edilenlere eşdeğer olduğu ortaya konmuştur. Özellikle bu tarihten sonra, çeşitli ihtiyaçlara karşılık verecek değişik yönde algolojik çalışmalara yönelme zorunluluğu doğmuş ve böylece taksonomik, biyolojik, fizyolojik, kimyasal hatta sosyolojik çalışmaların başlangıcı yapılmıştır (Lee vd., 1977).

Dünyada algler üzerinde 1750 yıllarında Linnaeus ile başlayan bilimsel çalışmalar Agardh, Kützing, Ardissonne, Reinke ve Hauck' un araştırmaları ile devam etmiş olup, genel olarak tüm eserlerine inceledikleri algler kaynak olmuştur (Agardh, 1923; Kuitzing ,1949).

Alglerden yararlanmanın sadece besin maddesi olarak değil, gübre ve hayvan yemi olarak ve ayrıca tıbbi amaçla kullanım olanakları açılardan da dikkate alınması gerektiği çeşitli araştırmacılar tarafından ifade edilmiştir (Güven vd., 1964; Güven vd., 1976; Güven vd., 1973; Manial vd., 2009).

Mtolera ve Semesi, algal bileşenler arasında aminoasitler, terpenoitler, florotanenler, steroidler, fenolik bileşikler, halojene edilmiş ketonlar ve alkanlar ile siklik polisülfidler, yağ asitleri gibi bilinen bileşenlerin yanı sıra özellikle alglerde görülen antimikrobiyel aktiviteden büyük ölçüde sorumlu tutulan akrilik asiti tespit etmişlerdir (Mtolera vd., 1996).

İlaç geliştirmede, algal bileşenler arasında en fazla ilgiyi antiviral etkili sülfatlanmış polisakkaritler, akciğer ve prostat kanseri ile AIDS'in olası tedavisinde ise kahalalid E gibi peptidler çekmektedir (Pereira vd.,2004).

Tüpsü ya da şeritsi talluslardan oluşan yeşil alg (Chlorophyceae) *Ulva lactuca* (Ulvaceae) ülkemizde “deniz marulu” adıyla tanımlanmaktadır. Denizlerde geniş yayılış gösteren *Ulva lactuca* İzmir civarında başlıca Çeşme, Ilica, Çandarlı, Dikili, Urla ve İnciraltı kıyılarında yetişmektedir (Dural vd., 1989).

Eczacılıkta etkin ve yardımcı madde olarak kullanılan fikokolloidler deniz alglerinden elde edilmektedir (Zhang vd., 2007). Son yıllarda özellikle makroalglerden elde edilen ve antiviral, antimikrobiyel, antioksidan gibi etkilerle kullanılan fenolik bileşiklerle ilgili çalışmalar yapıldığı gözlenmiştir (Pereira vd.,2004; Kuda vd.,2005 ; Salvador vd., 2007).

Ulva lactuca bitkisinin fenolik bileşikleri analiz edilmiş, kafeik asit, ferulik asit, klorojenik asit, salisilik asit, kumarik asit, protokateşuik asit gibi maddelerin varlığı belirlenmiştir (Li vd., 2007)

2.3. Enzim ile İlgili Yapılan Çalışmalar

Denizsel alglerin kolinesteraz aktiviteleri 2000’li yıllardan itibaren araştırılmaya başlanmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır. Alkaloid (Elgorashi vd.,2004), fukoidan (Jhamandas vd.,2005), fukosterol, 24-hidropeoksi, 24-vinylkolesterol, flortanninler; floroglucinol, eckstolanol, eckol, phlorofucafuroeckol-A, dieckol, triphlorethol-A, 2-phloroeckol, 7-phloroeckol (Yoon vd.,2008) alglerden elde edilen kolinesteraz inhibitör etkiye sahip biyoaktif metabolitlerin birkaçıdır.

Hu vd. (2004) tarafından kahverengi alg *Ecklonia kurome*’ den elde edilen asidik oligosakkarit şeker zinciri ile amiloid beta proteini etkileşimleri rapor edilmiştir. Asidik oligosakkarit şeker zinciri, amiloid beta proteini tarafından uyarılan toksisiteyi inhibe etmek için sıçan kortikal hücrelerinin yanı sıra insan nöroblastoma hücrelerine apoptozis inhibisyonu, hücre içi Ca^{+2} salınımı ve reaktif oksijen türleri oluşumu incelendi. Bunun sonucunda araştırmacılar asidik oligosakkarit şeker zincirini, potansiyel AH terapötik bileşeni olabileceğini düşünmüşlerdir (Hu vd., 2004).

Hodges (2006) tarafından AChE’nin inhibisyonu sadece beyinde kolinerjik nörotransmisyonun arttırılmasında rol oynamadığı, ayrıca β -amiloid birikiminin azaltılmasında da rol oynadığı gösterilmiştir (Hodges, 2006).

Choi vd. (2007) tarafından yapılan bir çalışmada *Sargassum sagamianum*’dan izole edilen sargakuinoik asit ve sargakromenol meroditerpenlerinin butilkolinesterazı inhibe edildiği rapor edilmiştir (IC_{50} 26 nM). AChE ile çalışmalar klinik aşamasındadır (Choi vd., 2007)

Suganthy vd. (2010) tarafından yapılan çalışmada *Hypnea valentiae*, *Padina gymnospora*, *Ulva reticulata*, *Gracilaria edulis* türlerinin metanollü özütlerinin AChE enzimine karşı inhibitör aktivitelerinin IC_{50} değerleri sırasıyla 2,6, 3,5, 10 and 3 mg/ml ve *H. valentiae*, *Ulva intestinalis*, *Dictyota dichotoma* ve *U. reticulata* türlerinin metanollü özütlerinin BuChE enzimine karşı inhibitör aktivitelerinin IC_{50} değerleri sırasıyla 3,9, 7, 6,5 ve 10 mg/ml şeklinde belirlenmiştir (Suganthy vd., 2010).

Alg türleri	Biyoaktif metabolitleri	Etkisi	Kaynak
<i>Sargassum sagamianum</i>	Sargaquinoik asit ve sargakromenol	Potansiyel Alzheimer terapötik bileşeni	Hu et al, 2004
<i>Ecklonia kurome</i>	Asidik oligosakkarit şeker zinciri	BChE	Choi et al, 2007
<i>E. stolonifera</i>	dieckol, 2-phloroeckol ve 7-phloroeckol	AChE	Yoon et al., 2009
	Eckstolonol, phlorofucofuroeckol-A	AChE, BChE	Yoon et al., 2009

Şekil 2.5. Alglerden elde edilen kolinesteraz etkili biyoaktif metabolitler

2.4. Antioksidan Çalışmaları

Algler, insanların ve hayvanların beslenmesinde kullanılan önemli biyoaktif madde kaynaklarıdır. Doğal antioksidanlar arasında bulunan fenolik antioksidanlar deniz yosunlarında da yaygın olarak bulunmaktadır (Duan vd.,2006). Klorofiller, karotenoidler, E vitamini gibi tokoferol türevleri ve bitki kaynaklı antioksidanlarla yapısal olarak ilişkili olan ilgili izoprenoidler bazı deniz organizmalarında bulunmuştur. Kateşinler (epigallokateşin, epikateşin ve kateşin gallat gibi), flavonoller ve flavonol glikozitler gibi polifenolik bileşik, kırmızı ve kahverengi alglerde belirlenmiştir (Yoshie vd.,2000; Santoso vd.,2002; Yoshie-Stark vd.,2003). Astaksantin, fukoksantin, β -karoten, lutein ve zeaksantin gibi alglerden elde edilebilen karotenoidler de doğal antioksidan kaynakları olarak kullanılabilirler. Gıda, kozmetik ve eczacılık gibi birçok alanlarda uygulamalar bulunmaktadır (Christaki vd., 2012).

Son yıllarda, özellikle *phaeophyta*'dan izole edilenler olan valg sülfatlı polisakkaritler dikkat çekmiştir. Sülfatlı polisakkaritler, canlı organizmalarda oksidatif hasarın önlenmesi için serbest radikal temizleyiciler ve antioksidanlar olarak önemli bir rol oynadıkları gösterilmiştir (Balakrishnan vd., 2014). Sterollerin (gramisterol, sitosterol, kampesterol ve triterpen alkol esterleri) hidrojen verici olarak hareket ederek oksidasyonu inhibe ettiği belirtilmiştir (Gordon ve Magos, 1983; Shalaby, 2011).

Haematococcus pluvialis'den ekstrakte edilen (astaxanthin) süper antioksidan olarak kabul edilmiş ve bu bileşik mikroalglerden ekstrakte edilen güçlü bir antioksidan bileşiğe iyi bir örnektir (Mourelle vd., 2017).

Alglerde bulunan fenol, flavonoid ve tanen gibi fenolik yapıdaki bileşenler antioksidan aktiviteden ve serbest radikal kovucu etkiden sorumludur (Mason vd., 1987; Kuda vd., 2005; Meenakshi vd., 2012). Alg ekstreleri ile yapılan çalışmalarda ekstrede bulunan polifenollerin antioksidan etki gösterdiği rapor edilmiştir (Meenakshi vd., 2012; Mason vd., 1987). Sıçanlarla yapılan bir çalışmada kırmızı ve yeşil alglerin cilt, göğüs ve bağırsak kanserine karşı koruyucu etki gösterdiği; bu etkinin alg ekstrelerinde yer alan fenolik bileşenlerin, sıçan karaciğerindeki antioksidan enzimlerin aktivitesini artırıp lipid oksidasyonunu azaltmasıyla gerçekleştiği belirtilmiştir (Mason vd., 1987).

Yumiko ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Japonya'dan elde edilen 27 ayrı deniz yosunu türünde bulunan flavonoid bileşenleri incelenmiştir. Deniz alglerdeki bileşenler rutin, kuarsetin, mirisetin, hesperidin, morin, kuersitrin, luteolin, apigenin, kamferol, kafeik asit, baicalin ve kateşol miktarları hidroliz işleminden sonra HPLC ile analiz edilmiştir. Bütün deniz alglerinde kuarsetin, apigenin, kamferol ve baicalin tespit edilememiştir. Hesperidin tüm kırmızı deniz alglerinde 0,626-119 mg/g kuru ağırlık değerleri arasında belirlenmiştir. Kateşol tüm kırmızı ve yeşil alglerde 1,660-777 mg/g arasında bulunurken yine morin de tüm deniz alg örneklerinde belirlenmiştir. Kuarsitrin ve mirisetin yalnızca iki alg örneğinde sırasıyla 202-466 ve 270-346 µg/g kuru ağırlık değerleri arasında tespit edilmiştir. Genel olarak kırmızı alglerde, kahverengi ve yeşil algere göre daha fazla miktarlarda bileşenler bulunmuştur (Yoshie-stark vd., 2003).

Ling ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmada, Malezya bölgesinde elde edilen çeşitli ticari yenilebilir deniz alglerinin antioksidan aktiviteleri ve toplam fenolik içerikleri tespit edilmiştir. Üç çeşit *Kappaphycus alvarezii* (yenilebilir bir tür kırmızı alg) kullanılmıştır. Tüm alg örnekleri %80 metanol çözücüsüyle ekstrakte edilmiştir. Beyaz deniz yosunu olarak belirtilen tür $49,4 \pm 6,5$ mg GAE / 100g kuru ağırlık ve $15,4 \pm 1,8$ mg CE / 100g kuru ağırlık değerleri ile diğer analiz edilen türlere göre en yüksek toplam fenolik ve toplam flavonoid içeriğine sahip bulunmuştur. Bu çalışmada deniz yosunlarının serbest radikal süpürücü aktivitesi 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH), ABTS yöntemi ve demir (III) iyonu indirgeyici toplam antioksidan aktivitesi FRAP

(Demir (III) İyonu İndirgeyici Antioksidan Gücü) yöntemleriyle tayin edilmiştir (Ling vd.,2013).

Farvin ve Jacobsen tarafından yapılan bir başka çalışmada, Danimarka kıyılarından toplanan 16 deniz alg türünün su ve etanol ile ekstraksiyon işlemi sonrasında deniz alglerinin antioksidan aktiviteleri radikal süpürücü (DPPH), indirgeme gücü, demir şelatını oluşturma ve lipozom model sistemi şeklinde dört ayrı deneme ortaya konulmuştur. Etanol'ün polifenolik bileşikler için sudan daha etkili bir çözücü olduğu tespit edilmiştir. *Polysiphonia* fukositleri ve test edilen tüm *Fucus* türlerinin fenolik içerikleri yüksek bulunmuştur. Bu deniz yosunlarının, yiyeceklerin oksidasyona karşı korunması için potansiyel olarak zengin doğal antioksidan kaynakları olabileceği belirtilmiştir. Antioksidan aktivite gösteren bileşenlerin tayinleri için HPLC analiz yönteminden yararlanılmıştır (Farvin ve Jacobsen, 2013).

Audibert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, fenolik bileşikler sıvı-sıvı ekstraksiyonu ve ultrafiltrasyon ile ayrılıp, saflaştırılmıştır. *Ascophyllum nodosum* kahverengi deniz alginin ekstraksiyon işlemi sonrasında elde edilen fenolik bileşenlerinin dağılımları ve radikal süpürücü aktiviteleri Folin-Ciocalteu reaktifi, DPPH ve ABTS yöntemleri ile tayin edilmiştir. Analiz yöntemi olarak ters faz HPLC sistemi kullanılmıştır (Audibert vd.,2010).

De Quiros ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmada, Galiçya'daki Atlantik kıyı bölgesindeki kırmızı ve kahverengi makroalglerin (*Palmaria spp.*, *Porphyra spp.*, *Himantalia elongata*, *Laminaria ochroleuca* ve *Undaria pinnatifida*) polifenollerini analiz etmek için ters faz HPLC yöntemi uygulanmıştır. En uygun ekstraksiyon koşullarını belirlemek için farklı çözücü hacmi (10,20 ve 30 ml), farklı sıcaklıklarda (25°C, 40 °C, 70 °C, 80 °C ve 85 °C), farklı sürelerde (10,20,40,50 ve 60 dk), farklı miktarlarda (0,1, 0,2 ve 0,3 g) denemeler yapılmıştır. Yapılan denemeler sonucunda fenolik bileşiklerin 0,1 g ve 10 ml çözücü ile 70 °C' de 50 dakika da en yüksek ekstraksiyon verimine ulaşılmıştır. Analiz edilen beş alg örneğinin dördünde epigallokateşin bulunmuştur ve konsantrasyonu $252,5 \pm 9,5$ - $760,2 \pm 5,2$ µg/g kuru ağırlık aralığındadır. Epikateşingallat sadece kahverengi alglerde tespit edilmiştir ve kahverengi alg *L.ochroleuca* kateşinlerde en yüksek miktara sahiptir. Kateşin yalnızca *porphyra spp.* de tespit edilmiştir (Rodríguez-Bernaldo de Quirós vd.,2010).

Rajauria yaptığı çalışmada, kahverengi yosun *Himantalia elongata* fenolik bileşiklerin tanımlanması ve miktarının belirlenmesi için diyot array dedektör ve elektro-sprey kütle spektrometresi yöntemiyle bağlantılı ters faz yüksek performanslı sıvı kromatografisi (RPHPLC) geliştirilmiştir. *H. Elongata* ekstraksiyonu için %60 metanol çözücüsü seçilmiştir ve SPE (katı faz ekstraksiyonu) kartuşu kullanılarak saflaştırılmıştır. Alg örneğinin içerdiği bileşiklerin kantitatif analizi yapılmıştır. Floroglusinol (394,1±4,33 µg/g), gallik asit (96,3 ±3,12 µg/g), klorojenik asit (38,8 ± 1,94 µg/g), kafeik asit (44,4 ± 2,72 µg/g), ferulik asit (17,6 ± 0,85 µg/g), mirisetin (8,6 ± 0,85 µg/g), kuarsetin (4,2± 0,15 µg/g) tespit edilen fenolik bileşiklerdir. Tüm bu fenolik antioksidan bileşiklerin *H. Elongata* ekstresinde bulunması, geliştirilen yöntemin yeterince hassas ve tekrar üretilebilir olduğunu ve deniz alginde ki polifenollerin kalitatif ve kantitatif değerlendirilmesinde kullanılabileceğini belirtmiştir (Rajauria, 2018).

Ortiz ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmada, yenilebilir yosunlar *Codium fragile*, *Gracilaria chilensis* ve *Macrocystis pyrifera*'nın aminoasit, tokoferol ve karotenoid içerikleri belirlenmiştir. Sonuçlar, üç yosunun yüksek oranda protein, aminoasit, düşük lipid içerdiğini göstermiştir. *C. Fragile* ve *G. Chilensis*'de linolenik, oleik ve linoleik asitler en çok bulunan yağ asitleridir. *C. Fragile* alg örneğinde δ-tokoferol ve α-tokoferol (sırasıyla 677, ve 453, µg/g), *G. Chilensis* ve *M. Pyrifera* da γ-tokotrienol ve α-tokoferol (263, ve 1327, µg/g) en yüksek miktarda belirlenen bileşenlerdir. Üç alg arasında en yüksek lutein değerini *G. Chilensis* (2, µg/g, kuru ağırlık) vermiştir. Bunlara ek olarak *C. Fragile* ve *G. Chilensis*'in β-karoten içerikleri sırasıyla 197, ve 113, µg/g kuru ağırlık olarak belirlenmiştir. Bu değerler *M. Pyrifera*'nın β karoten içeriğine göre daha yüksektir (Ortiz vd.,2009).

2.5. Antibakteriyel Çalışmalar

Antibiyotik aktiviteden sorumlu bileşikler makroalgler yaygın olarak içermektedirler. Bunlardan en önemlileri; halojenlenmiş bileşikler, alkoller, aldehitler, terpenoitler, hidrokinonlar ve ketonlardır. Bazı steroller, heterosiklik ve fenolik bileşikler de antibiyotik özellik göstermektedir. Ancak bunların birçoğu için antibiyotik aktivite toksik konsantrasyonlarda sağlanabilmektedir (Orhan vd., 2006).

Bitkilerle tedavi yöntemlerinin geçmişi çok eski yıllara dayanmaktadır; mikroorganizmaların gelişimini durdurucu ve öldürücü özellikleri 1926 yılından bu yana araştırılmaktadır (Vanderbank, 1949; Kırbağ ve Zengin; 2006). Bu nedenle de birçok bitki mikrobiyolojik farmakolojik yönden incelenmektedir. Antibiyotik aktiviteden sorumlu kimyasallar, haloformlar, halojenli alkanlar ve alkenler gibi halojenlenmiş bileşikler, alkoller, aldehydler, hidrokinonlar, ketonlar, terpenoidler, steroller ve heterosiklik ve fenolik bileşikler, makroalglerde yaygın olarak bulunmaktadır (Taşkın vd., 2010c).

Denizsel flora ve faunadan biyolojik olarak terapötik ve veteriner uygulamalar için kullanışlı aktif yeni kimyasal bileşenler bulmak amacıyla Roche Research Institute of Marine Pharmacology (RRIMP, Sidney, Avustralya, 1974 -1981) yoğun araştırmalar yapmış ve 4 önemli alg grubu (*Chlorophyta* 26 tür, *Phaeophyceae* 61 tür, *Rhodophyta* 58 tür, *Cyanophyta* 7 tür) örnekleriyle yapılan bu çalışmada, in vitro, aktivitelerin büyük bir kısmının kahverengi alglerden elde edildiği ve in vivo aktivitelerinin neredeyse tamamının kahverengi alg *Cystophora* türlerinden elde edildiği bildirilmiştir. Kahverengi alglerden in vitro antimikrobiyel aktivitenin bu alglerde oluşan fenollerden kaynaklanabileceği belirtilmektedir. Bu bileşiklerden en ilgi çekici olanlar *Cystophora torulosa* türünden resorcinol, *Cystophora scalaris* türünden floroglucinol ve *Cystophora expansa* türünden .- tokotrienol'dur. Kırmızı alglerden elde edilen aktif bileşikler, genellikle halojenlenmiş ve lipid-çözünür olup *Ptilonia australasica* türünden pentabromopyron, *Delisea Hypnoides* türünden tribromo bileşiği ve *Delisea fimbriata* türünden izole edilmiş fimbrolidlerdir (Reichelt ve Borowitzka, 1984; Taşkın vd., 2010c).

Dictyota dichotoma'dan izole edilen dolabellane, perhydroazulene diterpenleri bakterilere karşı antimikrobiyel aktiviteye sahiptir (Amico vd., 1980).

Jania rubens türünün sulu özütleri antibakteriyel ve antifungal aktivite göstermiştir (Ballesteros vd.,1992; Soliman vd.,1994a). *J. rubens*'in diklorometan ile hazırlanan özütü KB tümör hücrelerine (human buccal epidermal carcinoma) sitotoksik aktivite göstermiştir (El-Masry vd.,2000; Ktari ve Guyot, 1999). Mısır'dan toplanan *J. rubens*, önemli analjezik, anti-piretik ve anti-inflamatuar etki göstermiştir (Soliman vd.,1994b).

Maximilien vd. (1998) tarafından *Delisea pulchra* türünden izole edilen halojenli furanon antibakteriyel etki sergilemiştir.

Önemli bir etken olabileceği düşünülen başka bir Antibakteriyel ajan laktonlar sınıfından halojenlenmiş furanon ya da fimbrolid'dir. Etkinliği bakteriyel antifouling ajanlar içerisinde, kronik *Pseudomonas aeruginosa* tedavisinde görülmüştür. *P. aeruginosa* enfeksiyonu kistik fibrozisli hastaların akciğerlerinde mukoid alginat üretimi ve biyofilm oluşumu ile bilinmektedir. Bakteriyel kolonizasyonun inhibisyonu, hücrelerin "quorum algılama" mekanizması inhibe olması ile gerçekleşir ve buna bağlı olarak hücreler arası sinyal antagonisti olarak davranır ve sonuçta tür içi ya da hücre arası iletişimi bozulur. Etki birçok Gram negatif bakteride gözlenmiştir, ayrıca fitopatojen *Erwinia carotovora* karbapenem antibiyotik sentezini ve ekzoenzim virulens faktör üretimini inhibe eder (Whitehead vd.,2002; Taşkın vd.,2010c).

Vairappan (2003) tarafından *Laurencia majuscula* türünden izole edilen halojenli elatol, iso-obtusol bişenleri bakteriyel inhibisyon sergilemiştir.

Xu vd. (2003) tarafından *Rhodomela confervoides* türünden elde edilen Bis (2,3 dibromo-4,5- dihydroxybenzyl) eter (bromophenol) bileşenin antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir.

Denizsel alglerin antiviral aktivitelerinin çoğu sülfatlı polisakkarit (SPS) fraksiyonları aracılığıyla. SPS çok düşük toksisiteye sahiptir, en önemli aktiviteleri zarflı virüslere karşıdır; önemli insan patojenlerinin dahil olduğu insan immün yetmezlik virusu (HIV, human immunodeficiency virus), Herpes simplex virus (HSV), insan sitomegalovirus (HCMV, human cytomegalovirus) ve dengue virusu. SPS ve diğer fraksiyonlar viral replikasyonu, sınırlı oluşumunu ve enzim aktivitesine etki edebilir ya da direkt virüsü öldürülebilir. Kahverengi alglerde bulunan diterpenler, revers transkriptaz ve viral replikasyonu inhibe eder. Kırmızı alglerden elde edilen fikokolloid karragen, antiviral ajan olarak kullanılmaktadır (Pereira vd.,2004; Population Council, 2005).

Oh vd. (2008) tarafından antibakteriyel ve antifungal aktiviteli bromfenollü bileşenler 4, 5, 6, *Odonthalia corymbifera* türünden izole edilmiştir.

Kahverengi alglerden *Dictyopteris polypodioides* ilaç yapımında ve alginik asit eldesinde kullanılmaktadır. *Dictyota divaricata* türü antibiyotik aktivitesine sahiptir (Ballantine vd.,1987). *Fucus vesiculosus* türünden laminaran, mannitol, alginik asit, giberellin (bitki hormonu) ve değişik tuzların elde edilmesinde, ilaç yapımında ve gübre eldesinde kullanılır. *Fucus serratus* türü yine laminarin, alginik asit ve antimikrobiyel madde elde edilmesinde kullanılır. Ayrıca iyot bakımından zengin olup guatr hastalığına ve buna bağlı gelişen şişmanlığa karşı kullanılmaktadır (Taşkın vd.,2010).

1974 ve 1981 yılları arasında Roche Research Institute of Marine Pharmacology (RRIMP, Sydney, Avustralya) terapötik uygulamalar için kullanışlı yeni bileşikler bulmak amacıyla, deniz flora ve faunası üzerine yoğun çalışmalar gerçekleştirmiştir (Reichelt vd., 1984; Smit 2004). 4 önemli alg grubundan (*Chlorophyta* 26 tür, *Phaeophyceae* 61 tür, *Rhodophyta* 58 tür, *Cyanophyta* 7 tür) örneklerle yapılan bu çalışmalarda in vitro aktivitelerin büyük bir kısmının kahverengi alglerde gözlemlendiği ve in vivo aktivitelerin neredeyse tamamının kahverengi alglerden olan *Cystophora* türlerinden elde edildiği rapor edilmiştir (Bowen, 1966 ; Guner vd.,1989; Tuney vd., 2006).

Kırmızı alglerden elde edilen aktif bileşikler, genellikle halojenlenmiş ve yağda çözünür özelliktedir. *Bryopsis* türlerinden elde edilen depsipeptid kahalalid A ve F'nin in vitro olarak *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı etkisi dikkat çekicidir (Smit ,2004).

Ascophyllum nodosum ekstrelerinden gram negatif ve gram pozitif bakterilere karşı antibiyotik etkili madde elde edilmektedir (Devi, 2008).

Karabay-Yavaşoğlu ve arkadaşları, *Jania rubens*'in metanol ve kloroform ekstrelerinin önemli bir inhibitör etkiye sahip olduğunu, buna karşın uçucu yağları açısından test organizmalarına karşı önemli bir etkiye rastlanmadığını belirtmişlerdir (Karabay-Yavaşoğlu vd., 2007).

Ayrıca Özdemir ve arkadaşları, *Dictyopteris membranacea* ve *Cystoseira barbata*'nın uçucu yağları açısından test organizmalarına karşı önemli bir etkiye sahip olmadığını, bunun yanı sıra her iki alg türünün metanol ekstrelerinin hekzan ekstrelerinden daha fazla bir inhibitör etkiye sahip olduğunu rapor etmişlerdir (Özdemir,2006).

Tüney ve arkadaşları, *Ulva rigida*'nın kuru örneklerinde *S. aureus*'a karşı aktivite gözlenmediğini buna karşın, taze örnek ekstresinin bu mikroorganizmaya karşı belirgin bir inhibitör aktiviteye sahip olduğunu belirtmişlerdir (Taskın vd., 2007, Guner vd., 1985).

Taşkın ve arkadaşları ise, Türkiye'nin Kuzey Ege kıyılarından topladıkları algler üzerinde yaptıkları çalışmada, özellikle *Corallina officinalis* türünün belirgin bir antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Bu türden elde edilen ekstrelerin *Enterobacter aerogenes* türüne karşı 34mm'lik bir inhibisyon zonu oluşturduğu belirtilmiştir (Güven vd., 1973; Tuney vd., 2006; Taskın vd., 2007).

Kumar vd. (2008) *Sargassum marginatum*, *Padina tetrastomatica* ve *Turbinaria conoides* kahverengi alg türlerinin antioksidan kapasitesini değerlendirdikleri çalışmada, *Sargassum marginatum* etil asetat fraksiyonlarının 39,2 mg askorbik asit equivalent/g ekstre en yüksek aktivite gösterdiğini ortaya koymuşlardır. *Euchema kappaphycus*, *Gracilaria edulis* ve *Acanthophora spicifera* kırmızı alglerinin antioksidan aktivitelerinin incelendiği başka bir çalışmada, *Acanthophora spicifera* etanol ekstrelerinin 32,1 mg askorbik asit equivalent/g değeriyle en yüksek antioksidan aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Ganesan et al., 2008).

Qi ve ark. (2005) yeşil alg *Ulva pertusa*'dan elde edilen sülfat polisakkaritlerinin antioksidan aktiviteleriyle ilgili yürüttükleri çalışmada, ulvanın süperoksit ($IC_{50}=22,1 \mu\text{g mL}^{-1}$) ve hidroksil radikallerini ($IC_{50}=2,8 \text{ mg mL}^{-1}$) önemli ölçüde inhibe ettiğini ve dolayısıyla bu alg türünün güçlü bir antioksidan kaynağı olarak kullanılabileceğini ortaya koymuşlardır.

Kırmızı alglerin sahip olduğu fenolik içerikleriyle antioksidan kapasite arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalarda, özellikle *Ulva*, *Entoromorpha* ve *Chaetomorpha* türlerinde flavanoidlerin antioksidan kapasiteyle ilişkili olduğu (Cho et al., 2010) ve klorofille ilişkili bileşiklerin fenolik maddelerden daha etkin rol oynadığı rapor edilmiştir. Benzer şekilde deniz alglerinde bol bulunan flavonoidler ve polifenol bileşiklerinin endojen savunma sistemini kullanarak doğrudan serbest radikalleri elemine ederek hücreyi oksidasyon hasarına karşı koruduğu ifade edilmiştir. (Scalbert et al., 2005).

3. KURAMSAL TEMELLER

3.1. Doğal Ürünler

Doğal ürünler mikroorganizmalar, bitkiler ve omurgasızlar tarafından üretilen küçük organik moleküllerdir. Aynı zamanda sekonder metabolit olarak adlandırılan doğal ürünler çeşitli ve olağandışı kimyasal yapılara ve küçük kütleli moleküllere sahiplerdir (Jensen, 2016; Solecka vd.,2012).

Çağlar boyunca gıda maddeleri, barınaklar, kıyafetler, ulaşım araçları, gübreler, tatlar, kokular ve ilaçların üretimi gibi insanların temel ihtiyaçları doğa tarafından sağlanmıştır. Doğa binlerce yıldır tıbbi ajanların kaynağı olmuş ve birçoğu geleneksel tıpta kullanımlarına dayanarak etkileyici sayıda modern ilaç olarak doğal kaynaklardan izole edilmiştir (Cargg ve Newman, 2001).

Organizmalar tarafından üretilen biyoaktif doğal yapılar, diğer canlılara karşı biyolojik aktivite gösterebilen kimyasal moleküller olarak tanımlanmaktadır (Colegate ve Molyneux, 2007; Özkaya vd., 2013).

3.2. Doğal Ürünlerin Sınıflandırılması

1891'de Albrecht Kossel'e göre, doğal ürünler genellikle birincil ve ikincil metabolitler olmak üzere iki kısma ayrılırlar (Kliebenstein, 2004; Karlovsky, 2008).

3.2.1. Primer metabolitler

Kossel tarafından tanımlanan birincil ve ya primer metabolitler, yaşam için gerekli olan temel metabolik yolların bileşenleridir. Bunlar besin asimilasyonu, enerji üretimi ve büyüme/gelişme gibi temel hücresel fonksiyonları ile ilişkilidirler. Birincil metabolitler arasında yaşamın temel yapı taşları olan karbonhidratlar, lipitler, amino asitler ve nükleik asitler yer almaktadır (Kliebenstein, 2004; Karlovsky, 2008; Rogers, 2011).

3.2.2. İkincil (sekonder) metabolitler

Sekonder metabolitler, canlıların tarafından üretilen ve günümüzde çeşitli sektörlerde saf ya da ham maddeler olarak kullanılan canlıların normal gelişme, büyüme ve üremesinde

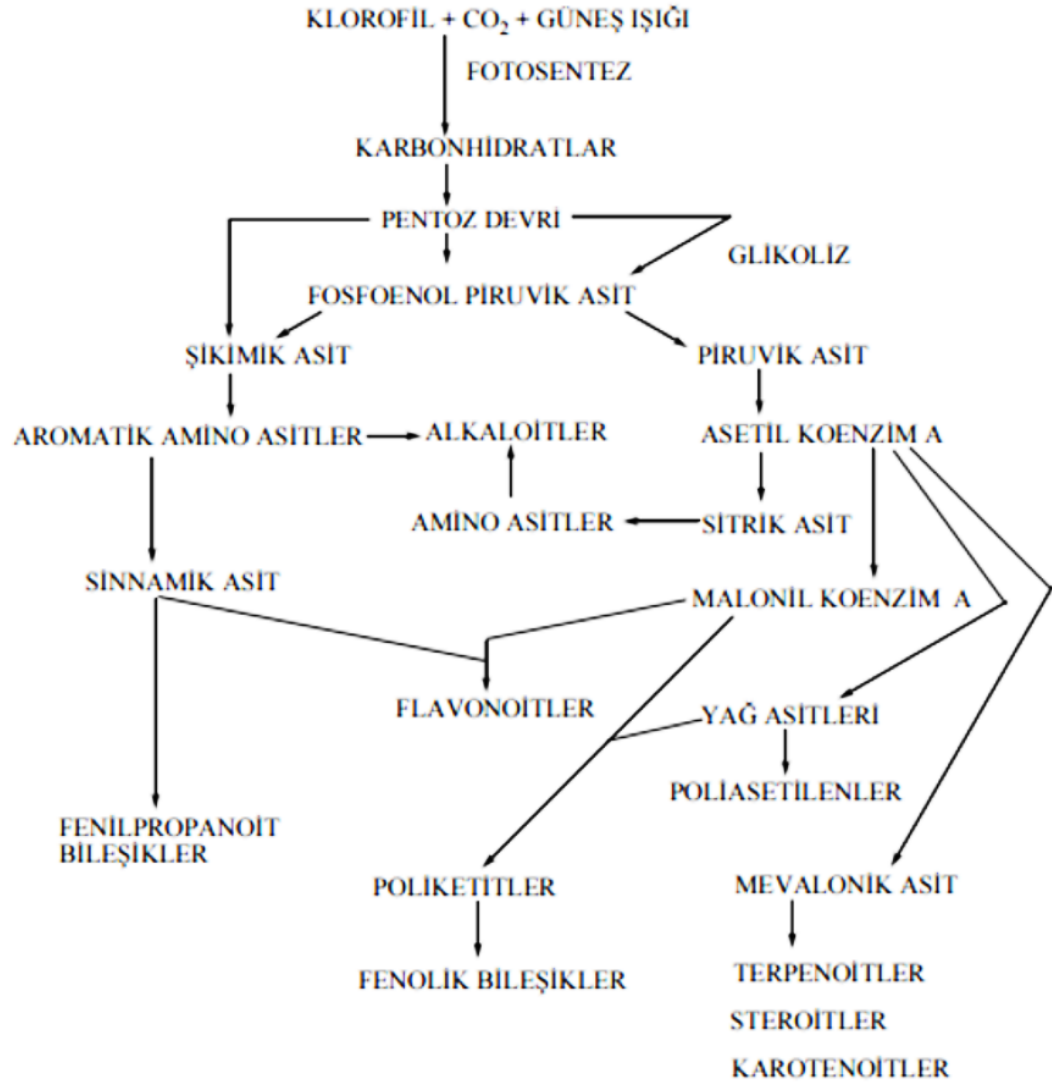
doğrudan bulunmayan, primer metabolitlerin nihai ürünleri olan organik kimyasal maddeler olduğunu kabul edilmektedir. Sekonder metabolitlerin canlıların organizmalarında sürekli bir üretimi yoktur. Canlı organizmaların dış etkilerden korunmasında ve savunma mekanizmasında önemli rol oynamaktadırlar (Alvarez, 2014). Organizmalar fizyolojik aktiviteleri sürdürmek için ürettikleri primer metabolitler (yağ, karbonhidrat ve protein) dışında, yaşamsal aktivitelerinde direkt rol oynamayan ama primer metabolitler kadar mühim sekonder metabolitleri de oluşturmaktadırlar. Sekonder metabolitlerin canlı organizmalardaki fonksiyonu;

✓ Tuzluluk, kuraklık, UV ışınları vb. değişik çevre faktörlerinin oluşturduğu stres ortamına karşı koyma.

✓ Herbivorlara (böcek, sürüngen vb.) karşı savunma.

✓ Mikroorganizmalara (bakteri, mantar vb.) karşı savunma.

✓ Bazı metabolik ve daha gelişmiş ekolojik işlevler (örneğin; tohum dağılımını sağlamak için hayvanları ve diğer taşıyıcıları cezbetmek) gibi nedenler kabul görmektedir (Çınar, 2012).

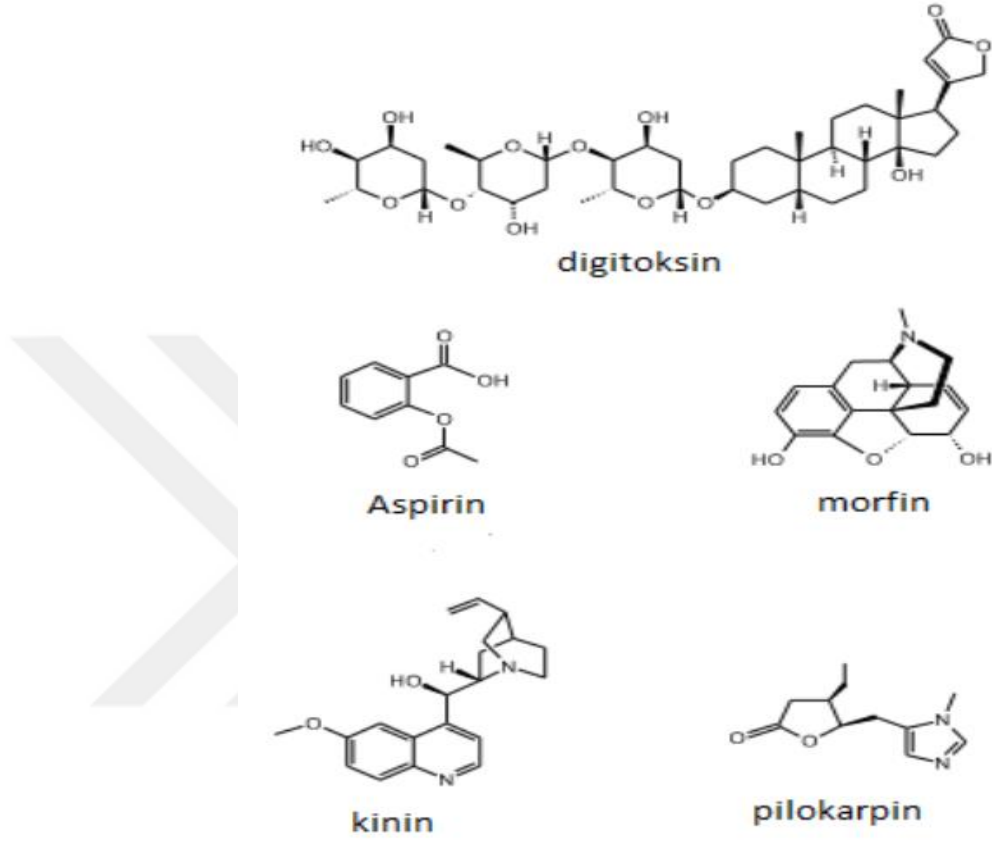


Şekil 3.1. Sekonder metabolitlerin oluşumu (Hatipoğlu, 2017)

3.3. Klinik Olarak Önemli Doğal Ürünler

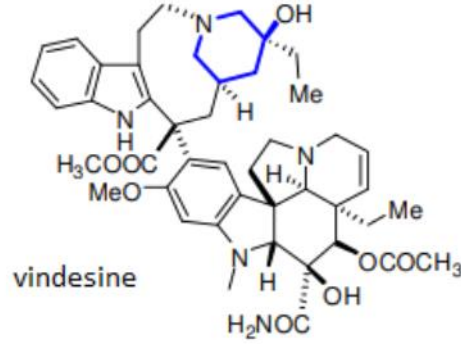
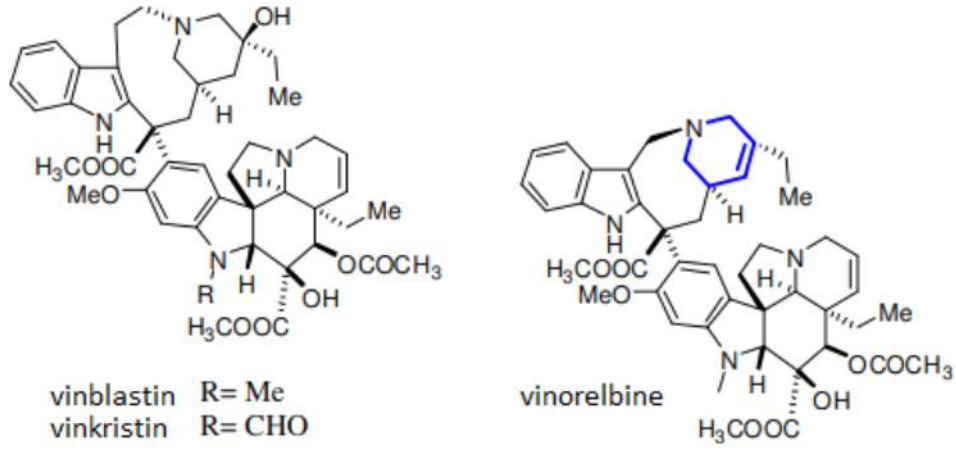
Digitalis purpurea'nın aktif bileşeni olan digitoksin on sekizinci yüzyılda izole edilmiştir. Digitoksinin kardiyak kontraktiletiyi iyileştirdiği bulunmuştur ve sonuç olarak konjestif kalp hastalığının yönetimi için analogları ile birlikte kullanılmıştır. Aspirin (asetilsalisilik asit) bugüne kadar en meşhur doğal ürünlerden biridir. Etkili ağrı kesici olan aspirin, bir söğüt ağacı ve *Salix alba* kabuğunda bulunan salisin'den türetilir. Haşhaş ve Papaver somniferum'un kimyasal bileşenlerinin analizleri, morfin dahil olmak üzere çok sayıda alkaloid göstermiştir. Morfin insan vücudunda ağrı yönetiminde güçlü bir rol oynar. Eroin ve kodein gibi diğer türevler de haşhaştan kaynaklanır. Cinchona succirubra ağacının kabuğundan izole edilen kinin, İngiltere tarafından on dokuzuncu yüzyılda sıtmayı tedavi

etmek için resmen kullanılmıştır. Pilocarpus jaborandi'de bulunan pilokarpin, çeşitli glokomların tedavisinde yüzyıldan fazla bir süredir klinik ilaç olarak kullanılmaktadır (Fakee, 2013).



Şekil 3.2. İzole edilen bazı doğal bileşikler

Catharanthus roseus'tan izole edilmiş olan vinblastin ve vinkristin, doğal antitümör ilaçların önemli örnekleridir. Bu bitkinin kanama, iskorbüt, diş ağrısı ve diyabeti kontrol etmek için tıbbi geçmişi vardı, ancak bitkinin en önemli aktivitesi sitotoksik aktivitedir. Avrupa'da kanser tedavisi için iki yarı sentetik türev (vinorelbine ve vindesine) geliştirilip onaylanmıştır (Mostafa, 2009; Cragg ve Newman, 2005b).



Şekil 3.3. İzole edilen bazı doğal bileşikler

Bu örnekler, sağlık terapilerinde kullanılan birçok önemli bitki türevi bileşiği göstermektedir. Son olarak, bitkilerin fitoterapinin temelini oluşturduğunu ve tıbbi ajanlara olan talebimizin karşılanmasında önemli bir rol oynadığını söylenebilmektedir (Farnsworth vd., 1985; Cargg ve Newman, 2001).

3.4. Kanser

Kanser, genel anlamda canlı organizmanın sahip olduğu farklı dokularda var olan hücrelerin normal döngüleri dışında hareket etmesi sonucu meydana gelen anormal hücre büyümesine verilen isimdir. Kanseler günümüzde yüzden fazla hastalık grubunu oluşturmaktadırlar. Kanseler hücrelerinin esas özelliği kontrolsüz çoğalmaları olarak bilinse de kontrolsüz çoğalmaları dışında pekçok farklı biyolojik özelliklere de sahip olduğu, yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda belirlenmiştir. Genel olarak bu özellikler;

Hücrelerin kontak inhibisyonundan kaçabilmeleri, bölünebilmek için dış uyarılara ihtiyaç duymama, çoğalmayı engelleyici sinyallere karşı tepkisiz kalabilme, hücre ölümünden kaçabilme, yeni kan damarları oluşumunu uyarabilme, bulunduğu dokudan bir başka dokuya sıçrayabilme, bağışıklık sisteminden kaçabilme şeklinde sıralanabilir (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Kanser'in genel özellikleri

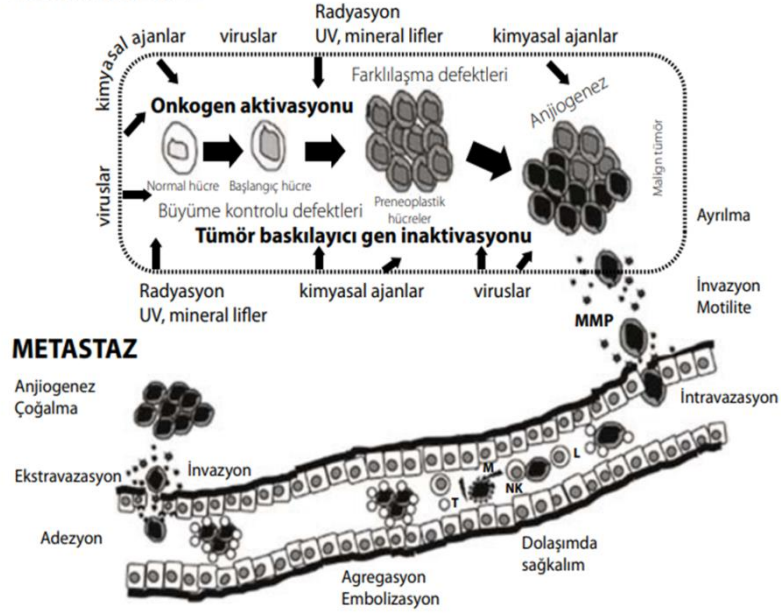
Kanserle ilişkili olduğu bilinen 4 gen tipi vardır. Bu genler;

Tümör baskılayıcı genler, Onkogenler, DNA tamir genleri, Apoptozis genleri'dir.

Kanser oluşumunun nedenlerini şu şekilde sıralayabiliriz: sigara, alkol, virüsler, radyoaktif ışınlar, diyet, kimyasallar, az hareketli yaşam, çevre kirliliği, güneş ışınları ve röntgen ışınları, solaryum, genetik faktörler, yaş, enfeksiyon hastalıkları, aşırı stres ve çalışma ortamı şartları.

Kanser ve kanser metastazı, varoluş sürecinden itibaren farklı mekanizmalar bulundurmaktadır. Moleküllerin kanserdeki miktarları metastazda farklılık gösterebilir. Fakat sadece kanserdeki durumlarını bilmek metastaz hakkında net bir bilgi vermeyebilir. Bu nedenle bilinmeyenlerin ortaya konulabilmesi, kanserden sonra gelişen metastaz gibi oluşumların gerçekleşebileceği ihtimalini bazı moleküllerin miktarlarına bakılmak suretiyle önceden belirlenebilmesi, hastaların hayat kalitesini ve yaşam süresini artırmak için önlem alınmasına katkı sağlayabilir.

KARSİNOGENEZ

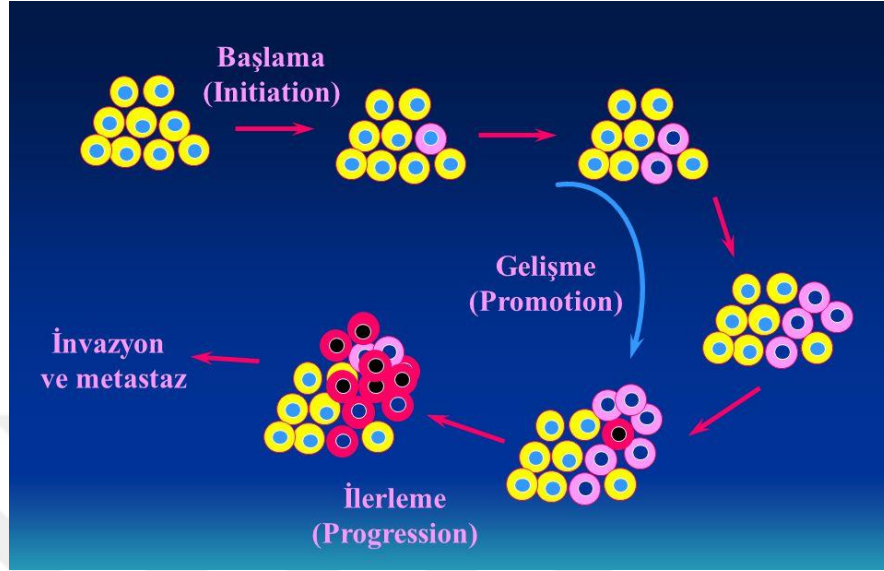


Şekil 3.5. Karsinogenezin oluşumu

Karsinogenez, tek bir hücre içinde genetik değişikliklerin birikmesi sonucunda displastik hücresel görünüme neden olan çok aşamalı bir süreci kapsamaktadır. Hücreler geçirdikleri karsinogenez sonrasında normal hücrelere özgü birtakım özelliklerini yitirerek, gerekli sinyallere ihtiyaç duymaksızın büyümeye ve bölünmeye başlarlar. Bu süreç içerisinde hücreler, yeni enzimlerin üretimi ve hücre adezyonunun azalması gibi yeni karakterlere de sahip olurlar. Böyle değişiklikler kanser hücrelerinin yayılmasına ve metastaz adı verilen diğer dokuları işgal etmesine olanak sağlar. Meme dokusunda gelişebilen kanser türlerinden olan meme kanseri en ölümcül kanserler arasındadır (Furuya, 2011).

Karsinogenezis, kanser oluşum sürecine verilen isimdir. Karsinogenezis 3 aşamadan meydana gelmektedir. Bu aşamalar sırası ile; birinci aşama başlangıç (initiation) evresi, ikinci aşama gelişme (promotion) evresi ve üçüncü aşama ilerleme (progression) evresi'dir. İlk basamak olan başlangıç evresinde hücreler karsinogenik etkene maruz kalır ve kanserli hücreler oluşur. Hücrelerde meydana gelen bu değişim kalıcıdır ve hücreler tümör meydana gelmeden bu şekilde kalabilmektedir. Kanser hücreleri oluşuktan sonra çoğalmaya başlarlar. Kanser hücrelerinin çoğalmaya başladığı ve tıbbi olarak belirlenebildikleri ikinci basamağı ise gelişme evresini oluşturmaktadır. İlerleme evresi

adı verilen üçüncü basamakta ise tümör oluşumu gerçekleşir. Bu evrede oluşan tümör, bulunduğu organın tamamına yayılır veya metastaz yapar (Şekil 3.6).



Şekil 3.6. Tümör gelişiminin temel modeli.

Tablo 3.1. Normal ve kanserli hücre arasındaki farklar (Aktaş, 2019)

Normal hücre	Kanserli hücre
Büyüme faktörlerine bağlı olarak bölünür.	Büyüme faktörlerinden bağımsız bölünür.
Vücudun ihtiyacına göre sinyallere cevap verir.	Özellikle büyümeyi engelleyen sinyallere cevap vermez.
Apoptoz görülür	Apoptoz görülmez
Replikasyon sınırlı	Replikasyon sınırsız gerçekleşir
İnvazyon ve metastaz gözlenmez	İnvazyon ve metastaz gözlenir
Anjiyogenez gözlenmez	Anjiyogenez gözlenir

Kansere hem dış faktörler (tütün, kimyasallar, radyasyon ve bulaşıcı organizmalar) hem de iç faktörlerin (kalıtsal mutasyonlar, hormonlar, bağışıklık koşulları ve metabolizmadan kaynaklanan mutasyon) neden olduğu bilinmektedir. Farklı kökenlere sahip kanserler farklı özellikler gösterir, örneğin cilt kanseri akciğer kanserinden farklı birçok özelliğe sahiptir. Her dokuda kansere neden olan ana faktör farklıdır, örneğin güneşten gelen ultraviyole (UV) radyasyon cilde kolayca zarar verebilirken, sigara dumanının solunması akciğerlere zarar verebilir. Bu nedensel faktörler, karsinogenezi başlatmak veya teşvik etmek için birlikte veya sırayla yapabilir. Kanserlerin çoğu, spesifik tipe, yere ve aşamaya

bağlı olarak kısmen tedavi edilebilir ve bazıları tamamen iyileşebilir. Ana tedaviler cerrahi, radyasyon tedavisi, kemoterapi, hormon tedavisi, biyolojik terapi ve hedefe yönelik terapidir (Pecorino, 2012).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO-World Health Organization) tarafından yayınlanan 2018 senesine ait kanser istatistikleri, dünya genelinde 9,6 milyon insanın ölüm sebebini kanser olarak değerlendirmiş ve yayınlamıştır. Dünyadaki ölümlerin sebebi olarak ilk sırada kardiyovasküler hastalıklar gelmekteyken ölüm sebebi olarak ikinci sırada kanser yer almaktadır. 2012 yılından günümüze kadar kanser sebebiyle ölümlerde her geçen yıl artış olduğu gözlemlenmektedir (WHO, 2020).

İstatistiklere bakıldığında Türkiye’de de ölüm sebeplerinin ikinci sırasında tümörler yer almaktadır. Kanser teşhisi konulan hastalar cinsiyetlerine göre ele alındığında erkek hastalarda en çok görülen kanser türü akciğer kanseridir. Aynı şekilde incelendiğinde kadınlarda ilk sırayı meme kanseri almaktadır. Ülkemizde erkeklerde en çok görülen kanser türleri; akciğer, prostat, deri, mesane, mide, kolon, larinks, rektum şeklinde sıralanırken, kadınlarda en çok görülen kanser türleri; meme, deri, tiroid, mide, endometrium, kolon, akciğer, over şeklinde sıralanabilir. Kadınlarda görülen tüm kanserlerin %30’unu meme kanseri oluşturmaktadır. Avrupa’da her yıl 180.000, Amerika Birleşik Devletlerinde ise 184.000 yeni kanser tanısı konulmuş hastalar saptanmaktadır (Haydaroğlu vd., 2005). 40 değişik Avrupa ülkesinde, kanser insidansı ve mortalitesi üzerinde yapılan çalışmalarda, akciğer ve kolorektal kanser türlerinden sonra kadınlardaki meme kanseri insidansının %12,8’lik bir oranla üçüncü sırada yer aldığı belirlenmiştir (Boyle ve Ferlay, 2005).

3.5. Kansere Neden Olan Faktörler

3.5.1. Sigara

Akciğer kanserine neden olan en önemli faktörlerden biri sigaradır (Curry vd., 2003). Sigara ve akciğer kanseri arasındaki ilişki ilk olarak 1912’de bildirilmiştir. Ayrıca sigara içmek mesane, yutak, ağız boşluğu ve larenks gibi diğer kanser türlerine neden olmaktadır (Sasco vd., 2004).

3.5.2. Alkol

Çeşitli hastalıklara yol açan alkol tüketimi, ağız, meme, özofagus, ve pankreas gibi farklı kanser türlerinin olması riskini artırdığı yapılmış olan çalışmalarla belirlenmiştir (Allen vd., 2009).

3.5.3. Beslenme

Beslenme insan sağlığında önemli rol oynamaktadır. Sağlıksız beslenme özellikle sindirim sisteminde kanser riskini artırdığı belirlenmiştir (Rapp vd., 2005). Nitratlar, nitrozaminler, böcek ilaçları ve dioksinler gibi kanserojen maddeler gıda katkı maddesi olarak veya tarım ilaçlarının besinlere uygulanması sonucu yemek aracılığıyla vücudumuza girmektedir. Nitrit koruyucular ve azo boyaları gibi gıda katkı maddelerine uzun süre maruz kalmak, çeşitli kanser türlerini başlatabilmektedir. Bisfenolün gıda kaplarının plastiğinden insan vücuduna girerek meme ve prostat kanseri riskini artırabilmektedir (Rodriguez vd., 2006; Ho vd., 2006).

3.5.4. Obezite

Modernizasyon ve yüksek yağ içerikli gıdalardaki artış nedeniyle, birçok gelişmekte olan ülkede aşırı kilolu insanların yaygınlığı artmaktadır. Obezite nedeniyle, bir insan vücudunda kolon, meme, böbrek, özofagus, gastrik kardiya, pankreas, prostat, safra kesesi ve karaciğerin kanseri olmaktadır (Drewnowski ve Popkin, 1997).

3.5.5. Radyasyon

UV, güneşten gelen yüksek enerjili ışındır. UV radyasyonu üç tip UVA, UVB ve UVC olarak sınıflandırılabilir (Armstrong ve Krickler, 2001). UVA ışını daha düşük enerjiye sahip olurken, UVC çok yüksek enerjiye sahiptir. UVC ışını atmosferden geçemediği için kanser oluşumunda etkili değildir. UVB ışınının ise direk DNA hasarında etkiye sahiptir (Koh vd., 2003).

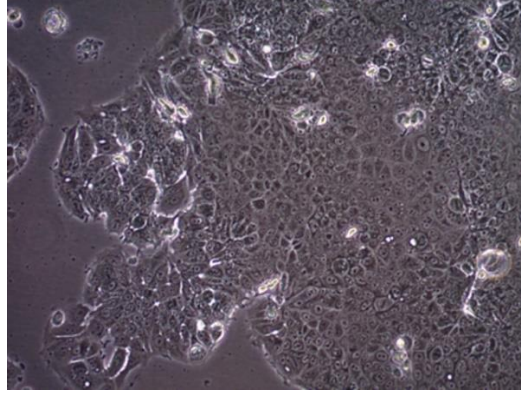
3.5.6. Hava kirliliği

Hava kirliliği taşıdığı karsinogen maddeler yüzünden kanser oluşumunda etkili olmaktadır (Raaschou-Nielsen vd., 2013).

Meme kanseri risk faktörleri şu şekilde sıralanabilmektedir; sağlıksız ve yetersiz diyet, hareketsiz yaşam, alkol, sigara, kalımsal özellikler, meme gelişimi esnasında radyasyona maruz kalma ve cinsel hormonlar. Karsinogenezde hormonların önemi büyüktür (Karakuş, 2010). Bu bağlamda yapılan çalışmalar neticesinde Östrojenin hormonunun meme kanseri için en büyük risk faktörü hormon olduğu bildirilmiştir (Martin vd., 1990; Martin ve Weber, 2000). Meme ve uterus dokusu sahip oldukları östrojen reseptörleri (ER) nedeniyle östrojenin meydana getirebileceği hasara açık bir haldedir ve meme kanserlerinde ER'nin pozitiflik oranının % 40-80 civarında olduğu, yapılan çalışmalar neticesinde anlaşılmıştır (Kömürcü, 1995).

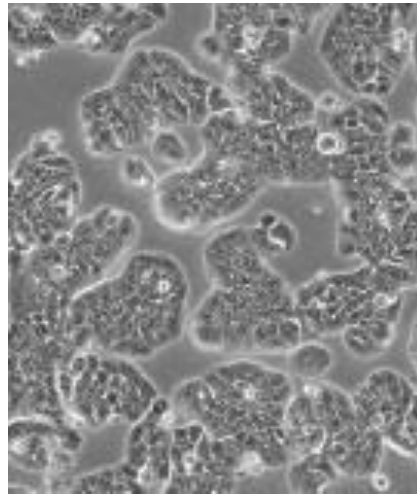
Östrojenlerin kanser gelişimindeki en önemli etkilerden biri olarak değerlendirilmesinin nedeni, özellikle meme hücrelerinde, hücre canlılığını uyarıcı etki göstermesinden kaynaklanmaktadır (Nandi vd., 1995; Feigelson ve Henderson, 1996; Jefcoate vd., 2000; Tüzüner, 2008). Ayrıca; protein oksidasyonuna ve lipid peroksidasyonuna sebep olarak DNA hasarı oluşturan serbest radikallerin, östrojen ve metabolitleri vasıtasıyla oluşumlarının teşvik edildiği belirtilmiştir (Mobley vd., 1999; Liehr, 2000; Matsui vd., 2000; Tüzüner, 2008). ER, meme kanserlerinin özellikle birinci ve ikinci evresinde aracı rol oynamasından dolayı kansere sebep olabilecek genler olarak düşünülebilmektedir. Fakat ER'ler tümör baskılayıcı gen sınıflarına dâhil değildirler (Öztürk, 2006).

MCF-7 (İnsan Meme Adenokarsinoma), meme kanseri hücre hattıdır. 1970 senesinde Kafkas bir kadının meme dokusundan izole edilmiştir. Meme kanseri çalışmalarında meme epiteline özgü bir takım özellikleri barındırdığı için yaygın olarak kullanılmaktadır. Meme kanserinin östrojen reseptörüne sahip olması en önemli özelliklerinden biridir. MCF-7 hücre hattı, *in vitro* ortamda kümelenme oluşturacak şekilde tek katlı katmanlarda büyümektedir (Şekil 3.7.).



Şekil 3.7. MCF-7 hücre hattı morfolojisi.

HT-29 (İnsan Kolon Adenokarsinoma), kolon kanseri hücre hattı olup 1946 yılında Kafkas bir kadının kolon dokusundan izole edilmiştir. Kolon kanseri çalışmalarında HT-29, bir takım özelliklere sahip olduğundan yaygın olarak kullanılmaktadır. HT-29, insan adrenerjik alfa 2A Ref-ürokinaz reseptörü (u-PAR) reseptörüne sahip olması en önemli özelliğidir. Dünya sağlık örgütünün verilerine göre dünya genelinde kadınlarda meme kanseri görülme yüzdesi ilk sırada yer alırken ikinci sırada kolon kanseri yer almaktadır. Erkeklerde ise kolon kanseri sıklığı üçüncü sıradadır(GLOBOCAN, 2018). HT-29 hücreleri için bildirilen ultrastrüktürel özellikler arasında mikrovillus, mikrofilamentler, koyu granüllü büyük vakumlu mitokondri, serbest ribozomlu pürüzsüz ve pürüzlü endoplazmik retikulum, lipit damlacıkları, az sayıda birincil ve birçok ikincil lizozom bulunur. Hücreler ürokinaz reseptörlerini eksprese eder, ancak saptanabilir plazminojen aktivatör aktivitesine sahip değildir (Reiter vd., 1993).



Şekil 3.8. HT-29 hücre hattı morfolojisi

Akciğer kanserleri 21. yüzyıl başlangıcında ender bir şekilde görülmekteydi. Fakat günümüzde ölüm oranı en yüksek kanser türleri arasında akciğer kanseri karşımıza çıkmaktadır. Dünya çapında tüm kanserlerin %12,8'ini, kanser ölümlerinin ise %17,8'ini akciğer kanseri oluşturmaktadır ve her yıl artış insidansı %0,5 oranında artmaya devam etmektedir (Parkin vd., 1999).

Belirtildiği gibi her yıl dünyada milyonlarca insan yaşamını kanserden dolayı yitirmektedir. Ölümlerin sebebi olan kanserin önüne geçebilmek, ölüm oranını azaltabilmek amacıyla bilim insanları çeşitli çalışmalar yapmaktadır. Kanser tedavisinde kullanılmak için tercih edilen ilaçların %75'i doğal ürünlerdir. Günümüzde daha seçici, daha güçlü ve normal hücrelere daha az yan etkisi olan antikanser bileşikler bulmak için farklı kaynaklardan doğal ürünler incelenmektedir. Bu amaçla karasal bitkiler arasında ve deniz ortamlarında yeni doğal ürünlerden elde edilebilecek antikanser ilaçları araştırılmaktadır (Greenwell ve Rahman, 2015; Bayraktar, 2019).

3.6. Antibakteriyel

Antibakteriyel (Antimikrobiyel) enfeksiyon insanlarda yüksek oranda mortaliteye neden olmaktadır. Antibiyotik direnci ve çok dirençli bakterilere bağlı klinik ve halk sağlığı sorunu zordur ve bazen tedavi edilmesi imkansızdır. Antibiyotiklerin aşırı kullanımı, antibiyotiklere dirençli bakteri suşlarının ortaya çıkmasında önemli bir role sahiptir. Bu nedenle, yeni antimikrobiyel ajanlara olan talep her zamankinden daha yüksek olmaktadır. Çeşitli doğal antimikrobiyel bileşikler, deniz ortamında karasal olanlardan daha fazla kaydedilmiştir (El Shafay vd., 2016). Alglerden antimikrobiyel olarak çok sayıda madde tanımlanmıştır: klorellin türevleri, akrilik asit, halojenli alifatik bileşikler, terpenler, sülfür içeren heterosiklik bileşikler, florotaninler ve bromofenoller (Ibtissam vd., 2009). Florotaninler, floroglusinolün oligomerleri ve polimerleridir. Florotaninler, bazı patojenik gıda kaynaklı bakterilere karşı çok etkilidir. Florotaninlerin bakteri proteinlerine bağlanma ve hücre lizisine neden olma kabiliyeti olduğu bildirilmiştir. Denizel bromofenoller çoğunlukla Denizel algler ve süngerlerde bulunur, antimikrobiyel ve antiviral aktiviteye sahip oldukları bilinmektedir. *Odonthalia corymbifera*'dan (kırmızı alg) elde edilen birçok bromofenolün, mahsulların korunması için iyi antifungal ajanlar olduğu bulunmuştur (Singh, 2019).

3.6.1. Bakteriyel ve antibakteriyel aktivite

Bakteriler, dünyadaki en eski yaşam formlarıdır, ve çok çeşitli sayıda bulunurlar. Bakteriler, tek hücreli ve enine çapta yaklaşık bir mikron olan mikro organizmalar grubudur. Bakterilerin neden olduğu hastalıklar, dünyadaki en yaygın enfeksiyonlardan bazılarını içerir ve tıp alanında, geçmişte, günümüzde ve muhtemelen gelecekteki tehdit edici konulardan biri olarak kabul edilir. Bakteri patojenik veya patojenik olmayan bakteri olarak sınıflandırılabilir. Patojenik bakteriler bakteriyel enfeksiyona neden olurken diğeri olmaz. Patojenik olmayan bakterilere genellikle normal flora denir. Pseudomonas aeruginosa gibi bazı bakteriyel türler fırsatçı patojenler olarak kabul edilir ve immüno-supresyondan muzdarip kişilerde hastalığa neden olur (Qaddoori, 2016).

Bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar antibiyotik veya antibakteriyel ilaçlarla tedavi edilir. Antibiyotikler, bakterilerin büyümesini durduran (bakteriyostatik ajanlar) veya tamamen öldüren (bakterisidal ajanlar) bileşikler olarak tanımlanır. Bu bileşikler kritik bakteriyel hücresel süreçleri engelleme yeteneğine sahiptir (Sommer and Dantas, 2011). Modern antibiyotik tedavisinin (ikinci dünya Savaşı sonrası) uygulanmasının toplumlarımız üzerinde derin bir etkisi olmuştur. İlacın ve hasta bakımının özelliklerini değiştirmiştir. Antibiyotik kullanımı bulaşıcı hastalıkları ortadan kaldırmıştır ve son yıllarda batı ülkelerinde ele alınması ve geliştirilmesi gereken önemli bir konu haline gelmiştir. Ancak, bulaşıcı hastalıklar düşük gelirli ülkelerde en önemli ölüm nedenleri ve dünya çapında üçüncü en yüksek ölüm nedeni olarak kalmıştır (Qaddoori, 2016).

Bakteriyel enfeksiyonların tedavisi antibiyotiklere dirençle engellenmiştir. Penisilin keşfinden kısa bir süre sonra antibiyotiklere direnç gözlemlenmiştir ve bu arada artan direnç oranlarına karşı birçok yeni ilaç keşfedilmiştir (Johnson, 2011). Antibiyotik ilaçlara karşı bakteriyel direnç, küresel halk sağlığı için en ciddi ve önemli tehlikelerden biridir ve sorun sınır tanımamaktadır. İlaça dirençli mikroplar, insanlar ve hayvanlar arasında, bir ülkeden diğerine gözlenmez şekilde hareket edebilir. Gelişmekte olan ülkelerde ilaç bulunabilirliğinin sınırlı ve direncin yüksek olduğundan dolayı sorun daha ciddidir (Blomberg, 2008). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) antibiyotik direncini ciddi bir tehdit olarak tanımlamıştır. Antibiyotik direnci dünyanın her yerinde her yaşta herkesi etkileyebilir (Qaddoori, 2016).

Yukarıda belirtilen tüm tehlikelerle birlikte, son tehditlerle karşılaşmak için yeni bir antibiyotik kaynağı bulmaya acil ihtiyaç duyulmaktadır. Bitki ve alg gibi bazı organizmaların sekonder metabolitleri yeni bir antibiyotik kaynağı olarak kabul edilir. Farmakognozi çalışmalarında, doğal ürünler ilaç geliştirmede bir kaynak olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Binlerce yıldır, doğal ürünler insan hastalıklarının tedavisinde ve önlenmesinde dünya çapında önemli bir rol oynamıştır ve bir zamanlar insanlığa tüm ilaçların kaynağı olarak hizmet etmiştir. Bu nedenle bu organizmaların sekonder metabolitleri daha fazla araştırılmalıdır (Calixto vd., 1998; Bhowmick, 2020).

3.7. Antioksidan

Antioksidanlar, canlı organizmalarda oksidasyonu inhibe etmek veya önlemek için kullanılan moleküllerdir. Bu moleküller serbest radikalleri temizleme özelliğine sahiptirler. Böylece, birçok kronik hastalığın ilerlemesinin yanı sıra lipid peroksidasyonunu geciktirir (Gülcin, 2012). Vücudumuz bütünleşmiş bir enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan sistemi ile donatılmıştır. Süperoksit dismutaz (SOD), Katalaz (KAT), Glutasyon peroksidaz (GTPx), Tiorodoksin (TRX), peroksiredoksin (PRX) ve Glutasyon transferaz (GST) enzimatik antioksidan örnekleridir. Enzimatik olmayan antioksidanlar ise vitamin A, vitamin C, vitamin E, β - karoten ve glutatyondur (Birben vd., 2012).

Antioksidanlar kaynaklarına göre iki kısma ayrılabilir; Sentetik ve doğal antioksidanlar. Kullanılan popüler sentetik antioksidanlar, butillendirilmiş hidroksianisol (BHA), tersiyerbutil hidrokinon (TBHQ), butillendirilmiş hidroksitoluen (BHT) ve propil gallat (PG) gibi fenolik bileşiklerdir. Bu antioksidanlar gıda endüstrisinde gıda bozulmasını önlemek ve raf ömrünü uzatmak için kullanılır. Yağdaki çözünürlüklerini arttırmak için alkil grupları sentetik antioksidanlara eklenir. BHA ve BHT, kanserojen ve toksik kanserojen etkileri konusunda şüpheler sebebiyle yasal kurullarla kısıtlanmıştır. Bu nedenle, gıda uygulamaları için doğal ve daha güvenli antioksidanlara artan bir ilgi vardır. Doğal antioksidanlar ise, C vitamini, tokoferoller, karotenoidler ve flavonoidler doğal antioksidanların en iyi örnekleridir. C vitamini dışında, bu antioksidanların her bir grubu bir dizi yapısal olarak farklı bileşikten oluşur, örneğin bugüne kadar 600'den fazla farklı

karotenoid tanımlanmıştır ve bunların yaklaşık ellisi insan diyetinde bulunabilmektedir (Gülcin, 2012).

3.7.1. Antioksidan aktivite tayin yöntemleri

Kullanılan kimyasal reaksiyon açısından antioksidan kapasite tayin yöntemleri, iki başlıkta toplanabilir:

- 1) Hidrojen atomu transferi reaksiyonuna dayananlar (HAT)
- 2) Tek elektron transferi reaksiyonlarına dayananlar (ET)

HAT-esaslı analiz yöntemlerinin genel olarak yarışmalı reaksiyon kinetiği gözlemlenir ve kantitasyon kinetik eğrilerden türetilirler. HAT- esaslı yöntemler çoğunlukla bir sentetik serbest radikal oluşturucu, bir oksitlenebilen prob ve bir antioksidandan meydana gelirler. ET esaslı yöntemler ise reaksiyon sonunun indikatörü olarak bir oksidan (aynı zamanda reaksiyonu takip etmek için prob olarak kullanılır) ile redoks reaksiyonunu içerirler. HAT ve ET esaslı yöntemlerine örnek olarak koruyucu antioksidan kapasitesi yerine radikal (veya oksidan) süpürücü kapasitesini ölçme yönündedir. HAT analiz yöntemleri:

- a) Total radikal yakalama antioksidan kapasitesi (TRAP),
- b) İndüklenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein otooksidasyonu,
- c) Oksijen radikal absorbans kapasitesi (ORAC),
- d) Crocin bleaching deneyleri olarak sıralanabilir.

ET esaslı analiz yöntemleri, antioksidan maddenin indirgenğinde renk değiştiren bir oksidan maddeyi indirgeme kapasitesinin ölçümü esas alınır. Renk değişiminin derecesi örnekteki antioksidan derişimi ile değerlendirilir. ET esaslı analiz yöntemleri:

- a) CUPRAC (Bakır(II) İndirgeyici Antioksidan Kapasite) Yöntemi
- b) Troloks eşdeğeri antioksidan kapasite (TEAC) ölçümü
- c) Folin-Ciocalteu reaktifi (FCR) ile toplam fenolik madde analizi

d) Cu (II) kompleksini oksidan olarak kullanılan “toplam antioksidan potansiyel” ölçüm yöntemi

e) DPPH kullanarak “toplam antioksidan potansiyel” ölçüm yöntemi

f) Ferrik iyonu indirgeme antioksidan gücü (FRAP) ölçümü olarak sıralanabilir (Lopez-Alarcon ve Lissi, 2005).

Bu tez çalışmasında kullanılmış olan antioksidan aktivite tayin yöntemlerinin prensipleri aşağıda belirtilmiştir.

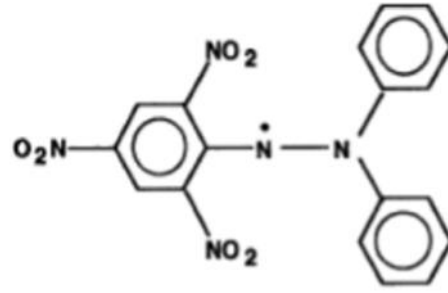
3.7.1.1. DPPH süpürücü antioksidan aktivite tayin metodu

DPPH metodu ilk defa Blois (1958) tarafından antioksidan moleküllerin tayin edilmesinde 1,1-difenil-2-pikril hidrazil (DPPH) radikallerinin kullanılabileceğinin önerisi üzerine ortaya çıkmıştır. Brand-Williams ve arkadaşları bu metodu geliştirmiş ve pek çok çalışmada referans olmuştur (Brand-Williams vd., 1995).

Metodun temeli DPPH bulunan çözelti ile hidrojen atomu verme eğilimi bulunan molekülün (antioksidan) çözeltisinin karıştırılması neticesinde DPPH radikalinin indirgenmesine ve çözeltinin ilk başta mor olan renginin kaybolması esasına dayanır. Mor renkli çözeltinin 520 nm’deki absorbansının azalması ölçülerek reaksiyon gerçekleşir.

Antioksidan aktivitesi ilk başta DPPH derişiminin % 50 azalması durumunda tükenen antioksidan miktarını belirten IC₅₀ (etkin konsantrasyon) değeri ile ifade edilir (Brand-Williams et al., 1995).

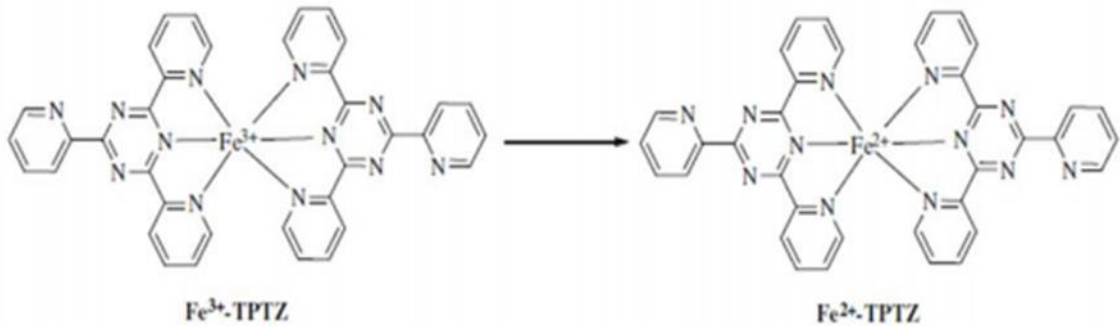
DPPH metodu teknik bakımından basit olmasına rağmen bazı dezavantajları vardır. Antioksidan bileşiklerinin birçoğu lipid peroksidasyonunda etkin olan peroksil radikalleri ile çok hızlı tepkime vermektedir, fakat DPPH ile yavaş tepkime vermektedir.



Şekil 3.9. DPPH reaktifinin kimyasal yapısı

3.7.1.2 Demir (III) indirgeme/ antioksidan güç (frap) tayin metodu

Bu yöntem, gıdalarda yer alan antioksidan bileşenlerin indirgen kapasitelerinin ya da güçlerinin ölçümü esasına dayalı bir antioksidan kapasite belirleme metodudur (Oğuz, 2008; Benzie ve Strain, 1999; Huang vd., 2005). Oyaizu (1986) tarafından geliştirilen metoda göre indirgeme gücü, toplam indirgeme potansiyelini göstermekte olup, Fe⁺³'ün Fe⁺²'ye indirgenmesi sonucu oluşan renk değişiminin 595 nm'de izlenmesi ile tespit edilir (Akyüz, 2007). pH'nın asidik olduğu durumda Fe⁺³'ün, TPTZ (2,4,6-tripiridil-s-triazin) ile reaksiyonu sonucu oluşan [Fe(III)-TPTZ]₂Cl₃ kompleksi antioksidanların varlığında Fe(II)-tripiridil-triazin [Fe(II)-TPTZ] kompleksine indirgenmektedir (Albayrak vd., 2010). Meydana gelen yoğun mavi renkli demir tuzu [Fe(II)- TPTZ] oksidan olarak kullanılır ve 595 nm'de absorbans artışına sebep olmaktadır (Albayrak vd., 2010; Benzie ve Strain 1996). FRAP metodu ile redoks potansiyeli 0,7 V'tan daha düşük olan bileşikler antioksidan olarak test edilmektedir. Bu metod, diğer metotlara göre kısa zamanda sonuç veren, oldukça ucuz ve basit metottur Bu metodun tek dezavantajı ise -SH grubu içeren antioksidanları ölçmemesidir (Ardağ, 2008).



Şekil 3.10. Demir (III)'ün indirgenme reaksiyonu

3.7.1.3. Folin-Ciocalteu metodu ile total fenolik bileşik tayini

Singleton ve Rossi tarafından 1965’de önerilen bu metot daha sonra farklı uygulayıcılar tarafından geliştirilmiştir. Folin-Ciocalteu reaktifi (Folin Fenol Reaktifi veya Folin-Denis reaktifi) fosfomolibdat ve fosfotungstat karışımı bir reaktif olup fenolik ve polifenolik antioksidanların kolorimetrik tayin edilmesinde yer alır (Singleton vd., 1999). Bu metod materyalin reaktifin oksidasyonunu inhibe etmesi temeline dayanır (Vinson vd., 2005). Metod bu reaktifin idrar gibi biyolojik örneklerde (Roura vd., 2006), ilaç analizinde (Rao vd., 1978), gıda ürünlerinde (Mogalhaes vd., 2006) fenolik bileşik düzeyi ya da indirgeme kapasitesi ölçümleri için geliştirilmiş ya da modifiye edilmiş uygulamaları mevcuttur.

3.7.1.4. Toplam flavonoid madde tayini

Flavonoidler, protein kinaz ve ksantin oksidaz gibi süperoksit anyonu üretiminden sorumlu enzimleri inhibe ettiği gibi bütün reaktif oksijen türlerinin oluşumunda yer alan mikrozomal oksijenaz, siklooksijenaz, glutasyon transferaz, hipoksijenaz, mitokondrial süksinoksidaz ve NADH oksidazı da inhibe ettiği bulunmuştur. Yapılarından dolayı flavonoidler, bilinen bütün reaktif oksijen türlerini süpürme yeteneğine sahiptirler. Flavonoidlerin çoğu, oksijen metabolizmasında önemli yer alan eser elementlerle şelat oluşturarak onları bloke etmektedirler (RiceEvans ve Miller, 1996). Toplam flavonoid içeriğin miktarı alüminyum klorür ($AlCl_3$) kolorimetrik metodu kullanılarak ölçülmektedir. Metodun temeli, $AlCl_3$ ’ün flavonlar ve flavonollerin C-4 keto grubu ve C-3 veya C-5 hidroksil grupları ile asitte kararlı kompleksler oluşturması esasına dayanmaktadır. Sonuçlar genel olarak standart flavonoid madde olan kuersetine eş değer olarak belirlenmektedir (Chang vd., 2002).

3.8. Enzimler

Canlı organizmada bulunan biyokimyasal reaksiyonları katalizleyen ve protein yapısında bulunan biyokatalizörlere enzim denilir (Lehninger vd., 2005; Altıkatoğlu vd., 2009; Voet ve Voet, 2010). Bir canlıda gerçekleşen sentez ve parçalanma reaksiyonlarının bütünü enzimlerin katalitik aktiviteleri ve yöntemleriyle meydana gelmektedir. Ayrıca canlılığın oluşumu ve devamı için protein yapısında bulunan enzimlere ihtiyaç vardır. İn vitro, canlı dışında olarak da aktivite göstermeleri enzimlerin önemini daha da artırmaktadır. Enzim

üretimi genlerin kontrolünde gerçekleşir ve her enzimin kendine has iyon tepkimesi, sıcaklık, basınç ve pH koşulları bulunmaktadır (Karlsun ve Telefoncu, 1998).

Enzimatik reaksiyon hızları; pH, sıcaklık, substrat konsantrasyonu, zaman, enzim konsantrasyonu ve inhibitör gibi faktörlerden etkilenmektedir (Daniel vd., 2010). Enzimatik reaksiyonları hızlandıran faktörlerden biri sıcaklık normal şartlarda enzimlerin birçoğu 50-60 °C gibi sıcaklıklarda denatüre olmaktadır. Enzimin maksimum aktivitesinin olduğu sıcaklığa optimum sıcaklık denilir (Daniel vd., 2010). Enzimin maksimum aktivitesinin olduğu pH'ya, o enzimin optimum pH'sı denilir. Enzimatik çalışmalarda pH'yı optimum da sabit tutmak ya da en azından hidrojen iyonu konsantrasyonunu elverişli durumda korumak için tamponlar kullanılmaktadır. (Altunkaya ve Gökmen, 2011).

Enzim tarafından katalizlenen bir reaksiyon devam ederken, reaksiyonun hızı ilerledikçe düşmektedir.

Bunun sebepleri;

- Substratın tükenmesi
- Enzimin zamanla inaktive olması
- Ürünlerin birleşerek aksi yöndeki reaksiyonu
- Reaksiyonu önleyen maddelerin oluşumu olabilir.

Bu sebeplerinin etkilerinin giderilmesi için enzim çalışmaları çoğunlukla substratın yaklaşık %10'un sarf edildiği reaksiyonun ilk aşamasında meydana gelmektedir (Khatun vd., 2012). Dahası, enzim substratına karşı doygunluğa ulaştığında reaksiyon hızı değişmeden devam eder. Bu durumda enzim maksimum hız ile çalışmaya devam eder. Maksimum hız V_{max} ile ifade edilir. Enzim maksimum hız ile çalışırken enzim moleküllerinin yarısına bağlı substrat konsantrasyonu Michaelis-Menten sabiti (K_m) ile ifade edilmektedir. Enzimatik çalışmalarda, enzim miktarı arttıkça reaksiyon hızı da o ölçüde artmaktadır. Enzimin hücrede sınırlandığı yerde yeteri kadar substrat bulunmadığı için reaksiyon o derece yüksek düzeyde meydana gelmez. Substratın çok olduğu şartlarda enzim konsantrasyonu reaksiyon hızı ile doğru orantılıdır (Al-Senaidy ve Ismael, 2011).

Enzimatik tepkimelerin hızını azaltan maddelere inhibitör denilir. İnhibitörler; substratın enzimin aktif bölgesine bağlanıp, enzim-substrat kompleksinin oluşmasını önlerler (Turgut, 2009).

3.8.1. Alfa-Glukozidaz enzimi

Doğada yaygın olarak bulunan önemli enzim gruplarından biri alfa-glukozidazlardır. *Alfa-glukozidazlar* alfa-amilazlarla birlikte çalışırlar. *Alfa-glukozidazların* enzim kaynağına göre substrat, sıcaklık ve pH' ları değişiklik göstermektedir. Bu da organizmaların farklı metabolik yollar kullanmasıyla ifade edilmektedir (Bourne ve Henrissat, 2001).

Glukozidaz enzimleri karbonhidratların glukozit bağlarını hidroliz ile parçalayan hidrolaz enzimleridir. Glukozidazlar basit glukozidazlar ve oligosakkaridazlar ile polisakkaridazlar olarak iki gruptan oluşmaktadırlar. Bilindiği gibi basit glukozitler ve oligosakkaritler alfa ve beta olmak üzere iki ayrı tip glukozit bağlarını içermektedirler. Bu yönden alfa-glukozit bağlarını hidrolizleyen enzimler ve beta-glukozit bağlarını hidrolizleyen enzimler ile birbirinden farklıdırlar. Bundan dolayı bu grup enzimleri iki gruba ayırmak mümkündür (Atasağungil, 1965).

Alfa-glukozit bağlarını hidrolizleyen enzimlerin belli başlı çeşitleri sükröz, maltaz, oligo-1,6-glukozidaz, amilo-1,6-glukozidazdır. Bağırsak suyunda bulunan maltaz ve bu enzim maltozu hidrolize ederek glukozu oluşturur. Sükröz enzimi de bağırsak suyunda bulunmaktadır ve sakkarozu hidroliz ile parçalayarak sakkarozdan fruktoz ve glukoz oluşturur. Oligo-1,6-glukozidaz bağırsak mukozasında bulunur ve dekstrinlerin alfa-1,6 glukozit bağlarını hidroliz ederler. Kaslar ve karaciğerde bulunan amilo-1,6-glukozidaz enzimi glikojen üzerine tesir ederek glikojenin alfa-1,6 glukozit bağlarını hidroliz ile parçalarlar (Atasağungil, 1965).

Alfa-glukozidaz enzimleri (*ekzo- α -1,4-glukozidaz*, *α -D-glukozit glukohidrolaz*) mikroorganizmalar, hayvanlar ve bitkilerde karbohidrat metabolizmasında önemli role sahiptirler. Nişastanın parçalanmasının son aşamasında alfa-glukozidazlar ile gerçekleştirilmektedir. Aynı zamanda alfa-glukozidazlar çoğunlukla transglukozilasyon aktivitesine sahip olup reaksiyonları geri dönüşümlüdür (Çöleri, 2007).

Besinler ile alınan karmaşık yapıdaki karbonhidratlar; *alfa-glukozidaz* ve *alfa-amilaz* enzimleri sayesinde glukozu kadar parçalanıp, ince bağırsaktan emilerek kana geçerler. Adı geçen enzimlerin inhibe edilmesiyle karmaşık yapıdaki karbonhidratların emilimi geciktirilerek glukozun kana geçiş hızı azaltılmaktadır. Bu sayede yemek sonrası kan şekeri düzeyinde ani bir artışın önüne geçilmiş olur (Çöleri, 2007).

3.9. Deniz Ürünleri

Su dünyanın %70'inden fazlasını kaplamaktadır ve bilinen tüm canlılar türlerinin yaklaşık %75'i sucul ortamlarda yaşadıkları bilinmektedir. Sucul ortamlar, birçoğu karasal doğal ürünlerden farklı olan yapısal ve kimyasal özellikler sergileyen yeni ve benzersiz biyoaktif doğal ürünlerin mükemmel ve istisnai bir deposudur. Günümüzde deniz canlıları, değerli nutrasötik ve farmasötik potansiyele sahip ve zengin biyoaktif bileşiklerin kaynaklarından biri olarak bilinmektedir (Ngo vd., 2012; Zheng vd., 2011).

Dünya üzerindeki deniz canlılarının yaklaşık 1,4 ila 1,6 milyon arasında olduğu düşünülmektedir (Bouchet, 2006).

Deniz çevresi, dünyanın yaklaşık %95 biyosferini kaplar. Denizlerin ve deniz canlılarının insanlar tarafından keşfedilecek kritik bir biyoaktif bileşik kaynağı olduğu düşünülmektedir. Yüksek tuz, yüksek basınç, düşük sıcaklık, düşük beslenme ve ışısız ortam vb. özel ortamlar biyoaktif maddelerin üretimini karasal organizmalardan farklı kılmaktadır. Deniz kaynaklı bakteriler, mantarlar, aktinomisetler, siyanobakteriler ve diğer organizmalar tarafından salgılanan doğal bileşenler, aktif farmakoforlar olarak bilinmektedir. Yapılan bazı çalışmalar, deniz organizmalarından izole edilen biyoaktif bileşenlerin yeni ilaçları keşfetmenin bir yolu olabileceğini göstermiştir. Deniz ortamından gelen muazzam doğal bileşiklerin antikanser, antibakteriyel, antifungal, antitümör, sitotoksik, sitostatik, anti-enflamatuar, antiviral olduğu pek çok çalışma ile belirlenmiştir. Biyoaktif bileşiklerin kimyasal sentezi ve biyosentezi alanında kayda değer ilerleme kaydedilmesine rağmen, deniz ortamı hala yeni ilaçlar için en zengin ve en çeşitli kaynaklar olmaya devam etmektedir (Li vd., 2019).

Son on yılda yapılan çalışmalar sonucunda, deniz doğal ürünleri biyoprospektifi, önemli sayıda ilaç adayını ortaya koymuştur. Son zamanlarda iki deniz doğal ürünü yeni ilaçlar

olarak kabul edilmiştir: Şiddetli kronik ağrı için güçlü bir analjezik olarak Prialt (zikonotid) ve ileri yumuşak doku sarkomunun tedavisinde antitümör etken maddesi olarak Yondelis (trabectedin veya E-743) (Ebada vd.,2008).

Deniz organizmalarının sadece farmasötiklerin geliştirilmesi için yeni biyolojik olarak aktif maddeler sağlamakla kalmayıp aynı zamanda insan beslenmesi için gerekli bileşikler sağlama potansiyeli olduğu kabul edilmektedir (Ngo, 2013). Yeni biyoaktif maddelerin bir kaynağı olarak deniz organizmalarının önemi hızla artmaktadır (Kim ve Wijesekara, 2010). Bu bileşiklerin birçoğu anti-tümör, antiinflamatuvar, immünomodülasyon ve antiviral deneylerde son derece güçlü farmakolojik aktiviteler göstermektedir (Balboa vd., 2013; Mostafa, 2009).

Deniz canlılarından yeni biyomedikal izolasyon çalışmaları, yaklaşık 10.000 sekonder metabolitin izolasyonu ile sonuçlanmıştır. Bu metabolitlerin birçoğu farmakodinamik özelliklere sahip olduğundan dolayı yeni biyoaktif bileşiklerin deniz ortamından izole edilmesine büyük bir ilgi artmıştır. Son yıllarda, AIDS, immünosupresyon, Alzheimer hastalığı, yaşlanma süreci ve bazı tropikal hastalıkların tedavisinde, genel taramayla yeni hedefler belirlenmiştir (Kelecom, 2002). Dünya genelindeki denizler, deniz türevli pek çok biyolojik numuneye sahiptir(Garcia-Fernandez LF, vd.,2002). Deniz türevli biyolojik canlıların pekçoğu ile yapılan çalışmalar neticesinde yaklaşık 150 bileşiğin çeşitli kanser hücrelerine karşı sitotoksik olduğu belirlenmiştir (Garcia-Fernandez LF, vd.,2002). Deniz organizmaları çoklu farmakolojik özelliklere sahip çok sayıda yeni bileşik sağlamaktadır (Proksch P, vd.,2002 ; Mayer AM, vd.,2003). Son 20 yılda, antiviralden antikansere kadar çeşitli biyolojik aktivitelere sahip binlerce yeni bileşik ve metabolitleri çeşitli deniz kaynaklarından izole edilmiştir (Arif vd., 2004).

3.9.1. Algler

Algler deniz organizmaları arasında biyoaktif bileşikler sağlamada çok önemli bir rol oynamaktadır (Christaki vd., 2013). Algler, gövde, gerçek kök ve yapraklara sahip olmayan, genel olarak sucul ortamlarda yayılma gösteren organizmalardır (Çınar, 2012). Algler genel olarak morfolojik açıdan çok farklı ve değişik organizmalar olarak kabul edilmektedir. Algler mikroskobik veya makroskobik, hareketli ya da hareketsiz, koloni ya da tek hücreli, dallanmamış ya da dallanmış ipliksi, yassı yapraklı, tüpsü, şeritsi,

parankimatik talluslu, kamçısız veya kamçılı yapılara sahiptirler (Kazanç, 2016). Birkaç milyon yıl geçmişe sahip olan Algler, uzunluğu farklı olan çok çeşitli organizmaları da kapsamaktadır. Örneğin, bazı tek hücreli algler 3-10 µm uzunluğa sahip olurken bazı alglerin (makroalgler) uzunluğu 70 metreye kadar ulaşabilmektedir (Anbuezhian vb., 2015). Makroalglerin birçoğu kıyı şeridini işgal ederken, mikroalgler daha çok okyanus tabanında, bentik ve kıyı şeridinde bulunmaktadır (Güner, 2017).

Bitkilerin aksine, algler fotosentez ürünlerini nişasta olarak depolamaz. Alglerde Klorofil-c ve bitkilerde olmayan bazı pigmentler de mevcuttur. Bu pigmentler alg gruplarına özel renklerini vermektedir (Kazanç, 2016). Var oldukları ortamlarda büyümeye devam etmek için, alglerin; pH (7-9), besin kalitesi ve miktarı, tuzluluk, ışık, sıcaklık, mikro- (siyanokobalamin, biotin ve iz metaller) ve makronutrientler (silikat, fosfat ve nitrat) gibi faktörlere ihtiyacı vardır. Algler genel olarak boyutlarına göre veya renklerine göre sınıflandırılabilirler. Boyutlarına göre (ökaryotik makroalglerden prokaryotik mikroalgere kadar) çeşitli sınıflandırmalar mevcuttur (Güner, 2017). Alglerin sınıflandırılmasının temeli, sahip oldukları fotosentetik pigmentlere göre de yapılabilir. Örneğin; kırmızı (Rhodophyceae), yeşil (Chlorophyceae) ve kahverengi (Phaeophyceae) algler olmak üzere üç temel sınıfa ayrılabilirler. Bu farklılıklar sadece pigmentasyonla ilişkili olmayıp aynı zamanda hücre duvar polisakkarit bileşenleriyle de ilişkilidir (Alves vd., 2013; Kadam vd., 2013).

Algler buldukları alanlarda oksijen ve karbondioksit dengesini sağlarlar. Sucul ortamların temel besin üreticileri oldukları kabul edilir. Sucul ortamlarda besin zincirinin ilk halkasında yer almaktadırlar (Durucan ve Turna, 2014). Alglerin büyük bir kısmı sucul ortamlarda yayılım göstermektedir. Ama bazı alg türlerinin aşırı zor şartların hüküm sürdüğü buz ve karla kaplı yerlerde, ayrıca sıcaklığı 80°C olan kaplıca sularında da yaşayabildikleri belirlenmiştir (Kazez, 2012). Algler nesillerini devam ettirebilmek amacıyla her canlı gibi çoğalmak zorundadırlar. Vejetatif, eşeysiz ve eşeyli üreme olarak üç değişik üreme sistemine sahiptirler. Bunlardan en yaygın olarak bilineni vejetatif üremedir. Bazı türlerde ise hücreler büyüyerek koloni oluşturur ve bunlar da daha sonra normal büyüme sonucu bölünürler. Bazı türlerde ise vejetatif üreme tallusun büyümesi veya ana bitkinin büyümesiyle gerçekleşmektedir (Aktar, 2012).

Denizsel algler, serbest radikallerin oluşumuna yol açan azaltılmış ışık ve yüksek oksijen konsantrasyonları gibi sert çevresel koşullara maruz kalmalarına rağmen, önemli bir fotodinamik hasar sergilemezler. Araştırma çalışmaları, deniz alglerinin UV radyasyonuna, strese ve otoburlara karşı çeşitli biyoaktif bileşikler ürettiğini göstermiştir. Su sıcaklığı, tuz içeriği, besinler ve ışık eksikliği gibi büyüme koşullarındaki değişikliklere bakıldığı zaman Denizsel alglerin, biyoaktif bileşiklerin içeriğini değiştirebilecekleri düşünülmektedir (Kadam, 2013).

Alglerin koruyucu kabuklar veya dikenler gibi fiziksel savunmaların bulunmaması nedeniyle, birçok deniz organizmasının toksik ve / veya caydırıcı bileşikleri sentezleme yeteneği gibi savunma mekanizmaları vardır. Bu bileşikler avcılarını caydırır, rakipleri uzak tutar veya avlarını felç eder (Ebada vd.,2008). Deniz algleri diyet lifi, mineraller, lipitler, proteinler, omega-3 yağ asitleri, esansiyel amino asitler, polisakkaritler ve A, B, C ve E vitaminleri, β -karoten bakımından zengindir (Packer, 2016).

Besin değeri içeriği bakımından oldukça zengin olan algler, sağlık sektöründe de kullanılmaktadırlar. Protein içeriği açısından zengin mavi yeşil alg olan Spirulina, artık dünya çapında bir sağlık gıdası haline gelmiştir. Zengin bir protein, vitamin ve mineral kaynağı olarak kabul edilmiştir. Spirulina'nın protein içeriği kuru ağırlığının 50-%70'i arasında değişirken, en iyi bitkisel protein kaynakları bu seviyelerin sadece yarısına ulaşmaktadır (Kapoor ve Mehta, 1993).

3.9.1.1. Makroalgler ve mikroalgler

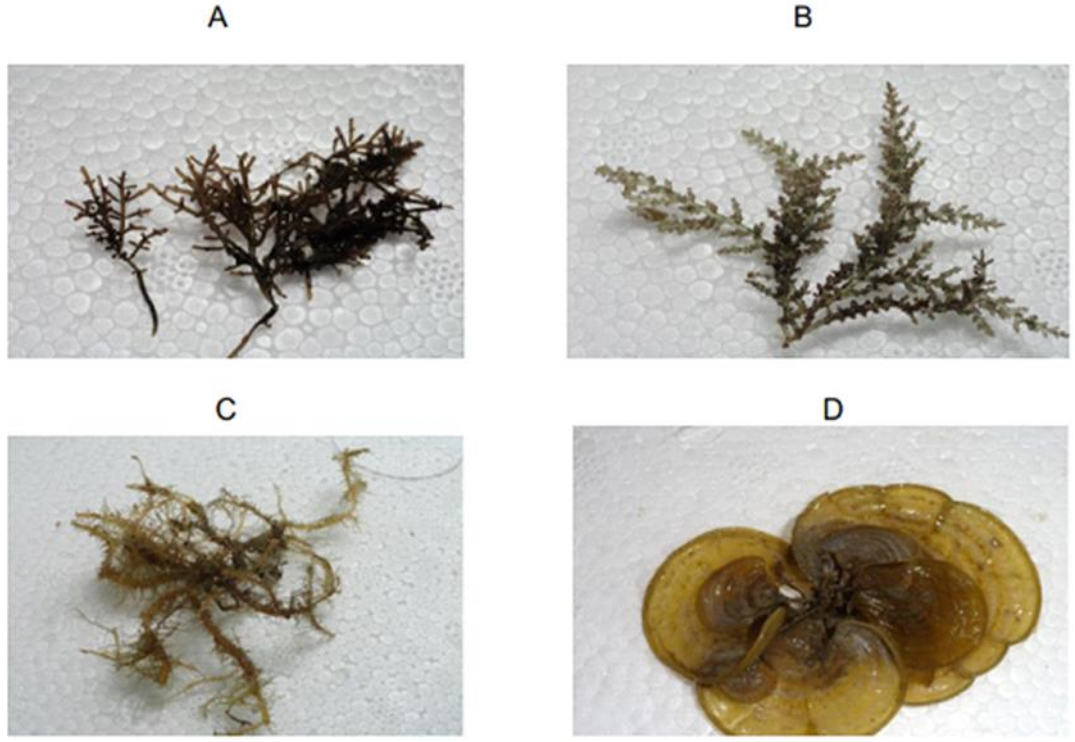
Makroalgler kökler, gövde ve yapraklar yerine yaprak benzeri bir tallustan oluşan çok hücreli fotosentetik organizmalardır. Deniz yosunları olarak adlandırılan makroalgler kıyılarda yer alan kayalara ya da taşlı tabanlara yapışan organizmalardır. Mikroalgler ve karasal bitkilerle karşılaştırıldıklarında hızla üreyebilme ve büyüyebilme özelliklerine sahiptirler. Yapılmış olan çalışmalarda makroalglerin kimyasal içerikleri %8-24 yağlar, %50-80 sakkarit, %33-50 lignin ve %7-27 protein olduğu bildirilmiştir (Ross vd., 2008; Korkmaz, 2017).

Makroalgler, zengin biyoaktif bileşiklere sahip olduklarından dolayı doğanın biyolojik olarak en aktif kaynaklarından biri olarak bilinmektedirler (O'Sullivan vd., 2010). Deniz

makroalglerinden izole edilen bileşikler çeşitli biyolojik aktiviteler göstermiştir. Örneğin, antibakteriyel aktivite (Val vd., 2001), antioksidan aktivite (Yuan ve Walsh, 2006), anti-enflamatuar özellikler (Kang vd., 2008), antikoagülan aktivite (Pushpamali vd., 2008), antiviral aktivite (Sinha vd., 2010) ve apoptoz aktivitesi (Kwon ve Nam, 2006) sergilemiştir.

Makroalgler genellikle pigmentasyonlarına göre üç ana gruba ayrılır (O'Sullivan vd., 2010; Roesijadi vd., 2010). Phaeophyta'nın (kahverengi makroalgler), fucoxanthin ve aljinatlar, laminarinler, fucan ve selüloz gibi polisakkaritleri ihtiva ettiği nedeniyle kahverengi görünüme sahiptir. Chlorophyta'da (yeşil algler) bolca bulunan klorofil a ve b, bu alglere rengini vermektedir. Yeşil makroalgler kara bitkileri ile aynı klorofil a ve b oranına sahiptir. Rhodophyta'da (kırmızı algler) bulunan ana pigmentler, fikoertirin ve phycocyanin'dir. Polisakkaritler bakımından ise, kırmızı algler karragenanları ve agarları ihtiva etmektedir (O'Sullivan vd., 2010; Haugan, 1994; Robic vd., 2009).

Kahverengi algler genellikle çok soğuk sularda gelişip büyüebilme özelliğine sahiptir. Kırmızı algler genel olarak tropik yerlerde yaşayabilmektedir. Yeşil algler ise çeşitli sucul ortamlarda yaşayabilmektedir (Korkmaz, 2017).



A) *Gracilaria dura*; B) *Acanthophora spicifera*; C) *Hypnea esperi*; D) *Padina pavonica*

Şekil 3.11. Ticari olarak kullanılan bazı makroalgler (Rajkumar vd., 2014).

Mikroalgler ise, mikroskopik tek hücreli ve yaklaşık 1-50 µm'lik bir çapa sahiptirler. Mikroalgler, güneş enerjisini fotosentez yoluyla kimyasal enerjiye dönüştürebilen organizmalardır (Priyadarshani ve Rath, 2012). Mikroalgler tipik olarak ökaryotiktir, ancak prokaryotik siyanobakterilere de mikroalg denilmektedir (Gong vd., 2011). Mikroalgler iki prokaryotik bölüme (*Cyanophyta* ve *Prochlorophyta*) ve dokuz ökaryotik bölüme (*Glaucophyta*, *Rhodophyta*, *Heterokontophyta*, *Haptophyta*, *Cryptophyta*, *Dinophyta*, *Euglenophyta*, *Chlorarachniophyta* ve *Chlorophyta*) ayrılırlar (Mutanda vd., 2011).

Mikroalgler ototrofik, heterotrofik ve bazı türleri ise miksotrofik olmaktadır. İçerdiği ana fotosentetik pigmentler klorofiller, karotenoidler ve fikobilinlerdir (Barone, 2017).

Mikroalg türlerinin tahmini sayısı 22000 ve 26000 arasındadır ve bunların sadece az bir kısmının ekofizyolojisi ve biyokimyası kesin bir şekilde bilinmektedir. Mikroalglerin çoğu fotosentetik mikroorganizmalardır ve oksijen açığa çıkarırlar.

Mikroalglerin birçoğu sucul ortamlarda yaşamaktadır. Mikroalgler, balık ve diğer sucul organizmalar tarafından besin olarak kullanıldığı için doğada besin zincirinin başlangıç noktasını oluştururlar. Mikroalgler karasal bitkilere nazaran daha kompleks karbon bileşikleri oluşturabilirler (Kazanç, 2016). Çeşitli biyolojik uygulamalar ve çok sayıda sağlığa yararlı bileşiklere sahip olduğu için uzun zamandır insanlar ve hayvanlara gıda olarak kullanılmaktadır (Raposo vd., 2013). Sadece gıda değil aynı zamanda ürettikleri kimyasal bileşikler açısından kozmetik ve ilaç endüstrilerinde oldukça önemli rol oynamaktadırlar (Gong vd., 2011).

3.9.1.2. Alglerin ekonomik önemi

Denizsel algler karbonhidrat, protein, mineral, lif ve vitamin bakımından zengin kaynaklar olduklarından dolayı, geçmişten günümüze kadar çok geniş ve çeşitli alanlarda kullanılmaktadırlar. Alglerin insanlar tarafından kullanılması çok eski zamanlarda da bilinmekteydi. Eski dönemlerde algler insan ve hayvan beslenmesi, gübre ve ilaç gibi birçok amaç için kullanılmaktaydı. Daha sonraki süreçte ise alglerin cam endüstrisinde kullanımı ve küllerinde %1,4-1,8 arasında iyot içerdiği sebep ile iyot elde edimesinde kullanımı da bildirilmektedir. 1670'li yıllarda Alglerden ilk ticari kimyasal malzeme üretimi gerçekleştirilmiştir (Durucan ve Turna, 2014). Dünyada, ekonomik amaçlar ile toplanan ve kültürü yapılan alglerin %50'si gıda sanayisinde, %40'ı ilaç ve kozmetik sanayinde, %10'u da çeşitli alanlarda kullanılmaktadır. Son yıllarda Denizsel algler endüstrinin bir kolunu oluşturmaktadır. Kullanım alanı bu kadar çok çeşitlilik gösteren ve buna paralel olarak da ekonomik önemi büyük olan alglerin tüm bu alanlarda kullanılabilmesi kimyasal yapılarının iyi bilinmesinden kaynaklanmaktadır (Goswami vd., 2015; Küpper vd., 2008; Anis vd., 2017).

3.9.1.3. Gıda endüstrisi

Dünya nüfusunun hızlı şekilde artması nedeniyle, bugün dünyada karşılaşılan en önemli problemler arasında gıda eksikliği gelmektedir. Mikroalgler ve makroalgler de dahil olmak üzere algler hem gıda bileşenleri hem de hayvan yemi olarak köklü bir geçmişe sahiptir. Bugün Japonya gibi bazı ülkelerde, makroalgler birçok öğünün (özellikle wakame, nori, kombu ve hijiki) önemli bir parçasını oluşturmaktadır ve aynı zamanda

algler, genel besin alımının da %10'unu oluşturmaktadır. Algler tarihsel olarak Çin, Endonezya, Filipinler, Kuzey Kore, Güney Kore ve Malezya gibi birçok Asya ülkesinde gıda olarak kullanılmıştır. Çin'de her yıl yaklaşık 4,2 milyon ton alg çoğunlukla gıda endüstrisi için yetiştirilmektedir (Mouritsen ve Mouritsen, 2013; Lüning ve Pang, 2003; Packer vd., 2016).



Şekil 3.12. Dünyanın en büyük deniz makroalgleri üreticilerinden biri olan Çin'de *Porphyra* üretimi (Packer vd., 2016).

3.9.1.4. Biyoyakıt

Küresel olarak ele alındığında nüfusun enerji ihtiyacının her geçen yıl hızla arttığı görülmektedir. Günümüzde fosil yakıtlar, ulaşım yakıtları ve enerji için önemli bir kaynaktır. 2025 yılında dünyanın petrol talebinin mevcut seviyenin %60 oranında artması beklenmektedir. Artan petrol talebi ve petrol rezervlerinin tükenmesi nedeniyle, yeni yenilenebilir biyokütle kaynağından biyoyakıt üretim teknikleri tüm dünyada önem kazanmaktadır. Algler yenilenebilir enerji üretimi için yeni biyokütle kaynağı olarak kabul edilmektedir. Algler birim ışık ve alan başına yüksek biyokütle verimi içermektedir. Fazla miktarda yağ içeriğine sahiptir ve tatlı su veya tarım arazisi gerektirmez. Besin maddeleri için gereklilikler atık su veya deniz suyu ile karşılanabilir. Bu bağlamda Makroalglerden biyoyakıt üretimi aşağıdaki avantajları sunmaktadır;

- Makroalgler özgün bir yaşam döngüsüne sahiptir. Daha üretken olurlar ve yılda beş kez hasat edilebilmektedirler.
- Makroalglerin yetiştirilmesi tuzlu suda yapılabilir ve sadece güneş ışığına ve deniz suyundan mevcut olan besin maddelerine ihtiyaç duyarlar. Kimyasal gübreye ihtiyaç duymazlar. Böylece büyük miktarda enerji ve para tasarrufu sağlanabilir.
- Makroalgler, yüksek biyokütle verimleri nedeniyle umut verici bir biyoetanol kaynağı sağlar (Rajkumar vd., 2014).

Mikroalglerle bakıldığında, büyümesi kara bitkilerinden 100 kat daha hızlı olduğu için mikroalgler de önemli yenilenebilir enerji kaynağı olarak kabul edilmektedir. Artan verimlilik ve maliyette azalma; mikroalglerin toplanması ve taşınması maliyeti, diğer bitki biyokütle kaynaklarına kıyasla nispeten düşük olmaktadır. Makroalgler gibi, mikroalgler de tatlı su ve tuzlu su ortamlarında veya ekilemez alanlarda büyüebilir. Birçok mikroalg suşunun biyodizele dönüştürülebilir yüksek miktarlarda lipid ürettiği bilinmektedir. Bu sayede, mikroalgler biyodizel ve biyoetanol gibi yenilenebilir sıvı yakıtlar için hammadde sağlayabilmektedir (Rajkumar vd., 2014).

3.9.1.5. Kozmetik amaçlar

Kozmetikler, vücut yapısını veya işlevlerini etkilemeden, temizlemek, güzelleştirmek, çekiciliği teşvik etmek veya görünümü değiştirmek için insan vücuduna uygulanması amaçlanan malzemeler olarak tanımlanır (Kim, 2014a).

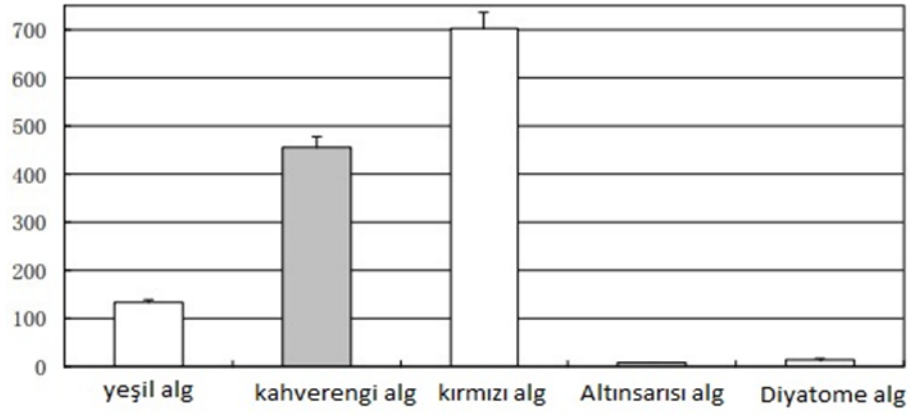
Denizsel makroalgler; en bol vitamin, mineral, amino asit, antioksidan ve esansiyel yağ asitleri kaynaklarından biridir. Makroalg bileşenleri cilt ve vücut tarafından daha kolay emilir. Algler, kızarıklık ve lekelerin görünümünü azaltma, parlatma, nemlendirme, yeniden mineralleştirme, güneş hasarının görünümünü azaltma ve cildi sıkılaştırma gibi birçok fayda sağlar. Algler, biyoaktif bileşikler olan doymuş ve doymamış yağ asitleri bakımından zengindir. Deniz alglerinde büyük miktarlarda bulunan palmitik asit ve diğer yağ asitleri kozmetikte emülgatör olarak kullanılmaktadır. Örneğin, etkili antioksidan olan askorbil palmitat, yaşlanma karşıtı ve kırışıklık karşıtı iyi etkiye sahiptir. Kahverengi makroalglerden izole edilen florotaninler, cilt yaşlanma sürecini önleme veya yavaşlatma rolüne sahip olduğu için kozmetik endüstrilerinde kullanılmaktadır. Kahverengi deniz

makroalgden ekstrakte edilen polisakkaritlerin (daha kesin olarak Saccharina japonica'dan elde edilen fucoidan) en iyi nem emme ve tutma kapasitesini sergilediğini bildirilmiştir. Deniz makroalglerinde bulunan küçük suda çözünen mikosporin benzeri amino asitler (MAA), antioksidan ve cilt koruyucu olarak kullanılmıştır. Bu MAA moleküllerini içeren *Asparagopsis Armata*'nın özütü, yaşlanma karşıtı özelliklere sahip bazı losyonlarda halen kullanılmaktadır. Sargassum macrocarpum'dan sargafuran izole edilmiştir, bu bileşik bakteri hücrelerini parçalayarak Propionibacterium akneleri öldürmektedir(Leandro vd., 2020).

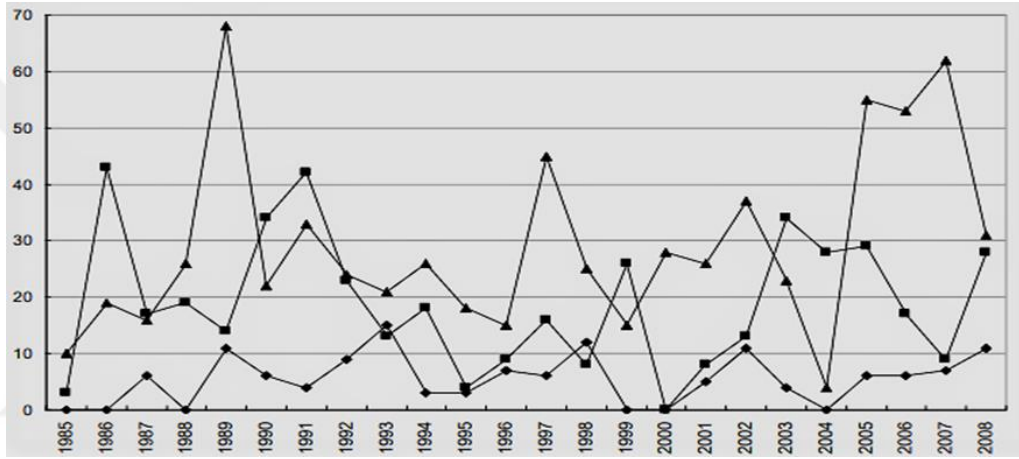
3.9.1.6. Farmasötik önemi

Son on yıllarda, ilginç farmasötik aktiviteleri olan deniz organizmalarından çok sayıda yeni bileşik bulunmuştur. Algler çok çeşitli farmasötik özellikler göstermiştir. Deniz alglerinin biyoaktiviteleri üzerine yapılan çalışmalar, antioksidan, antiinflamatuvar, antimikrobiyel ve anti-kanser etkileri dahil olmak üzere sağlığı geliştirici çok sayıda etki ortaya koymuştur (Lee vd., 2013). Deniz alglerinin belgelenmiş biyoaktif metabolitleri arasında bromlu fenoller (Liu vd., 2011), bromlu oksijen heterosiklikler, azot heterosiklikler, kainik asitler, guanidin türevleri, fenazin türevleri, amino asitler ve aminler, steroller (Kim ve Van, 2011), sülfatlı polisakkaritler (Kim ve Li, 2011) ve prostaglandinler bulunmaktadır (Lee vd., 2013).

1985'ten 2008'e kadar yapılan istatistiklere göre kırmızı algler, yeşil ve kahverengi algler arasında keşfedilen en yüksek sayıda yeni bileşikler göstermiştir (Hu vd., 2011).



Şekil 3.13. Doğal ürünlerin sayısı (Y eksen, yeni doğal ürünlerin sayısını göstermektedir)



Şekil 3.14. 1985 ve 2008 yılları arasında deniz alglerden izole edilen yeni bileşiklerin sayısı. (X eksenı yılları gösterir, y eksenı ise yeni doğal ürünlerin sayısını gösterir. ■, kahverengi algler; ▲, Kırmızı algler; yeşil alg).

Toplumumuzun ekonomik, kültürel, sağlık, bilimsel gelişimi nedeniyle gıda alışkanlıklarımızda ve yaşam tarzımızda önemli değişiklikler meydana gelmektedir. Örneğin, gelişmiş ülkelerdeki diyetler oldukça kalorili, doymuş yağlar ve şekerler aşırı miktarda ihtiva ederken kompleks karbonhidrat ve diyet lifi tüketimi düşüktür. Bu gerçek, fiziksel aktivitelerdeki azalma ile, obezite problemine yol açarak nüfus genelinde kalp hastalıkları, diyabet ve hipertansiyon gibi hastalıklarda artışa neden olmaktadır.

Besleyici etkilerinin yanı sıra, insan organlarının bir veya daha fazla fonksiyonu için kanıtlanmış bir yararı, sağlık durumunu iyileştirir veya hastalık riskini azaltır etkilere sahip gıdalar, fonksiyonel gıdalar olarak adlandırılmaktadır. Dünya genelinde ve ülkemizde değişen/değişmekte olan beslenme alışkanlıkları sebep olduğu hastalıklar nedeni ile insanları fonksiyonel gıda takviyelerine yönlendirmektedir. Alglerde de

fonksiyonel bileşenler olarak kullanılabilir biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerin var olması, bazı alglerin zor koşullarda yaşayabilmeleri (örneğin, tuzluluk, sıcaklık, besin maddeleri, UV ışınlanması değişiklikleri) ve bu nedenle hayatta kalmak için hızla yeni çevresel koşullara adapte olmaları, diğer organizmalarda bulunmayan çok çeşitli sekonder (biyolojik olarak aktif) metabolitler üretmelerine olanak sağlamaktadır (Plaza vd., 2008; Packer vd., 2016). Tüm bu sebeplerin yanı sıra hastalıklara karşı kullanılan ilaçların yan etkilerinin oldukça yüksek olması ilaç firmaları ve bilim insanlarını doğal ürünlere yönlendirmiştir. Dünya ölümlerinin başında gelen Kardiyovasküler hastalıklar ve Kanser tedavisinde kullanılmak için tercih edilen ilaçların %75'i doğal ürünlerdir. Günümüzde daha seçici, daha güçlü ve normal hücrelere daha az yan etkisi olan antikanser bileşikleri bulmak için farklı kaynaklardan doğal ürünler incelenmektedir. Bu amaçla karasal bitkiler arasında ve deniz ortamlarında yeni doğal ürünlerden elde edilebilecek antikanser ilaçları araştırılmaktadır (Greenwell ve Rahman, 2015; Bayraktar, 2019).

4. MATERYAL ve YÖNTEM

4.1. Materyal

4.1.1. Kullanılan araç ve malzemeler

- Hassas terazi (Shimadzu, ATX224)
- Evaporatör (Heidolph)
- UV lamba (Camag)
- ELISA Plaka Okuyucusu (Epoch, BioTek)
- Su Banyosu (Memmert)
- Peristaltik Pompa (Ismatec Mcp)
- Otomatik pipetler (Isolab, Eppendorf, Axygen)
- Vorteks (WiseMix Wisd VM-10)
- Magnetik karıştırıcı (MR Hei-Standart)
- Etüv (WiseVen)
- Orbital Çalkalayıcı (WiseShake Wisd SHO-2D)
- Santrifuj (H-2050R)
- Ters Faz Kontrast Mikroskopu (Nikon Eclips Tİ-U)
- Cam Malzemeler

4.1.2. Kullanılan kimyasallar ve reaktifler

- Aseton (Sigma)
- Metanol (Sigma)
- Hekzan (Sigma)
- Etilasetat (Sigma)
- Bütanol (Sigma)
- Diklormetan (Sigma)
- Sülfürik asit
- Kloroform (Sigma)
- Dimetilsülfoksit (Sigma)

4.1.3. Kullanılan çözeltiler ve hazırlanması

4.1.3.1. DPPH serbest radikal giderme

0,26 mM 100 mL DPPH Çözeltisi: 10,3 mg DPPH alındı ve 100 mL metanol içerisinde çözüldü. Daha sonra karanlık bir ortamda oda sıcaklığında 1 gece (yaklaşık 12-15 saat) karıştırıcıya bırakıldı ve tamamen çözüldü.

4.1.3.2. FRAP aktivitesi

0,2 M 1 L pH=6.6 Fosfat Tamponu: 27,210 g KH₂PO₄ alınır ve 800 mL saf suda çözüldü. Derişik NaOH çözeltisi ilave edilerek pH metre ile pH 6,6 ya ayarlanır ve saf su ile 1 L ye tamamlandı.

% 1 lik Ferrisiyanid: 1 g K₃Fe(CN)₆ alınır ve 100 mL saf su ile çözüldü.

% 10 luk TCA: 10 g TCA alınır ve 100 mL saf su ile çözüldü.

% 0,1 lik FeCl₃: 0,1 g FeCl₃ alınır ve 100 mL saf suyla çözüldü.

4.1.3.3. Toplam fenolik madde miktarı

%2 lik Na₂CO₃ çözeltisi; 2 g Na₂CO₃ tartılır ve bir miktar saf suda çözüldükten sonra hacmi saf su ile 100 mL ye tamamlandı.

100 mL Folin-Ciocalteu Reaktifi (FCR): %20'lik Folin-Ciocalteu reaktifi hazır olarak kullanıldı.

4.1.3.4. Toplam flavanoid miktarı

%10'luk AlCl₃ çözeltisi: 10 g AlCl₃ tartılır ve bir miktar saf suda çözüldükten sonra hacmi saf su ile 100 mL ye tamamlandı.

1 M NH₄CH₃COO çözeltisi: 7,79 g NH₄CH₃COO tartılır ve bir miktar saf suda çözüldükten sonra hacmi saf su ile 100 mL ye tamamlandı.

4.1.3.5. Biyolojik aktivite testleri için kullanılan kimyasallar ve hücreler

- Pen-Strep (Penisilin Streptomisin) solüsyonu (A2213) Biochrom GmbH firmasından satın alınmıştır (Leonorenstraße 2, 12247 Berlin, ALMANYA).
- Trypsin-EDTA solüsyonu (T4049) Sıgma firmasından satın alınmıştır (Saint Louis, Missouri, USA).
- Fetal Sığır Serumu (FBS) (1524134) BI (BIOLOGICAL INDUSTRIES) firmasından satın alınmıştır (100 Sebethe Drive, Cromwell, CT, USA).
- McCoy's 5A Medium (BE12-168F) ve EMEM Medium (BE12-611F) Lonza firmasından satın alınmıştır (Basel, İsviçre).
- Dimetilsülfoksit (DMSO) Sıgma firmasından satın alınmıştır.
- XTT(2,3-bis-(2-methoxy-4-nitro-5-sulfofenyl)-2H-tetrazolium-5 carboxanilide) (Biological Industries, İsrail).

4.1.3.6. Biyolojik aktivite testleri için kullanılan cihazlar

- Santrifüj Eppendorf 5810 R (Isolab),
- CO₂ inkübatör (Nüve, EC160),
- Karıştırıcı Su Banyosu (Nüve, ST30-22),
- pH ölçer (Mettler Toledo, ABD),
- İnceleme Mikroskop (Olympus, Japonya),
- Biyogüvenlikli Laminer Akış Kabin (Bilser BLF 200),
- Cryotubes (Eppendorf),
- Heraeus 150 CO₂ kabin inkübatör (Heraeus-Thermo Scientific, ABD),
- Olympus mikroskop, CKX41 ters faz kontrast (Nikon Eclips Tİ-U),
- Vortex (WisMix DaihanVM10),
- -20 °C buzdolabı (Haier, DW-40L508),
- ELISA plaka okuyucusu (Multiskan™ GO- Thermo Scientific, ABD),
- -80 °C buzdolabı (Haier, DW-86L628),
- Thoma Lamı (Marienfeld),
- Multi pipetler (Eppendorf),

- Pasteur pipet (Eppendorf).

4.1.4. Bitkisel materyal

4.1.4.1. Alg'in toplanması ve kurutulması

Mougeotia scalaris algi 2019 yılı Kasım ayında Erzincan'ın Karasu nehrinden zarar vermeyecek şekilde Prof. Dr. Köksal Pabuçcu ve Prof. Dr. Ekrem Köksal yardımıyla toplandı. Alg materyalin tanısı Prof. Dr. Köksal Pabuçcu tarafından yapıldı. Toplanan alg musluk suyuyla yıkanıp epifitleri, tuzu, kumu ve mikroorganizmalarından kurtuldu. Yıkanmış alg oda normal şartlarında ve güneş ışığı altında olmayacak şekilde üç gün kurumaya bırakıldı.



Şekil 4.1. Erzincan'ın Karasu nehri



Şekil 4.2. Alg nehirden getirildiğinde çamur, böcek, böcek yumurtaları, epifitler ve mikroorganizmaları içerdiğini gösteren resimler

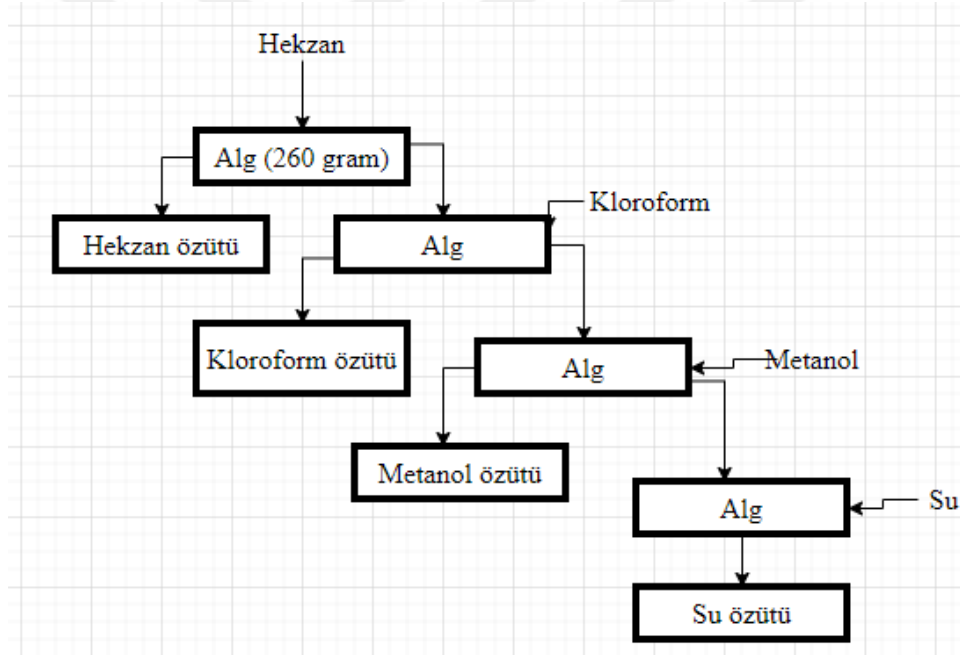


Şekil 4.3. Yıkanmış alg örnekleri

4.2. Yöntem

4.2.1. Algin ekstraksiyonu

Toplanan *Mougeotia scalaris* algi kuruduktan sonra blander yardımı ile öğütüldü. Öğütülen bitki 5L lik cam balona konuldu ve yaklaşık 5 L hekzan ilave edildi. Daha sonra balonun ağzı kapatılıp oda şartlarında iki gün boyunca beklemeye bırakıldı. Süzgeç kâğıdı kullanarak elde edilen ekstre süzülükten sonra evaporatör kullanılarak (45 °C) hekzan özütten uzaklaştırıldı. Uzaklaştırılan hekzan yineden alg üzerine eklendi. Bu süreç bir kez daha aynı şekilde tekrarlandı. Yukarıdaki işlemler kloroform, metanol ve su için ayrı ayrı tekrarlanması ile alg ekstre edildi. Sonunda dört (Hekzan, kloroform, metanol ve su) özütü elde edildi.



Şekil 4.5. Alg özütü elde etme süreci

4.1.1. Antiproliferatif aktivite testleri

4.1.1.1. Hücre kültürü ve kanser hücre hatları

Hücre kültürü, laboratuvar koşullarında kontrollü olarak hücrelerin çoğaltılması işlemidir. Hücre kültürü metoduyla hücrelerin; çok hızlı gelişmesi ve artması sağlanır. *in vitro* (laboratuvar şartları) olarak yapılamayan çalışmalar, farklı hücre hatlarından çoğaltılan hücreler vasıtasıyla *In vivo* (canlı ortam) olarak yapılabilir. Hücre kültürü

çalışmaları ile kanser hücrelerinin, besin maddeleri ile insan vücut ısısı ve oksijensiz ortam gibi fizyolojik şartlarda beslenerek hücre bölünebilmeleri ve yaşamlarını devam ettirebilmeleri sağlanmaktadır. Bu tezde yapılan çalışmada 2 farklı hücre hattı ile çalışılmıştır. Bu hücre hatları MCF-7 (göğüsadenokarsinoma) ve HT-29 (kolorektaladenokarsinoma)'dır. MCF-7 hücre hattı fetal sığır serumu (FBS) ve penisilin-streptomisin (Pen-Strep) çözeltisi içeren EMEM besiyerinde kültüre edildi. HT-29 hücre hattı ise fetal sığır serumu (FBS) ve penisilin-streptomisin (Pen-Strep) çözeltisi içeren McCoys' 5A besiyerisi içerisinde kültüre edildi. Kültürler %5 CO₂ ve %95 nem ile 37°C sıcaklıkta inkübe edildi.

Çalışmada sıvı azottan alınan kriyo tüpler 37°C sıcaklıkta su banyosunda çözdürülüp T-75 hücre kültürü flasklarına aktarıldı. Üzerlerine 7 mL taze besi yeri ilave edilerek büyüme ortamı oluşturuldu. Daha sonra hücreler CO₂ inkübatöründe 37°C'de inkübasyona büyümeleri için bırakıldı.

Belirli konfluense (%80) ulaşan hücrelerin içerisinde bulunan besi yeri ortamdan uzaklaştırıldı ve daha sonra 5 mL PBS tamponu ile yıkandı. Flask içerisinde tabana yapışık olarak büyüyen hücrelerin tabandan ayrılması için 4mL tripsin/EDTA ilave edildi. Tripsin/EDTA ilave edilen hücreler 5-10 dk. aralığında CO₂ inkübatöründe tabandan ayrılması için inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süreci tamamlandıktan sonra tripsinin aktivasyonu için flask içerisine 10 mL taze besi yeri eklendi. Hücre süspansiyonları daha sonra 800 x g de 5 dk. santrifüj edildi. Santrifüj edilen hücre süspansiyonundan süpernatant kısmı ortamdan uzaklaştırıldı ve pelet üzerine 10 mL taze besi yeri ilave edilerek 4 adet yeni T-75 flask içerisine aktarıldı. Pasajlanan hücre kültürleri 37°C sıcaklıkta %95 nemli % 5 CO₂ inkübatöründe inkübasyona bırakıldı.

Pasajlanan hücreler doluluğa (%80) ulaştıktan sonra deneylerde kullanılmak üzere dondurularak kaldırıldı. CO₂ inkübatöründen alınan flasklar içerisindeki besi yeri uzaklaştırıldı. Tabanda yapışmış olan hücreler 4 mL PBS tamponuyla yıkandı. Flask içerisinde tabana yapışık olarak büyüyen hücrelerin tabandan ayrılması için üzerine tripsin/EDTA çözeltisi ilave edildi. Hücre tipine bağlı olarak 5-10 dk. aralığında CO₂ inkübatöründe inkübe edildi. İnkübasyon süreci tamamlandıktan sonra tripsinin aktivasyonu için flask içerisine 10 mL taze besi yeri ortamı eklenerek elde edilen hücre süspansiyonu 15 mL'lik falkon tüplere ilave edildi. Hücreler 37 °C sıcaklıkta 800 xg 5

dk. boyunca santrifüj edildi. Süpernatant kısmı ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra pelet, büyüme ortamında (%10 DMSO içeren 3mL dondurma ortamı) tekrar süspansiyon durumuna getirildi. Hücreler 1.5'lik kriyo tüplere aktarılıp hızlı bir şekilde -80°C dondurucuya kaldırıldı. Bir gün sonra kriyo tüpler sıvı azot buharında bekletilmesi için -196 °C'de sıvı azot tankına aktarıldı.

Canlı ve cansız hücreleri birbirinden ayırt etmek ve hücre sayısını belirlemek için, tripan mavisi boya yöntemiyle hücrelerin sayımı gerçekleştirilir. Tripan mavisi boya yönteminde canlı hücreler, boyayı dışarılar ve parlak olarak görünürler. Cansız hücreler ise bu boyayı içine alır ve mavi renkli olarak görünür. Hücre süspansiyonundan 100 µL alınarak 2 mL'lik ependorf tüpüne aktarıldı. Üzerine 100 µL tripan mavisi konularak homojenize edildi. Sayımı yapılacak olan hücre süspansiyonundan az bir miktar alınarak 2 mL'lik ependorf tüpe aktarıldı. Aktarılan hücreler tripan boyasıyla yoğunluğa bağlı olarak karıştırıldı. Daha sonra hemositometrenin her iki odacığına 10 µl ilave edilerek inverted mikroskop altında hücre sayımı gerçekleştirildi.

Hücrelerin sayımı sonrasında, iki odacık ortalaması alındı ve mL başına düşen hücre sayısı şu şekilde hesaplandı;

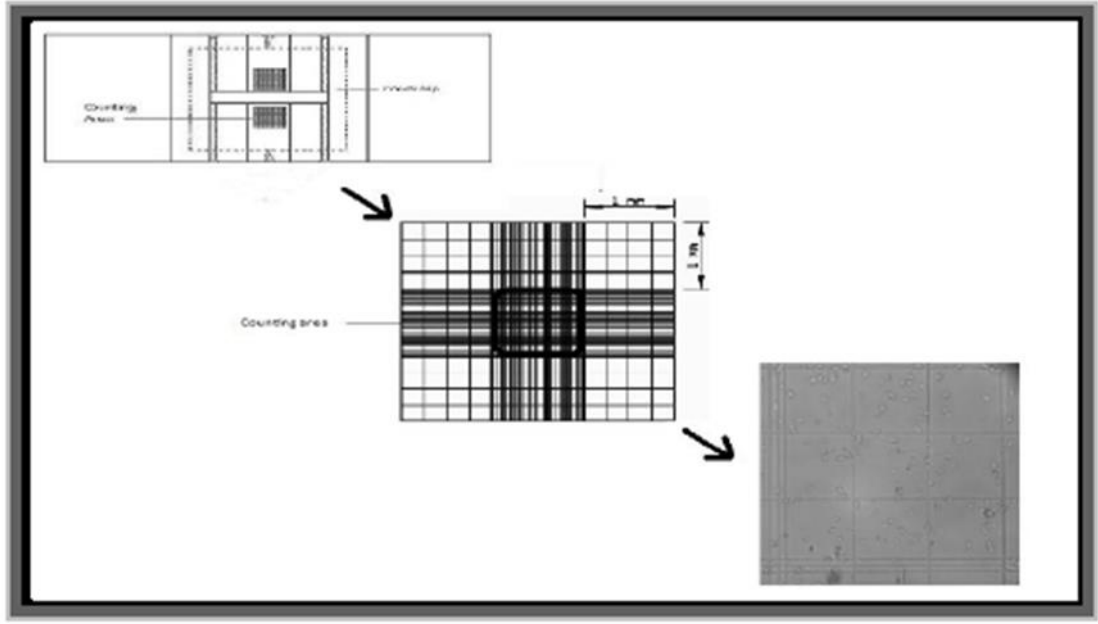
$$\text{Hücre sayısı / mL} = \text{İki odacık ortalama hücre sayısı} \times \text{DF} \times 10^4$$

10^4 = Hemositometre boyutlarından hesaplanan faktör

DF = Trypan Blue ile yapılan seyreltme faktörü

Hemositometrede bulunan her bir odacığın boyutu;

1 cm uzunluk, 1 cm en, 0,1 cm yükseklik, $0,1 \text{ cm}^3$ veya 10^{-4} mm^3 (10^{-4} mL) hacim şeklindedir.



Şekil 4.6. Hemositometrede canlı hücre sayımı

4.1.2. Antiproliferatif aktivite testleri

Tez kapsamında *Mougeotia scalaris* alginden elde edilen su, kloroform, hegzan, metanol ekstralarının 1000 μM stok çözeltileri (%0,2'lik DMSO içeren) besiyeri ortamında hazırlandı. Daha sonra hazırlanan stok ekstraların (0-250 μM) farklı derişimlerde çözeltileri hazırlandı ve uygulama yapılacak hücelere ilave edilmek üzere hazır hale getirildi.

Elde edilen örneklerin hücre hatları üzerindeki sitotoksik aktivelere XTT yöntemiyle gerçekleştirildi. XTT kitiyle işlemler üretici firmanın talimatlarına göre yapıldı (hücre Proliferasyon XTT Kiti, BI). Bu yöntemde metabolik olarak aktif olan hücelerde mitokondriyal enzim aktivesiyle suda çözünmeyen XTT tetrazolyum tuzu, suda çözünebilen turuncu renkli formazan bileşiğine indirildi. Oluşan bu ürün 450-490 nm'de ELISA okuyucuda absorbanı kolaylıkla belirlendi. Ekimi yapılacak olan hücelerden 100'er μL (10.000 cell/mL) 96 kuyucuklu plakalara eklenip 24 saat süreyle inkübasyon süreci için bırakıldı. İnkübasyon sürecinin tamamlanmasının ardından kuyucuklardaki besi yeri ortamdan uzaklaştırıldı. Daha sonra her bir kuyucuk 50 μL PBS tamponuyla yıkanarak tamponun tekrar uzaklaştırılması sağlandı. Plakadaki hücelerin üzerine 50'şer μL taze tam besi yeri ve 50'şer μL çeşitli konsantrasyonlarda (0-100 μM) örnekler uygulandı. Kontrol kuyucuklarına ise 100 μL %0,2 DMSO içeren tam besi yeri

eklendi. Plakalar 24 saatlik inkübasyon için tekrar 37°C'de %95 nem ve %5 CO₂ içeren inkübatöre konuldu. İnkübasyon sonrasında 450 nm'de plakalar elisa okuyucuda kolorometrik olarak okundu.

96 kuyucuklu plakada A1-A12, A1-H1, H1-H12, A12-H12 kuyucukları boş, B2-B11, C2-C11 aralığındaki kuyucuklar hücresiz ve D2-D11, G2-G11 aralığındaki kuyucuklar ise hücreli ortamı oluşturmaktadır. Kontrol hücrelerini içeren B2-C2 kuyucuklarına 100 µL, %0,2'lik DMSO içeren besi yeri, B3-B11 aralığındaki kuyucuklara da 100µL komplekslerin farklı konsantrasyonları eklenerk 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında her bir kuyucuktaki besiyeri uzaklaştırıldı. Kuyucukların her biri içerisine 100 µL basal besiyeri ilave edildi ve üzerlerine 50'şer µL XTT solüsyonu eklendi. CO₂ inkübatörüne 5-6 saatlik inkübasyon için bırakıldı. Daha sonra plakaların mikropate okuyucuda 450 nm kolorimetrik olarak absorbansları ölçüldü ve kuyucuklardaki hücre canlılığı hesaplandı.

4.2.4. Antioksidan aktivite testleri

4.2.4.1. DPPH serbest radikallerini giderme aktivitesi tayini

DPPH (2,2-difenil-1-pikril hidrazil) çözeltisi 0,26 mM derişimde etanol içerisinde çözünerek hazırlandı. Standartların ve incelenecek molekülün 1 mg/mL olacak şekilde metanol ile çözünerek hazırlanan stokların 5, 10, 20 ve 40 µg/mL konsantrasyonlarını içeren 3 mL'lik hacim üzerine 1 mL DPPH• çözeltisi ilave edildi. Test tüpleri karıştırıldı ve 30 dk karanlık bir odada, 25 °C de inkübe edildi. Yarım saatlik inkübasyon sonunda her bir reaksiyon karışımının spektrofotometre ile 517 nm'deki absorbansı ölçüldü. Okunan absorbans değerleri % aktiviteye çevrilerek özüt için IC₅₀ (µg/mL), saflaştırılan moleküller için ise IC₅₀ µM olarak hesaplandı. Test prosedürü modifiye edilmiş metoduna göre yapıldı (Blois, 1958).

4.2.4.2. Frap aktivitesi

Ekstre ve saflaştırılan bileşiğin 1 mg/mL konsantrasyondaki stok çözeltilerinden (100 µL) alındı ve fosfat tamponu (0,2 M, pH 6.6) ile son hacim 1,25 mL'ye tamamlandı. Bu karışıma 1,25 mL potasyum ferrik siyanür [K₃Fe(CN)₆] (%1) ilave edildi ve karışım 50

°C’de 20 dakika inkübe edildi. İnkübasyondan sonra, reaksiyon ortamına sırasıyla % 10’luk TCA çözeltisinden 1,25 mL ve %0.1’lik FeCl₃ çözeltisinden 0,25 mL eklendi. Son karışımın absorbansı 700 nm’de kaydedildi. Okunan absorbans değerleri Trolox (10–100 µmol/L) kalibrasyon grafiği kullanarak özüt için µmol Trolox eşdeğeri/g özüt, izole edilen bileşikler için ise µM Trolox eşdeğeri olarak hesaplandı.

4.2.4.3. Toplam fenolik madde miktarı

Özüttten metanol içinde hazırlanmış ve 1 mg/mL derişimindeki stok çözeltisinden 100 µl alınarak üzerine 4,5 mL distile su ilave edildi. Karışıma 100 µl Folin-Ciocalteu reaktifi eklendi. Karışım 10 dk oda şartlarında bekletildikten sonra %2’lik Na₂CO₃ çözeltisinden 300 µL ilave edildi. Bu karışım vorteks ile şiddetli şekilde karıştırıldı ve oda şartlarında 120 dakika inkübe edildi. İnkübasyondan sonra karışımın 760 nm’deki absorbansları spektrofotometrede ölçüldü. Standart olarak kullanılan gallik asitin farklı derişimleri (1, 5, 10, 25, 50, 100, 250, 400 mg/mL) ile elde edilen kalibrasyon eğrisi (R² =0,999, y = 0,0009x – 0.0067) oluşturuldu. Sonuçlar mg olarak gallik aside eşdeğer fenolik madde/g özüt olarak verildi.

4.2.4.4. Toplam flavonoid madde miktarı

Metanol içinde 1 mg/mL derişiminde hazırlanan stok çözeltiden 50 µL alınarak son hacim 1 mL’ye metanol ile tamamlandı. Karışıma 4 mL su eklendikten sonra ortama %5’lik NaNO₂ çözeltisinden 0,3 mL ve %10’luk AlCl₃ çözeltisinden 0,3 mL eklendi. Çözelti oda şartlarında 10 dakika inkübe edildikten sonra 1 M NaOH çözeltisinden 2 mL ilave edilen karışımın son hacmi distile su ile 10 mL’ye tamamlandı. Son karışım vorteks ile karıştırıldıktan sonra 15 dakika bekletildi ve absorbansı 510 nm’de kaydedildi. Kuersetinin 1, 5, 10, 25, 50, 100, 250 ve 500 mg/mL derişimleri ile çizilen kalibrasyon eğrisinden (R²=0,9997, denklem y=1,44x+0,011) yararlanılarak özütteki toplam flavonoid miktarı mg kuersetin eşdeğeri/g özüt olarak hesaplandı.

%10’luk AlCl₃ çözeltisi: 10 g AlCl₃ tartılır ve bir miktar saf suda çözüldükten sonra hacmi saf su ile 100 mL ye tamamlanır.

1 M NH₄CH₃COO çözeltisi: 7,79 g NH₄CH₃COO tartılır ve bir miktar saf suda çözüldükten sonra hacmi saf su ile 100 mL ye tamamlanır.

5. ARAŞTIRMA BULGULARI

5.1. Antimikrobiyel Aktivite Tayini

Çalışma sonucunda MSH ve MSK ekstraktları *S.aureus*'a; MSH, MSS ve MSM ekstraktları ise *S.pneumoniae*'ya karşı antimikrobiyel aktivite göstermiştir. En yüksek antimikrobiyel aktivite 12.5 mm ile *S.aureus* bakterisi üzerinde MSK ekstraktında (Vankomisin zon çapının % 83,3'ü), sonrasında ise 11 mm ile *S.pneumoniae* bakterisi üzerinde MSM ekstraktında (Vankomisin zon çapının % 42,3'ü) saptanmıştır. *S.aureus* izolatu üzerine MSS ve MSM ekstraktları etkili bulunmamış, MSK ekstraktı MSH ekstraktından daha etkili bulunmuştur. *S.pneumoniae* izolatında MSK ekstraktı etkisiz bulunmuş olup en etkili ekstraktlar sırasıyla MSM> MSH> MSS olarak bulunmuştur. *E.faecalis*, *E.coli*, kolistin dirençli *E.coli*, *K.pneumoniae* ve *P.aeruginosa* izolatlarında hiçbir ekstrakt antimikrobiyel etki göstermemiştir. Bitki ekstraktlarının farklı konsantrasyonlarının standart bakteriler üzerindeki antimikrobiyel etkisi Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 5.1. *Mougeotia scalaris* alg ekstraktlarının disk difüzyon metodu ile antibakteriyel etkisi

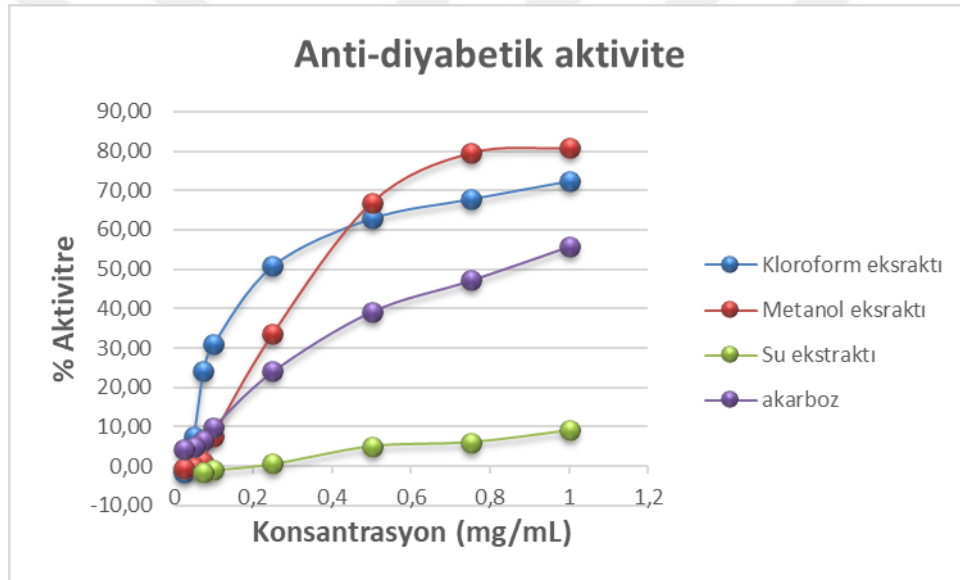
Ekstrakt	Ekstrakt Konst. (mg/mL)	Standart Suşlara Ait Zon Çapı (mm)						
		<i>S.aureus</i>	<i>S.pneumoniae</i>	<i>E.faecalis</i>	<i>E.coli</i>	<i>E.coli COL-R</i>	<i>K.pneumoniae</i>	<i>P.aeruginosa</i>
MSH	200	7.5	9.5	-	-	-	-	-
	100	7	9.5	-	-	-	-	-
	50	6.5	9	-	-	-	-	-
MSS	200	-	7	-	-	-	-	-
	100	-	-	-	-	-	-	-
	50	-	-	-	-	-	-	-
MSM	200	-	11	-	-	-	-	-
	100	-	10	-	-	-	-	-
	50	-	9	-	-	-	-	-
MSK	200	12.5	-	-	-	-	-	-
	100	12.5	-	-	-	-	-	-
	50	12	-	-	-	-	-	-
(+)Kont	Amikasin	-	-	-	19	19	22	23

(+)Kont	Vankomisin	15	26	14	-	-	-	-
(-)Kont	Saf su	-	-	-	-	-	-	-

MSH: *Mougeotia scalaris* hegzan ekstraktı, MSS: *Mougeotia scalaris* su ekstraktı, MSM: *Mougeotia scalaris* metanol ekstraktı, MSK: *Mougeotia scalaris* kloroform ekstraktı, -: İnhibisyon yok

Değerler ikili analizden sonra ortalama olarak verilmiştir.

5.2. Anti-diyabetik Aktivite



Şekil 5.1. Ekstrelerin anti-diyabetik aktivitesi

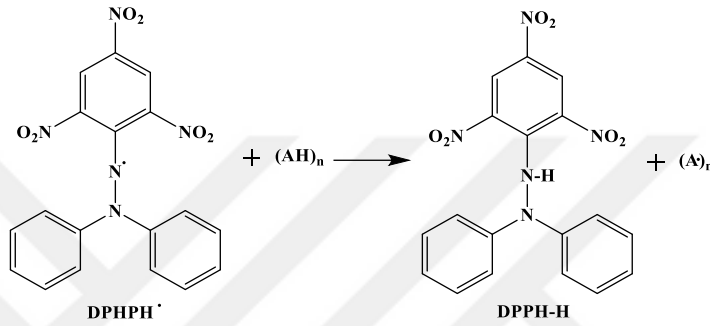
Tablo 5.2. Ekstrelerin anti-diyabetik aktivite IC₅₀ değerleri

	Kloroform	Metanol	Su	Akarboz
IC ₅₀ (mg/mL)	0,53	0,38	>10	0,83

5.3. Antioksidan Aktivite Testleri

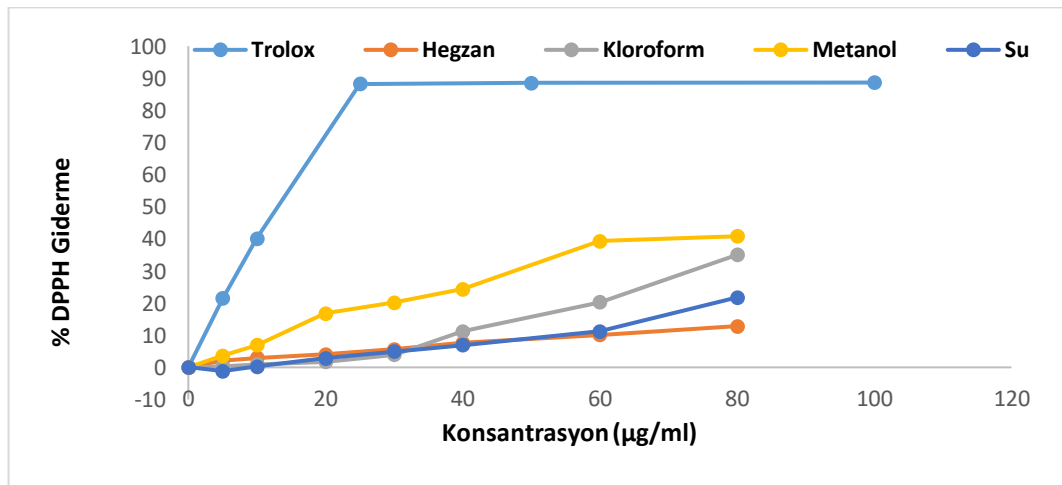
5.3.1. DPPH• serbest radikallerini giderme aktivitesi tayini

DPPH• serbest radikalini süpürmesi Blois metoduna göre yapıldı. DPPH, elektron veya hidrojen atomları veren antioksidan kimyasalların varlığında, karakteristik mor rengin açılması ve bu kimyasallar tarafından süpürülmesi (temizlenmesi), spektrofotometrik yöntemlerle ölçülmesi temeline dayanmaktadır (Archana vd., 2005).



Şekil 5.5. Serbest DPPH• radikalının antioksidan tarafından süpürülmesi (Köksal, 2007)

DPPH• serbest radikal giderme aktiviteleri, farklı derişimlerde hazırlanmış olan çözeltilerinin 517 nm'deki absorbansları ölçülerek elde edilmiştir. Ekstrelerin DPPH• serbest radikal süpürme aktiviteleri karşılaştırılması için troloks standart olarak kullanılmıştır. Reaksiyon karışımlarının absorbanslarındaki düşme yüksek serbest radikal süpürme aktivitelerini göstermektedir.



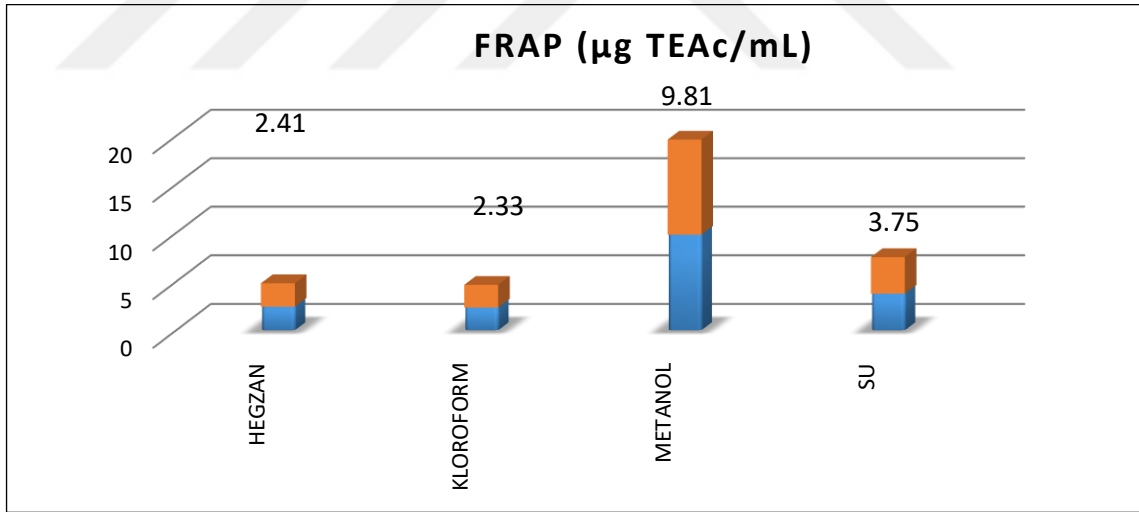
Şekil 5.6. Ekstrelerin DPPH• radikalini süpürmesinin standart madde olan troloks ile karşılaştırılması

Şekil 5.6. incelendiğinde ekstrelerin standart maddeden daha düşük miktarda DPPH• radikalini süpürdüğü anlaşılmaktadır. Eksterler birbiriyle kıyaslandığında en yüksek aktivite sırasıyla metanol>kloroform>su>hegzan şeklindedir.

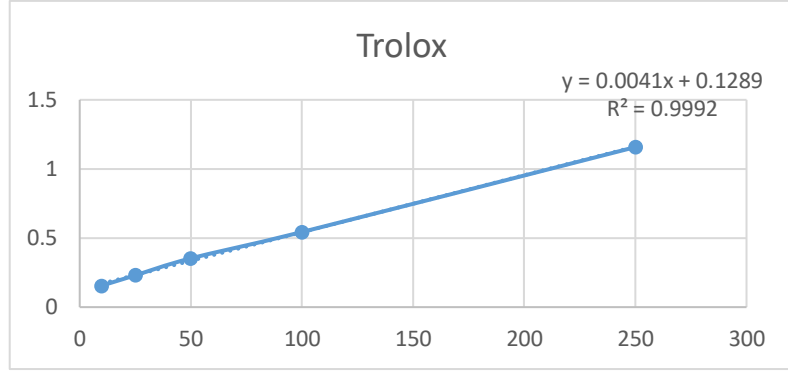
Tablo 5.3. Ekstrelerin IC₅₀ değerleri (DPPH• serbest radikal süpürme)

Örnek adı	IC ₅₀ (µg/mL)
Trolox	13,60
Hegzan	331,65
Kloroform	120,14
Metanol	103,12
Su	164,60

5.3.2. Demir (III) indirgeme (frap)



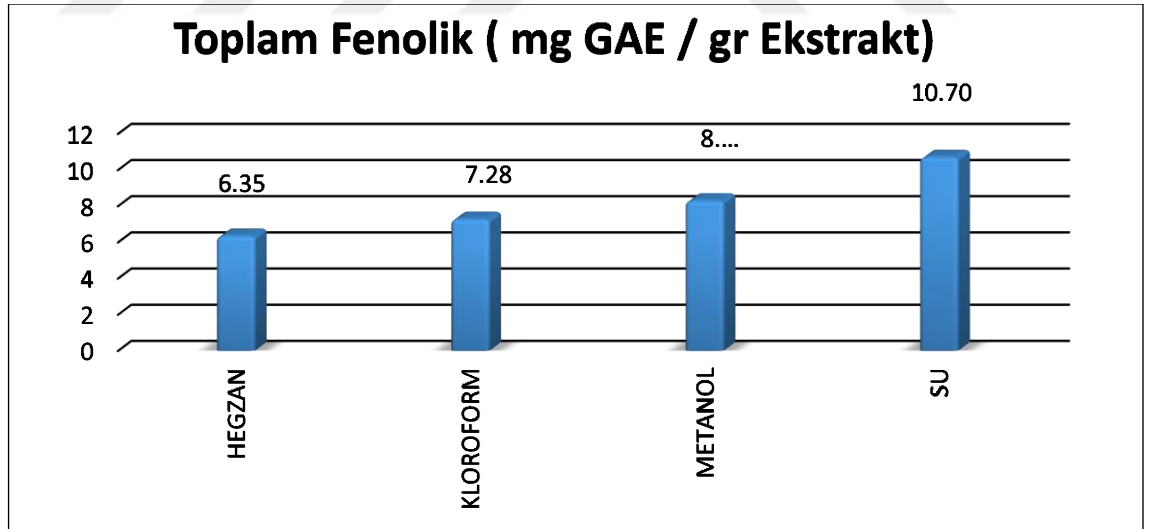
Şekil 5.7. Ekstrelerin demir indirgeme yüzdesi



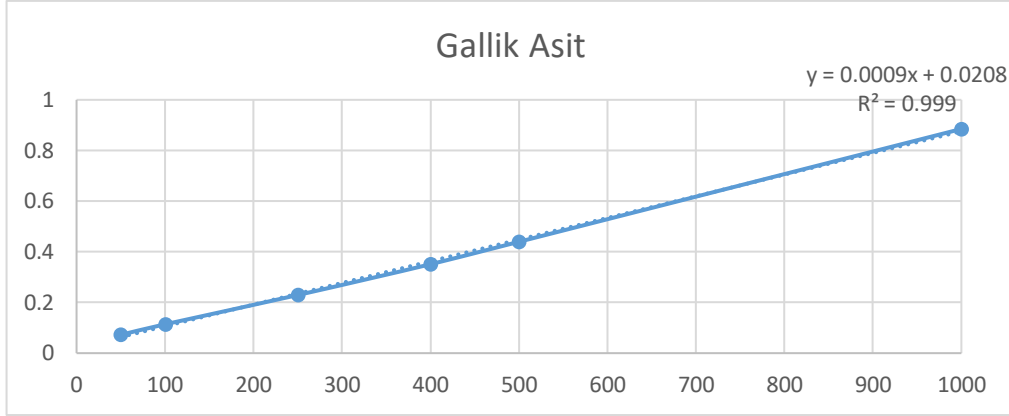
Şekil 5.8. Antioksidan standart trolox

5.3.3. Toplam fenolik içerik

Su, metanol, kloroform ve hegzan özütlerinin toplam fenolik madde miktarı tayinin de standart fenolik bileşik olan, gallik asit kullanılmıştır. Gallik asit için standart grafik çizildi ve grafik aracılığıyla elde edilen denklem kullanılarak toplam fenolik madde miktarı gallik asit ekivalenti (GAE) olarak belirlendi (r^2 : 0,9954). Bulunan değerler; su ekstresi için 10,70 mgGAE/g ekstre, metanol ekstresi için 8,30 mgGAE/g, kloroform ekstresi için 7,28 mgGAE/g ve hegzan ekstresi için 6,35 mg GAE/g olarak bulundu.



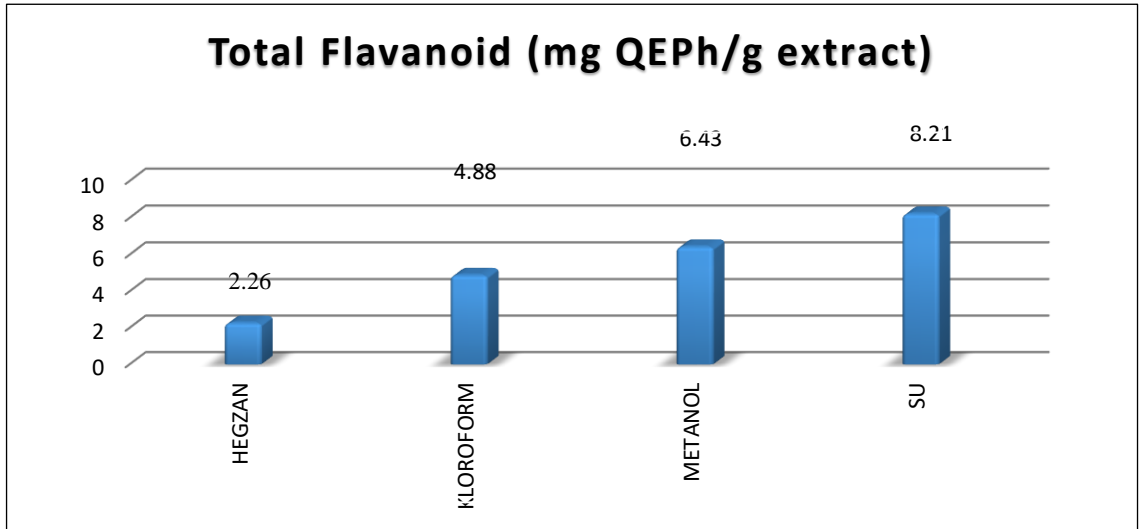
Şekil 5.9. Ekstrelerin toplam fenolik içeriği



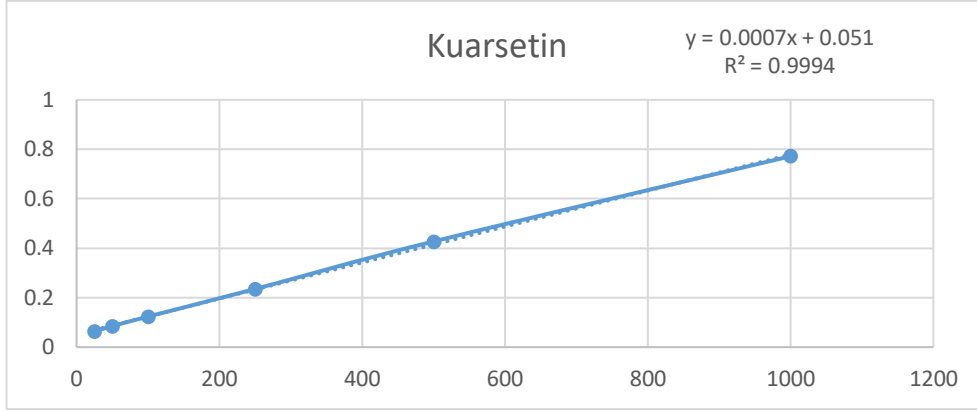
Şekil 5.10. Toplam fenolik standardı gallik asit

5.3.4. Toplam flavonoid içerik

Su, metanol, kloroform ve hegzan özütlerinde bulunan toplam flavonoid madde miktarı tayininde standart madde olarak kullanılan kuersetin kullanılmıştır. Kuersetin için standart grafik çizildi ve çizilen bu grafikten (Şekil 5.12) elde edilen denklem yolu ile su, metanol, kloroform ve hegzan özütlerinde bulunan toplam flavonoid madde miktarı kuersetin ekivaleni (QE) olarak hesap edildi (r^2 : 0,995). Bu değerler; ; su ekstresi için 8,21 mgQE/g ekstre metanol ekstresi için 6,43 mgQE/g, kloroform ekstresi için 4,88 mgQE/g ve hegzan ekstresi için 2,26 mgQE/g ekstre olarak bulundu.



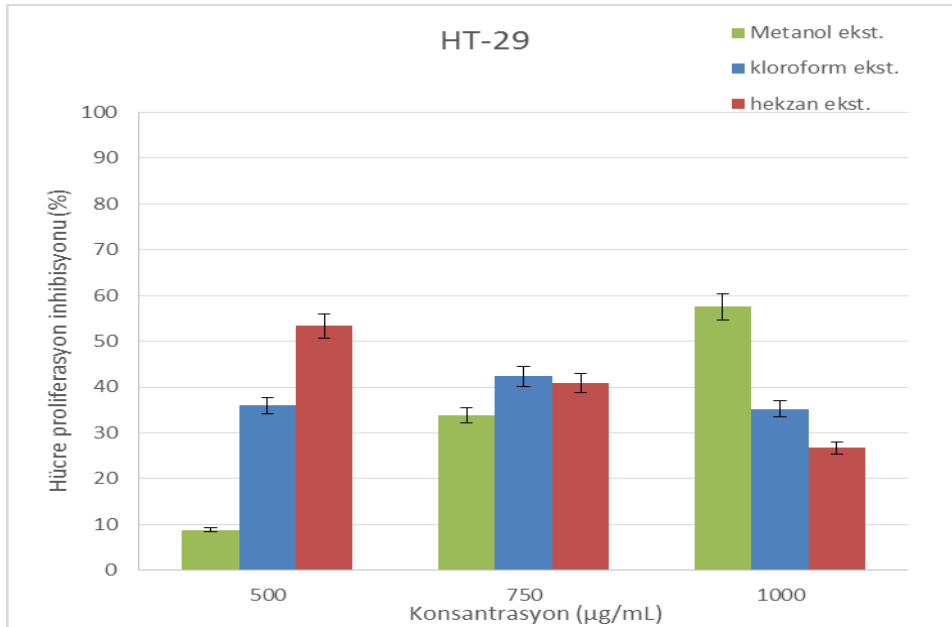
Şekil 5.11. Ekstrelerin total flavonoid içeriği



Şekil 5.12. Toplam flavonoid standardı kuarsetin

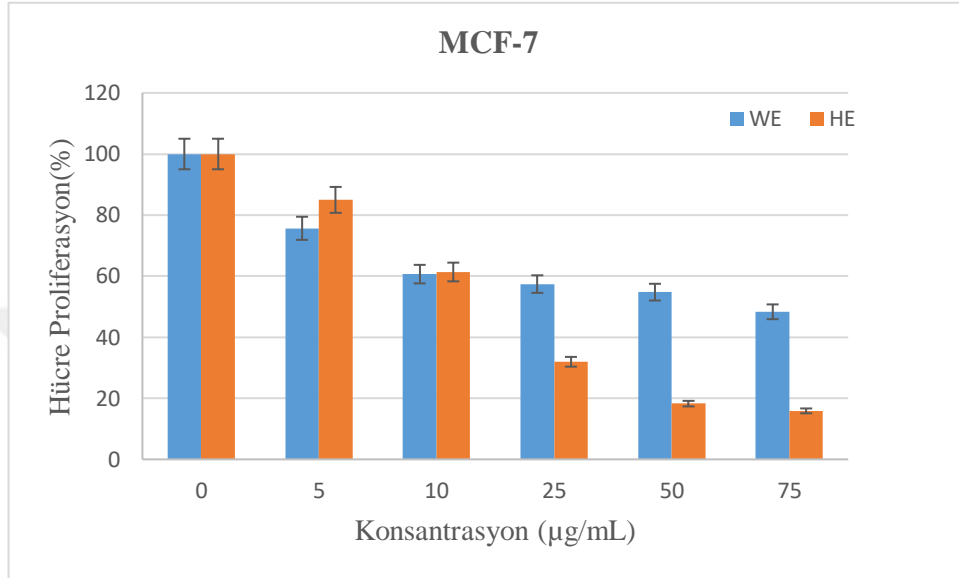
5.4. Antiproliferatif Aktivite

Mougeotia scalaris alg'inden elde edilen metanol, hegzan ve kloroform ekstralarının HT-29 hücre hattı üzerindeki antiproliferatif aktivite sonuçları şekil 5.13. de gösterilmektedir. Elde edilen veriler üç farklı polariteye sahip ekstrenin de HT-29 hücrelerinin çoğalmasını doz bağımlı olarak 500 ile 1000 µg/mL konsantrasyon aralığında inhibe ettiğini göstermiştir.



Şekil 5.13. Metanol, kloroform ve hegzan ekstralarının HT-29 hücre hattı üzerindeki doz bağımlı antiproliferasyon aktiviteleri

Mougeotia scalaris alg'inden elde edilen su ve hegzan ekstralarının MCF-7 hücre hattı üzerindeki antiproliferatif aktivite sonuçları şekil 5.14. de gösterilmektedir. Elde edilen bulgular su ve hegzan ekstralarının MCF-7 hücrelerini doz bağımlı olarak 500 ile 1000 µg/mL konsantrasyon aralığında inhibe ettiğini göstermiştir.



Şekil 5.14. Su ve hegzan ekstralarının MCF-7 hücre hattı üzerindeki proliferasyonu

Mougeotia scalaris alg'inden elde edilen farklı polariteye sahip ekstraların ve standart kemoterapötik ajan olarak kullanılan 5-FU ve karboplatin'in HT-29 ve MCF-7 kanser hücre hatları üzerindeki IC₅₀ değerleri Tablo 5.4' de gösterilmektedir.

Tablo 5.4 göz önüne alındığında metanol, kloroform ve hegzan ekstralarının HT-29 kolon kanseri hücre hattı üzerinde antiproliferatif aktivite sergilediği, su ve hegzan ekstralarının ise MCF-7 meme kanseri hücre hattı üzerindeki antiproliferatif aktivite sergilediği gözlenmiştir. Test edilen ekstraların MCF-7 hücre hattı üzerindeki IC₅₀ değerlerine bakıldığında hegzan ekstresinin su ekstresine kıyasla daha düşük IC₅₀ değeriyle daha yüksek antiproliferatif aktivite sergilediği belirlenmiştir. Ayrıca, hegzan ekstresinin kemoterapötik ajan olarak kullanılan karboplatinden daha yüksek antiproliferatif aktivite sergilediği ve su ekstresinin ise karboplatine yakın bir aktivite sergilediği saptanmıştır. HT-29 hücre hattı üzerinde ise en yüksek antiproliferatif aktiviteyi en düşük IC₅₀ (637,62 µg/mL) değerine sahip hegzan ekstresi gösterirken en düşük antiproliferatif aktiviteyi ise en yüksek IC₅₀ (872,40 µg/mL) değerine sahip metanol ekstresi sergilemiştir. Öte yandan HT-29 hücre hattı üzerinde test edilen tüm

ekstrelerin kemoterapötik ajan 5-FU'dan daha düşük antiproliferasyon aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar HT-29 hücre hattının MCF-7 hücre hattına kıyasla daha dirençli olduğunu göstermiştir.

Tablo 5.4. *Mougeotia scalaris* alginin estrelerinin ve kemoterapötik ajanların HT-29 ve MCF-7 kanser hücre hattı üzerindeki IC₅₀ (μM) değerleri

Örnekler	MCF-7	HT-29
Su ekstresi	25,86	768,37
Hekzan ekstresi	16,94	637,62
Karboplatin	23,55	-
^a 5-FU	-	107,4

^a5-FU: 5-Florourasil

6. SONUÇ ve TARTIŞMA

Bu yüksek lisans tez çalışmasında, *Mougeotia scalaris* alg'inin çeşitli işlemler sonucunda hazırlanan hegzan, kloroform ve metanol özütlerinin antiproliferatif, antioksidan, antimikrobiyel ve anti-diyabetik aktivitelerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

İnsanlığın var oluşundan buyana tedavi amacıyla kullanılan bitkilerin genel olarak çiçek, yaprak, kök, kabuk, gövde ve meyvelerinde terpenoid, flavonoid, alkaloid ve fenolik asitler gibi bileşikler bulunmaktadır. Bu sekonder yapıların antiproliferatif, antioksidan, anti-diyabetik ve antimikrobiyal gibi çok çeşitli biyolojik aktiviteleri bulunmaktadır.

Mougeotia scalaris'in antioksidan aktivite çalışmasında, Ferrik iyonlarını (Fe^{3+}) ferröz iyonlarına (Fe^{2+}) indirgeme gücü tayini Oyaizu metoduna göre, (Re vd., 1999) tarafından rapor edilen metoda göre katyonik radikal temizleme aktiviteleri, Blois metoduna göre yapılan serbest radikal olan DPPH temizleme aktivitesi, toplam fenolik bileşik içeriği spektrofotometrik olarak Folin-Ciocalteu reaktifi kullanılarak (Slinkard ve Singleton, 1977) ve toplam flavanoid madde içeriği alüminyum klorür kolorimetrik yöntemi ile (Chang vd., 2002) değerlendirildi. DPPH• serbest radikalini süpürmesi Blois metoduna göre yapıldı. DPPH, elektron veya hidrojen atomları veren antioksidan kimyasalların varlığında, bu kimyasallar tarafından süpürülmesi (temizlenmesi) ile karakteristik mor rengin açılmasının, spektrofotometrik olarak belirlenmesi temeline dayanmaktadır (Archana vd., 2005). DPPH• serbest radikal giderme aktiviteleri, farklı konsantrasyonlardaki çözeltilerinin 517 nm'deki absorbansları ölçülerek belirlenmiştir. Bileşiklerin DPPH• serbest radikal giderme aktiviteleri karşılaştırılması için troloks standart olarak kullanılmıştır. Reaksiyon karışımlarının absorbanslarındaki düşme yüksek serbest radikal süpürme aktivitelerini göstermektedir. Şekil 5.6. incelendiğinde ekstrelerin standart olarak kullanılan troloksdan daha az miktarda DPPH• serbest radikalini süpürdüğü görülmektedir. DPPH radikal giderme aktiviteleri, Trolox IC₅₀ değerleri 13,60 µg/mL, hegzan 331,65 µg/mL, kloroform 120,14 µg/mL, metanol 103,12 µg/mL ve su 164,60 µg/mL olarak hesaplanmıştır. Eksterler birbiriyle kıyaslandığında en yüksek aktivite sırasıyla metanol>kloroform>su>hegzan şeklindedir. Hegzan, kloroform, metanol ve su ekstrelerinin toplam fenolik madde miktarı ile toplam flavanoid miktarı spektrofotometrik olarak değerlendirilmiş ve toplam fenolik madde miktarı sırası ile 6,35

mgGAE/g ekstrakt, 7,28 mgGAE/g ekstrakt, 8,30 mgGAE/g ekstrakt ve 10,70 mgGAE/g ekstrakt olarak bulunmuştur. Aynı şekilde toplam flavonoid miktarı sırasıyla 2,26 mgQEPH/g ekstrakt, 4,88 mgQEPH/g ekstrakt, 6,43 mgQEPH/g ekstrakt ve 8,21 mgQEPH/g ekstrakt olarak bulunmuştur. Hekzan, kloroform, metanol ve su ekstraktları için ferrik iyonlarını (Fe^{3+}) ferröz iyonlarına (Fe^{2+}) indirgeme gücü tayini sonuçları sırasıyla 2,41 μg TEAc/mL, 2,33 μg TEAc/mL, 9,81 μg TEAc/mL ve 3,75 μg TEAc/mL olarak tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda bulunan aktiviteler gıdaların antioksidan aktivitesinin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan troloks ile karşılaştırıldı.

Ekstraktların antimikrobiyel çalışma sonucunda MSH ve MSK ekstraktları *S.aureus*'a; MSH, MSS ve MSM ekstraktları ise *S.pneumoniae*'ya karşı antimikrobiyel aktivite göstermiştir. En yüksek antimikrobiyel aktivite 12,5 mm ile *S.aureus* bakterisi üzerinde MSK ekstraktında (Vankomisin zon çapının % 83,3'ü), sonrasında ise 11 mm ile *S.pneumoniae* bakterisi üzerinde MSM ekstraktında (Vankomisin zon çapının % 42,3'ü) saptanmıştır. *S.aureus* izolatı üzerine MSS ve MSM ekstraktları etkili bulunmamış, MSK ekstraktı MSH ekstraktından daha etkili bulunmuştur. *S.pneumoniae* izolatında MSK ekstraktı etkisiz bulunmuş olup en etkili ekstraktlar sırasıyla MSM > MSH > MSS olarak bulunmuştur. *E.faecalis*, *E.coli*, kolistin dirençli *E.coli*, *K.pneumoniae* ve *P.aeruginosa* izolatlarında hiçbir ekstrakt antimikrobiyel etki göstermemiştir.

Kloroform, Metanol ve Su ekstraktlarının anti-diyabetik çalışma sonucunda elde edilen IC_{50} değerleri sırasıyla 0,53 mg/mL, 0,38 mg/mL ve >10 mg/mL olarak bulunmuştur. Standart olarak kullanılan Akarbozun aktivitesi 0,83 mg/mL olarak bulunmuş olup elde edilen sonuçlar akarbozun aktivitesi ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlara göre; Kloroform ve metanol ekstraktı akarbozun aktivitesinden daha iyi, su ekstresinin ise düşük olduğu anlaşılmaktadır.

Antikanser aktivite çalışmaları neticesinde hekzan ve su ekstraktlarının MCF-7 meme kanser hücre hattı üzerinde ve metanol, kloroform ve hekzan ekstraktlarının ise HT-29 kolon kanseri hücre hattı üzerinde doz bağımlı antiproliferatif aktivite sergilediği, HT-29'a kıyasla MCF-7 üzerinde ekstraktlar daha yüksek antiproliferatif aktivite gösterdiği, ve ayrıca karboplatin ve 5-Florourasil'e kıyasla özellikle hekzan ekstresinin MCF-7 hücre hattı üzerinde istatistiksel olarak karboplatinden daha yüksek ve su ekstresinin ise karboplatine yakın aktivite sergilediği belirlenmiştir.

Tez kapsamında gerçekleştirilen bu çalışmada, elde edilen su ve hekzan ekstrelerinin test edilen kanser huce hatları üzerinde göstermiş oldukları anti-proliferatif aktiviteleri bize bu ekstrelerde mevcut olan bazı biyoaktif moleküllerin apoptozu tetikleyen p-53 ve kaspaz-3' indüklediği ve akabinde Bax/Bcl-2 protein ailesini gen ve protein düzeyinde modüle edebildiği izlenimini göstermektedir. Özellikle MCF-7 meme kanseri huce hattındaki yüksek aktiviteye sebep olması nedeniyle bu moleküllerin etki mekanizmasının belirlenebilmesi için moleküler seviyede araştırma çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.



KAYNAKLAR

- Aktar, S. (2012) “Ulva lactuca bitkisi'nin morfolojisi ve fenolik bileşiklerinin stabilitesi üzerine araştırmalar”, Yüksek lisans Tezi, *Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, İzmir, 4.
- Aktaş, A. D. 2019 “Hümik asidin insan serviks kanseri üzerine antikanserojenik etkilerinin araştırılması”, yüksek lisans Tezi, *Marmara üniversitesi sağlık bilimler enstitüsü*, İstanbul, 5, 15.
- Akyüz E., 2007. Polygonum bistorta ssp. carneum Bitki Ekstraktlarının Kromatografik Yöntemlerle Kimyasal Bileşiminin Belirlenmesi ve Antioksidan ve Antimikrobiyel Aktiviteleri, Yüksek Lisans Tezi, *K.T.Ü., Fen Bilimleri Enstitüsü*, Trabzon.
- Albayrak S., Sağdıç O. ve Aksoy, A., 2010. Bitkisel Ürünlerin ve Gıdaların Antioksidan Kapasitelerinin Belirlenmesinde Kullanılan Yöntemler, *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 26, 4, 401-409.
- ALİUSTAOĞLU, M. (2009) “Temel Kanser Fizyopatolojisi”, *Klinik Gelişim*, 22(3), 46-49.
- Allen, N. E., Beral, V., Casabonne, D., Kan, S. W., Reeves, G. K., Brown, A., and Green, J. (2009) “Moderate alcohol intake and cancer incidence in women”, *Journal of the National Cancer Institute*, 101(5), 296-305.
- Al-Senaıdy, A., Ismael, M., Purification and characterization of membrane-bound peroxidase from date palm leaves. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 18, 293-298 (2011).
- Altıkatoğlu, M., Bağaran, Y., Ariöz, C., Kuzu, H., Thermal stabilization of horseradish peroxidase by covalent conjugation with dextran. *Journal of Engineering and Natural Sciences*. Sigma 27, 216-225 (2009).
- Altunkaya, A., Gökmen, V., Purification and Characterization of Polyphenol Oxidase, Peroxidase and Lipxygenase from Freshly Cut Lettuce (*L. sativa*). *Food Technol. Biotechnol.* 49 (2), 249–256 (2011).
- Alvarez, M. A. (2014) “Plant biotechnology for health: from secondary metabolites to molecular farming”, *Springer*, Buenos Aires, 16.
- Alves, A., Sousa, R. A., and Reis, R. L. (2013) “A practical perspective on ulvan extracted from green algae”, *Journal of Applied Phycology*, 25(2), 407-424.
- Anbuezhian, R., Karuppiah, V., and Li, Z. (2015) “Prospect of marine algae for production of industrially important chemicals”, *Algal Biorefinery: An Integrated Approach*, *Springer*, Cham, 195-217.

- Anis, M., Ahmed, S., and Hasan, M. M. (2017) "Algae as nutrition, medicine and cosmetic: The forgotten history, present status and future trends", *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(6), 1934-1959.
- Ardağ A., 2008. Antioksidan Kapasite Tayin Yöntemlerinin Analitik Açıdan Karşılaştırılması, Yüksek Lisans Tezi, *Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü*, Aydın.
- Arif, J. M., Al-Hazzani, A. A., Kunhi, M., and Al-Khodairy, F. (2004). Novel marine compounds: anticancer or genotoxic. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2004.
- Armstrong, B. K., and Krickler, A. (2001) "The epidemiology of UV induced skin cancer", *Journal of photochemistry and photobiology B: Biology*, 63(1-3), 8-18.
- Atasağungil, M., 1965. Enzimler Kitabı, *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınlarından*, Sayı : 8, Ankara
- Atıcı, E. (2007) "Tıp tarihinde kanser ve lösemi", *Türk Onkoloji Dergisi*. 22, 197-204.
- Balakrishnan, D., Kandasamy, D., and Nithyanand, P. (2014) "A review on antioxidant activity of marine organisms", *Int. J. Chem. Tech. Res*, 6(7), 3431-3436.
- Balboa, E. M., Conde, E., Moure, A., Falqué, E., and Domínguez, H. (2013) "In vitro antioxidant properties of crude extracts and compounds from brown algae", *Food chemistry*, 138(2-3), 1764-1785.
- Bauer ,A.W., M.D., Kirby, W. M. M., M.D., Sherris, J. C., M.D., and Turck, M., M.D. (1966) "Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method" *American Journal of Clinical Pathology*, 45(4), 493-496
- Barbier, P., Guise, S., Huitorel, P., Amade, P., Pesando, D., Briand, C., and Peyrot, V. (2001) "Caulerpenyne from *Caulerpa taxifolia* has an antiproliferative activity on tumor cell line SK-N-SH and modifies the microtubule network", *Life Sciences*, 70(4), 415-429.
- Barone, V. (2017) "Chlorella vulgaris and Scenedesmus quadricauda: diversified applications for environmental and agricultural systems", *doctoral thesis, University of Catania*, Italy, 4-8.
- Bayraktar, T. (2019) "Tanacetum alyssifolium bitkisinin su ekstrelerinden aktif bileşiklerin izolasyonu ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi", yüksek lisans tezi, *Erzincan Binali Yıldırım üniversitesi fen bilimler enstitüsü*, Erzincan, 28.
- Benzie I.F.F. and Strain J.J., 1999. Ferric Reducing/Antioxidant Power Assay: Direct Measure of Total Antioxidant Activity of Biological Fluids and Modified

Version for Simultaneous Measurement of Total Antioxidant Power and Ascorbic Acid Concentration, *In Methods in Enzymology*, 299, 15–27.

- Benzie I.F.F. and Strain, J.J., 1996. The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a Measure of “Antioxidant Power”: The FRAP Assay , *Anal. Biochem.*, 239, 1, 70- 76.
- Bhowmick, S., Mazumdar, A., Moulick, A., and Adam, V. (2020) “Algal metabolites: An inevitable substitute for antibiotics”, *Biotechnology Advances*, 107571.
- Birari, R. B., and Bhutani, K. K. (2007) “Pancreatic lipase inhibitors from natural sources: unexplored potential” , *Drug discovery today*, 12(19-20), 879-889.
- Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., and Kalayci, O. (2012) “Oxidative stress and antioxidant defense”, *World Allergy Organization Journal*, 5(1), 9-19.
- Blomberg, B. (2008) “Antimicrobial resistance in developing countries”, *Tidsskrift for den Norske laegeforening: tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*, 128(21), 2462-2466.
- Blunt, J. W., Copp, B. R., Hu, W. P., Munro, M. H., Northcote, P. T., and Prinsep, M. R. (2007) “Marine natural products”, *Natural product reports*, 24(1), 31-86.
- Bouchet, P. (2006). The magnitude of marine biodiversity. *The exploration of marine biodiversity: scientific and technological challenges*, 3162.
- Bourne, Y. and Henrissat, B., 2001. Glycoside hydrolases and glycosyltransferases: families and functional modules. *Current Opinion in Structural Biology*, 11: 593-60015.
- Boyle P. and Bernard, L. (2010) “World Cancer Report 2008. Cedex, France: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer; 2008”, <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/index.php>. Son erişim tarihi: Mayıs 2020.
- Boyle, P. and Ferlay, J. (2005). “ Cancer incidence and mortality in Europe 2004”, *Annals of Oncology*, 16, 481-8.
- Bozkurt, A. (2000) “Antineoplastik ilaçlar”, Farmakoloji Ders Kitabı (içinde), Bökesoy, T. A., Çakıcı, İ., Melli M. (Eds.), *Gazi Kitabevi*, Ankara, 625-640.
- Brand-Williams, W., Cavalier, M. E. and Berset, C., 1995. Use of free radical method to evaluate antioxidant activity. *Food Science and Technology*, 28(1): 25-30.
- Büyüksulu, N., and Yiğitbaşı, T. (2015) “Reaktif oksijen türleri ve obezitede oksidatif stres”, *Clinical and Experimental Health Sciences*, 5(3), 197-203.
- Calabresi, P. and Chabner, B. A. (2001) “Chemotherapy of neoplastic diseases”, Goodman ve Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics (içinde),

- Hardman, J. G., Limbird, L. E. (Eds.), 10. Edition, **McGraw-Hill**, New York, 1386.
- Calixto, J. B., Santos, A. R., Filho, V. C., and Yunes, R. A. (1998) "A review of the plants of the genus *Phyllanthus*: their chemistry, pharmacology, and therapeutic potential", *Medicinal research reviews*, 18(4), 225-258.
- Cantin, A. M. (2010) "Cellular response to cigarette smoke and oxidants: adapting to survive", *Proceedings of the American Thoracic Society*, 7(6), 368-375.
- Chang, C., Yang, M., Wen, H., Chern, J., "Estimation of total flavonoid content in propolis by two complementary colorimetric methods", *Journal of Food and Drug Analysis*, 10, 178-182, (2002).
- Christaki, E., Bonos, E., Giannenas, I., and Florou-Paneri, P. (2013) "Functional properties of carotenoids originating from algae", *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 93(1), 5-11.
- Colegate, S. M., and Molyneux, R. J. (Eds.). (2007) "Detection and isolation of bioactive natural products", *Bioactive Natural Products Detection, Isolation and Structural Determination* 2nd ed., **Taylor and Francis Group**, 1-11.
- Cragg, G. M., and Newman, D. J. (2001) "Natural product drug discovery in the next millennium", *Pharmaceutical biology*, 39(sup1), 8-17.
- Cragg, G. M., and Newman, D. J. (2005a) "Biodiversity: A continuing source of novel drug leads", *Pure and applied chemistry*, 77(1), 7-24.
- Cragg, G. M., and Newman, D. J. (2005b) "Plants as a source of anti-cancer agents", *Journal of ethnopharmacology*, 100(1-2), 72-79.
- Cragg, G. M., and Newman, D. J. (2013) "Natural products: a continuing source of novel drug leads", *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1830(6), 3670-3695.
- Cuevas, C., and Francesch, A. (2009) "Development of Yondelis®(trabectedin, ET-743). A semisynthetic process solves the supply problem", *Natural product reports*, 26(3), 322-337.
- Curry, S. J., Byers, T., and Hewitt, M. (2003) "Lifestyle Behaviors Contributing to the Burden of Cancer", In *Fulfilling the Potential of Cancer Prevention and Early Detection*. National Academies Press (US). (Curry vd., 2003)
- Çınar, E. (2012) "Deniz alglerinin antimikrobiyel, antitümoral, antiprotozoal ve asetilkolinesteraz aktiviteleri", Yüksek Lisans Tezi, **Celal Bayar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Manisa, 1-14.
- Çöleri, A., 2007, Bazı termofilik bacillus türlerinin termostabil α -glukozidaz üretim kapasiteleri ve enzim/lerin kısmi karakterizasyonu. Ankara Üniversitesi, **Fen Bilimleri Enstitüsü**, Doktora Tezi, Ankara, 189 s.

- Daniel RM, Peterson ME, Danson MJ, et al., "The molecular basis of the effect of temperature on enzyme activity". *Biochem. J.* 425 (2): 353-60 (2010).
- Dewick, P. M. (2002) "Secondary metabolism: the building blocks and construction mechanisms", Medicinal natural products: a biosynthetic approach. *John Wiley and Sons*, UK, 7-8.
- Ding, A. J., Zheng, S. Q., Huang, X. B., Xing, T. K., Wu, G. S., Sun, H. Y., ... and Luo, H. R. (2017) "Current perspective in the discovery of anti-aging agents from natural products", *Natural products and bioprospecting*, 7(5), 335-404.
- Drewnowski, A., and Popkin, B. M. (1997) "The nutrition transition: new trends in the global diet", *Nutrition reviews*, 55(2), 31-43.
- Dupuy, C., Virion, A., Ohayon, R., Kaniewski, J., Deme, D., and Pommier, J. (1991) "Mechanism of hydrogen peroxide formation catalyzed by NADPH oxidase in thyroid plasma membrane", *Journal of Biological Chemistry*, 266(6), 3739-3743.
- Durucan, F., and TURNA, İ. (2014) "Antalya İli Batı Kıyıları (Lara–Kalkan)'nın Ekonomik Amaçlı Deniz Algleri", *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fen Dergisi*, 9(2), 1-11.
- Ebada, S. S., Edrada, R. A., Lin, W., and Proksch, P. (2008). Methods for isolation, purification and structural elucidation of bioactive secondary metabolites from marine invertebrates. *Nature protocols*, 3(12), 1820.
- El Shafay, S. M., Ali, S. S., and El-Sheekh, M. M. (2016) "Antimicrobial activity of some seaweeds species from Red sea, against multidrug resistant bacteria", *The Egyptian Journal of Aquatic Research*, 42(1), 65-74.
- El-Shaibany, A., AL-Habori, M., Al-Maqtari, T., and Al-Mahbashi, H. (2020) "The Yemeni Brown Algae Dictyota dichotoma Exhibit High In Vitro Anticancer Activity Independent of Its Antioxidant Capability", *BioMed Research International*, 2020.
- Fakee, J. (2013) "The isolation and characterisation of secondary metabolites from selected South African marine red algae (Rhodophyta)", Master Thesis, *Rhodes University, Makhanda*, 3-4.
- Farnsworth, N. R., Akerele, O., Bingel, A. S., Soejarto, D. D., and Guo, Z. (1985) "Medicinal plants in therapy", *Bulletin of the world health organization*, 63(6), 965.
- Feigelson, H.S. and Henderson, B.E. (1996). "Estrogens and breast cancer", *Carcinogenesis*, 17, 2279-2284.
- Fernández-Sánchez, A., Madrigal-Santillán, E., Bautista, M., Esquivel-Soto, J., Morales-González, Á., Esquivel-Chirino, C., ... and Morales-González, J. A. (2011)

- “Inflammation, oxidative stress, and obesity”, *International journal of molecular sciences*, 12(5), 3117-3132.
- Furuya, H., Shimizu, Y., ve Kawamori, T. (2011). Sphingolipids in Cancer. *Cancer Metastasis Review*, 30, 567-576.
- Garcia-Fernandez LF, Reyes F, Sanchez-Puelles JM. The marine pharmacy: new antitumoral compounds from the sea. *Pharmaceut News*. 2002;9:495–501.
- Gong, Y., Hu, H., Gao, Y., Xu, X., and Gao, H. (2011) “Microalgae as platforms for production of recombinant proteins and valuable compounds: progress and prospects”, *Journal of industrial microbiology and biotechnology*, 38(12), 1879-1890.
- Gordon, M. H., and Magos, P. (1983) “The effect of sterols on the oxidation of edible oils”, *Food Chemistry*, 10(2), 141-147.
- Goswami, G., Bang, V., and Agarwal, S. (2015) “Diverse applications of algae”, *International Journal of Advance Research In Science And Engineering*, 4(1), 1102-1109.
- Granger, D. N. (1988) “Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury”, *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 255(6), H1269-H1275.
- Greenwell, M., and Rahman, P. K. S. M. (2015) Medicinal plants: their use in anticancer treatment. *International journal of pharmaceutical sciences and research*, 6(10), 4103.
- Gülcin, I. (2012) “Antioxidant activity of food constituents: an overview”, *Archives of toxicology*, 86(3), 345-391.
- Güner, A. (2017) “İzmir körfezinden (Urla) tolanan kahverengi (*Halopteris scoparia* Sauvageau), yeşil (*Enteromorpha linza* J. Agardh) ve kırmızı alg (*Gracilaria gracilis* M. Steentoft, L. M. Irvin ve W. F. F. Arnhem) türlerinin hegzan, kloroform, metanol ekstraktlarının biyolojik aktiviteleri ve protektif etkilerinin incelenmesi”, Doktora Tezi, *Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İzmir, 1-11.
- Haefner, B. (2003) “Drugs from the deep: marine natural products as drug candidates”, *Drug discovery today*, 8(12), 536-544.
- Hanson, J. R. (2003) “Natural products: the secondary metabolites (Vol. 17)”, *Royal Society of Chemistry*, Cambridge.
- Harvey, A. (2000) “Strategies for discovering drugs from previously unexplored natural products”, *Drug discovery today*, 5(7), 294-300.
- Hatipoğlu, S. D. (2017) “Bazı *Salvia* türlerinin sekonder metabolitlerinin analizi, genomik karakterizasyonu ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi”, Doktora Tezi, *İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul, 10-14.

- Haugan, J. A. (1994) "Algal carotenoids 54. Carotenoids of brown algae (Phaeophyceae)", *Biochemical Systematics and Ecology*, 22(1), 31-41.
- Haydaroglu, A., Dubova, S., Öz saran, Z., Bölükbaşı, Y., Yılmaz, R., Kapkaç, M. ve Özdedeli, E. (2005). "Ege Üniversitesinde Meme Kanseri: 3897 Olgunun Değerlendirilmesi", *Meme Sağlığı Dergisi*, Cilt:1, Sayı:1.
- Ho, S. M., Tang, W. Y., De Frausto, J. B., and Prins, G. S. (2006) "Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4", *Cancer research*, 66(11), 5624-5632.
- Hu, G. P., Yuan, J., Sun, L., She, Z. G., Wu, J. H., Lan, X. J., ... and Chen, S. P. (2011) "Statistical research on marine natural products based on data obtained between 1985 and 2008", *Marine drugs*, 9(4), 514-525.
- Huang D., Ou B. ve Prior R.L., 2005. The Chemistry Behind Antioxidant Capacity Assays, *J. Agric. Food Chem.*, 53, 1841-1856.
- Hunter, P. (2008) "Harnessing nature's wisdom: turning to nature for inspiration and avoiding her follies", *EMBO reports*, 9(9), 838-840.
- Ibtissam, C., Hassane, R., Jose, M., Francisco, D. S. J., Antonio, G. V. J., Hassan, B., and Mohamed, K. (2009) "Screening of antibacterial activity in marine green and brown macroalgae from the coast of Morocco", *African Journal of Biotechnology*, 8(7).
- Jefcoate, C.R., Liehr, J.G., Santen, R.J., Sutter, T.R., Yager, J.D., Yu, W. and vd. (2000). "Tissue-specific synthesis and oxidative metabolism of estrogens". *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.*, 27, 95-112.
- Jensen, P. R. (2016) "Natural products and the gene cluster revolution", *Trends in microbiology*, 24(12), 968-977.
- Jimenez, J. T., Sturdíkova, M., and Sturdík, E. (2009) "Natural products of marine origin and their perspectives in the discovery of new anticancer drugs", *Acta Chimica Slovaca*, 2(2), 63-74.
- Johnson, A. P. (2011) "Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: The European landscape", *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66 (4), 43-48.
- Kadam, S. U., Tiwari, B. K., and O'Donnell, C. P. (2013) "Application of novel extraction technologies for bioactives from marine algae", *Journal of agricultural and food chemistry*, 61(20), 4667-4675.
- Kang, J. Y., Khan, M. N. A., Park, N. H., Cho, J. Y., Lee, M. C., Fujii, H., and Hong, Y. K. (2008) "Antipyretic, analgesic, and anti-inflammatory activities of the seaweed *Sargassum fulvellum* and *Sargassum thunbergii* in mice", *Journal of ethnopharmacology*, 116(1), 187-190.

- Kapoor, R. and U. Mehta, (1993) “Effect of supplementation of blue green alga (Spirulina) on outcome of pregnancy in rats.”, *Plant Foods and Human Nutrition*, 43(1): 29-35.
- Karakuş, E. (2010). “Östrojen-bağımlı meme kanseri ve sodyum-bağımlı organik anyon taşıyıcı”, *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 5, 155-166.
- Karlovsky, P. (2008) “Secondary metabolites in soil ecology. In Secondary metabolites in soil ecology (pp. 1-19)”, *Springer*, Berlin.
- Karlson, P., Telefoncu, A. Tıp ve Fen Bilimciler İçin Biyokimya, Sermet Mat., Kırıkkale, s.68 (1998).
- Katz, L., and Baltz, R. H. (2016) “Natural product discovery: past, present, and future”, *Journal of industrial microbiology and biotechnology*, 43(2-3), 155-176.
- Kazanç, M. (2016) “Ankara ili tatlı su kaynaklarında yaşayan bazı alglerin izolasyonu ve kültürü”, Yüksek Lisans Tezi, *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kayseri*, 3-9.
- Kazem, Z. (2012) “Çip baraj gölü (Elazığ) kıyı bölgesi algleri”, Yüksek lisans Tezi, *Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Elazığ, 2.
- Kelecom, A. (2002) “Secondary metabolites from marine microorganisms”, *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 74(1), 151-170.
- Khatun, S., Ashraduzzaman, M., Karim, M., Pervin, F., Absar, N., Rosma, A., Purification and characterization of peroxidase from moringa oleifera L. leaves. *Bioresources* 7(3), 3237-3251 (2012).
- Kim, S. K. (2014a) “Marine cosmeceuticals”, *Journal of cosmetic dermatology*, 13(1), 56-67.
- Kim, S. K., and Li, Y. X. (2011) “Medicinal benefits of sulfated polysaccharides from sea vegetables”, In *Advances in food and nutrition research*, (Vol. 64, pp. 391-402).
- Kim, S. K., and Van Ta, Q. (2011) “Potential beneficial effects of marine algal sterols on human health” *In Advances in food and nutrition research* (Vol. 64, pp. 191-198). Academic Press
- Kim, S. K., and Wijesekara, I. (2010) “Development and biological activities of marine-derived bioactive peptides: A review”, *Journal of Functional foods*, 2(1), 1-9.
- Kim, Y. S., Li, X. F., Kang, K. H., Ryu, B., and Kim, S. K. (2014b). “Stigmasterol isolated from marine microalgae *Navicula incerta* induces apoptosis in human hepatoma HepG2 cells”, *BMB reports*, 47(8), 433.

- Kliebenstein, D. J. (2004) "Secondary metabolites and plant/environment interactions: a view through *Arabidopsis thaliana* tinted glasses. Plant", *Cell and Environment*, 27(6), 675-684.
- Koh, D., Wang, H., Lee, J., Chia, K. S., Lee, H. P., and Goh, C. L. (2003) "Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and melanoma of the skin: analysis of the Singapore Cancer Registry data 1968–97", *British journal of Dermatology*, 148(6), 1161-1166.
- Kohen, R., and Nyska, A. (2002) "Invited review: Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification", *Toxicologic pathology*, 30(6), 620-650.
- Kong, C. S., Kim, J. A., Yoon, N. Y., and Kim, S. K. (2009) "Induction of apoptosis by phloroglucinol derivative from *Ecklonia cava* in MCF-7 human breast cancer cells", *Food and Chemical Toxicology*, 47(7), 1653-1658.
- Korkmaz, E. (2017) "Marmara denizinden toplanan atık makroalgelerin organik atıklarla birlikte biogaz üretim potansiyelinin değerlendirilmesi", Yüksek Lisans Tezi, *Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul, 1,4.
- Kömürcü, H.E. (1995). "Memenin Malign Epitelyal Tümörlerinde İmmünohistokimyasal Olarak Saptanan pS2 Proteininin Östrojen ve Progesteron Reseptörleriyle Karşılaştırması", *Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Başkanlığı*, Uzmanlık Tezi.
- Küpper, F. C., Carpenter, L. J., McFiggans, G. B., Palmer, C. J., Waite, T. J., Boneberg, E. M., ... and Potin, P. (2008) "Iodide accumulation provides kelp with an inorganic antioxidant impacting atmospheric chemistry", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(19), 6954-6958.
- Kwan, J. C., Teplitski, M., Gunasekera, S. P., Paul, V. J., and Luesch, H. (2010) "Isolation and biological evaluation of 8-epi-malyngamide C from the Floridian marine cyanobacterium *Lyngbya majuscula*", *Journal of natural products*, 73(3), 463-466.
- Kwon, M. J., and Nam, T. J. (2006) "Porphyrin induces apoptosis related signal pathway in AGS gastric cancer cell lines", *Life Sciences*, 79(20), 1956-1962.
- Leandro, A., Pereira, L., and Gonçalves, A. M. (2020) "Diverse Applications of Marine Macroalgae.", *Marine Drugs*, 18(1), 17.
- Lee, J. C., Hou, M. F., Huang, H. W., Chang, F. R., Yeh, C. C., Tang, J. Y., and Chang, H. W. (2013) "Marine algal natural products with anti-oxidative, anti-inflammatory, and anti-cancer properties", *Cancer Cell International*, 13(1), 55.
- Lehninger, A.L, Principles of biochemistry. *Worth publisher, Acedemic Press*, New York (2005).

- Li, T., Ding, T., and Li, J. (2019). Medicinal purposes: Bioactive metabolites from marine-derived organisms. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 19(2), 138-164.
- Liehr, J.G. (2000). "Is estradiol a genotoxic mutagenic carcinogen?", *Endocr. Rev.*, 21, 40-54.
- Liu, M., Hansen, P. E., and Lin, X. "(2011) Bromophenols in marine algae and their bioactivities" *Marine Drugs*, 9(7), 1273-1292.
- Lopez-Alarcon, C. and Lissi, E. 2005. Interaction of pyrogallol red with peroxy radicals. A basis for a simple methodology for the evaluation of antioxidant capabilities. *Free Radical Research*, 39(7): 729-736.
- Lüning, K., and Pang, S. (2003). "Mass cultivation of seaweeds: current aspects and approaches", *Journal of applied phycology*, 15(2-3), 115-119.
- M.D. Guiry in Guiry, M.D. and Guiry, G.M. 2020. AlgaeBase. World-wide electronic publication, National University of Ireland, Galway. <http://www.algaebase.org>; searched on 07 April 2020.
- Kliebenstein, D. J. (2004) "Secondary metabolites and plant/environment interactions: a view through Arabidopsis thaliana tinted glasses. Plant", *Cell and Environment*, 27(6), 675-684.
- Martin, A.M. and Weber, B.L. (2000). "Genetic and hormonal risk factors in breast cancer", *Journal of the National Cancer Institute*, 92, 1126-1135.
- Martin, S.P., Pike, M.C., Ross, R.K., Jones, P.A. and Henderson, B.E. (1990). "Increased cell division as a cause of human cancer", *Cancer Research*, 50, 7415-7421.
- Matsui, A., Ikeda, T., Enomoto, K., Hosoda, K., Nakashima, H., Omae, K. and vd. (2000). "Increased formation of oxidative DNA damage, 8-hydroxy-2alfadeoxyguanosine, in human breast cancer tissue and its relationship to GSTP1 and COMT genotypes", *Cancer Lett.*, 151, 87-95.
- Mayer AM, Gustafson KR. Marine pharmacology in 2000: antitumor and cytotoxic compounds. *Int J Cancer*. 2003;105(3):291–299.
- Merrill, R. and Weed, D. (2001) "Measuring the public health burden of cancer in the United States through lifetime and age-conditional risk estimates", *Annals of Epidemiology*, 11(8),547- 553.
- METİN, C., and BAYGAR, T. (2018) "Denizsel Kaynaklardan Elde Edilen Biyoaktif Maddeler ve Kozmetik Alanında Kullanımı", *Süleyman Demirel Üniversitesi Eğirdir Su Ürünleri Fakültesi Dergisi*, 14(4), 339-350.
- Miller, D. M., Buettner, G. R., and Aust, S. D. (1990) "Transition metals as catalysts of "autoxidation" reactions", *Free Radical Biology and Medicine*, 8(1), 95-108.

- Mishra, B. B., and Tiwari, V. K. (2011) "Natural products: an evolving role in future drug discovery", *European journal of medicinal chemistry*, 46(10), 4769-4807.
- Mobley, J.A., Bhat, A.S. and Brueggemeier, R.W. (1999). "Measurement of oxidative DNA damage by catechol estrogens and analogues in vitro", *Chem. Res. Toxicol.*, 12, 270-277.
- Mogalhaes, L. M., Segundo, M. A., Reis, S., Lima, L. L. F. C. and Rangel, O. S. S. 2006. Automatic method for the determination of Folin-Ciocalteu reducing capacity in food products. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54 (15): 5241-5246
- Moore, P. S., and Chang, Y. (2010) "Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumour virology", *Nature reviews cancer*, 10(12), 878-889.
- Mostafa, W. M. (2009) "Investigations of secondary metabolites from marine organisms", Doctoral Thesis, *University of Aberdeen*, United Kingdom, 2-10.
- Mourelle, M. L., Gómez, C. P., and Legido, J. L. (2017) "The potential use of marine microalgae and cyanobacteria in cosmetics and thalassotherapy", *Cosmetics*, 4(4), 46.
- Mouritsen, O. G., and Mouritsen, J. D. (2013) "Seaweeds: edible, available, and sustainable", *University of Chicago Press*, 68-93, 118-120.
- Mukherjee, P. K., Nema, N. K., Venkatesh, P., and Debnath, P. K. (2012) "Changing scenario for promotion and development of Ayurveda-way forward", *Journal of ethnopharmacology*, 143(2), 424-434.
- Mutanda, T., Ramesh, D., Karthikeyan, S., Kumari, S., Anandraj, A., and Bux, F. (2011) "Bioprospecting for hyper-lipid producing microalgal strains for sustainable biofuel production", *Bioresource technology*, 102(1), 57-70.
- Mycek, M. J. and Harvey, R. A. (2001) "Farmakoloji", *Güneş Kitabevi*, Ankara, 373-374.
- Nandi, S., Guzman, R.C. and Yang, J. (1995). "Hormones and mammary carcinogenesis in mice, rats, and humans: a unifying hypothesis", *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 92, 3650-3657.
- Newman, D. J., Cragg, G. M., and Snader, K. M. (2000) "The influence of natural products upon drug discovery", *Natural product reports*, 17(3), 215-234.
- Ngo, D. H., and Kim, S. K. (2013) "Marine bioactive peptides as potential antioxidants", *Current Protein and Peptide Science*, 14(3), 189-198.
- Ngo, D. H., Vo, T. S., Ngo, D. N., Wijesekara, I., and Kim, S. K. (2012) "Biological activities and potential health benefits of bioactive peptides derived from marine organisms", *International journal of biological macromolecules*, 51(4), 378-383.

- O’Sullivan, L., Murphy, B., McLoughlin, P., Duggan, P., Lawlor, P. G., Hughes, H., and Gardiner, G. E. (2010) “Prebiotics from marine macroalgae for human and animal health applications”, *Marine drugs*, 8(7), 2038-2064.
- Oğuz A., 2008. Bazı Çerez Gıdaların Antioksidan Kapasiteleri, Yüksek Lisans Tezi, *Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü*, Tokat.
- Özkaya, F. C., Erdoğan, C., and Altunok, M. (2013) “Denizsel biyoaktif bileşikler”, *Su Ürünleri Dergisi*, 30(2), 85-92.
- Öztürk, M. (2006). “Meme Kanserinin Genetiği ve Risk Faktörleri”, *İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi*, Aralık, 15-26.
- Packer, M. A., Harris, G. C., and Adams, S. L. (2016) “Food and feed applications of algae”, In *Algae Biotechnology* (pp. 217-247). *Springer*, Cham.
- Palanisamy, S., Vinosha, M., Marudhupandi, T., Rajasekar, P., and Prabhu, N. M. (2017) “Isolation of fucoidan from *Sargassum polycystum* brown algae: Structural characterization, in vitro antioxidant and anticancer activity”, *International journal of biological macromolecules*, 102, 405-412.
- Parkin, G.M., Ferlay, J. and Pisani, P. (1999). “Global cancer statistics”, *CA: A Cancer Journal For Clinicians*, 49, 33-64.
- Pasquet, V., Morisset, P., Ihammouine, S., Chepied, A., Aumailley, L., Berard, J. B., ... and Lafferriere, M. (2011) “Antiproliferative activity of violaxanthin isolated from bioguided fractionation of *Dunaliella tertiolecta* extracts”, *Marine drugs*, 9(5), 819-831.
- Pecorino, L. (2012). “Introduction”, *Molecular biology of cancer: mechanisms, targets, and therapeutics*, *Oxford university press*, UK, 2-16.
- Plaza, M., Cifuentes, A., and Ibáñez, E. (2008) “In the search of new functional food ingredients from algae” *Trends in Food Science and Technology*, 19(1), 31-39.
- Priyadarshani, I., and Rath, B. (2012) “Commercial and industrial applications of micro algae—A review”, *Journal of Algal Biomass Utilization*, 3(4), 89-100.
- Proksch P, Edrada RA, Ebel R. Drugs from the seas—current status and microbiological implications. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2002;59(2-3):125– 134.
- Proksch, P., Edrada-Ebel, R., and Ebel, R. (2003) “Drugs from the sea-opportunities and obstacles”, *Marine drugs*, 1(1), 5-17.
- Pushpamali, W. A., Nikapitiya, C., De Zoysa, M., Whang, I., Kim, S. J., and Lee, J. (2008) “Isolation and purification of an anticoagulant from fermented red seaweed *Lomentaria catenata*”, *Carbohydrate Polymers*, 73(2), 274-279.

- Qaddoori, A. G. (2016). “Antimicrobial evaluation of selected medicinal plants using molecular approach”, Doctoral dissertation, *University of Salford School of Environment and Life Sciences*, Manchester, 2-4.
- Raaschou-Nielsen, O., Andersen, Z. J., Beelen, R., Samoli, E., Stafoggia, M., Weinmayr, G., ... and Xun, W. W. (2013) “Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE)”, *The lancet oncology*, 14(9), 813-822.
- Raja, A., Vipin, C., and Aiyappan, A. (2013). “Biological importance of marine algae-An overview”, *Int. J. Curr. Microbiol. Appl. Sci*, 2, 222-227.
- Rajkumar, R., Yaakob, Z., and Takriff, M. S. (2014) “Potential of micro and macro algae for biofuel production: a brief review”, *Bioresources*, 9(1), 1606-1633.
- Rao, G. R., Konjilal, G. and Mohan, K. R. 1978. extended application of FolinCiocalteu reagent in the determination of drugs. *The Analyst*, 103: 993994.
- Raposo, M. F. D. J., De Morais, R. M. S. C., de Morais, B., and Miranda, A. M. (2013) “Bioactivity and applications of sulphated polysaccharides from marine microalgae”, *Marine drugs*, 11(1), 233-252.
- Rapp, K., Schroeder, J., Klenk, J., Stoehr, S., Ulmer, H., Concin, H., ... and Weiland, S. K. (2005) “Obesity and incidence of cancer: a large cohort study of over 145 000 adults in Austria”, *British journal of cancer*, 93(9), 1062-1067.
- Reiter, L. S., Kruithof, E. K., Cajot, J. F., and Sordat, B. (1993). The role of the urokinase receptor in extracellular matrix degradation by HT29 human colon carcinoma cells. *International journal of cancer*, 53(3), 444-450.
- Rice-Evans, C.A., Miller, N.J., Paganga, G., “Structure antioxidant activity relationships of favonoids and phenolic acids”, *Free Radical Biology and Medicine*, 20, 7, 933-956, (1996).
- Richardson, J. S. (1993) “Free radicals in the genesis of Alzheimer's disease a”, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 695(1), 73-76.
- Robic, A., Gaillard, C., Sassi, J. F., Lerat, Y., and Lahaye, M. (2009) “Ultrastructure of ulvan: a polysaccharide from green seaweeds”, *Biopolymers: Original Research on Biomolecules*, 91(8), 652-664.
- Rodriguez, C., McCullough, M. L., Mondul, A. M., Jacobs, E. J., Chao, A., Patel, A. V., ... and Calle, E. E. (2006) “Meat consumption among Black and White men and risk of prostate cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort”, *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 15(2), 211-216.
- Roesijadi, G., Jones, S. B., Snowden-Swan, L. J., and Zhu, Y. (2010) “Macroalgae as a biomass feedstock: a preliminary analysis (No. PNNL-19944)”, *Pacific Northwest National Lab.*(PNNL), Richland, WA (United States).

- Rogers, K. (2011) "The components of life: from nucleic acids to carbohydrates", *Britannica Educational Publishing*, New York.
- Ross, A. B., Jones, J. M., Kubacki, M. L., and Bridgeman, T. (2008) "Classification of macroalgae as fuel and its thermochemical behaviour", *Bioresource technology*, 99(14), 6494-6504.
- Roura, E., Anders-Lacuea, C., Estruch, R. and Lamuela-Rasentos, R. M. 2006. Total Polyphenol Intake Estimated by a Modified Folin-Ciocalteu Assay of Urine. *Clinical Chemistry*, 52: 749-752.
- Samarakoon, K. W., Ko, J. Y., Lee, J. H., Kwon, O. N., Kim, S. W., and Jeon, Y. J. (2014) "Apoptotic anticancer activity of a novel fatty alcohol ester isolated from cultured marine diatom, *Phaeodactylum tricornutum*", *Journal of functional foods*, 6, 231-240.
- Sasco, A. J., Secretan, M. B., and Straif, K. (2004) "Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence", *Lung cancer*, 45, S3-S9.
- Shalaby, E. (2011) "Algae as promising organisms for environment and health", *Plant signaling and behavior*, 6(9), 1338-1350.
- Sies, H (1997) "Oxidative stress: oxidants and antioxidants", *Experimental Physiology: Translation and Integration*, 82(2), 291-295.
- Sigerist, H.E. (1960) "The historical development of the pathology and therapy of cancer", In: Marti-Ibanez F, Editor. *On the history of medicine*, New York: MD Publications Inc, 59-65.
- Singh, V. (2019) "RECENT APPROACH TO BIOACTIVE COMPOUND DERIVED FROM MARINE ALGAE: A REVIEW", *Journal of the Gujarat Research Society*, 21(6), 640-649.
- Singleton, V. L., Orthofer, R. and Lamuela-Raventos, R. M. 1999. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu reagent. *Methods in Enzymology*, 299: 152-178.
- Sinha, S., Astani, A., Ghosh, T., Schnitzler, P., and Ray, B. (2010) "Polysaccharides from *Sargassum tenerrimum*: structural features, chemical modification and anti-viral activity", *Phytochemistry*, 71(2-3), 235-242.
- Smyrniotopoulos, V., de Andrade Tomaz, A. C., de Souza, V., da Cunha, L., Vasconcelos, E., Kiss, R., ... and Roussis, V. (2020) "Halogenated Diterpenes with In Vitro Antitumor Activity from the Red Alga *Sphaerococcus coronopifolius*", *Marine Drugs*, 18(1), 29.
- Solecka, J., Zajko, J., Postek, M., and Rajnisz, A. (2012) "Biologically active secondary metabolites from Actinomycetes", *Open Life Sciences*, 7(3), 373-390.

- Sommer, M. O., and Dantas, G. (2011) "Antibiotics and the resistant microbiome", *Current opinion in microbiology*, 14(5), 556-563.
- Stohs, S. J., and Bagchi, D. (1995) "Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions", *Free radical biology and medicine*, 18(2), 321-336.
- Transeau, E. N. (1926). The Genus Mougeotia.
- Turgut, K., (2009) "Sakaraya bölgesinde yetiğen deve dikenini (Silybum marianum) bitkisinden peroksidaz enziminin karakterizasyonu", Yüksek lisan tezi, *Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü*, Sakarya.
- Tüzüner, M.T. (2008). "Östrojen metabolizması genlerinden CYP 17 ve CYP 19 polimorfizmlerinin meme kanseri ile ilişkisinin incelenmesi", *İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Doktora Tezi.
- Vaishnav, P., and Demain, A. L. (2011) "Unexpected applications of secondary metabolites", *Biotechnology Advances*, 29(2), 223-229.
- Val, A., Platas, G., Alm Drio, A., Cabello, A., Gorrochategui, J., Suay, I., ... and Peláez, F. (2001) "Screening of antimicrobial activities in red, green and brown macroalgae from Gran Canaria (Canary Islands, Spain)", *International Microbiology*, 4(1), 35-40.
- Vinson, J., Zubik, L., Bose, P., Sammon, N. and Proch, J. 2005. Dried fruits: excellent in vitro and in vivo antioxidants. *Journal of the American College of Nutrition*, 24(1): 44-50.
- Voet, D., Voet, J.G., (2010) "Biochemistry 4th edition", *Wiley*, New York.
- Wu, D., and Cederbaum, A. I. (2003) "Alcohol, oxidative stress, and free radical damage", *Alcohol Research and Health*, 27(4), 277.
- Xu, N., Fan, X., Yan, X., and Tseng, C. K. (2004) "Screening marine algae from China for their antitumor activities", *Journal of Applied Phycology*, 16(6), 451-456.
- Yuan, Y. V., and Walsh, N. A. (2006) "Antioxidant and antiproliferative activities of extracts from a variety of edible seaweeds", *Food and chemical toxicology*, 44(7), 1144-1150.
- Zbakh, H., Zubía, E., Reyes, C. D. L., Calderón-Montaña, J. M., and Motilva, V. (2020) "Anticancer Activities of Meroterpenoids Isolated from the Brown Alga *Cystoseira usneoides* against the Human Colon Cancer Cells HT-29", *Foods*, 9(3), 300.
- Zheng, L. H., Wang, Y. J., Sheng, J., Wang, F., Zheng, Y., Lin, X. K., and Sun, M. (2011) "Antitumor peptides from marine organisms", *Marine drugs*, 9(10), 1840-1859.

ÖZGEÇMİŞ

1994 yılında Bağdat'ta doğdu. İlk öğretimini Bağdat'ta tamamladı. 2013 yılında Al-nahrain Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya bölümünü kazandı. 2017 yılında mezun oldu. 2018 yılında, Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Ana Bilim Dalı'nda Prof. Dr. Ekrem Köksal danışmanlığında yüksek lisans eğitimine başladı. Yüksek lisans öğrenimine devam etmektedir.

