

T.C
EGE ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü

**MAKROALGLERDEN SEKONDER METABOLİT
ELDESİ VE ANTI-KANSER AKTİVİTELERİNİN
BELİRLENMESİ**

Ayşegül KOZAK BALKAN

Tez Danışmanı : Dr. Öğr. Üyesi İnci TÜNEY KIZILKAYA

Biyoloji Anabilim Dalı
Hidrobiyoloji Doktora Programı

İZMİR
2020

Ayşegül KOZAK BALKAN tarafından DOKTORA tezi olarak sunulan “Makroalglerden Sekonder Metabolit Eldesi Ve Anti-Kanser Aktivitelerinin Belirlenmesi” başlıklı bu çalışma E.Ü. Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği ile E.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Eğitim ve Öğretim Yönergesi'nin ilgili hükümleri uyarınca tarafımızdan değerlendirilerek savunmaya değer bulunmuş ve 18.06.2020 tarihinde yapılan tez savunma sınavında aday oybirliği/oyçokluğu ile başarılı bulunmuştur.

Jüri Üyeleri:

İmza

Jüri Başkanı : Dr. Öğr. Üyesi İnci TÜNEY KIZILKAYA

Raportör Üye: Prof. Dr. Atakan SUKATAR

Üye : Prof. Dr. Zeki TOPÇU

Üye : Prof. Dr. Ergün TAŞKIN

Üye : Doç. Dr. Dilek ÜNAL



EGE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

EÜ Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin ilgili hükümleri uyarınca Doktora Tezi olarak sunduğum “Makroalglerden Sekonder Metabolit Eldesi Ve Anti-Kanser Aktivitelerinin Belirlenmesi” başlıklı bu tezin kendi çalışmam olduğunu, sunduğum tüm sonuç, doküman, bilgi ve belgeleri bizzat ve bu tez çalışması kapsamında elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara atıf yaptığımı ve bunları kaynaklar listesinde usulüne uygun olarak verdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya diğer bir üniversitede başka bir tez çalışması içinde sunmadığımı, bu tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda bilimsel etik kurallarına uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul edeceğimi beyan ederim.

18 /06/2020

Ayşegül KOZAK BALKAN



ÖZET**MAKROALGLERDEN SEKONDER METABOLİT ELDESİ VE
ANTİ-KANSER AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ**

KOZAK BALKAN, Ayşegül

Doktora Tezi, Biyoloji Anabilim Dalı

Tez Yöneticisi: Dr. Öğr. Üyesi İnci TÜNEY KIZILKAYA

18.06.2020, 134 sayfa

Bu tez çalışmasında 22 farklı makroalg türünün hekzan, diklorometan ve metanol ile sıralı ekstraksiyonu gerçekleştirilmiştir. Bu tez çalışmasında, literature göre en yüksek sitotoksikite gösteren 10 makroalg türü seçilerek 10 farklı makroalg türünün 3 farklı çözgenle elde edilen ekstraktlarının sitotoksikite, apoptoz ve total antioksidan analizleri yapılarak makroalglerin anti kanser aktivitelerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Padina pavonica (Linnaeus) Thivy, *Dictyota dichotoma* var. *intricata* (C.Agardh) Greville, *Sargassum vulgare* C.Agardh, *Cystoseira barbata* (Stackhouse) C.Agardh, *Ceramium circinatum* (Kützinger) J.Agardh, *Acanthophora nayadiformis* (Delile) Papenfuss, *Cladophora dalmatica* Kützinger, *Ulva linza* (Linnaeus) J.Agardh, *Ulva lactuca* Linnaeus, *Codium decorticatum* (Woodward) M. Howe türlerinin 3 farklı ekstresinin IC₅₀ değerleri WST analizi ile belirlenmiştir.

Yapılan analizlerde en iyi sitotoksik aktiviteyi *D. dichotoma* var. *intricata* göstermiştir (DDH IC₅₀: 3,41 µg/ml; DDD IC₅₀: 15,82 µg/ml; DDM IC₅₀: 25,56). Kırmızı alglerden *A. nayadiformis* türünün metanol ekstresi (IC₅₀: 19,54 µg/ml); yeşil alglerden *U. lactuca* türünün metanol ekstresi (IC₅₀: 24,31 µg/ml) en iyi sitotoksik aktiviteyi göstermiştir. WST analizinde en iyi sitotoksikite ve IC₅₀ değeri belirlenen bu alglerin apoptoz analizleri gerçekleştirilmiştir.

K562 hücre hattı üzerinde IC₅₀ dozlarını kullanılarak yaptığımız apoptoz analizine göre en iyi apoptotik etkiyi *D. dichotoma* var. *intricata* türünün diklorometan ekstresi, hücrelerin %77,4'ü inhibe ederek göstermiştir. *A. nayadiformis* türünün

metanol ekstresi hücrelerin %4,7'sini ve *U. lactuca* türünün metanol ekstresi ise %24,3'ünün apoptoza uğratmıştır.

Total antioksidan analizi sonuçlarına göre hekzan ekstreleri içerisinde en iyi aktiviteyi %165,11 inhibisyon ile *C. circinatum* türü; en düşük DPPH radikal süpürücü aktiviteyi ise %6,22 inhibisyonla *P. pavonica* türü göstermiştir. Diklorometan ekstresi grubunda ise en yüksek aktivite *C. circinatum* türünde gözlenirken metanol ekstreleri arasında en yüksek DPPH radikal süpürücü aktivite ise %180,09 inhibisyonla *P. pavonica* türünde belirlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Makroalg, anti-kanser, sitotoksisite, apoptoz, total antioksidan

ABSTRACT**DETERMINATION OF SECONDARY METABOLITE FROM
MACROALGAE AND ANTI-CANCER ACTIVITIES**

KOZAK BALKAN, Ayşegül

PhD in Biology

Supervisor: Dr. Öğr. Üyesi İnci TÜNEY KIZILKAYA

18.06.2020, 134 pages

In this thesis, 22 different macroalgae taxa were sequentially extracted with hexane, dichloromethane and methanol. It was aimed to investigate the anti-cancer activities of macroalgae by analyzing 3 extracts of 10 macroalgae species which are selected showing the highest cytotoxicity according to the literature, from cytotoxicity, apoptosis and total antioxidant.

Padina pavonica (Linnaeus) Thivy, *Dictyota dichotoma* var. *intricata* (C.Agardh) Greville, *Sargassum vulgare* C.Agardh, *Cystoseira barbata* (Stackhouse) C.Agardh, *Ceramium circinatum* (Kützing) J.Agardh, *Acanthophora nayadiformis* (Delile) Papenfuss, *Cladophora dalmatica* Kützing, *Ulva linza* (Linnaeus) J.Agardh, *Ulva lactuca* Linnaeus, *Codium decortatum* (Woodward) M.Howe are among the macroalgae extracted, IC₅₀ values of 3 different extracts of these 10 species selected as were determined by performing WST analysis.

In the analysis, *D. dichotoma* var. *intricata* has showed the best cytotoxic activity among 3 different extracts of 10 macroalgae species. (DDH IC₅₀: 3.41 µg/ml; DDD IC₅₀: 15.82 µg/ml; DDM IC₅₀: 25.56 µg/ml). Red alga *A. nayadiformis* in type methanol extract (IC₅₀: 19.54 µg/ml); Green alga *U. lactuca* showed cytotoxic activity in methanol extract (IC₅₀: 24.31 µg/ml). In WST analysis

reports, according to IC_{50} values of these algae, apoptosis analysis were performed to best cytotoxic algae. According to our apoptosis analysis using IC_{50} doses on the K562 cell line, DDH extract induced 46.5% of the cells, DDD extract 77.4%, DDM extract 52.3%, ANM extract 4.7% and ULM extract 24.3% apoptosis.

According to the results of total antioxidant analysis, *C. circinatum*, which was the best total antioxidant activity in the hexane extract group, showed 165.11% inhibition, while DPPH radical scavenging activity showed the lowest DPPH radical scavenging activity, while the lowest DPPH radical scavenging activity was 6.22%. showed inhibition *P.pavonica* species.

C. circinatum, which shows the highest activity in dichloromethane extract, has the highest antioxidant activity. *P. pavonica* species with the highest DPPH radical scavenging activity among Methanol extracts with 180.09% inhibition.

Keywords: Macroalga, anti-cancer, cytotoxicity, apoptosis, totan antioxidan

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasında, sucul ekosistemlerin oksijen kaynağı olan alglerin sahip olduğu zengin sekonder metabolitler ve bu metabolitlerin sağladığı biyolojik aktivitelerinden biri olan anti-kanser aktivitesinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Kanserin dünyada ve ülkemizde önde gelen ölüm nedenlerinden biri olması sebebiyle son yıllarda bu çalışmaların oldukça hız kazanması, alternatif tedavi ve yeni ilaç ham maddelerinin araştırılmasına ivme kazandırmıştır. Bu tez çalışmasında biyoaktif madde açısından zengin olan alg türlerinin anti-kanser aktivitelerini belirleyerek ileri dönemlerde yapılacak çalışmalara ışık tutmak ayrıca yeni ilaç ve ilaç hammaddelerinin gelişimine katkıda bulunmak temel hedef olarak belirlenmiştir.

İZMİR

18/06/2020

Ayşegül KOZAK BALKAN



İÇİNDEKİLERSayfa

İÇ KAPAK.....	ii
KABUL ONAY SAYFASI.....	iii
ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI.....	v
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
ÖNSÖZ	xi
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xvi
TABLolar DİZİNİ.....	xx
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xxii

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Alglerin Genel Özellikleri	3
2.1.2. Yeşil algler (Chlorophyta)	3
2.1.3. Kahverengi algler (Phaeophyceae)	4
2.1.4. Kırmızı Algler (Rhodophyta)	4
2.2. Alglerin Kullanım Alanları.....	5
2.2.1. Yeşil Alglerin (Chlorophyta) Endüstride Kullanım Alanları	6

2.2.2. Kahverengi Alglerin (Phaeophyceae) Endüstride Kullanım Alanları	7
2.2.3. Kırmızı Alglerin (Rhodophyta) Endüstride Kullanım Alanları	10
2.3 Sekonder Metabolitler	11
2.3.1 Terpenler (Terpenoidler)	13
2.3.2 Fenolik Bileşikler	15
2.3.3 Azotlu Bileşikler	17
2.4. Alglerdeki Sekonder Metabolitlerin Biyolojik Aktiviteleri	18
2.4.1 Anti-kanser aktivitesi:	19
2.4.2 Anti-oksidan aktivite	22
2.5. Kanser	23
2.5.1. Kronik Myleoid Lösemi (KML)	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Örneklerin Toplanması	27
3.2. Ekstraksiyon İşlemi	30
3.3. Sitotoksisite Analizleri	31
3.3.1. RPMI 1640 Medium	31
3.3.2. Hücre Çözdürme:	31
3.3.3. Hücre Sayımı	32
3.3.4. Ana ve Ara Stokların Hazırlanışı:	33
3.3.5. Hücrelerin Hazırlanışı :	34
3.3.6. WST Analizi	35
3.3.7. IC ₅₀ Değerlerinin Belirlenmesi	35
3.4. Apoptoz Analizi	36
3.5. Total Anti-Oksidan Analizi	37

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
4. BULGULAR.....	38
4.1. Arazide Toplanan Örnekler	38
4.2. Örneklerin Hazırlanması:.....	38
4.3. Ekstraksiyon İşlemi	54
4.4. WST (2-(4-iyodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disülfofenil)-2H Tetrazolyum) analizi.....	59
4.5. Apoptoz analizi.....	63
4.6 Total Anti-oksidan Analizi	64
5. SONUÇ VE TARTIŞMA	70
6. ÖNERİLER.....	83
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	84
TEŞEKKÜR	110
ÖZGEÇMİŞ.....	112

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2. 1 Sekonder metabolitlerin sınıflandırılması.....	13
2. 2 Basit fenolik örnekleri (Kabera et al., 2014).....	15
3. 1 İzmir Körfezi istasyonlarının haritası.....	27
3. 2 Gökova Körfezi İstasyonu Haritası.....	27
3. 3 Aşıklar çeşmesi istasyonunda örneklerin toplanması	29
3. 4 Toplanan örnekler ile analiz öncesi gerçekleştirilen temizlik işlemleri.....	29
3. 5 Toplanan örneklerin formaldehit içinde korunması.....	30
3. 6 Hücre çözdürme ve hücre kültürünün yapılması.	32
3. 7 Hücre sayımının yapılması.....	33
3. 8 WST analizi için hücrelerin ve ekstraktların platelere ekimi.....	34
3. 9 WST analizi için platelerin okutulması.....	35
4. 1 <i>Padina pavonica</i> (Linnaeus) Thivy.....	
..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.	
4. 2 <i>Cystoseira foeniculacea</i> (Linnaeus) Greville.....	43
4. 3 <i>Dictyota dichotoma</i> var. <i>intricata</i> (C.Agardh) Greville	44
4. 4 <i>Sargassum vulgare</i> C. Agardh	44
4. 5 <i>Dictyopteris polypodioides</i> (A.P.De Candolle) J.V.Lamouroux	45
4. 6 <i>Hydroclathrus clathratus</i> (C.Agardh) M.Howe.....	45

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
4. 7 <i>Halopteris filicina</i> (Grateloup) Kützing	46
4. 8 <i>Cystoseira barbata</i> (Stackhouse) C.Agardh	46
4. 9 <i>Cystoseira crinita</i> Duby.....	47
4. 10 <i>Colpomenia sinuosa</i> (Mertens ex Roth) Derbès & Solier	47
4. 11 <i>Ceramium circinatum</i> (Kützing) J.Agardh	48
4. 12 <i>Gigartina acicularis</i> (Roth) J.V.Lamouroux	48
4. 13 <i>Acanthophora nayadiformis</i> (Delile) Papenfuss.....	49
4. 14 <i>Hypnea musciformis</i> (Wulfen) J.V.Lamouroux.....	50
4. 15 <i>Gracilaria gracilis</i> (Stackhouse) Steentoft, L.M.Irvine & Farnham.....	50
4. 16 <i>Cladophora albida</i> (Nees) Kutzing	51
4. 17 <i>Cladophora dalmatica</i> Kützing.....	51
4. 18 <i>Ulva linza</i> (Linnaeus) J.Agardh.....	52
4. 19 <i>Ulva lactuca</i> Linnaeus	52
4. 20 <i>Ulva fasciata</i> Delile	53
4. 21 <i>Codium bursa</i> (Olivi) C.Agardh	53
4. 22 <i>Codium decortcatum</i> (Woodward) M.Howe	54

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

Şekil

Sayfa

4. 23 WST analizinin sonuçlarına göre grafikler (a) *A. nayadiformis* hekzan ekstresi, b) *A. nayadiformis* metanol ekstresi c) *C. bursa* hekzan ekstresi d) *C. bursa* metanol ekstresi e) *C. dalmatica* hekzan ekstresi f) *C. dalmatica* metanol ekstresi g) *C. circinatum* hekzan ekstresi h) *C. circinatum* diklorometan ekstresi ı) *C. circinatum* metanol ekstresi i) *C. decontriticum* hekzan ekstresi j) *C. decontriticum* diklorometan ekstresi k) *D. dichotoma var. intricata* hekzan ekstresi l) *D. dichotoma var. intricata* diklorometan ekstresi m) *D. dichotoma var. intricata* metanol ekstresi n) *P. pavonica* hekzan ekstresi o) *S. vulgare* hekzan ekstresi ö) *S. vulgare* diklorometan ekstresi p) *U. lactuca* hekzan ekstresi r) *U. lactuca* diklorometan ekstresi s) *U. lactuca* metanol ekstresi) 62
4. 25 Apoptoz sonuçları a) Kontrol grubu b) *D. dichotoma var. intricata* hekzan ekstresi c) *D. dichotoma var. intricata* metanol ekstresi d) *D. dichotoma var. intricata* diklorometan ekstresi 63
4. 26 Apoptoz sonuçları a) Kontrol grubu b) ULM c) ANM..... 64
4. 27 Hekzan ekstrelerinin taksonlar arasındaki DPPH aktiviteleri..... 68
4. 28 Diklorometan ekstrelerinin taksonlar arasındaki DPPH aktiviteleri..... 68
4. 29 Metanol ekstrelerinin taksonlar arasındaki DPPH aktiviteleri..... 69

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4. 1 Toplanan Örneklerin İstasyonları ve Koordinatları Hata! Yer işareti tanımlanmamış.	
4. 2 Kahverengi alglerin örnek listesi	38
4. 3 Kırmızı alglerin örnek listesi	40
4. 4 Yeşil alglerin örnek listesi Hata! Yer işareti tanımlanmamış.	
4. 5 Kahverengi alglerin ekstraksiyonda kullanılan solvent miktarları .. Hata! Yer işareti tanımlanmamış.	
4. 6 Kırmızı alglerin ekstraksiyonda kullanılan solvent miktarları	56
4. 7 Yeşil alglerin ekstraksiyonda kullanılan solvent miktarları	56
4. 8 . Kahverengi alglerin ekstraksiyon sonrası çözenlerden elde edilen ekstrakt miktarları.....	57
4. 9 Kırmızı alglerin ekstraksiyon sonrası çözenlerden elde edilen ekstrakt miktarları.....	58
4. 10 Yeşil alglerin ekstraksiyon sonrası çözenlerden elde edilen ekstrakt miktarları.....	58
4. 11 WST analizinde kullanılan alg türleri ve kodları.....	59
4. 12 IC ₅₀ Değerleri.....	60
4. 13 Apoptoz analiz sonuçları	64
4. 14 Apoptoz sonuçları ANM ve ULM.....	64
4. 15 Makroalg hekzan ekstraktlarının DPPH radikal süpürme aktiviteleri	65
4. 16 Makroalg diklorometan ekstraktlarının DPPH radikal süpürme aktiviteleri ...	66

4. 17 Makroalg metanol ekstralarının DPPH radikal süpürme aktiviteleri..... 67



KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
DPPH	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
NCI	Amerikan Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute)
K562	Kronik Myeleondi lösemi hücre hattı
RPMI medium	Roswell Park Memorial Enstitüsü
µg	Mikrogram
ROS	Reaktif oksijen türleri
KML	Kronik myleoid lösemi
WST	(2-(4-iyodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disülfofenil)-2H Tetrazolyum)



1. GİRİŞ

Dünya yüzeyinin %70'i sularla kaplıdır ve bu sularda 30 farklı filuma ayrılmış 500.000 tür bulunmaktadır. Algler, sucul sistemlerin birincil üreticileridir. (Fryxell, 1983; Rosenberg et al., 2008; Lane et al., 2010) ve bitkiler aleminin %10'unu temsil etmektedirler (Ioannou and Roussis, 2009).

Algler, biyolojik yapılarına göre makroalg ve mikroalg olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Makroalgler, kırmızı algler (Rhodophyta), yeşil algler (Chlorophyta) ve kahverengi algler (Phaeophyceae) olmak üzere farklı 3 gruba görülmektedir ve her grubun kendine özgü fotosentetik pigmentleri bulunmaktadır (Barsanti and Gualtieri 2006).

Makroalgler, ekolojik önemlerinin yanı sıra çok önemli biyolojik ve biyomedikal aktiviteye sahip doğal ürünlerin kaynağıdır. Asya ülkelerinde, yenilebilir makroalgler uzun yıllar boyunca gıda ve alternatif tıp kaynakları olarak kullanılmışlardır (Muhammad et al., 2000). Batı ülkelerinde ise alglerin spesifik ekstraksiyonu yapılarak gıda alanında, birçok endüstriyel uygulamada (Suleria et al., 2016), kozmetik ve farmasotik alanlarda kullanılmaktadır (Gamez-Ordaz et al. 2010).

Çevresel koşullardaki değişimler ve ortamda bulunan besin miktarlarındaki değişimlerden dalgalanmalardan dolayı, alglerin yüksek oranda yağ asitleri, lifler, antioksidanlar, karotenoidler, steroller, proteinler, fikokoloidler, lektinler, yağlar, amino asitler ve ticari vitaminlere sahip oldukları bilmektedir (Shimizu, 1993; Cardozo et al., 2007; Rosenberg et al., 2008; Kim et al., 2008; Ioannou and Roussis, 2009; Plaza et al., 2010; Rastogi et al., 2010; Yasuhara-Bell and Lu, 2010; Gupta and Abu-Ghannam, 2011; Menetrez, 2012; Ibañez et al., 2012; Kadam et al., 2013).

Algler, sahip oldukları bu çeşitli biyoaktif bileşenlerden dolayı anti-oksidan, anti-inflamasyon, anti-koagulan, anti-mikrobiyal, anti-viral, anti-tumor ve hipokolesterolemi gibi biyolojik aktivitelere sahiptirler (Frestedt et al., 2009). Son

yıllarda, farmasötik alanda, potansiyel biyolojik maddeler geliştirmek için bir çok çalışma yapılmaktadır (Li and Lu, 2008; Suleria, 2016).

Bu çalışmada 22 farklı makroalg türünden sıralı ekstraksiyon ile madde eldesi gerçekleştirilmiştir. Bu türler içerisinden literatüre göre yüksek sitotoksik aktiviteye sahip olan türler seçilmiştir. Bu türlerin ekstrelerinin sitotoksisite ve antioksidan analizleri gerçekleştirilmiştir. Sitotoksik aktivite gösteren ekstreler ile apoptoz analizleri gerçekleştirilmiştir. Böylece farklı tür ve ekstrelerin sitotoksisite, apoptoz ve anti-oksidadan analizleri gerçekleştirilerek antikanser aktiviteleri incelenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alglerin Genel Özellikleri

Sucul ekosistemler, dünyanın yaklaşık %70'ni kaplarlar ve bir çok organizma için geniş habitatlar oluşturlar (Ioannou et al., 2010; Ebada and Proksch, 2011).

Bütün bu çeşitlilik, tek hücreli, çok hücreli mikroalg veya makrofit ve alg gibi koloni formundaki organizmaların değişen morfoloji ve boyutlarındaki büyük farklılıklarından kaynaklanmaktadır. Makroalglerin geleneksel sınıflandırılması onların şekil ve boyutlarına, göre yapılırken algal sınıflandırmada en yaygın kullanım belirli pigmentlerin varlığıdır.

Algler, boyutlarına göre mikroalg (30.000 tür) (Bruton et al., 2009) ve makroalg (9.800 tür) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (Mouritsen, 2013).

Deniz makroalgleri ise kırmızı algler (Rhodophyta), yeşil algler (Chlorophyta) ve kahverengi algler (Phaeophyceae) olmak üzere 3 ana grup altında incelenmektedir ve her grubun kendine ait fotosentetik pigmentleri bulunmaktadır (Barsanti and Gualtieri, 2006). Ayrıca bu algler, hücre duvarı polisakkaritleri ve depo maddeleri bakımından farklılık gösterirler (Barsanti and Gualtieri, 2006; Bocanegra et al., 2009).

Algler, littoral habitatlarda kayalara bağlı olarak bulunurlar. Sığ kıyıları dışında 180 metre derinliğe kadar derin deniz alanlarında yetişebilirler. Makroskobik algler nispeten nehir ağzlarında ve tuzlu sularda gelişebilmektedirler ve denizel besin zincirinin temelini oluşturmaktadırlar (Mayakrishnan et al., 2013).

2.1.2. Yeşil algler (Chlorophyta)

Şekil ve büyüklük bakımından farklı yeşil algleri içeren bir gruptur.

Morfoloji: Tek hücreli, koloni oluşturan, dallanmış ya da dallanmamış ipliksi, kısmen farklılaşma gösteren genişlemiş talluslara sahip bireylere (kelp) sahiptir.

Çeper: Pektin ve selüloz.

Depo ürünü: Nişasta ve yağ.

Pigment: klorofil a ve b, karotin, lutein, ksantofil.

Yayılış: Dünya üzerinde geniş bir yayılım alanine sahiptir. %90'ı tatlı sularda, %10'u denizlerde yayılış gösterir. Nemli toprak ve kurak yerlerde yaşayan türleri vardır. Mantarlarla birleşerek liken oluştururlar.

Elde edilen maddeler: Ulvan

2.1.3. Kahverengi algler (Phaeophyceae)

Morfoloji: İpliksi yapıda basit ve dallanmış, ağaçsı, yapraksı yapıda oldukça büyük tallusları olan türler bulunmaktadır.

Çeper: Selüloz ve pektin

Depo ürünü: Laminarin, mannit alkolü, fukosan ve yağ.

Pigment: klorofil a ve c, karotin ve ksantofil.

Yayılış: Çoğunlukla deniz algleridir. Nadir olarak bir kaç türü tatlı sularda bulunur.

Elde edilen maddeler: Alginat, fukoidan, laminaran, mannitol

2.1.4. Kırmızı Algler (Rhodophyta)

Makroalglerin en gelişmiş bölümüdür.

Morfoloji: Çok az türün tek sıralı ipliksi ve az dallı yapıları varken, çoğunun çok sıralı ipliksi sık dallı ya da çeşitli biçimlerde dallanan geniş yüzeyli talluslara sahip olan türleri vardır.

Çeper: İki tabakadan oluşmuş çeperin iç tabakası selüloz, dış tabakası müsilaşımmsı pektindir. Bazı grupların çeperleri CaCO₃ içerir.

Depo ürünü: Floride nişastası denen glikojen ve yağdır. Glikojen iyotla kırmızı renk verir.

Pigment: Klorofil a ve d, karotinoidler, fikoertrin ve fikosiyanin.

Yayılış: Genellikle denizlerde yayılış gösterirken çok az tür tatlı sularda bulunurlar. Denizlerde farklı derinliklerde bulunabilirler. Işık absorbe özellikleri nedeniyle derin deniz algleri olarak bilinmektedirler. 130 metre derinliğe kadar yayılış gösterdikleri bilinmektedir.

Elde edilen maddeler: Agar-agar, karregan

2.2. Alglerin Kullanım Alanları

Deniz algleri birçok endüstriyel uygulamada kullanılan farklı bileşenlere sahiptir ve her yıl dünyada alglerin toplam tüketimi 3.5 milyon tona ulaşmaktadır (Jensen, 1993).

Deniz Algleri, araştırma ve birçok ekonomik sektör için çok geniş bir perspektif oluşturur. Algler çoklu beslenme özelliği veren molekül çeşitliliğine sahip olması nedeniyle potansiyel bir besin takviyesi kaynağıdır. Özellikle Asya ülkelerinde sebze olarak tüketimde çok önemli bir yere sahiptir (Kandale et al., 2011). Genellikle protein, karbonhidrat yüzdesine kıyasla küçük miktarda yağ içerirler. Ayrıca yüksek miktarda vitamin, mineral ve pigment içermektedirler (Makkar et al., 2016).

Alginat, karregen ve agar-agar algler tarafından üretilen en önemli endüstriyel ürünlerdir. Bu fikokoloidlerin ekstraksiyonu gıda endüstrisinde (jelleştirici ajanlar), farmasötiklerde (pansumanlar, ilaç kaplamaları) ve biyoteknolojide (kültür ortamı, petri kapları) yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca kozmetikte (vücut losyonları, sabunlar, şampuanlar, diş macunu), ev tekstili (boyar madde), kağıt ve karton endüstrisi (boya) ve hatta inşaat malzemelerinde de (yapıştırıcılar, çimento ve harçlar, gemiler için antifouling boyalar) kullanılmaktadırlar (Tannoury et al., 2017). Günümüzde, ticari amaçla satılan algler toz formda bulunurlar ve birçok hayvan türü için birincil besin kaynağıdır. Ayrıca tarımda (Kandale et al., 2011; Makkar et al., 2016) gübre/biyogübre olarak, yaprak ve

kökün büyümesini teşvik etmek için bitki sağlığı tedavilerinde, bazı hastalıklara karşı bitkileri korumada ve hatta hayvan yemi olarak da kullanılmaktadırlar.

Algal biyokütle, biyoenerji kaynağı olarak da kullanılabilir. Alglerin düşük yağ asidi içeriğinden dolayı biyodizel üretimi sağlanmaktadır (Tannoury et al., 2017). Deniz alglerinin kozmetikte kullanımı da yaygındır. Nemlendirici, besleyici, yenileyici, yatıştırıcı, remineralize edici olarak kullanılmanın yanı sıra algal banyolar, sinir ve kas rahatlatıcı, yorgunluk önleyici, canlandırıcı ve yatıştırıcı özelliklere de sahiptir. Bütün bu sebeplerden dolayı, cildin güzelliğini korumak ve cilt yaşlanmasını geciktirmek için doğal bir terapidir (Tannoury et al., 2017).

Son yıllarda, sağlık üzerindeki olumlu etkisinden dolayı deniz alglerinden yeni biyoaktif bileşiklerin izolasyonu büyük önem kazanmıştır (Oumaskour et al., 2013). Yapılan birçok çalışmada deniz alglerinin anti-bakteriyel (Kavita et al., 2014), anti-fungal (Morales et al., 2006), anti-viral (Plouguerne et al., 2013), anti-inflamatuar, anti-oksidan (Mhadhebi et al., 2014) ve anti-kanser (Duc Thinh et al., 2013; Çelenk et al., 2016) gibi çok geniş biyolojik aktivitelere sahip oldukları gösterilmiştir. Sülfatlı polisakkaritler bakımından zengin olması nedeniyle de anti-koagulan, mide koruyucu, anti-inflamatuar aktivite ve farmasotik kullanımlarla ilgili birçok biyolojik aktivitesi bilinmektedir (Chaves et al., 2013).

2.2.1. Yeşil Alglerin (Chlorophyta) Endüstride Kullanım Alanları

Gübre sanayi: Brezilya'da *Ulva* sp., *Enteromorpha* sp., hindistan cevizi ve palmyelerin kuvvetli kök geliştirmeleri için gübre olarak değerlendirilmektedir.

Gıda sanayi: *Monostroma* sp. cinsinin Japon denizlerinde gelişen bazı türleri kültüre edilip üretilmekte ve işlenip Anori adında satılmaktadır. Yenilebilen diğer yeşil alglerden biri de *Ulva* cinsi türleridir. Bu alg B vitamini bakımından zengin olup salata ve yemeklerde kullanılmaktadır (Güner ve Aysel, 2004).

2.2.1.1. Ulvanın kullanım alanları

Yapılan çalışmalarda, *Ulva lactuca* türünden izole edilen ulvanın anti-tümör aktivitesi araştırılmıştır. Ulvanın tümoral kolonik eptel hücrelerinde (HCT-29) ve Caco-2 hücrelerinde anti-proliferatif etki gösterdiği görülmüştür (Kaeffer et al., 1999).

2.2.2. Kahverengi Alglerin (Phaeophyceae) Endüstride Kullanım Alanları

2.2.2.1 Alginatların kullanım alanları

Kahverengi alglerin farklı cins ve türlerinde farklı oranlarda bulunan alginatların geniş bir kullanım alanı vardır.

Boya sanayi: Boya enstitüsünde alginatların en önemli görevi emülsiyonu sabitleştirmek, fazla akıcılığı bir noktada durdurmak ve pigmentlerin fazla zarar görmesini engellemektir. Elde edilen amonyum ve sodyum alginatlar ile propilen alginatlar doğal hallerinde şeffaf ve su renginde oldukları için her renk boyayı kabul ederek istenilen renklerin elde edilmesini sağlar (Güner ve Aysel, 2004).

Tekstil sanayi: Dokuma endüstrisinde makine ile baskı yapıldığı zaman ya da apre-boya gibi işlemlerde katılaştırıcı madde olarak kullanılır. Alginat ile apre yapılmış kumaşların parlaklığı artar dokusu sıkılaşır, su geçirgenliği azalır ve ateşe dayanıklılığı artar (Güner ve Aysel, 2004).

Kauçuk sanayi: Genellikle doğal kauçukla karıştırılarak yumuşaklık ve akıcılık kazanmasını sağlar.

Kağıt sanayi: Alginat kullanılarak kağıtların satırları cilalanarak ve onların su sızdırmaları, mürekkep dağıtmaları önlenmeye çalışılmaktadır. Bu madde özellikle ince parşömen kağıdı imalinde çok uygundur (Güner ve Aysel, 2004).

İnşaat sanayi: Beton karışımı için dolgu maddesi olarak kullanılır. Kırılmaz cam yapılabileceği gibi camlarında ses ve izolasyonlarında kullanılmasında yardımcı olur (Güner ve Aysel, 2004).

Zararlılarla mücadele sanayi: Alginatın suda erimeyen tuzları bazı insektisitlerle karıştırılarak bitkilerin üzerine püskürtülerek böceklerden geç sürgünlerin

korunması için ot ve çalı kurtçuklarına karşı kullanılmaktadır (Güner ve Aysel, 2004).

Kozmetik sanayi: Alginat müsilağın akıcı eriyikleri ticari losyonlarda, yüz yıkama ve cilt temizliğı maddelerinin üretilmesinde saç fiksatorü, saç boyası, cilt kremlerinin ana maddesi olarak kullanılır(Güner ve Aysel, 2004).

Diş sanayi: Diş hekimliğinde diş kalıbı alınmasında kullanılmaktadır.

İlaç sanayi: Tabletlerde dolgu ve ayrışma maddesi olarak yani süspansiyon ve dispersiyon maddesi olarak değerlendirilir. Yağ maddesi bol kremlerin yapımında kullanılarak onların homojen ve stabil olmalarını sağlamaktadır. Haricen dermatolojik vakalarda kullanılan bandajın ana maddesini oluşturur (Güner ve Aysel, 2004).

Yiyecek sanayi: Et, salam, sosis ve bitkisel maddelerin hazırlanmasında, konserve edilecek maddelerin uzun süre bozulmadan saklanması, süt ve süt ürünlerinde akıcılık derecesini arttırmada ya da koyulaştırmada, pastacılıkta, tatlı ve şekerlemecelikte meyve sularının köpürtülmesinde, tatlı yapımında jöle oluşturulmasında kullanılır (Güner ve Aysel, 2004).

Alkol sanayi: Bira ve şarap elde edilirken berraklık ve yüksek kalite sağlamak için, birada köpük oluşturmak için, şeker kamışı suyunun rengini alması ve saflığı sağlaması için, meyveli içki ve kokteylerin çökmesine engel olmak için kullanılır.

Gübre sanayi: Alglerin tallusları toprakta uzun süre kaldıktan sonra doğal şartlarda kolayca parçalanarak bol miktarda azot ve kalsiyum ortaya çıkartmaktadır. Ayrıca magnezyum, mangan, bor, brom, iyot, çinko, bakır ve kobalt gibi iz elementlere sahiptir. Bulunduğı yerde toprak bakterilerinin gelişmesini kolaylaştırıp etkinliğini arttırmaktadır. Avrupa'da genellikle *Fucus* spp., *Ascophyllum* spp, ve *Laminaria* spp.; Amerika'da *Macrocystis* spp., *Nereocystis* spp. cinslerinin türleri bu amaçla kullanılmaktadır (Güner ve Aysel, 2004).

2.2.2.2. Fukoidanların kullanım alanları

Fukoidan, deniz kahverengi alglerinde bulunan kompleks sülfatlı polisakkaritlerindedir (Yang and Zhang, 2009). Fukoidanın anti-inflamatuar ve anti-viral etkiye sahip olduğu bilinmektedir. *Fucus vesiculosus* türünden elde edilen fukoidanın anti-metastatik etki gösterdiği ayrıca invazive insan akciğer kanser hücrelerine karşı potansiyel terapötik ajan olarak da etkili olduğu bilinmektedir.

Undaria pinnatifida, %5-10 oranda fukoksantin içerir ve fukoksantin anti-kanser etkisine sahiptir. Yapılan çalışmalar neoksantin ve fukoksantin prostat kanser hücrelerinin büyümesini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Aynı zamanda anti-obezite ve anti-inflamatuar aktiviteleri de bilinmektedir (Miyashita and Hosokawa, 2007).

Fukoidanların, hepatit (Venkateswaran et al., 1989), HIV (Shaeffer and Krylov 2000) ve herpes (Wang et al., 2007, 2008a) karşı anti-virüs aktivitesi ayrıca anti-tamamlayıcı (Zvyagint-Seva et al., 2000), anti-tümör (Dias et al., 2005) ve anti-koagulan (de Azevedo et al., 2009) aktiviteleri de bulunmaktadır.

2.2.2.3. Laminarin kullanım alanları

Kahverengi alglerde depo karbonhidrat maddesi olup (1 → 3) -beta-D-glukan ve (1 → 6) -beta linkinden oluşur (Nelson and Lewis, 1974; Zvyagintseva et al., 1999) . Yapılan çalışmalar, laminarinin RAW 264.7 hücrelerinin, mürin makrofaj hücreleri ve kemik iliğinden oluşan dendirik hücrelerin (BMDCs) aktivasyonunu indüklediğini göstermiştir (Xie et al., 2010; Lee et al., 2012) ayrıca kemik iliğinden oluşan dendirik hücrelerin laminarin destekli Ag spesifik CD4 T hücre aktivasyonu in vitro olarak başarılmıştır (Xie et al., 2010). Song ve arkadaşlarının (2017) yaptıkları çalışmada ise laminarinin kanser immünoterapisinde kullanım için faydalı immün uyarıcı potansiyel yeni bir molekül olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çok çalışma laminarinlerin anti-kanser aktivitesine sahip bileşikler olduğu kanıtlamıştır (Bohn and BeMiller, 1995; Shin et al., 2009).

2.2.2.4. Mannitol kullanım alanları

Kahverengi alglerin hücre özsuyunda bulunan bir karbonhidrattır.

Kahverengi alglerin türlerine bağlı olarak incelendiğinde mannitol, kahverengi alglerin kuru ağırlığının %20-30'u kadardır (Reed et al., 1985). *Ectocarpus siliculosus* ile yapılan çalışmalarda mannitolün osmotik koruyucu veya lokal ozmolit olarak rol aldığı görülmüştür (Dittami et al., 2011).

Mannitol, karbon depolama ve çevresel strese karşı koruma da dahil olmak üzere temel fizyolojik rolleri yerine getirir (Iwamoto and Shiraiwa, 2005; Patel and Williamson, 2016).

Mannitol organik ozmolit gibi davranabilir, uyumlu çözünen, antioksidan veya termal koruyucu olarak rol oynamaktadır (Tonon et al., 2017).

Zubia et al., (2008) yaptıkları çalışmalarda mannitolün anti oksidan ve anti-mikrobiale aktivite gösterdiklerini belirtmişlerdir.

2.2.3. Kırmızı Alglerin (Rhodophyta) Endüstride Kullanım Alanları

Gübre sanayi: Brezilya'da *Hypnea* spp. türleri Hindistan cevizi ve palmyelerin kuvvetli kök geliştirmeleri için kullanılmaktadır.

Gıda sanayi: Nori ürünü *Porphyra* cinsinden elde edilerek yemeklerde sebze yerine kullanılmaktadır. *Porphyra* cinsinden elde edilen yenilebilir bu ürünün Japonya'daki isimlerinden biri de Amonori'dir. Endonezya, Filipinler ve Pasifik okyanusuna kıyısı olan diğer ülke halkları tarafından özellikle *Laurencia pinnatifida* türünü hoş kokusu nedeniyle baharat olarak kullanılmaktadır.

2.2.3.1. Karregenlerin kullanım alanları

Bir polisakkarit olup D galaktozun zincirlerinden oluşmaktadır. Özellikle İrlanda deniz yosunu olarak bilinen *Chondrus crispus* türünden elde edilmektedir. Karregen elde edilen diğer bir alg cinsi ise *Gigartina* cinsidir.

Karregenler genel olarak sabitleştirici ajan olarak kullanılırlar. Bunun dışında antikoagülan (Opoku et al., 2006), anti-viral (Chiu et al., 2012) ve anti-tümör

aktivite de göstermektedirler (Wang et al., 2012). Deniz kırmızı alglerinin sahip olduğu agaran tipi polisakkaritin anti-angiyojenik aktivite gösterdiği yapılan çalışmalarda görülmüştür.

2.2.3.2. Agar-Agar kullanım alanları

Agar-agar, jelleşme özelliğinden dolayı yiyecek sanayide marmelat yapımında, pastacılıkta, şekerlikte, dayanıklı ekmek yapımında, peynircilikte, mayonez ve sosların yapımında, şarap, bira, likör yapımında berraklaştırıcı; tıpta kabızlık önleci; dişçilikte kalıp almakta ve bakteriyolojik etüvlerde besi ortamı, kozmetik sanayide, cilt kremi ve losyonların yapımında; fotoğrafçılıkta emülsiyon sabitleştirici olarak kullanılmaktadır.

2.2.3.4. Hipnean ve Filloforan

Agarın kullanıldığı her yerde ham madde olarak kullanılmaktadır.

2.3 Sekonder Metabolitler

Dünya üzerindeki okyanuslar 300.000'ü aşkın alg ve omurgasız türlerine sahip oldukça zengin habitatlardır (Pomponi, 1999). Bu türler, kompleks kommunitelerde yaşarlar ve diğer organizmalarla yakın ilişkiler kurarlar. Sistemdeki ve habitatteki bu çeşitlilik, denizel kaynaklı moleküllerin kimyasal sınıflarının çok farklılık göstermesinden kaynaklanmaktadır. Bazı organizmalar bu zengin kimyasalları besinlerden alırken, bazı organizmalar ise bu bileşenleri yeniden kendileri sentezler (Cannell et al., 1998).

Deniz organizmalarından yeni metabolitlerin eldesiyle ilgili çalışmaların sonucunda 10.000'in üzerinde bileşik izole edildiği (Fuesetani, 2000) ve bu ürünlerin çoğunda farmakodinamik özelliğe sahip olduğu görülmüştür (Jha and Zi-Rong, 2004). Bu şekilde yeni kaynakların bulunması, farmasotik ve biyoteknolojik şirketler açısından çok büyük bir şans olmuştur (Doshi et al., 2011).

Sayısız deniz organizmaları arasında algler biyoaktif primer ve sekonder metabolit bakımından zengin ve umut verici bir gruptur (Rahelivao et al., 2015).

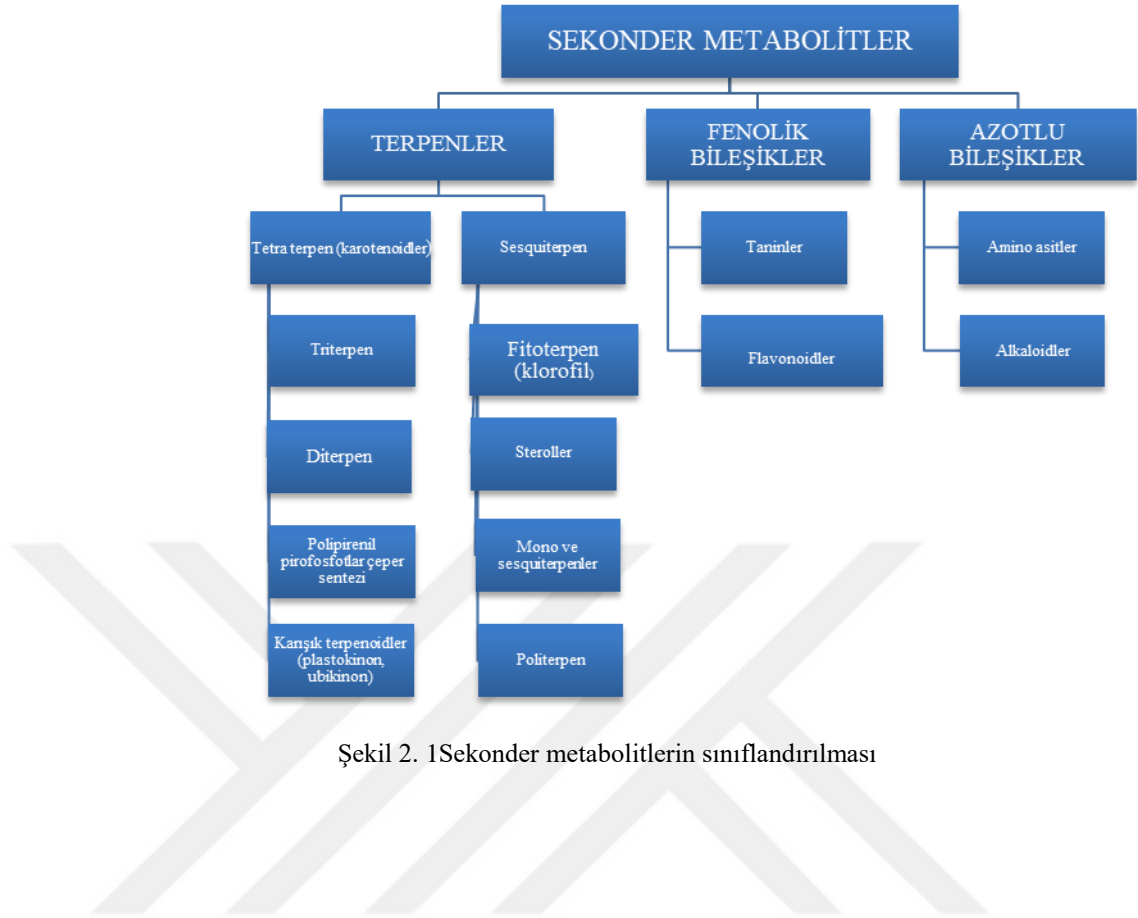
Makroalglerin 3.000'den fazla doğal ürün ürettiği ve bunların %20'sinin denizel alglere ait olduğu bilinmektedir. Deniz organizmalarından elde edilen 16.000'nin üstünde doğal ürün tanımlanmıştır (Bhakuni and Rawat, 2005).

Sekonder metabolitler, primer metabolitlerden veya primer metabolitlerin kökenlerini paylaştıkları substratlarının değiştirilmesiyle elde edilen yollarından oluşmuştur. Bitkiler, çeşitli sekonder metabolitleri sentezleyerek çevreye adapte olmuşlardır (Waterman, 1992).

Algler tarafından üretilen sekonder metabolitler alglerin savunma metabolitleridir ve bu metabolitler anti-feeding, anti-fouling, anti-mikrobiyal ve sitotoksikite gibi biyolojik aktivitelere sahiptirler (Vairappan, 2003; Gul and Hamann, 2005; Li et al., 2009; Mohamed et al., 2012).

İnsan yaşamında ise bu bileşikler, tıpta, gıda sektöründe (tatlandırıcı olarak) ve özellikle esansiyel yağ gibi rahatlatıcı ilaçların yapımında kullanılmaktadır.

Sekonder metabolitler, terpenoidler, alkaloidler ve fenolikler olmak üzere 3 grup altında incelenir (Verpoorte, 1998).



Şekil 2. 1 Sekonder metabolitlerin sınıflandırılması

2.3.1 Terpenler (Terpenoidler)

Sekonder metabolitlerin en geniş grubu olup steroidler, karotenoidler ve gibberelik asit bu grubun en bilinen üyeleridir. Tepenoidler, bitkilerde bulunan 23.000'den fazla önemli aktif bileşiklerden oluşur. Bunlar polimerik izopren türevleridir ve asetattan mevalonik asit yolu ile sentezlenirler. Oluşumları sınıflandırmalarına göre terpen gruplarına eklenir. Terpenlerin bir çoğunun farmakolojik aktivitesi vardır, hayvan ve insanların tedavisinde kullanılır. Beaulieu and Baldwin (2002)'e göre diterpenler Lamiaceae familyasında bulunma eğilimindedir ve antimikrobiyal ve antiviral özelliklere sahiptir.

Bazı terpenoid bileşikleri, aroma, koku, baharat gibi endüstri sektöründe de koku ve tat verici ajanlar olarak kullanılmaktadır.

Manzo et al., (2009) yaptıkları çalışmalarda *Dictyota ciliolata* türünden elde ettikleri Dictyodial, Dictyol C, Dictyol H diterpenlerin antiviral aktivitesi

olduğunu göstermişlerdir. *D. menstrualis* türünden elde edilen diterpen ekstrelerinin de anti-HIV aktivitesi olduğu görülmüştür.

Laurancia claviformis ve *Laurancia tasmanica* türlerinden elde edilen terpenoidlerden Pacifenol'ün, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Streptococcus enteriditis* türlerine karşı anti-mikrobal aktivite gösterdiği belirtilmiştir (D'Orazio et al., 2012). Ayrıca Pacifenol'ün inflamasyon ve alerjiye karşı inhibitör etki gösterdiği görülmüştür (D'Orazio et al., 2012; San-Martín et al., 2008).

Yapılan çalışmalar, *Styopodium flabelliforme* alginin polisiklik diterpenlerce zengin olduğu ve bu meroditerpenlerden olan epitaondiolün potansiyel topical anti-inflamatuar etki gösterdiği görülmüştür (Areche et al., 2009).

2.3.1.1 Karotenoidler

Karotenoidler, çok güçlü antioksidanlar olarak tanımlanırlar.

Yeşil alglerde (Chlorophyta); β -karoten, lutein, violaksantin, neoksantin ve zeaksanthin; kırmızı alglerde (Rhodophyta) α - ve β -karoten, lutein and zeaxanthin; kahverengi alglerde (Phaeophyceae) β -karoten, violaksanthin, fukoksanthin bulunur. Kahverengi alglere özgü olan fukoksantin birçok biyolojik aktivitesi vardır. Özellikle insan kanser hücrelerinin apoptozunda ve hücre büyümesinin inhibisyonunda çok etkilidir. Ayrıca anti-inflamatuar, anti-oksidan, anti-diabetik ve anti-obezite aktiviteleri de bulunmaktadır (Gupta and Abu-Ghannam, 2011).

Birçok çalışma, karotenoidlerce zengin diyetle sahip insanlarda kanser riskinin azaldığını göstermiştir (Block et al., 1992).

Karotenoidlerin, UV ışınlarına karşı dermal ışık koruma özelliği (Mayne, 1996) ve anti-inflamatuar etkisi (Shiratori et al., 2005) bulunmaktadır. Ayrıca kardiovasküler hastalıklarda da kullanılması önerilmektedir (Riccioni et al., 2008).

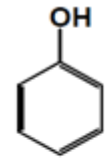
Karotenoidlerle yapılan bir çok çalışma kanser önleyici ajan olmasıyla ilgilidir. Özellikle alglerden elde edilen karotenoidler, fukoksantin, neoksantin, kanthaksantin ve peridinin kanser hücrelerinde apoptozu tetiklemektedir (Ishikawa et al., 2008; Spirt et al., 2010; Ganesan et al., 2011).

2.3.2 Fenolik Bileşikler

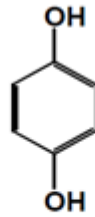
Bitkilerden elde edilen fenolik bileşikler sekonder bitki bileşiklerinin en büyük grubudur, hemen hemen bütün bitkilerde bulunurlar ve çok sayıda kimyasal, biyolojik, tarımsal ve tıbbi çalışmaların konusu olmuşlardır (Herrmann and Nagel, 1989; Dai et al., 2010). Anti-oksidan, anti-inflamatuar, anti-kanserojen ve diğer biyolojik özellikler ile karakterize edilirler. Bazı hastalıklara ve oksidatif strese karşı koruyucu özellik gösterirler (Park et al., 2001). Basit fenolikler, bakteriyosidal, antiseptik ve anti-helmintik aktiviteye sahiptirler (Pengelly, 2004).

Fenolik bileşikler

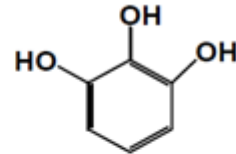
Fenolik bileşiklerin yapıları çeşitlilik gösterir ve en yaygın hidrosillenmiş aromatik halka yapısıdır (örneğin flavan-3-ols). Fenolik bileşiklerin çoğu PA (proantosiyandinler; yoğunlaşmış tanenler) ve lignin gibi büyük moleküllere polimerize olmuşlardır. Ayrıca fenolik asitler, gıda bitkilerinde glikozit veya ester olarak oluşabilirler ve flavonoidler, alkoller, hidroksi yağ asitleri, steroller ve glikozitler gibi diğer doğal ürünlerle konjige oluşturabilirler (Dai et al., 2010).



FENOL



HİDROKİNON



PİROGALOL ASİT

Şekil 2. 2 Basit fenolik örnekleri (Kabera et al., 2014)

Alg kaynaklı fenolik bileşikler özellikle antioksidan aktiviteye sahiptir (Rastogi et al., 2010). Fenolik bileşiklerin profilleri ve içerikleri deniz alglerinin türleri arasında farklılık gösterir. Deniz kahverengi alglerinde başlıca fenolik bileşik florotaninlerdir. Bu florotaninler, fukoller, floretoller, fukofloretholler, fuhaloller

ve halojenli ve sulfatlı florotaninlerdir (Rastogi et al., 2010). Yapılan çalışmalar, kırmızı alglerden *Porphyra* türlerinin anti inflamatuvar aktiviteyle ilişkili olduğunu göstermiştir (Rastogi et al., 2010).

2.3.2.1 Flavonoidler

Flavonoidler, polifenollerin ilk sınıfıdır. Bitki hücrelerinin vakuollerinde bulunan suda çözünebilen pigmentlerdir. Antosiyaninler, flavenler ve flavonoller olmak üzere 3 gruba ayrılırlar. Bitkilerde çok geniş dağılım gösterirler. Yüksek bitkilerde, flavonoidler UV (Ultra Viyole) filtrasyonunda, simbiyotik nitrojen fiksasyonunda ve floral pigmentasyonda görev alırlar. Aynı zamanda flavonoidler, kimyasal iletici, fizyolojik düzenleyici ve hücre döngüsü inhibitörleri olarak da görev alırlar.

Flavonoidler sağlık açısından çok faydalı oldukları için oldukça popülerdir. Anti-allerjik, anti-kanser, anti-oksidant, anti-enflamatuvar ve anti-viral aktiviteye sahiptir (Hertog et al., 1995; Guardia et al., 2001). Flavonoidler, quercetin, yüksek ateş, ekzama, astım ve sinüzit gibi hastalıkları rahatlatma etkisine sahiptir. Epidemiyolojik çalışmalar, kalp hastalıklarının flavonoid alımıyla ters orantılı olduğunu göstermiştir. Bunların yanı sıra, flavonoidlerin düşük yoğunluklu lipopolisakkaritlerin oksidasyonunu önlediğini ve arterosiklorozis oluşumunda riski azalttığı bilinmektedir (Lippi et al., 2010; McCullough et al., 2012).

2.3.2.2. Tanenler

Tanen kelimesi Fransızca'da bronzlaştırıcı madde anlamına gelen 'tanin' kelimesinden türetilmiştir. Tanenler, proteinleri çökelten fenolik bileşiklerdir ve oligomer ve polimerlerin çok çeşitli gruplarıyla oluşmuşlardır. Proteinler, nişasta, selüloz ve minerallerle şekillenebilirler. Fenilpropanoit yolak olarak da bilinen şikimik asit yolağıyla sentezlenmektedirler. Bu aynı yolak, diğer fenolik olan izoflavonların, kumarin, lignin ve aromatik amino asitlerin formasyonunu sağlar. Tanenler, suda çözülebilir bileşiklerdir ancak çok yüksek moleküler ağırlığa sahip yapılar suda çözünmeyebilir. Gallotanenleri ve elligatanenler içeren HT (hidrolize olabilen tanenler) ve PA (proantosiyandinler; yoğunlaşmış tanenler) olmak üzere iki gruba ayrılırlar (Lancini ve Lorenzetti, 1993).

Tanenler, bitkisel bazlı ilaçların prensiplerinin oluşturulmasında aktif rol oynarlar. Yapılan çalışmalara göre bitkisel tanenler astringents (kanamayı durduran, damarları büzen) olarak diareye karşı (Fujiki et al., 2012), mideye ve duodonal tümörlere karşı adüretik olarak (Trouillas et al., 2003) ve anti-enflamatuar (Brito Arias, 2007) olarak kullanılmaktadır.

Alglerin biyolojik olarak aktif polifenolik türevlerinden florotanin olarak bilinen sekonder metabolitleri büyük ölçüde çalışılmıştır (Park et al., 2011). Deniz kahverengi algleri çok çeşitli florotaninler gibi polifenol türevi olan floroglusinol biriktirirler (Barrow and Shahidi, 2007).

Kahverengi alglerden *Ecklonia cava*, *Ecklonia stolonifera*, *Ecklonia kurome*, *Eisenia bicyclis*, *Sargassum thunbergii*, *Hizikia fusiformis*, *Undaria pinnatifida* ve *Laminaria japonica* türlerinin florotaninden dolayı sağlık açısından çok yararlı olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Li et al., 2011).

2.3.3 Azotlu Bileşikler

2.3.3.1 Alkaloidler

Alkaloidler, temel nitrojen gruplarını içeren sekonder metabolit grubudur. Alkaloidlerin bazı gruplarında nötral veya zayıf asitle ilişkili bağ yapan bileşikler de bulunmaktadır. Karbon, hidrojen ve nitrojen gruplarına ek olarak oksijen, sülfür çok az da olsa brom, klor, fosfor gibi grupları da içerir (Nicolaou et al., 2011). Alkaloidler; bakteri, mantar, hayvan özellikle de bitkiler gibi çok çeşitli organizma grupları tarafından üretilebilirler. Bir çoğu diğer organizmalar için toksiktir ve asit-baz tarafından ekstre edilebilir. Çok çeşitli farmokolojik aktivitelere sahiptirler (Aniszewski, 2007) ve ilaç olarak kullanımıyla ilgili olarak çok eski bir tarihçesi bulunmaktadır (Clarke, 1970).

Alkaloidler ve azot içeren doğal ürünler arasındaki sınır tam olarak kesin değildir (Giweli et al., 2013). Amino asit, protein, peptid, nükleik asit ve aminler gibi bileşikler genellikle alkaloid olarak isimlendirilmezler. Alkaloidler, sekonder metabolitlerin diğer gruplarıyla karşılaştırıldıklarında çok geniş yapısal çeşitlilikle

karakterize edilirler ve uniform sınıflandırma bulunmamaktadır (Verpoorte, 1998). Alkaloidler, tirozin gibi amino asitlerden sentezlenirler (Evans and Mitch, 1982). En tipik örneği olan morfin, fenol eşleşme reaksiyonu içeren benzilzokinolin alkaloiddir.

Alglerden elde edilen caulerpin, abisindole alkaloidi gibi alkaloidler anti-inflamatuar, anti-tumor ve büyüme düzenleyici aktiviteleri sebebiyle izole edilirler (Rastogi et al., 2010).

Alglerin sahip oldukları bu özellikler farmasotik alanlarda kullanımlarını ve bu konudaki çalışmaları arttırmıştır. Özellikle de anti-kanser ve anti-inflamatuar alanlarda alg ekstraktlarının etkisinin belirlendiği araştırmalar hız kazanmıştır.

2.3.3.2 Protein ve Amino asitler

Kırmızı algler, diğer alg divisolarına göre protein bakımından daha zengindir (Mendis and Kim, 2011). Alglerde bulunan proteinlerden bir tanesi de lektindir.

Lektin hücreler arasında iletişim, tanıma ve karbonhidrat bağlama (Sharon and Lis, 2004), anti-HIV aktivitesi gibi çeşitli biyoloji aktivitelere sahiptir (Mori et al., 2005). Mendis ve Kim (2011)'e göre lektinin kanserli hücrelerde apoptozu uyardığı ayrıca antibiyotik, anti-inflamatuar ve pıhtılaşma engelleyici etkisi olduğu görülmüştür.

Fikobiliproteinler, anti-inflamatuar, anti-tümör, anti-oksidan, anti-viral, anti-sklerozis, hepatoprotektif aktivite, lipaz aktivite inhibitörü gibi aktivitelere sahiptir (Sekar and Chandramohan, 2008; Romay et al., 2003).

Yapılan çalışmalar (Bhat and Madyastha, 2000) *Spirulina platensis*'ten elde edilen C-fikosiyaninin antioksidan aktiviteye sahip olduğu ve ayrıca Human Leukemia K562 büyümesinde inhibisyon etkisi olduğu gösterilmiştir.

2.4. Alglerdeki Sekonder Metabolitlerin Biyolojik Aktiviteleri

Antik çağlardan beri, algler Asya ülkelerinin diyetinin çok önemli bir parçasını oluşturur ve son yıllarda alglerin gıda olarak kullanımı batı dünyasında da çok

geniş bir yer tutmaktadır (Hernández-Ledesma and Herrero, 2013). Algler; mineral, vitamin, doymamış yağ asidi, polisakkarit, karotenoid ve florotanin gibi fenolik bileşiklere sahiptir (Chojnacka et al., 2012; Cornish and Garbary, 2010; Mohamed et al., 2012). Bu yüksek içerikli biyoaktif bileşiklerin varlığı, alglerin bir çok biyolojik aktiviteye sahip olmasını sağlamaktadır. Bunlar, anti-oksidan, anti-inflamatuar, anti-östrojenik, anti-kanser, anti-diabetik, anti- obezite, anti-hipertansif ve anti-hiperlipidemik aktivite, nörodejeneratif hastalıklara karşı koruma, anti-viral, anti-fungal, anti-bakteriyel, ve larvasit aktivitelerdir (Mohamed et al., 2012; Fernandes et al., 2014; Kolanjinathan et al., 2014; Pádua et al., 2015).

2.4.1 Anti-kanser aktivitesi:

Deniz algleri çok çeşitli anti-kanser fitokimyasalları üretir. Epidemiyolojik verilere göre, yenilebilen alglerin meme, deri ve intestinal karsinomaya karşı koruyucu etki gösterdiği görülmüştür (Yuan and Walsh, 2006). Biyoaktif maddeler, apoptozu indükleyerek kanserli hücreleri öldürebilirler veya kahverengi alglerin protein kinaz-c ailesinin hücre sinyal enzimlerinin aktivasyonu ile hücre sinyallerini etkileyebilirler (Sithranga Boopathy and Kathiresan, 2010). *Laminaria* sp., *Gelidium amansii* ve *Porphyra tenera* sp., türlerinin mutant insan gastrik ve kolon hücrelerinin doz bağımlı olarak büyümesini engellediği görülmüştür (Cho et al., 1997). Ayrıca meme bezi kanser hücrelerinin büyümesini de inhibe eder. Japonya'da *Laminaria* türleri fonksiyonel bir gıda olarak yenilebilir ve göğüs kanseri insidansını düşürdüğü bilinmektedir. Çin'de *Laminaria japonica* ve *Sargassum muticum* türleri kanser tedavisi için geleneksel bitkisel ilaçlar olarak kullanılmaktadır (Yubin and Guangmei, 1998).

Kahverengi alglerde fukoidan ve glikan gibi maddeler (Tablo 1) sitotoksik aktivite gösteren önemli sekondor metabolitlerdendir (Sithranga Boopathy and Kathiresan, 2010).

Tablo 1. 1 Alglerden elde edilebilen bileşikler ve biyolojik aktiviteleri

AKTİVİTE	BİYOAKTİF BİLEŞİKLER	REFERANS
Antioksidan	Fikoksantin, Fikoeritrobulin, Klorofil a ve türevleri	Cho et al., 1997
Antikoagülan	Sülfatlı polisakkaritler Galaktanlar/karregenenlar heparinler, Fukoidanlar, Floroglucinoller Florotaninler	Matsubara, 2004
Antikanser	Fukoidanlar, Glikanlar, Floroglucinoller, Stipoldionlar, sesquiterpen elatoller, karotenler, lutein	Shibata et al., 2002
Antiviral/anti HIV	Sülfatlı glukurunogalakatan, Sülfatlı galaktan, Sülfatlı fukoanlar, Karregenanlar	Wang et al., 2012
Kardiyovasküler koruma	Karotenoidler, Steroller, Kardiyak glikozitler,	Givens and Gibbs, 2008
Anti inflamasyon	Marine terpenler, Biyoaktif peptidler, Sülfatlı polisakkaritler, Fukoidan, Askofilanlar, Algal fenoller,	Jiao et al., 2011

	Florotaninler, Terpenoid ve steroller Alkoloidler, Mikroalgal PUFA	
--	---	--

Saccharina japonica ve *Undaria pinnatifida* türlerinden elde edilen fukoidan ekstralarının doz bağımlı olarak hem göğüs kanser hücre hattında hem de melanoma hücrelerinde koloni formunu ve proliferasyonunun inhibe etmiştir. Her iki metabolit de sülfatlı polisakkaritlerdir ve bu da kahverengi algleri kanser tedavisinde kullanımında potansiyel bileşikler yapar. *Ascophyllum nodosum* türünden izole edilen düşük moleküler ağırlıklı fukoidanın, özellikle invaze olan göğüs kanseri hücrelerini inhibe ettiği, bunu da ekstraselüler matrisinde kanser hücrelerinin erişimini bloke eden mekanizmayla yaptığı bilinmektedir. Ayrıca invaze kolon adenokarsinoma hücrelerini inhibe etmektedir (Haroun et al., 2002).

Shibata et al. (2002), yaptıkları çalışmalarda floroglusinolün ve kahverengi alglerden olan *Eisenia bicyclis* türünden izole edilen ekol, diekol, florofukofuroekol A ve 8,8'-biekol gibi esansiyal polimerlerinin çok önemli bir antikanser aktiviteye sahip olduğunu göstermişlerdir.

Mayer and Lehmann (2000), yaptıkları *in vitro* çalışmada kahverengi alglerden *Taonamaria atomaria* türünden izole edilen stypoldione ekstraktının mikrotübül polimerizasyonunu inhibe ettiğini ve anti-kanser aktivite sağladığını belirlemişlerdir.

Kırmızı algler, bol miktarda sekonder metabolit ve halojenli türevlere sahiptir. *Laurencia microcladia* türünün ürettiği sesquiterpen olan elatol anti-tümör aktivite gösterir. Elatol, hücre döngüsünü durdurup hücreyi apoptoza götürerek sitotoksikite sağlar. Kalkerli kırmızı alglerden olan *Corallina pilulifera* türünün etanol ekstraktı insan servikal adenokarsinoma hücrelerinde anti-proliferatif etki göstermiştir. Kırmızı alglerden *Acanthospora spicifer*, Ehrlich's ascites carcinoma hücrelerine karşı tumouricidal (tumor öldürücü) aktivite sağlamıştır. Bunun

nedeni tümör hacmindeki ve canlı hücre sayısındaki azalma ve ortalama sağkalım süresindeki artıştan kaynaklanmaktadır (Vasanthi et al., 2004).

Yamamoto et al. (1986), yaptıkları çalışmalarda *Porphyra tenera* sp. cinsinin anti-karsinojenik etkisinin çok yüksek olduğunu raporlamışlardır. Alglerden izole edilen karoten ve lutein gibi klorofil ilişkili bileşikler, hem *in vitro* hem de *in vivo* çalışmalarda çok güçlü anti mutajenik aktivite göstermiştir (Okai et al., 1996).

2.4.2 Anti-oksidan aktivite:

Deniz algleri, denizdeki canlı kaynaklar arasında en zengin doğal antioksidan kaynaklarıdır (Cornish and Garbary, 2010); fukoxanthin, fikoeritobilin, klorofil-a ve türevlerini içeren çeşitli doğal polisakkarit gruplarına sahiptir ve bunlar potansiyel antioksidan aktivite gösterirler.

Cho et al. (2011), yaptıkları çalışmalarda *Enteromorpha prolifera* türünün güçlü bir antioksidan aktiviteye sahip olduğunu, bu antioksidan aktivitenin klorofil a türevi olan pheophorbideadan kaynaklandığını ve fenolik komponentlerden daha yüksek aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir. Yan ve arkadaşlarının (1999), yaptıkları çalışmalarda *Undaria pinnatifida*'dan izole edilen fukoksantin çok güçlü radikal süpürücü aktiviteye sahip olduğunu göstermişlerdir (Sachindra et al. 2007) ve fucoxanthinol ve halocyn-thiexanthin olmak üzere 2 fukoksantin metaboliti hazırlamışlardır. Bu yüzden fukoksantin, farmasötik ve nötrasötik alanlarda sentetik antioksidan yerine kullanılır. Fukoksantin sitoprotektif etkisi, *in vitro* koşullarda H₂O₂ ile indüklenen ROS'lara karşı gösterilmiştir. ROS inhibisyonundan fukoksantin yapısında yer alan iki hidroksil grubunun sorumlu olduğu düşünülmektedir (Heo et al., 2008).

Yabuta et al. (2010) yaptıkları çalışmalarda *Porphyra* cinsinden izole ettikleri fikoeritobilinin antioksidan aktivitesini göstermişlerdir.

2.5. Kanser

Kanser, abnormal hücrelerin büyüyerek birçok organa yayılmasını sağlayan bir hastalıktır. Deoksiribonükleotitlerin (DNA) mutasyonu nedeniyle hücrelerde abnormalliklerin birikmesine neden olur. Kanseri hücrelerin varlığı, normal hücrelerin özelliklerinin değişmesine neden olabilir. Örneğin hücrenin daha agresif olmasını, büyümesini, kontrolsüz bölünmesini, hücrelerin kendi sinyallerine cevap verebilmesini sağlayabilir. Kanseri hücreleri, çevrelerindeki normal hücrelere nüfuz ederek hücreleri istila edebilir, bunun sonunda lenfotik ve vasküler sistem ile vücuda yayılır. Bu olaya metastas adı verilmektedir (Arimbi et al., 2013).

Kanseri tedavileri, dünyada kanseri prevalansının artması nedeniyle önem kazanmıştır. En yaygın kanseri tedavileri, cerrahi müdahale, radyoterapi ve kemoterapidir. Cerrahi operasyonlar, metastatik evrede olan kanseri hücrelerinin çıkarılmasında etkili değilken, radyasyon genellikle normal hücrelere karşı etkisiz ve güvensizdir. Ayrıca kemoterapinin daha az optimum etkisi olduğu raporlanmıştır. Çünkü kullanılan ilaç spesifik hedefleri yok etmede başarılı olamamıştır (Fadhli et al., 2012). Bugüne kadar kanseri ilaçlarının tamamen etkili olduğu görülmemiştir. Bu da kanseri ilaçlarının seçiciliğinin az olması ve belirsiz karsinogenez mekanizmasıyla ilişkili olabilir (Djamaludin et al., 2019).

Karsinogenez; başlangıç, promotion, progresyon ve metastas aşamalarından oluşur. Başlangıç aşaması, DNA mutasyonu ve yıkıma neden olan başlatıcı moleküllerin varlığıyla başlar. Bu aşamada hücre histolojik olarak bir değişikliğe uğramaz ancak hücrenin nekrozu proliferasyonu ile birlikte artar. Promotion aşamasında, başlatıcı hücreler diğer promotörlerin sitümülayonuyla prealign haline gelir. Gen ifadesinin, hücre proliferasyonunun artması ve anormal histolojik oluşumlar bu aşamada görülür. Bu aşamadan sonra, hücreler giderek çevresindeki dokulara istila eden işgalci malign hale gelir, anjiyogenez ve metastazlara yol açar (Arimbi et al., 2013).

Ne yazık ki kanser ilerleme (progresyon) aşamasındayken genellikle fark edilebilir bu da kanserli hücrenin uzaklaştırılmasını zorlaştırır. Kanser tedavileri tüm aşamalarda gerçekleştirilmelidir, tümör hücrelerinin ve ilerleyici kanser hücrelerinin büyümesi engellenmelidir (Djamaludin et al., 2019).

Tümör hücresi ölümü sürecini gerçekleştirmek için çeşitli antikanser yolları bulunur. Başlıca yollar; antioksidan ve immün stimülasyon, kanserli hücrelerin apoptozudur.

Tümörler, serbest radikal üreten "pro-oksidan" bir durumdadır. Bu serbest radikaller, genellikle DNA tamir mekanizmalarının eksikliğinde görülür. Reaktif oksijen türevleri, hücredeki oksidatif stresin, DNA, protein ve lipitlerin hasarlarının temel kaynağıdır. Anti-oksidanlar, çeşitli mekanizmlarla kanser hücrelerinin büyümesini engellerler. Bu mekanizmlardan en yaygınları antioksidan türleriyle apoptoz aktivasyonu ve tümör progresyon sürecinin inhibisyonunu sağlamaktadırlar (Jun et al., 2004).

Apoptoz, programlı hücre bölünme sürecidir ve olumsuz durumlarda çeşitli içsel ve dışsal uyarıcılar tarafından tetiklenir. p53 proteini ve caspase-cascade sinyal sistemi, apoptozu uyaran birincil faktörlerdir (Launay et al., 2005). Caspazlar interlokin 1 β 'ya sahiptir. Apoptoz süreci; aktivasyon, yürütme, hücre silimi olmak üzere 3 aşamadan oluşur. Bütün bu aşamalar caspasla bağlanmıştır (Fan et al., 2005). Tümör susturucu protein olan p53, apoptozu tetikler ve hücre döngüsünü durdurmayı indükler. Kanser önlenmesi yüksek oranda p53 proteinine bağlıdır. P53, neoplastik dönüşüm potansiyeli olan veya DNA'sı zarar görmüş hücrelerin proliferasyonunu kontrol eder. *Spirulina* sp. ve *Aphanizomenon flos-aquae* apoptoza sebep olan fikosiyanine sahip en yaygın siyanobakterilerdendir (Hart et al., 2007). Bu fikosiyaninlerin, kronik miyeloid lenfoma hücrelerini apoptoza yönlendirdiği görülmüştür.

Bu yüzden kanser tedavilerin gelişiminde, normal hücreler üzerinde zararlı etki oluşturmadan seçici ve etkili olarak kanser hücrelerinin düzenlenmesine izin veren bitkisel kaynaklar değerlendirilmelidir. Anti-kanser özellik gösteren bitkisel materyallerin keşfi ve kullanılması kanser hücrelerinin büyümesinin

inhibisyonu ve önlenmesi için gereklidir. Bitkisel bazlı tedavilerin güvenilir, daha az zararlı ve bağımlılık yapmayan gibi avantajlı özellikleri raporlanmıştır (Olaku and White, 2011). Bitkisel materyaller sadece antikanser tedavisinde yarar sağlamakla kalmamakta aynı zamanda yeni ilaç gelişmesi için biyoaktif bileşiklerin ortaya çıkmasını da yol açmaktadır (Wahyuni et al., 2009).

Bilindiği gibi, potansiyel bileşiklerce zengin biyotayı içeren denizel canlılar, çeşitli hastalıkların tedavisi için yapılan araştırmalarda yer almaktadır. Örneğin, kahverengi alglerden *Padina australis* türünün antikanser - promoting aktivitesi olduğu raporlanmıştır (Barrung, 2015). Kahverengi algler, polifenol, karoten, polisakkarit sülfat, omega 3 yağ aside ve antosiyanin içerir. Karotenoidler, canlı hücreler de apoptozu indükler ve sitotoksik aktivitede steroidlerin varlığıyla gerçekleşir (Barrung, 2015).

2.5.1. Kronik Myeloid Lösemi (KML)

Kronik miyeloid lösemi (KML), tüm yetişkin lösemilerin %15-20'sini oluşturan miyeloproliferatif bir hastalıktır (Gu et al., 2012; Yin et al., 2004). KML, kemik iliğinde ve kanda miyeloid hücrelerin kontrolsüz şekilde çoğalmasıyla karakterize edilir (Ghosh et al., 2014). KML'nin genetik karakterinden Philadelphia kromozomu sorumludur ve bu kromozomun t(9;22) q(34;q11) translokasyonu sonucu BCR-ABL onkogen füzyonu oluşmaktadır (Burke and Carroll, 2010; Rowley, 1973). BCR-ABL proteini yüksek tirozin kinaz aktivitesi içerir ve hücre proliferasyonunu, apoptozu, farklılaşmayı, adezyon ve genetik stabilizasyonu düzenleyen sinyal yolağını bozar (Druker, 2008; Skorski, 2002). KML tedavisi, busülfan ve hidroksiüre gibi birçok kemoterapik ajanları içerir ancak tamamlanmayan tam bilinmeyen sitogenetik cevap ve yan etki bu ilaçların klinik tedavi için kullanılmasını sınırlayabilir (Henkes et al., 2008). KML'nin altında yatan moleküler mekanizmaların bilgisi kullanılarak daha güçlü ve spesifik ajanların gelişmesi ihtiyacı, tirozin kinaz inhibitörlerin (TKI) gelişmesine neden olmaktadır (Zhang et al., 2008).

Bu tez çalışmasında, biyoaktif madde açısından zengin olan alg türlerinin anti-kanser aktivitelerini belirleyerek ileri dönemlerde yapılacak çalışmalara ışık tutmak amacındayız. Yeni ilaç ve ilaç hammaddelerinin gelişimine katkıda bulunmak, lösemik hücreler üzerinde sitotoksik ve apoptotik etkiler oluşturacak yeni, alternatif, milli terapötik ajanları hayata geçirmek temel hedef olarak belirlenmiştir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örneklerin Toplanması

Örnekler, İzmir içinden Bostanlı , İnciraltı , Urla (Aşıklar çeşmesi, Hekim Adası) , Güzelbahçe ve İzmir dışındaki tek istasyon olan Gökova Körfezi'nden toplanmıştır. Gökova örnekleri SCUBA dalış ile 30 m derinlikten diğer örnekler ise kıyı şeridinden elle toplanmıştır. Örneklerin toplandığı yerler harita üzerinde gösterilmiştir (Şekil 3.1 ve 3.2).



Şekil 3. İzmir Körfezi istasyonlarının haritası



Şekil 3. 2 Gökova Körfezi İstasyonu Haritası

Örnekler, İzmir İl sınırlarında 6 istasyon; İzmir dışında 1 istasyon olmak üzere 7 istasyondan sağlanmıştır (Tablo 3.1).

Toplanan her örnek, istasyon isimleri, toplanma tarihi, tür adı ve koordinat bilgilerinin bulunduğu etiketlerle etiketlenmiştir. Toplamda 7 istasyondan 22 tür toplanmıştır.

Tablo 3. 1 Toplanan Örneklerin İstasyonları ve Koordinatları

İSTASYON	KOORDİNATLAR:
Aşıklar çeşmesi	38° 21' 53'' N, 26° 46' 15'' E 38° 22' 4.53'' N, 26° 49' 49.03'' E
Urla Hekim Adası	38° 22' 2'' N, 26° 46' 59'' E
Urla Aşıklar Çeşmesi	38° 24' 18'' N, 26° 46' 17'' E
Bostanlı	38° 28' 3.01'' N, 27° 4' 40.62'' E
Güzelbahçe	38° 22' 35'' N, 26° 52' 43'' E
İnciraltı	38° 24' 39.21" N, 27° 2' 6.914" E
Gökova	36° 56' 16.75'' N, 28° 9' 25.44'' E

Toplanan örnekler soğuk zincirde uygun koşullar sağlanarak laboratuvara getirilmiştir. Laboratuvara getirilen örnekler yıkanmış üzerindeki kum, mürekkep balığı yumurtaları, yengeç gibi omurgasız canlılar ve diğer makroalgler gibi epifitlerinden arındırılmıştır (Şekil 3.2).

Toplanan örneklerin her birinin yaş ve kuru herbaryumları yapılmıştır (Şekil 3.3). Kuru herbaryumlar Ege Üniversitesi Botanik Bahçesi ve Herbaryum Merkezi'ne kayıt ettirilerek herbaryum numaraları alınmıştır.

Epifitlerinden arındırılan algler bir sonraki analizler için -20°C'de saklanmıştır.



Şekil 3. 3 Aşıklar çeşmesi istasyonunda örneklerin toplanması



Şekil 3. 4 Toplanan örnekler ile analiz öncesi gerçekleştirilen temizlik işlemleri.



Şekil 3. 5 Toplanan örneklerin formaldehit içinde korunması.

3.2. Ekstraksiyon İşlemi

Toplanan materyalin kurutma işlemleri E.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik Bilim Dalı Laboratuvarında bulunan etüv kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ardından ekstraksiyon işlemine geçilmiştir:

- 1) Kurutulan algler kuru ağırlıklarına göre 5 ve 10 g. olarak tartılmıştır.
- 2) İlk önce hekzan, örnek miktarına göre eklenerek 2,5 saat boyunca sonik su banyosunda inkübasyona bırakılmıştır.
- 3) Daha sonra süzme işlemi gerçekleştirilmiştir.
- 4) Süzme işleminden sonra evaporatörde hekzan çözügeni uçurulmuştur.
- 5) Balonda kalan ekstre daha önce darası alınan viallere aktarılarak speed vaccum concentrator cihazında uçurulmuştur.
- 6) Bu işlemler, sırasıyla diklorometan ve metanol çözügenleri kullanılarak devam edilmiştir.

- 7) Bir tek alg örneği için hekzan ve diklorometan ekstraksiyonu 2 kez, metanol ekstraksiyonu ise 3 kez tekrarlanmıştır.
- 8) Speed vaccum concentratörde uçurulan viallerin içindeki örnek miktarları tartılarak belirlenmiştir.

3.3. Sitotoksisite Analizleri

Sitotoksisite analizleri E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D Laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

Kullanılan hücre hattı: K562 (Lösemi hücre hattı) (Kronik Myeloid lösemi)

Hücre çözüm tarihi: 15.05.2018

Besi ortamı: RPMI 1640 Medium

3.3.1. RPMI 1640 Medium

RPMI 1640 besiyeri insan lösemik hücrelerini tek tabaka ve süspanse halde kültüre edilebilmesi için geliştirilen bir besiyeri ortamıdır. HeLa, Jurkat, MCF-7, PC12, PBMC, astrosit ve gibi karsinoma gibi çeşitli memeli hücrelerinde de kullanılmaktadır.

L-glutamin ve fenol kırmızı ile modifiye edilmiştir. HEPES içermez.

%10 luk RPMI Besiortamının Hazırlanması:

RPMI 1640 besiyeri içine %1'lik antibiyotik (penisilin) ve 50 ml Fetal Bovine Serum (FBS) eklenmiştir.

3.3.2. Hücre Çözdürme:

- 1) 10 ml serumsuz ortam hazırlanmıştır.

- 2) Serumsuz ortamdan bir miktar alınıp karyotüpteki donmuş hücre üzerine eklenmiş ve pipetleme yapılmıştır. 10 ml besi ortamına eklenerek karyotüpteki hücre tamamen alınıncaya kadar yapılmıştır.
- 3) 1.200 rpm'de 10 dk santrifüj edilmiştir.
- 4) Sıvı faz uzaklaştırılmıştır. Hücreler pıt pıt yapılarak süspanse edilmiştir.
- 5) Üzerine 10 ml serumsuz ortam eklenmiştir.
- 6) 1.200 rpm'de 10 dk santrifüj edilmiştir.
- 7) Sıvı faz dökülerek hücreler süspanse edilmiştir.
- 8) Üzerine 1 ml %10'luk serumlu RPMI besiyeri eklenmiş ve hücreler tekrar süspanse edilmiştir (Şekil 3.4).
- 9) İçinden 50 µl hücre alınmış ve üzerine 50 µl trypan blue boyası eklenmiştir.
- 10) Thoma lamında sayım yapılmıştır.

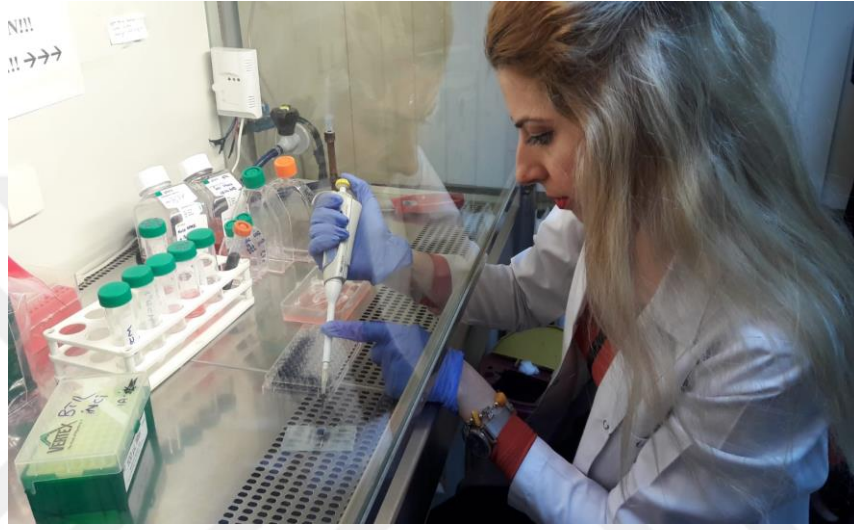


Şekil 3. 6 Hücre çözündürme ve hücre kültürünün yapılması.

3.3.3. Hücre Sayımı

- 1) Flasklardaki hücreler 50 ml'lik falkona aktarılmıştır.
- 2) 1.200 rpm'de 5 dakika santrifüj edilmiştir.
- 3) Sıvı faz dökülmüş pellet süspanse edilmiştir.

- 4) Pellet üzerine 1 ml RPMI (%10 luk) ortam eklenmiştir.
- 5) Hücre ve ortam süspanse edilmiştir.
- 6) 50 µl hücrelerden alınıp 96'lık platelere aktarılmıştır.
- 7) Üzerine 50 µl trypan blue boyası eklenmiştir (Şekil 3.5).
- 8) Thoma lamında sayım yapılmıştır.



Şekil 3. 7 Hücre sayımının yapılması

Canlı hücre sayısı % formülü kullanarak hesaplanmıştır.

$$\text{Canlı hücre sayısı \%} = \frac{\text{canlı hücre sayısı}}{\text{Toplam hücre sayısı}} \times 100$$

$$1 \text{ ml'de ki hücre sayısı} = \text{Alandaki hücre sayısı} \times \text{Dilüsyon Katsayısı} \times 10^4$$

3.3.4. Ana ve Ara Stokların Hazırlanışı:

Ana stok hazırlanışı: Her bir alg ekstresinden 1 mg tartılarak üzerine 50-100 µl DMSO eklenmiştir. Üzerine son hacim 1000 µl olacak şekilde serumsuz RPMI besiyeri koyulmuştur.

Ana stokların her biri 1 mg/ml olacak şekilde hazırlanmıştır.

Ara stokların hazırlanışı: Hazırlanan herbir alg ekstraktının ana stoğundan 5, 10, 50 ve 100 µg/ml dozlarda ara stoklar hazırlanmıştır.

3.3.5. Hücrelerin Hazırlanışı :

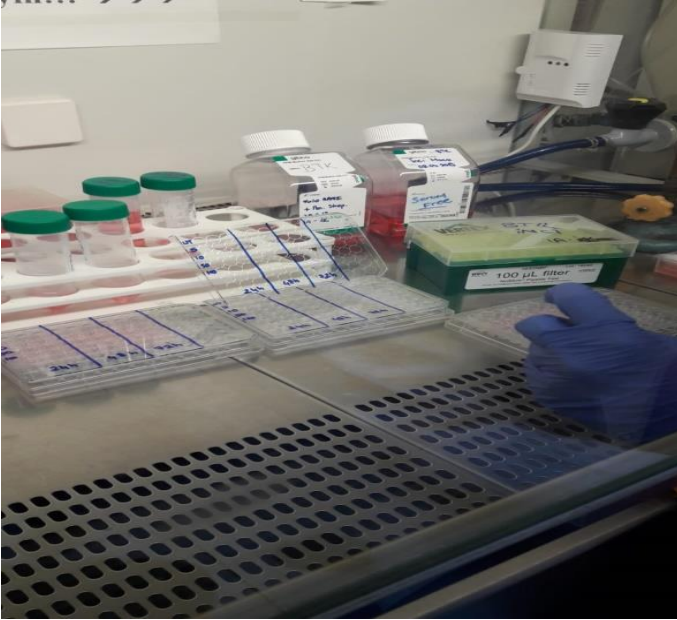
Hücrelerin sayımları yapıldıktan sonra WST analizi için aşağıdaki formül kullanılarak 96'lık plateler için ekilecek hücre sayısı belirlenmiştir.

Hücre Hattı Sayısı X Kuyucuk Sayısı X Doz X Gün

Hücre hattı sayısı: 1; Kuyucuk sayısı: 3; Doz sayısı: 5; Gün sayısı: 3

$1 \times 3 \times 5 \times 3 = 45$ kuyucuk 50 kuyucuk için hücre hazırlanmıştır.

Her bir kuyuda 100 µl'de 10.000 hücre olacak şekilde her plate (50 kuyucuk) için bir falkona 500.000 hücre/5 ml olacak şekilde hazırlanıp 100 µl her bir kuyuya hücreler dağıtılmıştır (Şekil 3.6).



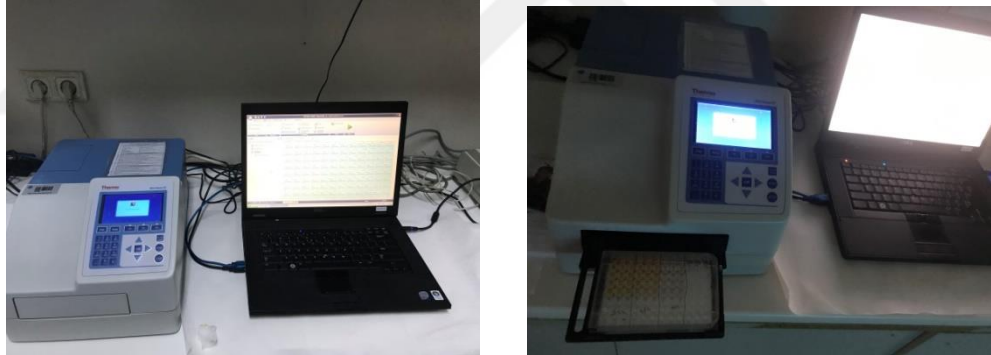
Şekil 3. 8 WST analizi için hücrelerin ve ekstraktların platelere ekimi.

3.3.6. WST Analizi

96'lık platelere ekilen hücre + alg ekstresinin dozları eklendikten sonra plate 24, 48 ve 72 saat boyunca etüvde (Thermo scientific Forma direct Heat CO₂ incubator) 36.9°C'de, %5 CO₂ ortamında inkübasyona bırakılmıştır. 24, 48 ve 72 saat sonrasında kuyucukların üzerine kuyucuklarda bulunan miktarın %10'u kadar WST eklenmiştir. İşlem karanlık ortamda gerçekleştirilmiştir. WST koyulduktan sonra yarım saatte bir okuması yapılmıştır.

WST analizi için okuma Thermo Scientific Multiskan FC cihazında Skinit for multiskan F.C.2.5.1 Programı kullanılarak yapılmıştır (Şekil 3.7).

Okuma işlemi 450 nm ve 620 nm dalga boylarında yapıldıktan sonra cihaz 450 nm-620 nm absorbans değerleri alınmıştır.



Şekil 3. 9 WST analizi için platelerin okutulması

3.3.7. IC₅₀ Değerlerinin Belirlenmesi

WST analizinden sonra elde edilen ham veriler icalcyn2 programı kullanılarak IC₅₀ Değerleri hesaplanmıştır.

3.4. Apoptoz Analizi

IC₅₀ değerlerinin belirlendikten sonra, IC₅₀ Dozunun etkili olduğu konsantrasyon, K562 hücresi ve %10 RPMI besi ortamı eklenerek flasklara ekilmiştir. Etkili olduğu süre boyunca inkübasyona bırakılmıştır. Kontrol grubu için UT (untreatment) etiketiyle hiçbir algin ekstraksiyon dozu eklenmeden hücre ve %10'luk RPMI besi ortamına ekilmiştir. İnkübasyon sonrasında,

1. Örnekler flasklardan 15 ml'lik falkonlara alınmıştır.
2. 2000 rpm' de 5 dakika santrifüj edilmiştir.
3. Flasklara Falkonlara aktarıldıktan sonra 1 ml PBS koyulmuştur.
4. Santrifüj sonrası falkonlardaki sıvı faz atılmıştır.
5. Doz gruplarında, santrifüj sonrası 15 ml'lik falkondaki sıvı faz atıldıktan sonra kalan pellet üzerine flaska koyulan 1 ml PBS alınarak eklenmiştir.
6. PBS ile muamele edilen pellet 2 ml lik ependorflara alınmıştır.
7. Kontrol grubu (UT), pelleti PBS ile muamele edildikten sonra 'binding' ve 'binding+anx' etiketli 2 ml lik ependorflara aktarılmıştır.
8. Hazırlanan 2 ml'lik ependorflar 2.000 rpm 5 dakika santrifüj edildi ve süpernatantlar dökülmüştür.
9. FITC Annexin V Apoptoz kitine göre doz gruplarının her birine 100 µl binding buffer arkasından 2,5 µl Annexin V (Anx) ve 2,5 µl propidium iodide (PI) eklenmiştir.
10. Binding etiketli ependorfa sadece 250 µl binding buffer eklenmiştir.
11. Binding+anx etiketli ependorfa 100 µl binding buffer arkasından 2,5 µl Annexin V (Anx) eklenmiştir.
12. 15 dk karanlıkta inkübasyona bırakılmıştır.
13. Daha sonra Binding+anx ve doz gruplarının her birine 150 µl binding buffer eklenmiştir.
14. Okuma işlemleri ACCURI FLOW CYTOMETRY cihazında Accuri cytometres programında yapılmıştır.

3.5. Total Anti-Oksidan Analizi

Total antioksidan analizi DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) radikali süpürücü etki tayin metodu modifiye edilerek uygulanmıştır (Sharma and Bhat, 2009).

- 1) 250 μ M DPPH (Sigma D9132) metanolle karanlık ortamda taze hazırlanmıştır.
- 2) Makroalg örnekleri 1mg/ml konsantrasyonda hazırlanmıştır.
- 3) Pozitif kontrol olarak askorbat (Riedel-de haen D-5016) 1mg/ml konsantrasyonda kullanılmıştır.
- 4) Her bir makroalg örneğinin körü olarak ekstre edildikleri çözen kullanılmıştır.
- 5) Örnekler ve pozitif kontrol 2 paralel olarak çalışılmıştır.
- 6) Deney için Spectroquant® Pharo 300 spektrofotometri cihazı kullanılmıştır.
- 7) 520 nm dalga boyunda ölçümler alınmıştır.
- 8) 1.5 ml'lik spektrofotometrik küvetler kullanılmıştır.
- 9) Küvetlerin içine 525 μ l örnek 175 μ l DPPH koyulmuştur.

$$\text{DPPH inhibisyonu (\%)} = (\text{Abs örnek} - \text{Abs kör}) / \text{Abs kontrol} \times 100$$

Abs örnek: örnek absorbans ortalaması

Abs kör: örneğin kendi körü absorbans ortalaması

Abs kontrol: askorbatın absorbans ortalaması

4. BULGULAR

4.1. Arazide Toplanan Örnekler

Toplanan 22 tür örneğin 7 türü yeşil alg (Chlorophyta), 10 türü kahverengi alg Phaeophyceae) ve 5 türü kırmızı alg (Rhodophyta) gruplarına aittir.

Kahverengi alglerden *Padina pavonica*, *Cystoseira foeniculacea*, *Hydroclathrus clathratus* *Cystoseira crinita*, yeşil alglerden *Codium decorticatum* ve *Ulva linza*, kırmızı alglerden *Hypnea musciformis* ve *Gigartina acicularis* Aşıklar çeşmesi istasyonundan; *Cystoseira barbata*, *Dictyota dichotoma* var. *intricata*, *Halopteris filicina*, *Acanthophora nayadiformis*, *Ceramium circinatum*, *Cladophora dalmatica*, *Cladophora albida* Urla Hekim adası istasyonundan; *Dictyopteris polypodioides* Güzelbahçe istasyonundan; *Sargassum vulgare* Urla istasyonundan; *Gracilaria gracilis*, *Ulva fasciata* Bostanlı sahili istasyonundan; *Ulva lactuca* İnciraltı istasyonundan; *Codium bursa* Gökova istasyonundan toplanmıştır (Tablo 4.1-4.3).

4.2. Örneklerin Hazırlanması:

Toplanan 22 tür örneğin herbaryumları yapılarak E.Ü Botanik Bahçesi ve Herbarium Merkezi'nden herbaryum numaraları alınarak kaydı yapılmıştır

Tablo 4. 1 Kahverengi alglerin örnek listesi

FAMILYA	TÜR ADI	ÖRNEKLEME TARİHİ	İSTASYON	KOORDİNA T	HERBARYUM NUMARASI
Dictyotaceae	<i>Padina pavonica</i> (Linnaeus) Thivy	05.05.2016	Aşıklar Çeşmesi	38° 21' 53'' N 26° 46' 15'' E	43236
Sargassaceae	<i>Cystoseira foeniculacea</i> (Linnaeus) Greville	05.05.2016	Aşıklar Çeşmesi	38° 21' 53'' N 26° 46' 15'' E	43225
Scytosiphonaceae	<i>Colpomenia sinuosa</i> (Mertens ex Roth) Derbès & Solier	05.05.2016	Aşıklar Çeşmesi	38° 21' 53'' N 26° 46' 15'' E	43244
Scytosiphonaceae	<i>Hydroclathrus clathratus</i> (C.Agardh) M.Howe	05.05.2016	Aşıklar Çeşmesi	38° 21' 53'' N 26° 46' 15'' E	43239
Sargassaceae	<i>Cystoseira crinita</i> Duby	05.05.2016	Aşıklar Çeşmesi	38° 21' 53'' N 26° 46' 15'' E	43232
Sargassaceae	<i>Cystoseira barbata</i> (Stackhouse) C.Agardh	23.10.2016	Urla Hekim Adası	38° 22' 2'' N 26° 46' 59'' E	43245
Dictyotaceae	<i>Dictyota dichotoma</i> var. <i>intricata</i> (C.Agardh) Greville	22.03.2017	Urla Hekim Adası	38° 22' 2'' N 26° 46' 59'' E	43240
Stypocaulaceae	<i>Halopteris filicina</i> (Grateloup) Kützing	22.03.2017	Urla Hekim Adası	38° 22' 2'' N 26° 46' 59'' E	43238
Dictyotaceae	<i>Dictyopteris polypodioides</i> (A.P.De Candolle) J.V.Lamourou x	11.06.2017	Güzelbahçe	38° 22' 35'' N 26° 52' 43'' E	43237
Sargassaceae	<i>Sargassum vulgare</i> C.Agardh	18.07.2017	Urla	38° 24' 18'' N 26° 46' 17'' E	43231

Tablo 4. 2 Kırmızı alglerin örnek istesi

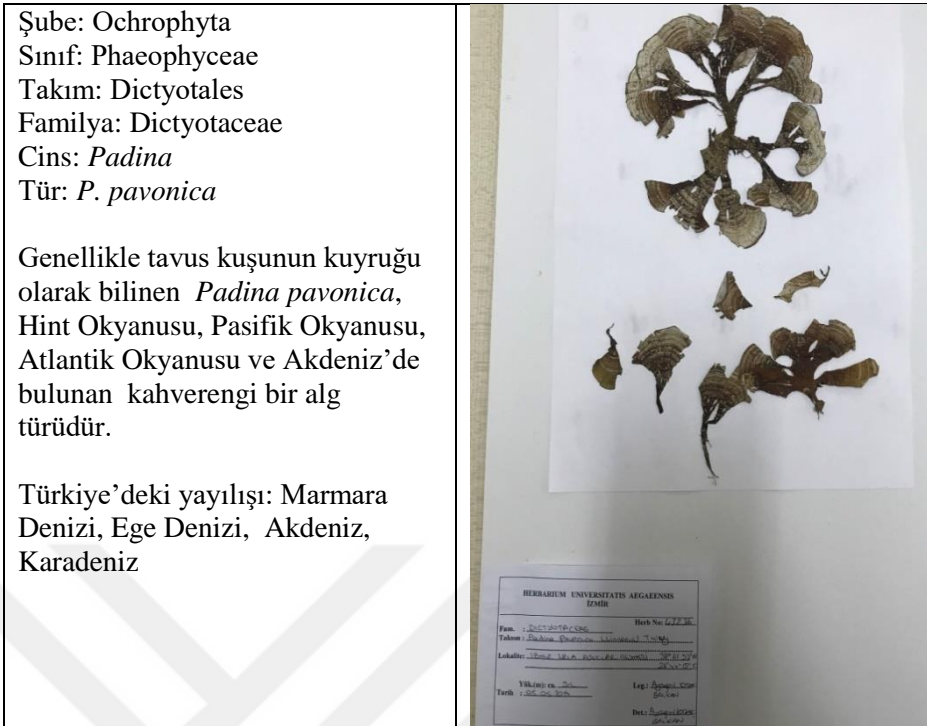
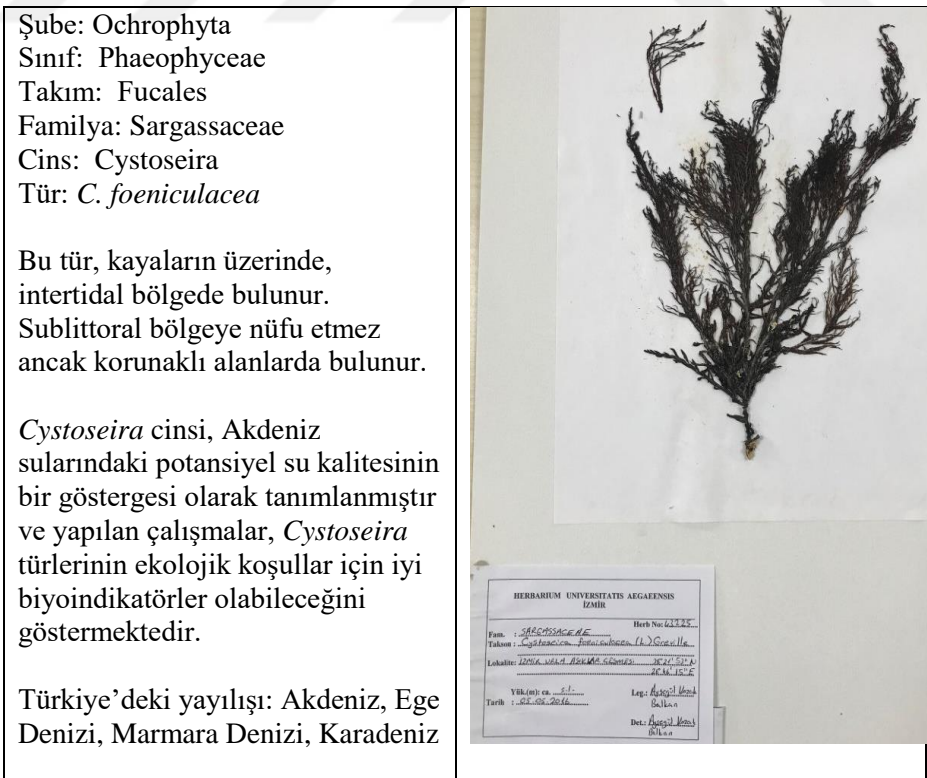
FAMILYA	TÜR ADI	TOPLANMA TARİHİ	İSTASYON	KOORDİNAT	HERBAR YUM NUMARASI
Rhodomelaceae	<i>Acanthophora nayadiformis</i> (Delile) Papenfuss	05.05.2016	URLA HEKİM ADASI	38° 22' 2'' N 26° 46' 59'' E	43224
Cystocloniaceae	<i>Hypnea musciformis</i> (Wulfen) J.V.Lamouroux	05.05.2016	AŞIKLAR ÇEŞMESİ	38° 22' 4.53'' N 26° 49' 49.03'' E	43233
Gracilariaceae	<i>Gracilaria gracilis</i> (Stackhouse) Steentoft, L.M.Irvine & Farnham	12.07.2016	BOSTANLI SAHİLİ	38° 28' 3.01'' N 27° 4' 40.62'' E	43226
Ceramiales	<i>Ceramium circinatum</i> (Kützinger) J.Agardh	04.05.2017	URLA HEKİM ADASI	38° 22' 2'' N 26° 46' 59'' E	43228
Gigartinales	<i>Gigartina acicularis</i> (Roth) J.V.Lamouroux	04.05.2017	AŞIKLAR ÇEŞMESİ	38° 21' 53'' N 26° 46' 15'' E	43229



Tablo 4. 3 Yeşil alglerin örnek listesi

FAMILYA	TÜR ADI	TOPLANMA TARİHİ	İSTASYON	KOORİNAT	HERBARYUM NUMARASI
Ulvaceae	<i>Ulva lactuca</i> Linnaeus	05.05.2016	İNCİRALTI	38° 24' 39.21" N, 27° 2' 6.914" E	
Ulvaceae	<i>Ulva fasciata</i> C.Agardh	12.07.2016	BOSTANLI SAHİLİ	38° 28' 3.01" N, 27° 4' 40.62" E	43242
Cladophoraceae	<i>Cladophora albida</i> (Nees) Kützinger	02.05.2017	URLA HEKİM ADASI	38° 22' 2'' N 26° 46' 59'' E	43230
Cladophoraceae	<i>Cladophora dalmatica</i> Kützinger	02.05.2017	URLA HEKİM ADASI	38° 22' 2'' N 26° 46' 59'' E	43227
Ulvaceae	<i>Ulva linza</i> (Linnaeus) J.Agardh	08.05.2018	AŞIKLAR ÇEŞMESİ	38° 22' 4.53'' N 26° 49' 49.03'' E	43243
Codiaceae	<i>Codium bursa</i> (Olivi) C.Agardh	04.07.2018	GÖKOVA	36° 56' 16.75'' N 28° 9' 25.44'' E	43234
Codiaceae	<i>Codium decorticatum</i> (Woodward) M.Howe	08.05.2018	AŞIKLAR ÇEŞMESİ	38° 22' 4.53'' N 26° 49' 49.03'' E	

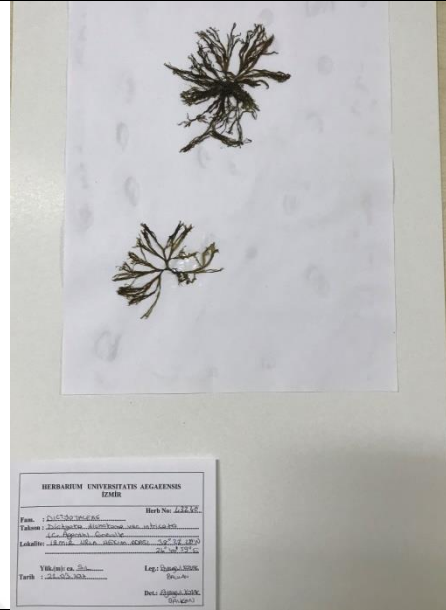
Toplanan örneklerin herbarium fotoğrafları çekilmiştir (Şekil 4.1-4.19) Toplanan örnekler ve genel özellikleri (Guiry and Guiry, 2020) şu şekildedir:

Şekil 4. 1 *Padina pavonica* (Linnaeus) ThivyŞekil 4. 2 *Cystoseira foeniculacea* (Linnaeus) Greville

Şube: Ochrophyta
 Sınıf: Phaeophyceae
 Takım: Dictyotales
 Familya: Dictyotaceae
 Cins: Dictyota
 Tür: *D. dichotoma*
 Varyete: *Dictyota dichotoma* var.
intricata

Çatal dil olarak bilinen bu tür, sığ sulardan 20 m'ye kadar yayılış gösterir.

Türkiye'deki yayılışı: Akdeniz, Ege Denizi, Marmara Denizi

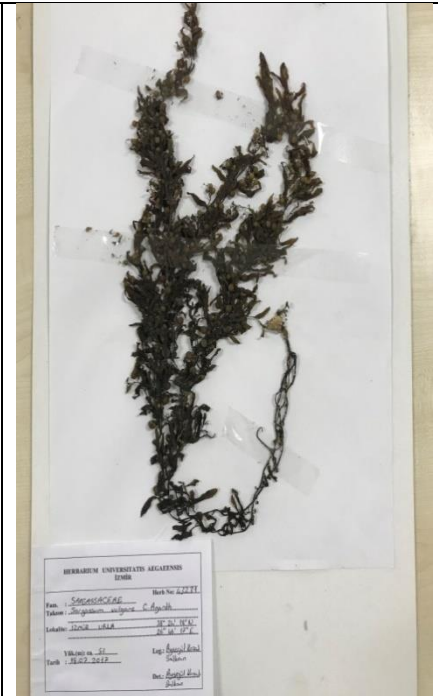


Şekil 4. 3 *Dictyota dichotoma* var. *intricata* (C.Agardh) Greville

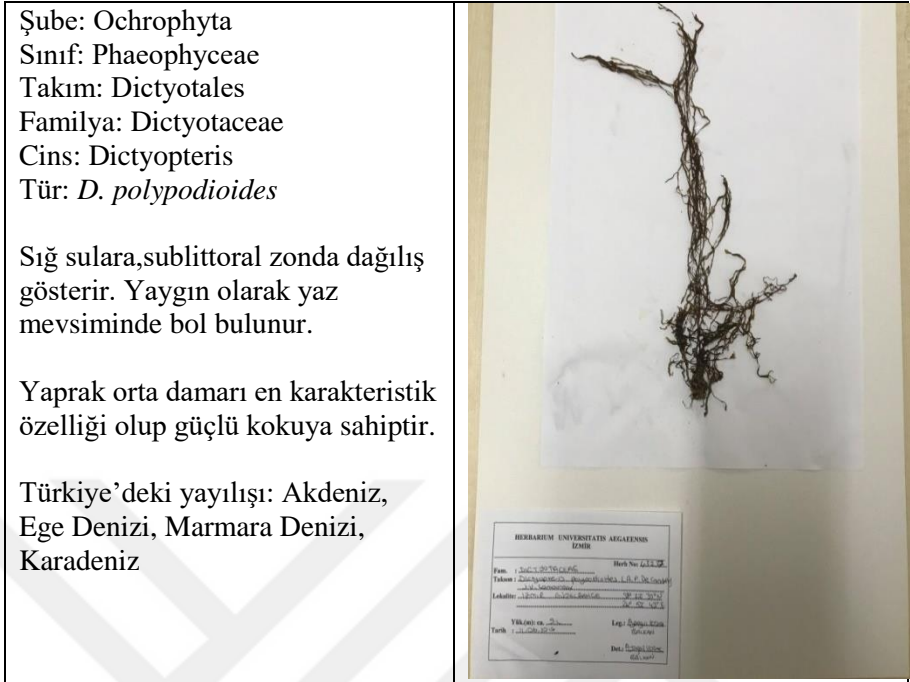
Şube: Ochrophyta
 Sınıf: Phaeophyceae
 Takım: Fucales
 Familya: Sargassaceae
 Cins: Sargassum
 Tür: *S. vulgare*

Tropik ve sıcak ılıman bölgelerin deniz sublittoral bölgesinde yayılış gösterir (Lüning 1990).

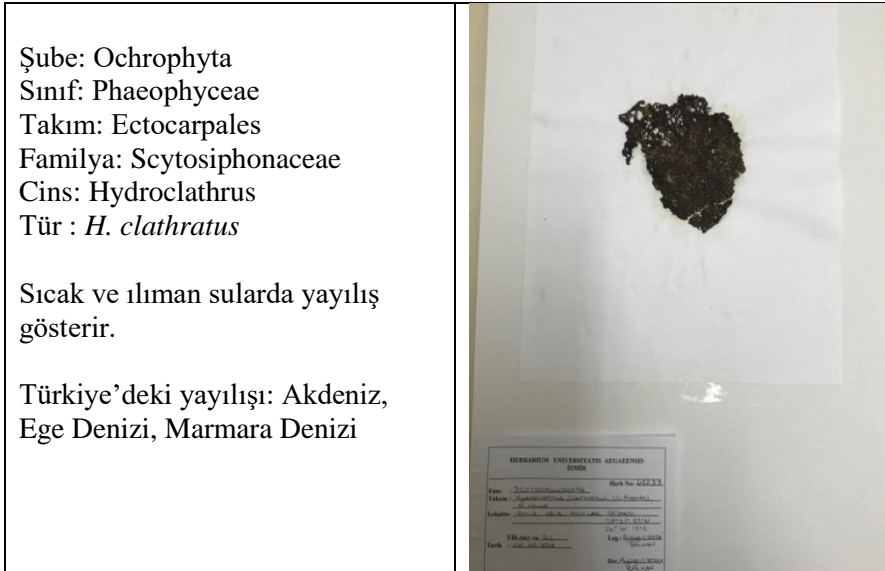
Türkiye'deki yayılışı: Akdeniz, Ege Denizi, Marmara Denizi, Karadeniz



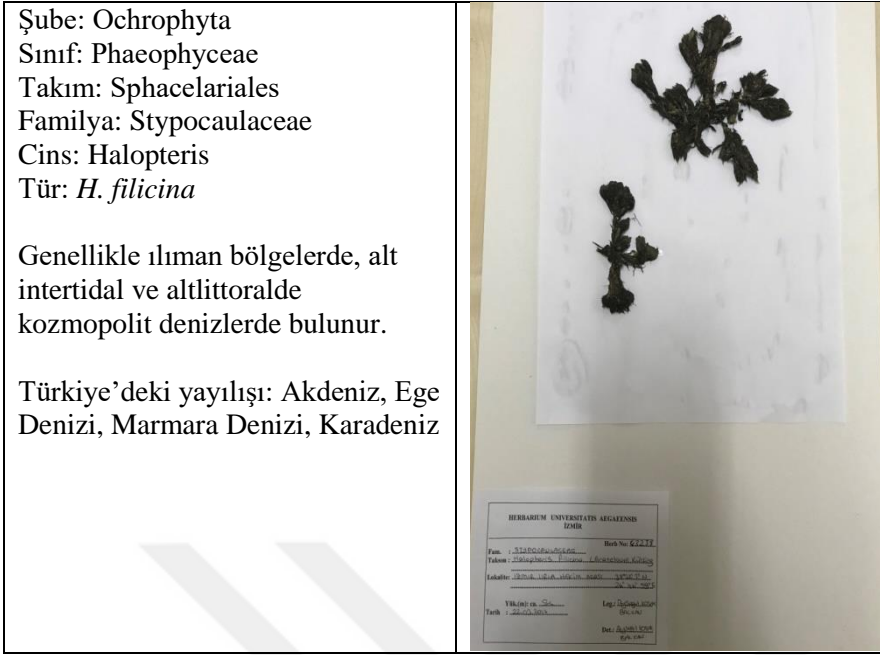
Şekil 4. 4 *Sargassum vulgare* C. Agardh



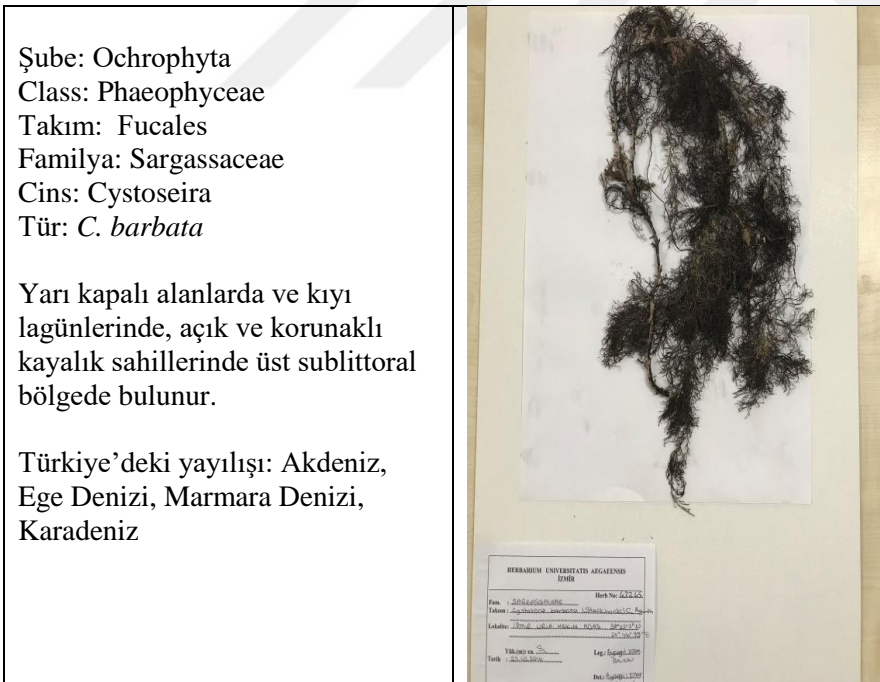
Şekil 4. 5 *Dictyopteris polypodioides* (A.P.De Candolle) J.V.Lamouroux



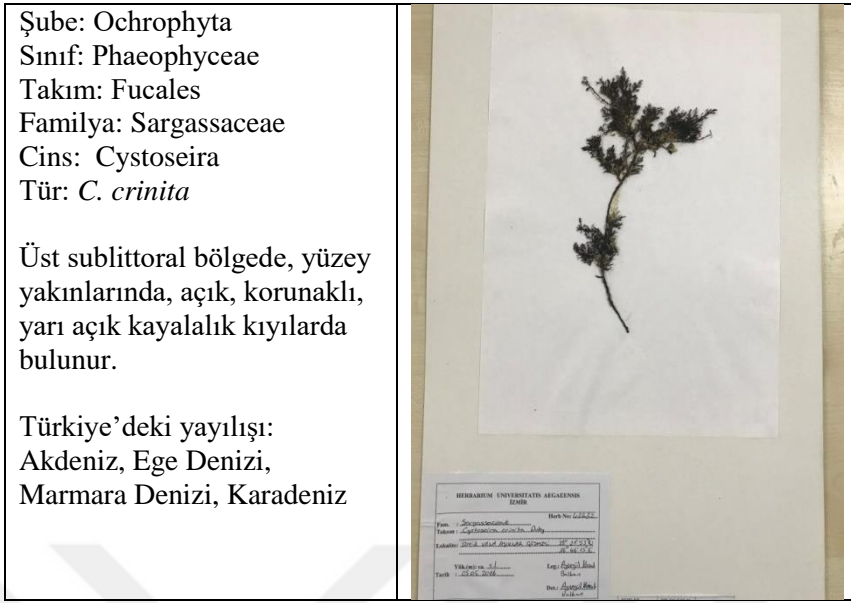
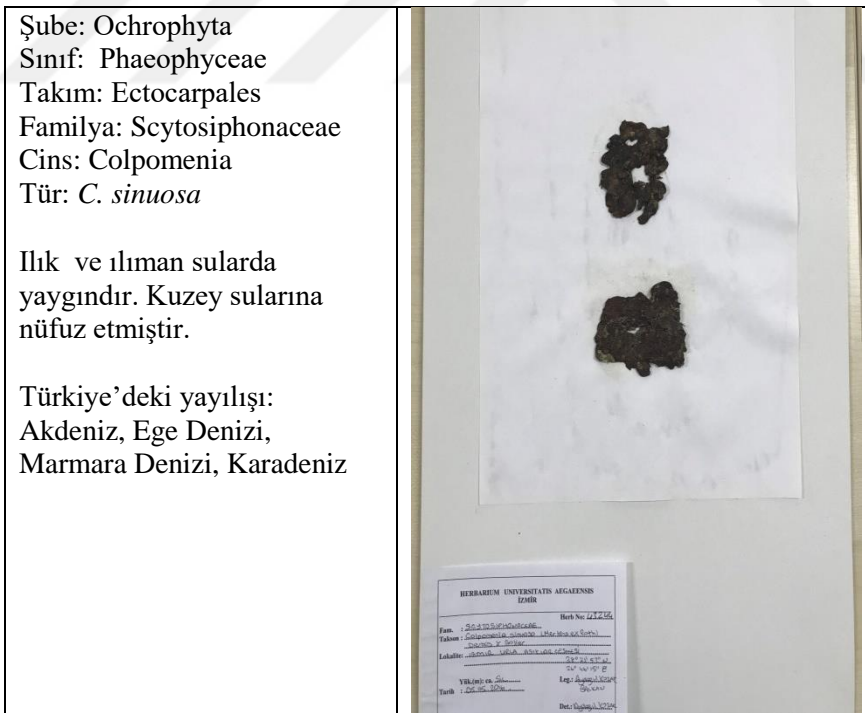
Şekil 4. 6 *Hydroclathrus clathratus* (C.Agardh) M.Howe



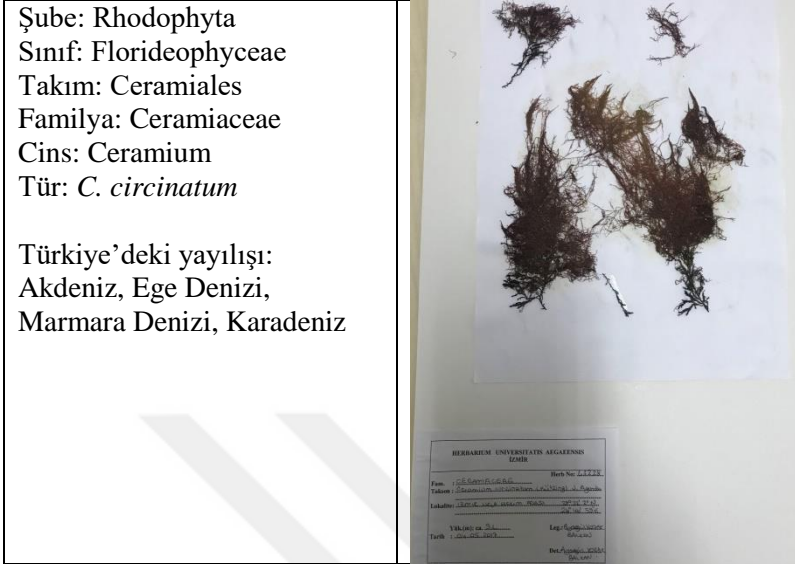
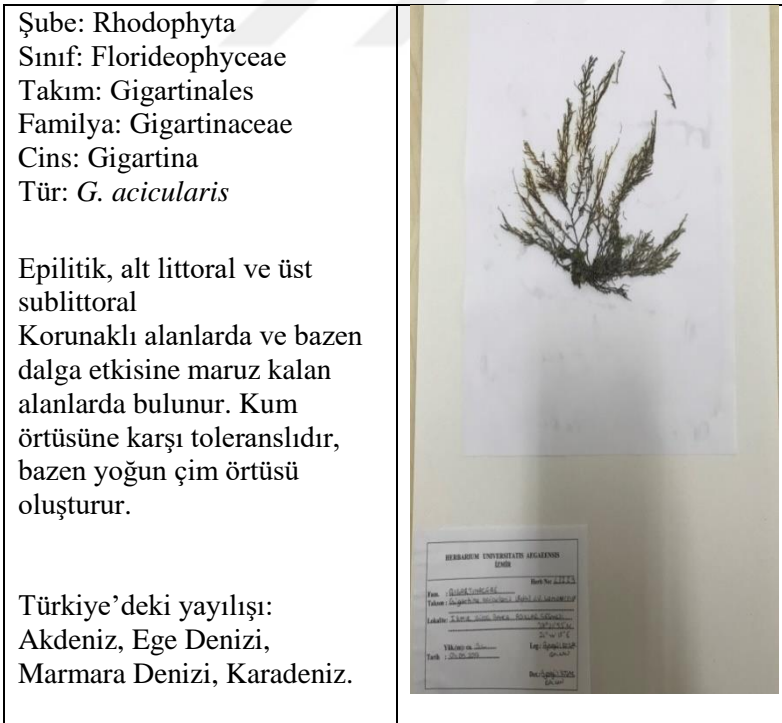
Şekil 4. 7 *Halopteris filicina* (Grateloup) Kützing

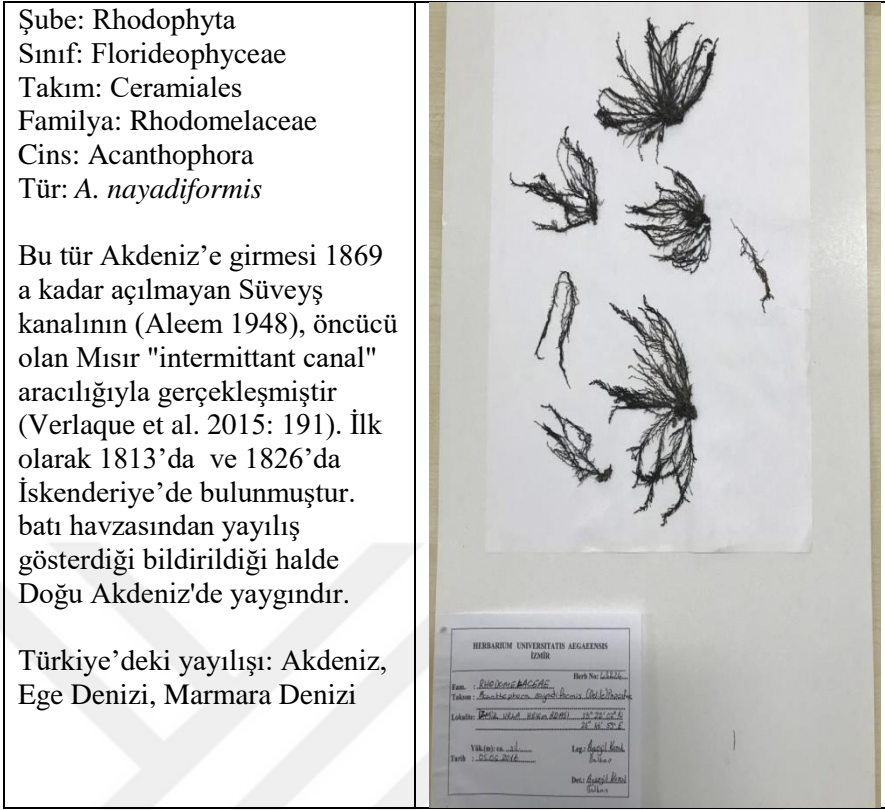


Şekil 4. 8 *Cystoseira barbata* (Stackhouse) C.Agardh

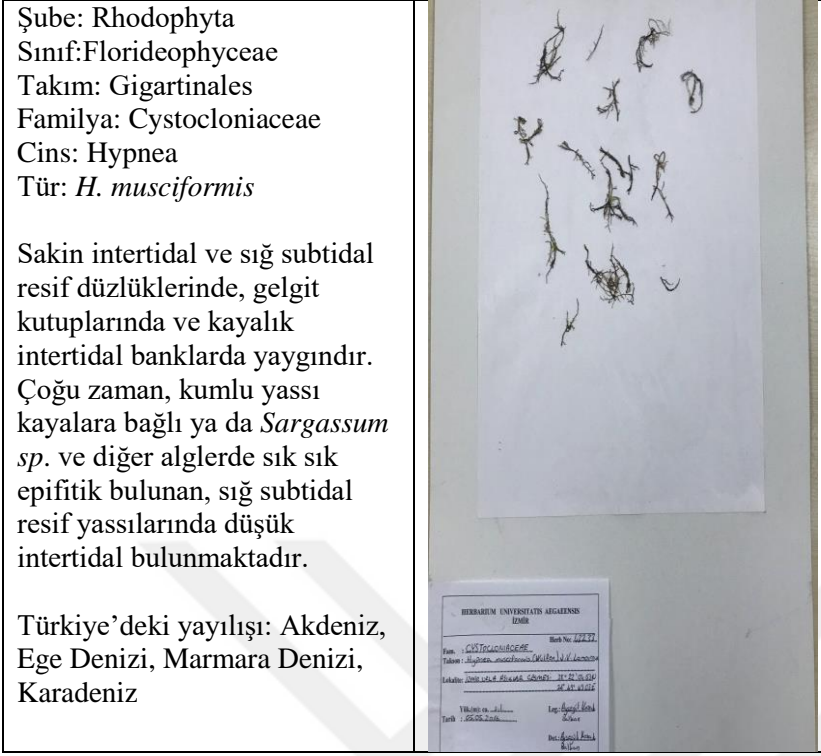
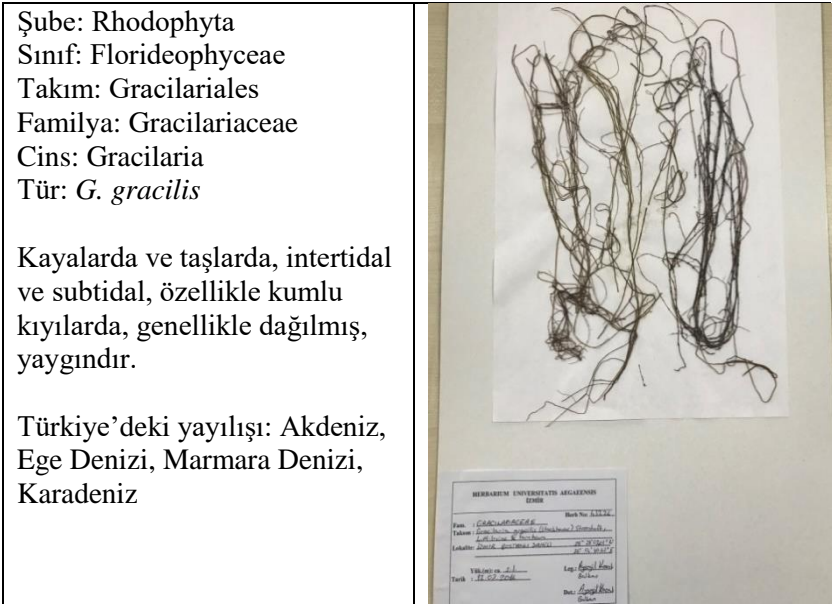
Şekil 4. 9 *Cystoseira crinita* DubyŞekil 4. 10 *Colpomenia sinuosa* (Mertens ex Roth) Derbès & Solier

KIRMIZI ALGLER

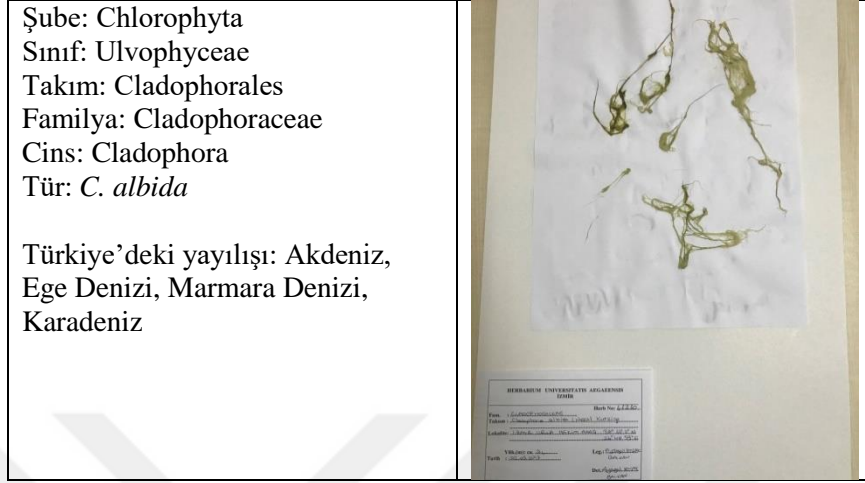
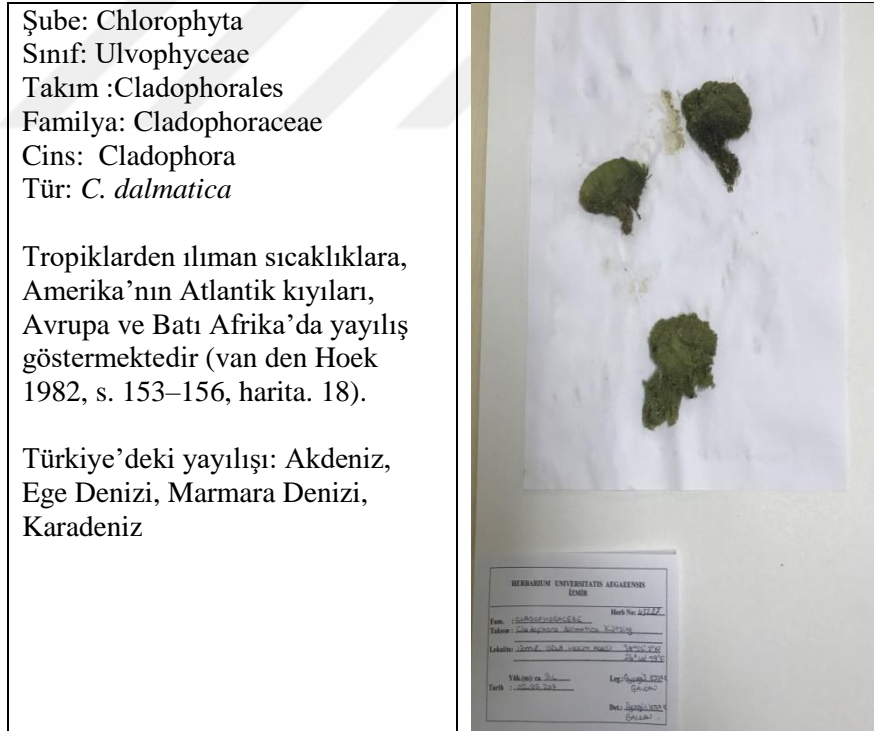
Şekil 4. 11 *Ceramium circinatum* (Kützinger) J. AgardhŞekil 4. 12 *Gigartina acicularis* (Roth) J.V. Lamouroux

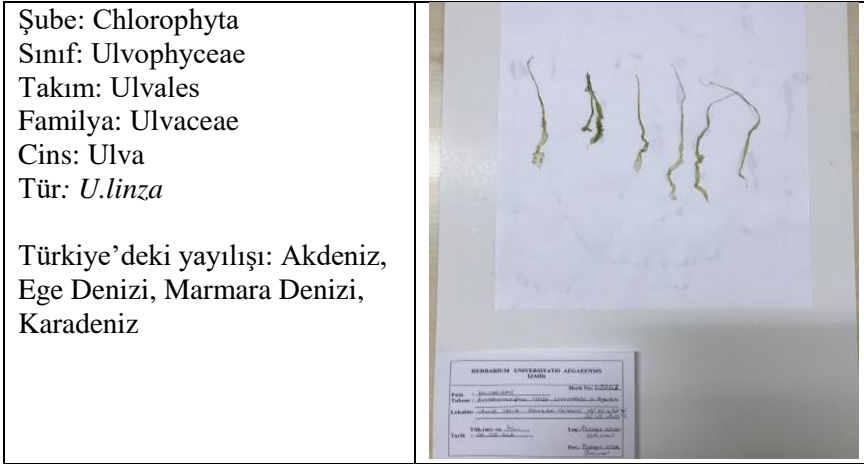


Şekil 4. 13 *Acanthophora nayadiformis* (Delile) Papenfuss

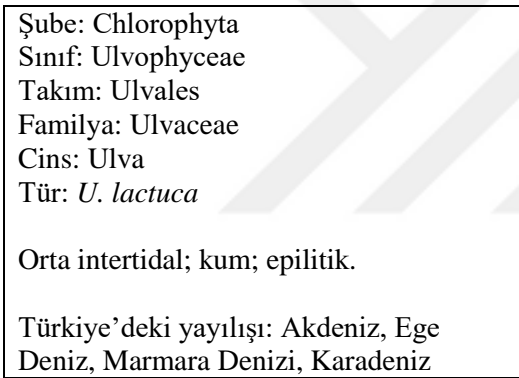
Şekil 4. 14 *Hypnea musciformis* (Wulfen) J.V.LamourouxŞekil 4. 15 *Gracilaria gracilis* (Stackhouse) Steentoft, L.M.Irvine & Farnham

YEŞİL ALGLER

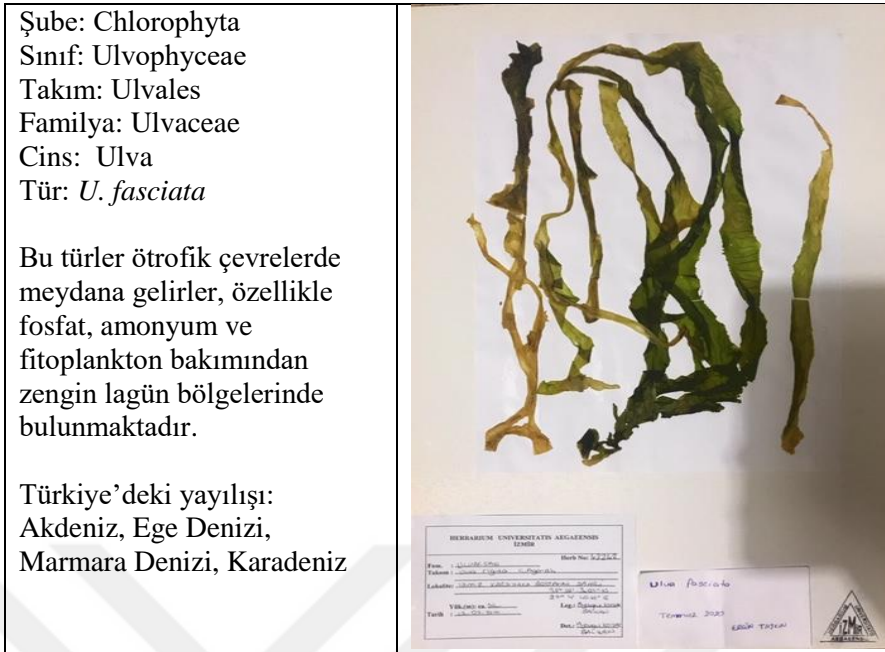
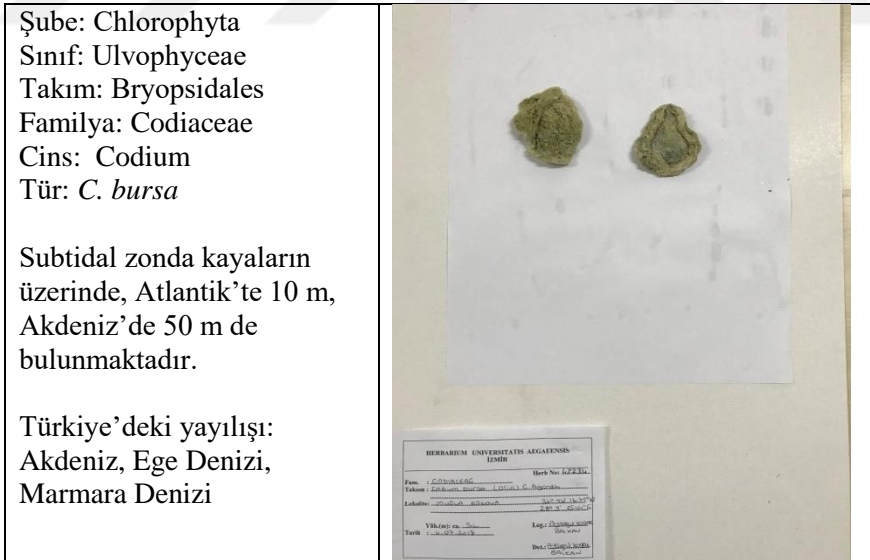
Şekil 4. 16 *Cladophora albida* (Nees) KutzingŞekil 4. 17 *Cladophora dalmatica* Kützing



Şekil 4. 18 *Ulva linza* (Linnaeus) J.Agardh



Şekil 4. 19 *Ulva lactuca* Linnaeus

Şekil 4. 20 *Ulva fasciata* DelileŞekil 4. 21 *Codium bursa* (Olivi) C.Agardh

Şube: Chlorophyta
Sınıf: Ulvophyceae
Takım: Bryopsidales
Familiya: Codiaceae
Cins: Codium
Tür: *C. decorticatum*

Ölü adam eli olarak bilinmektedir.

Türkiye'deki yayılışı: Ege Denizi

Şekil 4. 22 *Codium decorticatum* (Woodward) M.Howe

4.3. Ekstraksiyon İşlemi

Toplanan her bir alg örneği etüvde kurutulduktan sonra kuru ağırlıkları tartılıp üzerlerine Tablo 4.5- 4.7'de gösterilen miktarlarda önce hekzan, diklorometan ve en son metanol çözeltileri eklenmiştir. Bu işlemler hekzan ve diklorometan çözümleri için iki kez, metanol çözgeni için üç kez uygulanmıştır. Her bir çözgenden sonra çözgenler süzölmüş, evaporatörde uçurulduktan sonra viallere alınmıştır. Her bir çözgenden elde edilen ekstrakt miktarları Tablo 4.8-4.10'de gösterilmiştir.

Tablo 4. 4 Kahverengi alglerin ekstraksiyonda kullanılan çözen miktarları

Alg Türü	Alg Kuru Ağırlığı (g)	Kodu	Hekzan 1 (MI)	Hekzan 2 (MI)	Dikloro metan 1 (MI)	Dikloro metan 2 (MI)	Metoh 1 (MI)	Metoh 2 (MI)	Metoh 3 (MI)
<i>Padina pavonica</i> (Linnaeus) Thivy	10	PP	185	185	185	185	185	185	185
<i>Cystoseira foeniculacea</i> (Linnaeus) Greville	10	CF	180	180	180	180	180	180	180
<i>Colpomenia sinuosa</i> (Mertens ex Roth) Derbès & Solier	5	CS	110	120	130	160	165	165	170
<i>Hydroclathrus clathratus</i> (C.Agardh) M.Howe	10	HC	250	250	250	250	250	250	250
<i>Cystoseira crinita</i> Duby	10	CC	250	250	230	230	230	240	220
<i>Cystoseira barbata</i> (Stackhouse) C.Agardh	10	CB (Solva n Adı)	150	200	200	200	200	200	200
<i>Dictyota dichotoma</i> var. <i>intricata</i> (C.Agardh) Greville	5	DD	120	120	120	120	120	120	100
<i>Halopteris filicina</i> (Grateloup) Kützing	10	HF	300	250	220	200	200	200	200
<i>Dictyopteris polypodioides</i> (A.P.De Candolle) J.V.Lamouroux	10	DP	250	250	280	300	300	300	300
<i>Sargassum vulgare</i> C.Agardh	10	S	250	250	200	150	200	200	200
<i>Halopteris filicina</i> (Grateloup) Kützing	10	HF	300	250	220	200	200	200	200

Tablo 4. 5 Kırmızı alglerin ekstraksiyonda kullanılan çözen miktarları

Alg Türü	Alg Kuru Ağırlığı (g)	Kodu	Hekzan 1 (MI)	Hekzan 2 (MI)	Dikloro metan 1 (MI)	Dikloro metan 2 (MI)	Metoh 1 (MI)	Metoh 2 (MI)	Metoh 3 (MI)
<i>Acanthophora nayadiformis</i> (Delile) Papenfuss	5	AN	200	200	200	200	200	200	200
<i>Hypnea musciformis</i> (Wulfen) J.V.Lamouroux	10	HM	300	250	250	200	200	200	200
<i>Gracilaria gracilis</i> (Stackhouse) Steentoft, L.M.Irvine & Farnham	5	GG	125	135	135	160	165	165	165
<i>Ceramium circinatum</i> (Kützing) J.Agardh	10	CeC	350	300	300	350	300	300	300
<i>Gigartina acicularis</i> (Roth) J.V.Lamouroux	10	G	195	195	195	195	195	195	165

Tablo 4. 6 Yeşil alglerin ekstraksiyonda kullanılan çözen miktarları

Alg Türü	Alg Kuru Ağırlığı (g)	Kodu	Hekzan 1 (MI)	Hekzan 2 (MI)	Dikloro metan 1 (MI)	Dikloro metan 2 (MI)	Metoh 1 (MI)	Metoh 2 (MI)	Metoh 3 (MI)
<i>Ulva lactuca</i> Linnaeus	10	UL	300	300	300	300	300	300	250
<i>Ulva fasciata</i> Delile	10	UR	250	250	250	250	250	260	250
<i>Cladophora albida</i> (Nees) Kützing	5	CD	220	180	200	200	200	200	200
<i>Cladophora dalmatica</i> Kützing	5	CA	300	250	250	250	250	250	250
<i>Ulva linza</i> (Linnaeus) J.Agardh	10	EL	250	250	250	250	250	250	250
<i>Codium bursa</i> (Olivi) C.Agardh	10	CB	150	150	150	150	150	160	120
<i>Codium decorticatum</i> (Woodward) M.Howe	10	Cod D	180	170	180	180	180	180	180

Tablo 4. 7 . Kahverengi alglerin ekstraksiyon sonrası çözümlerden elde edilen ekstrakt miktarları

Alg Türü	Alg Kuru Ağırlığı (g)	Hekzan ekstresi kuru ağırlığı (g)	Diklorometan ekstresi kuru ağırlığı (g)	Metanol ekstresi kuru ağırlığı (g)
<i>Padina pavonica</i> (Linnaeus) Thivy	10	0,005	0,029	0,08
<i>Cystoseira foeniculacea</i> (Linnaeus) Greville	10	0,002	0,064	0,686
<i>Colpomenia sinuosa</i> (Mertens ex Roth) Derbès & Solier	5	0,009	0,014	0,284
<i>Hydroclathrus clathratus</i> (C.Agardh) M.Howe	10	0,009	0,014	0,241
<i>Cystoseira crinita</i> Duby	10	0,011	0,014	0,618
<i>Cystoseira barbata</i> (Stackhouse) C.Agardh	10	0,34	0,092	0,149
<i>Dictyota dichotoma</i> var. <i>intricata</i> (C.Agardh) Greville	5	0,237	0,176	0,18
<i>Halopteris filicina</i> (Grateloup) Kützing	10	0,021	0,035	0,203
<i>Dictyopteris polypodioides</i> (A.P.De Candolle) J.V.Lamouroux	10	0,108	0,187	0,631
<i>Sargassum vulgare</i> C.Agardh	10	0,014	0,039	0,419

Tablo 4. 8 Kırmızı alglerin ekstraksiyon sonrası çözümlerden elde edilen ekstre miktarları

Alg Türü	Alg Kuru Ağırlığı (g)	Hekzan ekstresi kuru ağırlığı (g)	Diklorometan ekstresi kuru ağırlığı (g)	Metanol ekstresi kuru ağırlığı (g)
<i>Acanthophora nayadiformis</i> (Delile) Papenfuss	5	0,006	0,481	0,048
<i>Hypnea musciformis</i> (Wulfen) J.V.Lamouroux	10	0,006	0,006	0,15
<i>Gracilaria gracilis</i> (Stackhouse) Steentoft, L.M.Irvine & Farnham	5	0,002	0,005	0,487
<i>Ceramium circinatum</i> (Kützing) J.Agardh	10	0,491	0,025	0,09
<i>Gigartina acicularis</i> (Roth) J.V.Lamouroux	10	0,006	0,013	1,965

Tablo 4. 9 Yeşil alglerin ekstraksiyon sonrası çözümlerden elde edilen ekstrakt miktarları

Alg Türü	Alg Kuru Ağırlığı (g)	Hekzan ekstresi kuru ağırlığı (g)	Diklorometan ekstresi kuru ağırlığı (g)	Metanol ekstresi kuru ağırlığı (g)
<i>Ulva lactuca</i> Linnaeus	10	0,757	0,012	0,156
<i>Ulva fasciata</i> Delile	10	0,006	0,02	0,489
<i>Cladophora albida</i> (Nees) Kützing	5	0,030	0,019	0,096
<i>Cladophora dalmatica</i> Kützing	5	0,024	0,488	0,213
<i>Ulva linza</i> (Linnaeus) J.Agardh	10	0,023	0,018	0,255
<i>Codium bursa</i> (Olivi) C.Agardh	10	0,02	0,024	0,92
<i>Codium decortatum</i> (Woodward) M.Howe	10	0,039	0,039	1,081

4.4. WST (2-(4-iyodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disülfofenil)-2H Tetrazolyum) analizi

Literatüre göre toplanan 22 alg türünden en çok sistoyoksisite gösteren 10 alg türü belirlenmiştir (Tablo 4.11.). Bu türlerin hekzan, diklorometan ve metanol ekstrelerinin K562 hücre hatı kullanılarak WST analizleri gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.25).

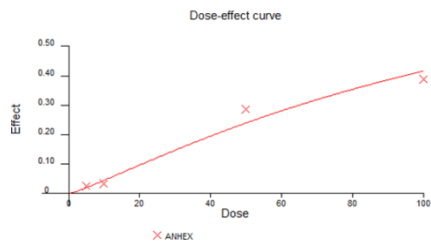
Tablo 4. 10 WST analizinde kullanılan alg türleri ve kodları

Alg türü	Kodu	Hekzan Kodu	Dikloro Metan Kodu	Metanol Kodu
<i>Padina pavonica</i> (Linnaeus) Thivy	PP	PPH	PPD	PPM
<i>Dictyota dichotoma</i> var. <i>intricata</i> (C.Agardh) Greville	DD	DDH	DDD	DDM
<i>Sargassum vulgare</i> C.Agardh	S	SH	SD	SM
<i>Cystoseira barbata</i> (Stackhouse) C.Agardh	CB	CBH	CBD	CBM
<i>Ceramium circinatum</i> (Kützing) J.Agardh	CeC	CeCH	CeCD	CeCM
<i>Acanthophora nayadiformis</i> (Delile) Papenfuss	AN	ANH	AND	ANM
<i>Cladophora dalmatica</i> Kützing	CD	CDH	CDD	CDM
<i>Ulva linza</i> (Linnaeus) J.Agardh	EL	ELH	ELD	ELM
<i>Ulva lactuca</i> Linnaeus	UL	ULH	ULD	ULM
<i>Codium decortcatum</i> (Woodward) M.Howe	CODD	CODDH	CODDD	CODDM

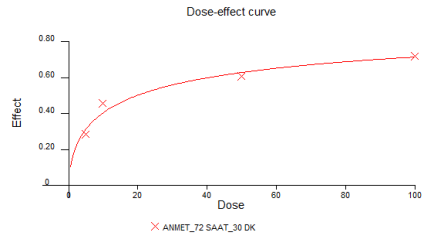
WST analizinin sonuçlarına göre elde edilen veriler icalcusyn2 programı kullanılarak IC₅₀ değerleri hesaplanmıştır (Tablo 4.12).

Tablo 4. 11 IC₅₀ Değerleri

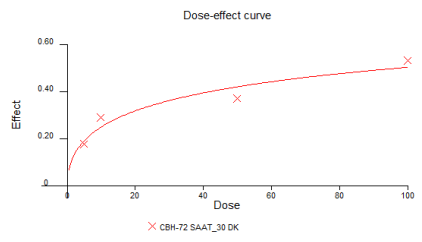
Alg türü	Hekzan Kodu	IC ₅₀ Değeri (µg/ML)	Dikloro Metan Kodu	IC ₅₀ Değeri (µg/ML)	Meta nol Kodu	IC ₅₀ Değeri (µg/M)
<i>Padina pavonica</i> (Linnaeus) Thivy	PPH	81,23	PPD	proliferatif	PPM	Bazı dozlar proliferatif
<i>Dictyota dichotoma</i> var. <i>intricata</i> (C.Agardh) Greville	DDH	3,41	DDD	15,82	DDM	25,56
<i>Sargassum vulgare</i> C.Agardh	SH	> 100	SD	80,45	SM	proliferatif
<i>Cystoseira barbata</i> (Stackhouse) C.Agardh	CBH	95,99	CBD	proliferatif	CBM	87,27
<i>Ceramium circinatum</i> (Kützing) J.Agardh	CeCH	99,83	CeCD	> 100	CeC M	58,49
<i>Acanthophora nayadiformis</i> (Delile) Papenfuss	ANH	86,46	AND	Bazı dozlar proliferatif	ANM	19,54
<i>Cladophora dalmatica</i> Kützing	CDH	> 100	CDD	Bazı dozlar proliferatif	CDM	> 100
<i>Ulva linza</i> (Linnaeus) J.Agardh	ELH	Bazı dozlar proliferatif	ELD	Bazı dozlar proliferatif	ELM	proliferatif
<i>Ulva lactuca</i> Linnaeus	ULH	> 100	ULD	79,94	ULM	24,31
<i>Codium decortcatum</i> (Woodward) M.Howe	CODDH	> 100	CODDD	> 100	COD DM	Proliferatif



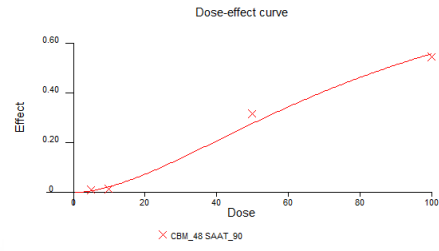
(a)



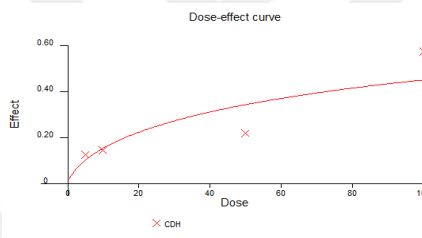
(b)



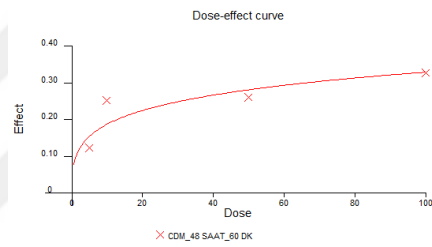
(c)



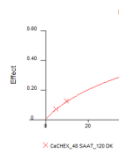
(d)



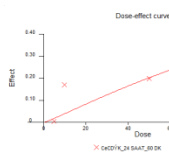
(e)



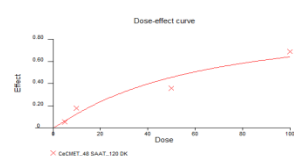
(f)



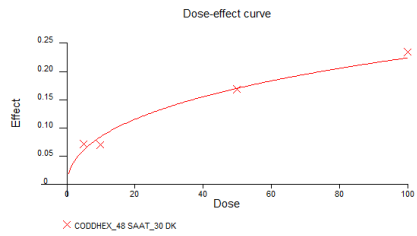
(g)



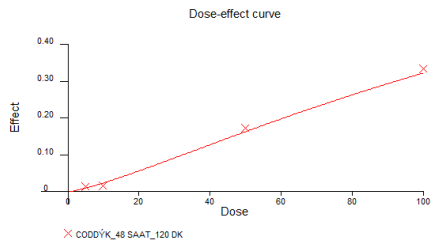
(h)



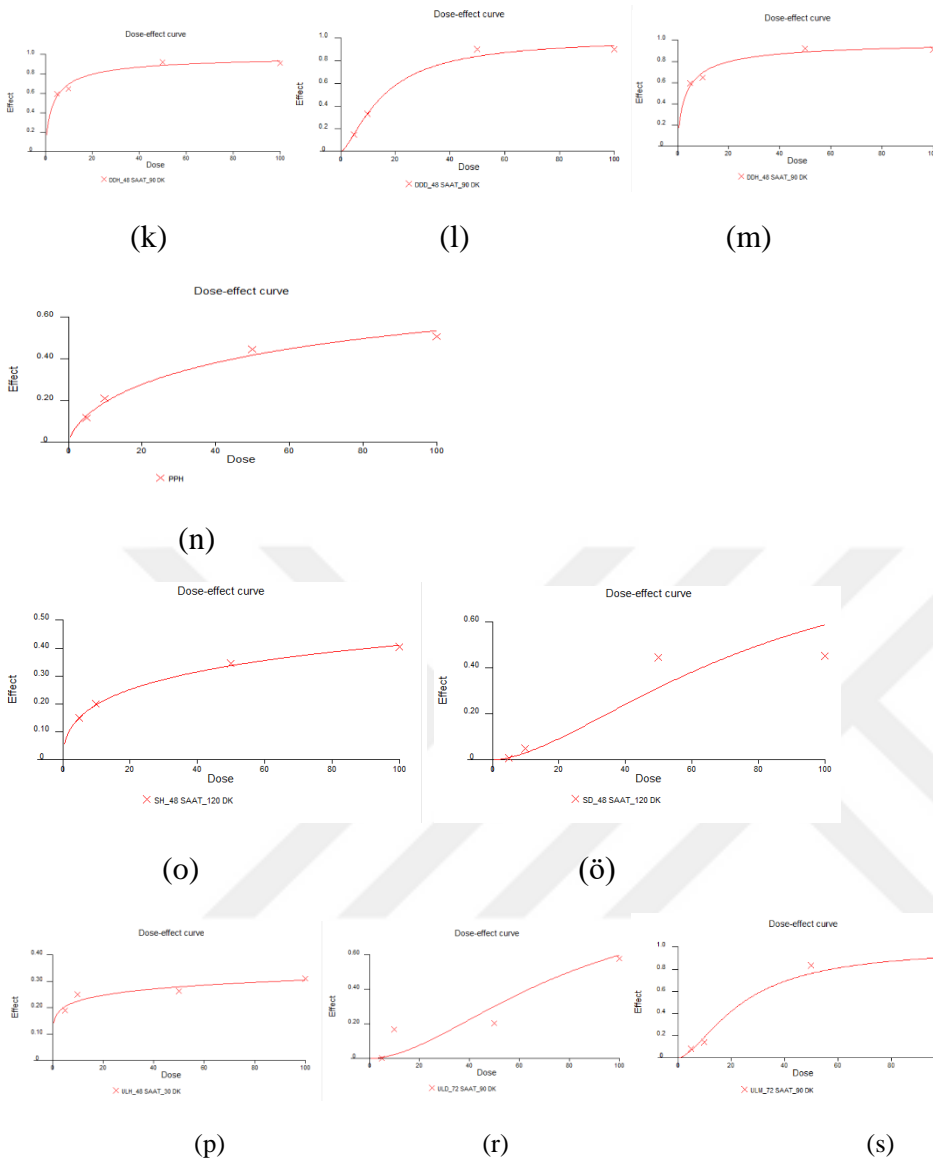
(i)



(j)



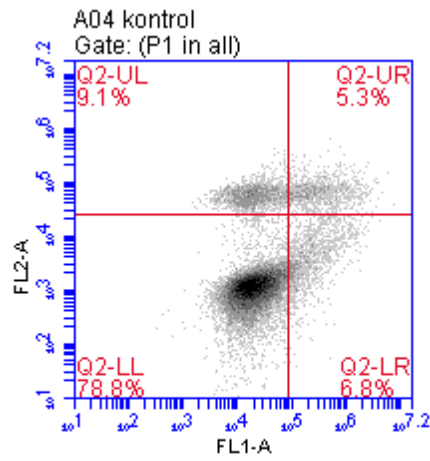
(k)



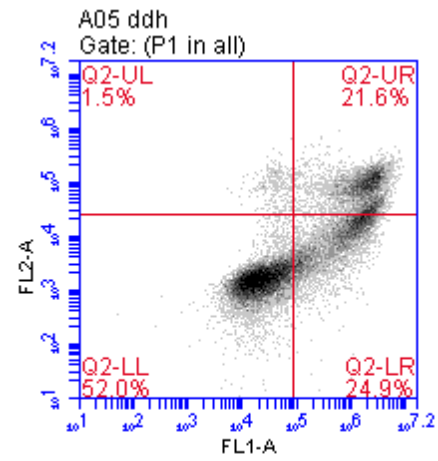
Şekil 4. 23 WST analizinin sonuçlarına göre grafikler (a) *A. nayadiformis* hekzan ekstresi, b) *A. nayadiformis* metanol ekstresi c) *C. bursa* hekzan ekstresi d) *C. bursa* metanol ekstresi e) *C. dalmatica* hekzan ekstresi f) *C. dalmatica* metanol ekstresi g) *C. circinatum* hekzan ekstresi h) *C. circinatum* diklorometan ekstresi i) *C. circinatum* metanol ekstresi i) *C. decontriticum* hekzan ekstresi j) *C. decontriticum* diklorometan ekstresi k) *D. dichotoma var. intricata* hekzan ekstresi l) *D. dichotoma var. intricata* diklorometan ekstresi m) *D. dichotoma var. intricata* metanol ekstresi n) *P. pavonica* hekzan ekstresi o) *S. vulgare* hekzan ekstresi ö) *S. vulgare* diklorometan ekstresi p) *U. lactuca* hekzan ekstresi r) *U. lactuca* diklorometan ekstresi s) *U. lactuca* metanol ekstresi)

4.5. Apoptoz analizi

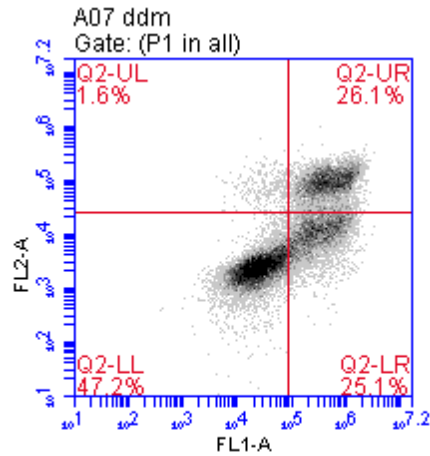
WST analizinden sonra IC_{50} değerleri belirlendikten sonra DDH, DDD ve DDM ekstrilerinin 48 saatte, ANMet ve ULM ekstrilerinin 72. saatteki apoptoz analizi gerçekleştirilmiştir (şekil 4. 24 ve 4.27 apoptoz sonuçları).



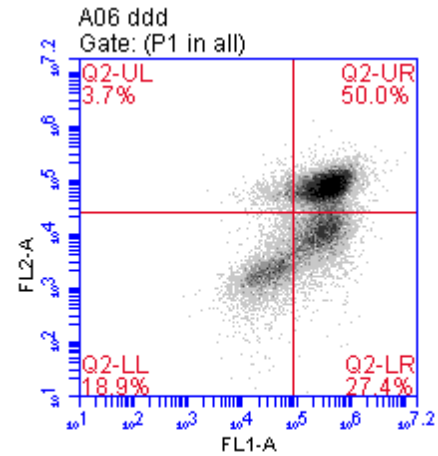
(a)



(b)



(c)

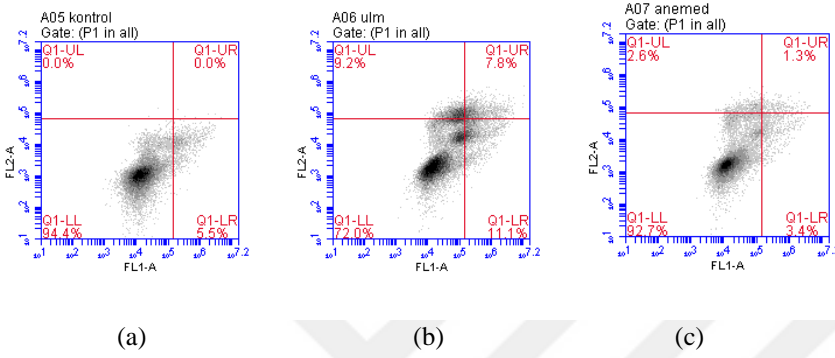


(d)

şekil 4. 25 Apoptoz sonuçları a) Konrol grubu b) *D. dichotoma var. intricata* hekzan ekstresi c) *D. dichotoma var. intricata* metanol ekstresi d) *D. dichotoma var. intricata* diklorometan ekstresi

Tablo 4. 12 Apoptoz analiz sonuçları

	CANLI HÜCRE SAYISI %	NEKROZ %	APOPTOZ %
KONTROL	78.8	9.1	12.1
DDH	52.0	1.5	46.5
DDD	18.9	3.7	77.4
DDM	47.2	1.6	52.3



Şekil 4. 26 Apoptoz sonuçları a) Kontrol grubu b) ULM c) ANM

Tablo 4. 13 Apoptoz sonuçları ANM ve ULM

	CANLI HÜCRE SAYISI %	NEKROZ %	APOPTOZ %
KONTROL	94.4	0	5.5
ULM	72.0	9.2	18.9
ANM	92.7	2.6	4.7

4.6 Total Anti-oksidan Analizi

Bu yöntem DPPH radikalının antioksidanlar tarafından bir redoks reaksiyonuna bağlı olarak süpürülmesi temeline dayanır. Metanolik DPPH çözeltisinin koyu menekşe rengi açılır ve absorbanstaki azalma UV-GB spektrofotometresiyle ölçülür. Alternatif olarak, antioksidan indirgeme yeteneği, elektron spin rezonans ile de değerlendirilebilir. Metanolik DPPH çözeltisindeki daha fazla renk açılması, reaksiyon karışımının absorbanсында düşme, dolayısıyla yüksek radikal süpürme

kapasitesi anlamına gelmektedir (Ndhlala et al., 2010) (Tablo 4.15-4.17 DPPH radikal süpürme aktiviteleri).

Tablo 4. 14 Makroalg heksan ekstratlarının DPPH radikal süpürme aktiviteleri

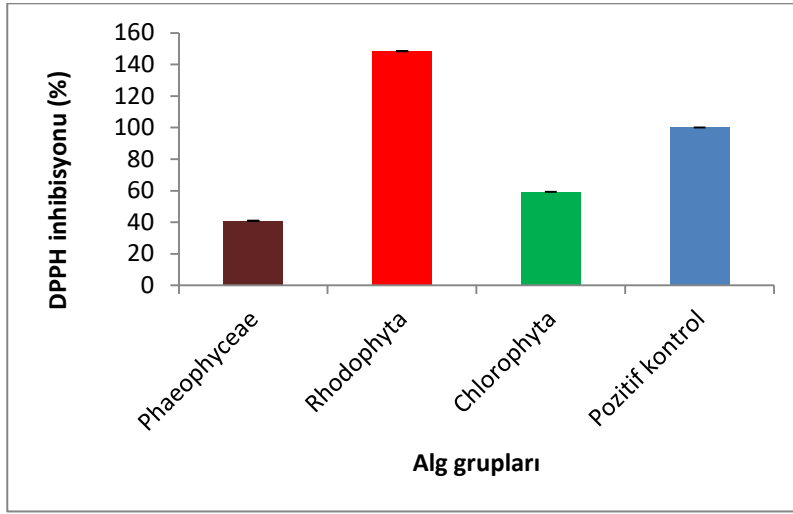
TAKSON	TÜR ADI	KODU	İNHİBİSYON (%)	STANDART SAPMA (±)
Phaeophyceae	<i>Padina pavonica</i> (Linnaeus) Thivy	PPH	6,22	0,119
	<i>Dictyota dichotoma</i> var. <i>intricata</i> (C.Agardh) Greville	DDH	71,43	0,009
	<i>Sargassum vulgare</i> C.Agardh	SH	11,47	0,076
	<i>Cystoseira barbata</i> (Stackhouse) C.Agardh	CBH	74,54	0,016
	<i>Ceramium circinatum</i> (Kützinger) J.Agardh	CeCH	165,11	0,078
Rhodophyta	<i>Acanthophora nayadiformis</i> (Delile) Papenfuss	ANH	131,68	0,026
Chlorophyta	<i>Cladophora dalmatica</i> Kützinger	CDH	24,97	0,011
	<i>Ulva linza</i> (Linnaeus) J.Agardh	ELH	86,88	0,001
	<i>Ulva lactuca</i> Linnaeus	ULH	75,99	0,037
	<i>Codium decortatum</i> (Woodward) M.Howe	CODDH	49,37	0,119
	Pozitif kontrol	L-Askorbat (1mg/ml)	AH	100

Tablo 4. 15 Makroalg diklorometan ekstrlerinin DPPH radikal süpürme aktiviteleri

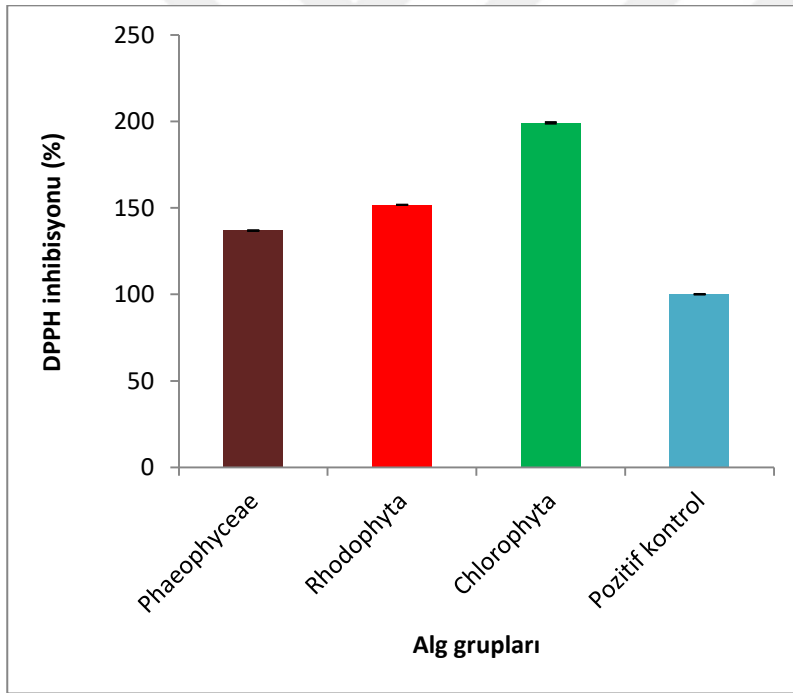
TAKSON	TÜR ADI	KODU	İNHİBİSYON (%)	STANDART SAPMA (±)
Phaeophyceae	<i>Padina pavonica</i> (Linnaeus) Thivy	PPD	-	-
	<i>Dictyota dichotoma</i> var. <i>intricata</i> (C.Agardh) Greville	DDD	136,88	0,158
	<i>Sargassum vulgare</i> C.Agardh	SD	-	-
	<i>Cystoseira barbata</i> (Stackhouse) C.Agardh	CBD	-	-
	<i>Ceramium circinatum</i> (Kützing) J.Agardh	CeCD	238,82	0,225
Rhodophyta	<i>Acanthophora nayadiformis</i> (Delile) Papenfuss	AND	64,63	0,047
Chlorophyta	<i>Cladophora dalmatica</i> Kützing	CDD	-	-
	<i>Ulva linza</i> (Linnaeus) J.Agardh	ELD	-	-
	<i>Ulva lactuca</i> Linnaeus	ULD	199,14	0,476
	<i>Codium decorticatum</i> (Woodward) M.Howe	CODDD	-	-
POZİTİF KONTROL	L-Askorbat (1mg/ml)	AD	100	0,165

Tablo 4. 16 Makroalg metanol ekstrlerinin DPPH radikal süpürme aktiviteleri

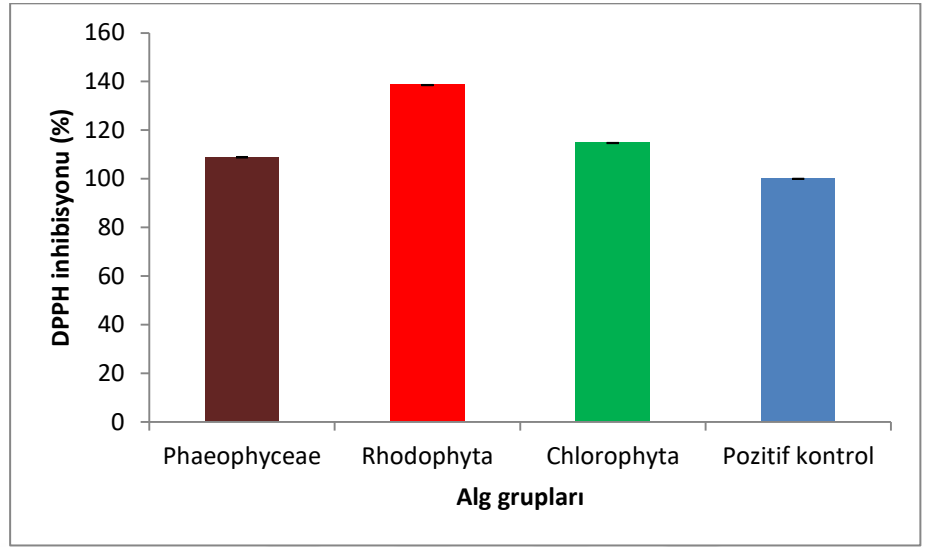
TAKSON	TÜR ADI	KODU	İNHİBİSYON (%)	STANDART SAPMA (±)
Phaeophyceae	<i>Padina pavonica</i> (Linnaeus) Thivy	PPM	180,09	0,002
	<i>Dictyota dichotoma</i> var. <i>intricata</i> (C.Agardh) Greville	DDM	53,03	0,206
	<i>Sargassum vulgare</i> C.Agardh	SM	151,27	0,163
	<i>Cystoseira barbata</i> (Stackhouse) C.Agardh	CBM	51,05	0,083
Rhodophyta	<i>Ceramium circinatum</i> (Kützing) J.Agardh	CeCM	157,98	0
	<i>Acanthophora nayadiformis</i> (Delile) Papenfuss	ANM	119,14	0,062
Chlorophyta	<i>Cladophora dalmatica</i> Kützing	CDM	95,60	0,001
	<i>Ulva linza</i> (Linnaeus) J.Agardh	ELM	83,72	0,064
	<i>Ulva lactuca</i> Linnaeus	ULM	136,96	0,117
	<i>Codium decortatum</i> (Woodward) M.Howe	CODDM	142,79	0,032
Pozitif kontrol	L-Askorbat (1mg/ml)	AM	100	0,079



Şekil 4. 27 Hekzan ekstrlerinin taksonlar arasındaki DPPH aktiviteleri



Şekil 4. 28 Diklorometan ekstrlerinin taksonlar arasındaki DPPH aktiviteleri



Şekil 4. 29 Metanol ekstrelerinin taksonlar arasındaki DPPH aktiviteleri

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında İzmir ve Gökova'dan toplanan 22 makroalg türünün hekzan, diklorometan ve metanol sıralı ekstraktlarının anti-kanser aktivitesi, WST analizi, apoptoz ve total antioksidan analizleri yapılarak incelenmiştir.

Toplanan 22 farklı makroalg türünün 3 farklı çözenle (hekzan, diklorometan ve metanol) sıralı ekstraksiyonu yapılmıştır. Bu ekstraktların içinden, literatür taraması yapılarak en yüksek anti-kanser aktivitesi gösteren *Padina pavonica*, *Dictyota dichotoma* var. *intricata*, *Sargassum vulgare*, *Cystoseira barbata*, *Ceramium circinatum*, *Acanthophora nayadiformis*, *Cladophora dalmatica*, *Ulva linza*, *Ulva lactuca*, *Codium decorticatum* olmak üzere 10 tür belirlenmiş ve bu 10 türün 3 farklı ekstresinin WST analizi ile IC₅₀ değerleri belirlenerek K562 hücrelerinde apoptoz analizi ve total antioksidan analizleri gerçekleştirilmiştir.

WST analiz sonuçlarına göre kahverengi alglerden *P. pavonica* türünün hekzan ekstresi (IC₅₀: 81,23 µg/ml) sitotoksik etki, diklorometan ekstresi proliferatif etki, metanol ekstresinin ise bazı dozları (5, 10 ve 50 µg/ml) proliferatif etki göstermiştir. *D. dichotoma* var. *intricata* türünün her 3 ekstresi de sitotoksik özellik göstermiştir. Yapılan analizlerde 10 makroalg türünün 3 farklı ekstraktları içinde en iyi sitotoksik aktivite *D. dichotoma* var. *intricata* türü ile elde edilmiştir (DDH IC₅₀: 3,41 µg/ml; DDD IC₅₀: 15,82 µg/ml; DDM IC₅₀: 25,56 µg/ml). *S. vulgare* türünün hekzan ekstresi IC₅₀ > 100 µg/ml, diklorometan ekstresi IC₅₀: 80,45 µg/ml, metanol ekstresi ise proliferatif etki göstermiştir. *C. barbata* türünün hekzan ekstresi IC₅₀: 95,99 µg/ml, diklorometan ekstresi proliferatif etki gösterirken metanol ekstresi IC₅₀: 87,27 µg/ml'dir.

Kırmızı alglerden *C. circinatum* türü hekzan ekstresi IC₅₀: 99,83 µg/ml, diklorometan ekstresi IC₅₀ > 100 µg/ml, metanol ekstresi IC₅₀: 58,49 µg/ml dozlarında sitotoksikite göstermiştir. *A. nayadiformis* türü hekzan ekstresi IC₅₀: 86,46 µg/ml, diklorometan ekstraktlarının bazı dozları proliferatif etki gösterirken metanol ekstresi IC₅₀: 19,54 µg/ml olarak kırmızı alg divisiosu içinde diğer ekstrakt ve türlere göre daha iyi sitotoksikite göstermiştir.

Yeşil alglerden (Chlorophyta) *C. dalmatica* hekzan ve metanol ekstralarının $IC_{50} > 100 \mu\text{g/ml}$ iken diklorometan ekstresinin bazı dozları proliferatif etki göstermiştir. *E. linza* hekzan ve diklorometan ekstralarının bazı dozları proliferatif etki gösterirken metanol ekstresi proliferatif etki göstermiştir. *U. lactuca*, hekzan ekstresinin $IC_{50} > 100 \mu\text{g/ml}$, diklorometan ekstresinin IC_{50} : $79,94 \mu\text{g/ml}$, metanol ekstresinin IC_{50} : $24,31 \mu\text{g/ml}$ 'dir. *C. decorticatum* türünün hekzan ve diklorometan ekstresi $IC_{50} > 100 \mu\text{g/ml}$ iken, metanol ekstresi proliferatif etki göstermiştir.

Bu 3 makroalg grubundan kahverengi alglerde en iyi sitotoksik aktiviteyi *D. dichotoma var. intricata* türü 3 ekstresinde; kırmızı alglerden *A. nuyadiformis* türü metanol ekstresinde; yeşil alglerden *U. lactuca* türü metanol ekstresinde göstermiştir. WST analizinde en iyi sitotoksitesi ve IC_{50} değeri belirlenen bu alglerin apoptoz analizleri yapılmıştır.

Amerikan Kanser Enstitüsü (NCI) protokolüne göre, ham bitki kökenli ekstratlar için IC_{50} değeri $\leq 30 \mu\text{g/mL}$, saf maddeler için IC_{50} değeri $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ anlamlı kabul edilmelidir (Geran et al., 1972). Bu çalışmada da NCI protokolüne göre IC_{50} değeri $\leq 30 \mu\text{g.mL}^{-1}$ olan *D. dichotoma var. intricata* türünün hekzan, metanol ve diklorometan ekstraları; kırmızı alglerden *A. nuyadiformis* türünün metanol ekstresi; yeşil alglerden *U. lactuca* türü de metanol ekstresi seçilerek apoptoz analizleri gerçekleştirilmiştir.

K562 hücre hattı üzerinde IC_{50} dozlarını kullanarak yaptığımız apoptoz analizine göre DDH ekstresi hücrelerin %46,5'ini, DDD ekstresi %77,4, DDM ekstresi %52,3, ANM ekstresi %4,7 ve ULM ekstresi % 18,9'ünün apoptoza uğratmıştır.

Yaptığımız apoptoz analiz sonuçlarına göre en iyi apoptotik aktiviteyi gösteren ekstre *D. dichotoma var. intricata* türünün diklorometan ekstresidir.

Total antioksidan analizi sonuçlarına göre hekzan ekstresi grubu içinde en iyi total antioksidan aktiviteyi kırmızı alglerden *C. circinatum* %165,11 inhibisyon göstererek pozitif kontrol olan askorbattan daha yüksek bir DPPH radikal süpürücü aktivite göstermiştir. *C. circinatum* türünün sonra en yüksek DPPH

radikal süpürücü aktiviteyi *A. nuyadiformis* türü %131,68 inhibisyonla göstermiştir. Hekzan ekstre grubu içinde en düşük DPPH radikal süpürücü aktivite %6,22 inhibisyonla *P. pavonica* türünde gözlenmiştir.

Hekzan ekstreleri içinde takson grupları arasında en yüksek DPPH radikal süpürücü aktiviteye sahip olan ve pozitif kontrol olarak kullanılan askorbattan bile daha yüksek aktivite gösteren grup kırmızı alg (Rhodophyta) divisiosu olmuştur. Hekzan ekstrelerinde en düşük aktiviteyi gösteren grup ise kahverengi alger olarak belirlenmiştir.

Diklorometan ekstrelerinde ise *D. dichotoma var. intricate* %136,88; *C. circinatum* %238,82; *A. nuyadiformis* %64,63; *U. lactuca* %199,14 DPPH radikal süpürücü aktivite gösterirken diğer türlerin diklorometan ekstreleri total antioksidan aktivite göstermemiştir. Diklorometan ekstresinde total antioksidan aktivite gösteren türler içinde en yüksek aktivite gösteren *C. circinatum* türüdür.

Diklorometan ekstreleri içinde taksonlar arasında değerlendirme yapıldığında en yüksek aktiviteyi yine kırmızı alg divisiosu göstermektedir.

Methanol ekstreleri arasında en yüksek DPPH radikal süpürücü aktiviteye sahip olan %180,09 inhibisyonla *P. pavonica* türüdür. En düşük total antioksidan aktivite gösteren ise kahverengi algerden %51,05 inhibisyonla *C. barbata* ve %53,03 inhibisyonla *D. dichotoma var. intricate* türleridir.

Methanol ekstresi grubunda, total antioksidan aktivite taksonlar arasında karşılaştırıldığında en yüksek aktivite yine kırmızı alg diviosunda gözlemlenmiştir. Kırmızı algeri, yeşil ve kahverengi alg divisioları takip etmektedir. Ancak methanol ekstre grubunda tüm alg taksonlarının total antioksidan aktivite ortalamalarının pozitif kontrol olan askorbattın total antioksidan aktivitesinden daha yüksek olduğu görülmüştür.

Çelenk et al. (2016) yaptıkları çalışmada *D. dichotoma* (Phaeophyceae) türünün methanol ekstresinin MCF-7 hücre hattında yüksek sitotoksikite gösterdiğini (IC₅₀:7.2 ng/mL) belirtmişlerdir. 50 µg/ml konsantrasyonda MCF 7 hücrelerinin canlılığının %91,32 oranında inhibe ettiği görülmüştür. Bu tez çalışmasındaki *D. dichotoma var. intricate* türünün metanol ekstresinin IC₅₀ değeri 25,56 µg/ml

olarak bulunmuş ve K562 hücrelerinin %52,3 oranında inhibe ettiği görülmüştür. Yine bu çalışmada 24 makroalg türünün DPPH radikal süpürme aktivitesini incelenmiş, DPPH radikal süpürme aktivitesine göre Phaeophyceae sınıfı üyeleri kırmızı ve yeşil algelere göre en yüksek antioksidan aktivite özelliği göstermiştir. Bu çalışmada ise kırmızı alglerin hekzan ve metanol ekstresinde antioksidan aktiviteleri, kahverengi ve yeşil alglerin ekstrelerinin antioksidan aktivitelerinden daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Yeşil alglerin diklorometan ekstresi de kırmızı ve kahverengi alglerin diklorometan ekstrelerine göre daha yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu görülmüştür.

Çelenk et al. (2016) yaptıkları bu çalışmada, antioksidan kapasitesi ile anti-kanser aktivitesi arasında bir korelasyon görülmediğini belirtmiştir. Yapılan bu çalışmada, MCF 7 meme kanseri hücresinin canlılığında yüksek inhibitör özelliği gösteren ekstreler, DPPH radikal süpürme aktivitesinde düşük ya da orta derecede etki göstermiştir. Yüksek antioksidan aktivite gösteren ekstreler de düşük canlılık inhibisyonu göstermiştir. Bu tez çalışmasında ise en iyi sitotoksik aktiviteyi *D. dichotoma var. intricate* türünün ekstreleri gösterirken, antioksidan aktivite bakımından bu türün hekzan (%71,43 inhibisyon) ve metanol (%50,3 inhibisyon) ekstreleri orta derecede bir antioksidan aktivite göstermiştir. Yine tez bu çalışmasında kırmızı alglerden *C. circinatum* türünün 3 ekstresinde de (hekzan ekstresi %165,11 inhibisyon; diklorometan %238,82 inhibisyon; metanol ekstresi %157,98 inhibisyon) DPPH radikal süpürme aktivitesinde çok yüksek etki gözlenirken, bu türün hekzan ekstresinin sitotoksik etkisi IC_{50} değeri 99,83 $\mu\text{g/ml}$, diklorometan ekstresi IC_{50} değeri 199,13 $\mu\text{g/ml}$, metanol ekstresi IC_{50} değeri 58,49 $\mu\text{g/ml}$ olarak belirlenmiş olup çok yüksek sitotoksik aktivite göstermemiştir.

Antioksidanların, pro-oksidan olarak rol oynadığı ve anti-kanser özellikleri sergileyen Fenton reaksiyonu yoluyla (Dai and Mumper, 2010) hücre canlılığını engellediği bilinmektedir. Antioksidan bileşenlerin canlılık inhibisyon potansiyelleri hakkında çok fazla çalışma varken (Murugan and Iyer, 2013; Guner et al., 2015), bazı araştırmacılara göre bu maddelerin kanser hücreleri için koruyucu rol oynadığını, kanser hücrelerinin hayatta kalabilmeleri için antioksidanlara

ihtiyaç duyduğu belirtilmektedir (Jeon et al., 2012; Lee et al., 2013; Mezghani et al., 2013).

Guedes et al. (2013) yaptıkları çalışmalarda *D. dichotoma* türünün, akciğer, serviks kanseri ve lenfoma kanser hücre hatlarında anti-kanser aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir. Araştırmacılar kloroform, diklorometan, metanol ve su ekstralarını bu hücre hatlarında denemişler ancak bu çalışmaya göre yüksek IC₅₀ değeri (mikrogram başına mL ölçeği) bulmuşlardır. Ekstrelerin etkinliğinin olmaması ya hücre hatları veya kullanılan ekstraksiyon yöntemi nedeniyle olabileceğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Farklı kanser hücrelerinin aynı uyarılara farklı tepkiler verebileceği bilinmektedir ve soğuk ekstraksiyonunun, oda sıcaklığında yapılan ekstraksiyona göre ısıya duyarlı koruyucu bileşiklerin farklı bileşenleri üretebildiği bilinmektedir (Heffernan et al., 2014).

Bu tez çalışmasında da literatüre göre yüksek sitotoksik aktivite gösterdiği için seçilen 10 farklı alg türünün hekzan, diklorometan ve metanol ekstralarının hepsi K562 hücresine karşı yüksek sitotoksik aktivite göstermemiştir. Heffernan et al. (2014) yaptığı çalışmalarda farklı ekstraksiyon yöntemlerinde ekstre etkinliğinin olup olmadığını, etkilediğini göstermiştir. Tez çalışmasındaki yüksek sitotoksik aktivite göstermeyen türlerin belki de farklı ekstraksiyon yöntemleri ile yüksek sitotoksik aktivite gösterdiği düşünülebilir.

Guedes et al. (2013), yaptıkları çalışmada *Hypnea musciformis* türünün diklorometan ekstresinin ve fraksiyonunun K562'ye karşı en iyi sitotoksik aktivite gösterdiğini göstermiştir (3,8±0,2 µg/mL ve 6,4±0,4 µg/mL). *Dictyota dichotoma* türünün diklorometan ekstresi (16,3±0,3 µg/mL), *H. musciformis* türünün kloroform ekstresi (6,0±0,03 µg/mL) ve *Padina gymnospora* türünün kloroform fraksiyonu (8,2±0,4 µg/mL), HEP-2 karşı çok iyi bir sitotoksik aktivite göstermişlerdir. Ayrıca *P. gymnospora* etanol ekstresi (15,9±2,8 µg/mL) ve *H. musciformis* kloroform fraksiyonu (15,0±1,3 µg/mL), NCI-H292 hücrelerine karşı sitotoksik aktivite göstermiştir.

Diklorometan ve kloroform ekstraları ve *H. musciformis*, *Digenea simplex*, *P. gymnospora*, ve *D. dichotoma* kloroform fraksiyonları en yüksek anti-kanser

aktivasyonunu göstermiştir. *S. vulgare*, antikanser bileşenleri sulu ekstrelerde görülmüştür.

Guedes et al., (2013) yaptıkları bu çalışmada NCI-H292 hücrelerine karşı, *H. musciformis* (22,0±3,5 µg/mL), *P. gymnospora* (15,9±2,8 µg/mL), *D. dichotoma* (22,7±4,2 µg/mL) etanol ekstresi ve *D. dichotoma* (25,2±1,1 µg/mL) kloroform ekstresi seçici bir sitotoksikite göstermiştir. HEp-2 hücrelerine karşı, *D. dichotoma* türünün diklorometan ekstresi (16,3±0,3 µg/mL), kloroform ekstresi (18,2±0,3 µg/mL) ve metanol ekstresi (20,6±0,7 µg/mL) sitotoksikite göstermiştir. *Dictyota* cinsinin gösterdiği bu sitotoksikite Dictyotaceae familyasındaki diterpenlerin varlığından kaynaklanabilir. Bu da tümör hücrelerine karşı aktivite göstermesine neden olabilir (Gedara et al., 2003).

Guedes et al. (2013), yaptıkları bu çalışmada *H. musciformis* türünden elde edilen diklorometan (3,8±0,2 µg/mL) ve kloroform ekstresinin (17,4±1,1 µg/mL) K562 hücrelerine karşı; *P. gymnospora* türünün diklorometan (14,9±0,7 µg/mL) ve kloroform ekstresinin (15,5±0,7 µg/mL) K562 hücrelerine karşı; *D. dichotoma* diklorometan ekstresinin (14,4±0,7 µg/mL) de K562 hücrelerine karşı aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir.

Bu tez çalışmasında da *D. dichotoma var. intricate* türünün diklorometan ekstresinin K562 kanser hücre hattı üzerinde IC₅₀ değeri 15,82 µg/mL bulunmuştur. Tez çalışmasındaki *D. dichotoma var. intricate* türünün diklorometan ekstresinin K562 kanser hücre hattı üzerindeki aktivitesi (IC₅₀ değeri 15,82 µg/mL), Guedes et al. (2013), yaptığı çalışmasındaki *D. dichotoma* diklorometan ekstresinin (14,4±0,7 µg/mL) de K562 hücrelerine karşı aktivitesi benzer sonuçlar göstermiştir.

Ktari and Guyot (1999) yaptıkları çalışmalarda, of *P. pavonica* diklorometan ekstresinin (IC₅₀: 10µg/mL) KB (human buccal epidermoid carcinoma) hücrelerine karşı ciddi bir sitotoksik aktivitesi olduğunu göstermişlerdir. Yine bu çalışmada, *P. gymnospora* diklorometan ekstresinin kloroform fraksiyonunun K562 (IC₅₀: 11,0 µg/mL) ve HEp-2 (IC₅₀: 8,2 µg/mL) hücrelerine karşı benzer sitotoksikite gösterdiğini bulmuşlardır. Ktari and Guyot (1999), bu çalışmalarında

nisan ve temmuz aylarında toplanan *P. pavonica* türünün diklorometan ekstresinin KB hücre hattında sitotoksik aktivitesini incelenmiştir. Temmuz ayında toplanan *P. pavonica* türü herhangi bir sitotoksiste göstermezken sadece nisan ayında toplanan *P. pavonica* türünün diklorometan ekstresi KB hücre hattında ciddi bir sitotoksiste göstermiştir. Bunun nedeninin sekonder metabolitlerin mayı ayında yaz ayına göre daha konsantrasyon olarak daha fazla üretilmesi olabilir.

Diklorometan ekstresi 10 µg/mL konsantrasyonda %100 inhibisyon gösterirken, diklorometan:methanol ekstresi (1:1) orta derece bir inhibisyon göstermiştir.

Biyoaktif moleküllerin içeriğindeki çeşitliliğin ekolojik ve kimyasal farklılıklardan kaynaklanabilmektedir (Suleria et al., 2013). Doğal alg populasyonlarının biyoaktif deniz bileşiklerinin konsantrasyonlarındaki farklılıklar ışık, besin, kontaminant, tuzluluk, CO₂ uygunluk, pH, sıcaklık ve biyotik etkileşimler gibi çevresel koşullardan etkilenmektedir (Stengel et al., 2011).

Abourriche et al., (1999) yaptıkları çalışmada *C. tamariscifolia* diklorometan ekstresinin (20 µg/mL) sitotoksitesini belirlemiş ve KB hücrelerinde %30'nu inhibe ettiğini göstermişlerdir. Sitotoksiste sonuçları *H. musciformis* türünün diklorometan ekstresinin kloroform fraksiyonunun NCI-H292 (IC₅₀: 15,0±1,3 µg/mL), HEp-2 (IC₅₀: 6,0±0,3 µg/mL) ve K562 (IC₅₀: 6,4±0,4 µg/mL) üzerinde etkili olduğu görülmüştür. Bunun sebebi olarak spesifik sekonder metabolitlerin hücresel mitozu engellediği düşünülmektedir (Moo-Puc et al., 2009). Guedes et al. (2013), yaptıkları yine aynı çalışmada *P. gymnospora* kloroform fraksiyonunun NCI-H292 (IC₅₀: 20,9±1,1 µg/mL), HEp-2 (IC₅₀: 8,2±0,4 µg/mL) ve K562 (IC₅₀: 11,0±0,6 µg/mL) hücre hatları üzerinde sitotoksiste gösterdiği görülmüştür.

Shoeib et al. (2004) yaptıkları çalışmada, *Polysiphonia lanosa* türünün metanol ekstrelerinin, kloroform ekstresine göre aktivite farklılıklarını araştırmışlar ve *in vitro* koşullarda DLD-1 ve HCT-116 hücreleri (human kolon karsinoma) üzerindeki denemelerinde kloroform ekstresinin metanol ekstrelerine göre daha iyi sonuçlar verdiğini göstermişlerdir. Bu çalışmada da *H. musciformis* türünden elde edilen kloroform fraksiyonu, HEp-2 hücrelerine (IC₅₀: 6,0±0,3 µg/mL) karşı etkili olmuştur. Bazı çalışmalara göre, fenolik bileşenlerin, tümör

hücrelerindeki telomeraz aktivitesini inhibe ettiği görülmüştür (Naasani et al., 1998; Chakraborty et al., 2006). Telomerlerde meydana gelen birçok tümörün de telomeraz ekspresyonu ile oluştuğu bilinmektedir (Akiyama et al., 2002).

Moo-Puc et al. (2009) yaptıkları çalışmada, 27 alg türünün sulu ve organik ekstraktlarını (diklorometan:metanol- 7:3) Hep-2, KB ve HeLa olmak üzere 3 insan kanser hücre hattında denemişler ve sonuç olarak Chlorophyta (*Udotea flabellum* 22,5 µg/mL±1,2 ve ±1,4, *U. conglutinate* 22,2 µg/mL) ve Rhodophyta bölümlerinin (*Bryothamnion triquetrum* 8,2±1,3µg/mL) organik ekstraktlarının Hep-2 hücrelerine karşı çok fazla sitotoksik etki gösterdiği; Phaeophyceae sınıfının organik ekstraktının ise (*Lobophora viregata* 26,2 µg/mL±1,3 ±1,2 ve *Dictyota caribaea* 27,9 µg/mL) sadece KB hücre hattında sitotoksik etkiye sahip olduğunu belirtmişlerdir.

Taskin vd. (2010), yaptıkları çalışmada *P. pavonica* ve *H. musciformis* türlerinin metanol ekstraktlarının göğüs kanser hücresi (MCF-7) ve birçok prostat hücre hattındaki (DU-145, LNCaP ve PC3) anti-tümör etkisini incelemişlerdir. Bu incelemede *H. musciformis* türünün 100 µg/mL kuru ekstraktının bu hücre hatlarında düşük sitotoksik etki gösterdiğini belirlemişlerdir. *H. musciformis* türünün metanol ekstraktının hücre hatlarında sitotoksik aktivite göstermediği belirlenirken, diklorometan, kloroform ve etanol ekstraktlarının sitotoksik etkisi ortaya konmuştur. Sadece *S. vulgare* türünün sulu ekstraktının sitotoksik aktivite (IC₅₀:18,7±3,8 µg/mL) gösterdiği belirtilmiştir. Organik ekstraktlar hücre membranının geçirgenliğinden sorumlu olan hidrofilik ekstraktlara göre farklı bileşenlere sahiptir; bu da kanser hücrelerinde sulu ekstraktların etkisinin kısmı olarak sınırladığını açıklamaktadır (Moo-Puc et al., 2009).

Tannoury et al. (2016), *Sargassum vulgare* türünün, su:etanol ve kloroform:etanol ekstraktları jurkat kanser hücre hattı üzerinde sitotoksik aktivitesini incelemişlerdir. Yapılan bu çalışmaya göre *S. vulgare* türünün su:etanol ekstraktının jurkat hücre hattı üzerinde IC₅₀ değeri 136,907 µg/mL ve kloroform:etanol ekstraktının IC₅₀ değeri 49,056 µg/mL olarak belirlenmiştir.

Bu tez çalışmasında ise *P. pavonica* türünün sadece hekzan ekstresi sitotoksik (IC_{50} : 81,23 $\mu\text{g/mL}$), diklorometan ekstresi proliferatif, metanol ekstresinin ise bazı dozları K562 hücre hattında proliferatif etki göstermiştir. Yine *S. vulgare* türünün hekzan ekstresinin $IC_{50}>100$, diklorometan ekstresi IC_{50} : 80,45 $\mu\text{g/mL}$, metanol ekstresi ise proliferatif etki göstererek apolar ekstreleri sitotoksik özellikteyken polar ekstresi proliferatif etki göstermiştir.

Khanavi et al. (2010) yaptıkları çalışmada, *Sargassum swartzii* türünün hekzan fraksiyonu ve total metanol ekstrelerinin Caco-2 hücre hattı üzerinde IC_{50} değerini $99,9\pm 19,38$ $\mu\text{g/mL}$, T47D hücre hattı için IC_{50} değerini $205,21\pm 84,1$ $\mu\text{g/mL}$ bulmuştur.

Mary et al. (2012) yaptıkları çalışmada, *Sargassum sp.* cinsinin etanol ekstresinin 100-300 $\mu\text{g/mL}$ değişen konsantrasyonlarında, Hep-2 (IC_{50} değeri: 200 $\mu\text{g/mL}$) ve MCF-7 (IC_{50} değeri: 250 $\mu\text{g/mL}$) hücre hatlarında doza bağlı olarak hücre canlılığını azalttığını göstermişlerdir.

Bu tez çalışmasında da *S. vulgare* türünün hekzan ekstresinin K562 hücre hattı üzerinde IC_{50} değeri >100 $\mu\text{g/mL}$, diklorometan ekstresinin IC_{50} değeri: 80,45 $\mu\text{g/mL}$, metanol ekstresinin ise proliferatif etki gösterdiği görülmüştür.

Khanavi et al. (2010) yaptıkları çalışmada, *S. swartzii*, *Cystoseira myrica*, *Colpomenia sinuosa* türlerinin %70 metanol total ekstraktı ve hekzan, kloroform, etilasetat fraksiyonlarının HT-29, Caco-2, T47D, MDA-MB468 ve NIH 3T3 hücre hatlarında sitotoksikite aktivitesini araştırmışlardır. *C. myrica* türünün hekzan ekstresi, Caco-2 ($IC_{50}<100$ $\mu\text{g/mL}$) ve T47D ($IC_{50}<100$ $\mu\text{g/mL}$) hücre hatlarının proliferasyonuna karşı sitotoksik aktivite göstermişlerdir. Ayrıca *S. swartzii* ve *C. myrica* ekstrelerinin, Caco-2 and T47D hücre hatlarında apoptozu arttırdığı gözlemlenmiştir. *C. sinuosa* türü, hem total ekstresinde hem de fraksiyonlarında hücre hatlarının hiçbirine anlamlı bir sitotoksik etki göstermemiştir.

Bu tez çalışmasında *C. barbata* türünün hekzan ekstresinin K562 hücre hattında IC_{50} değeri 95,99 $\mu\text{g/mL}$, metanol ekstresinin ise IC_{50} değeri 87,27 $\mu\text{g/mL}$ olarak

belirlenirken diklorometan ekstresinin proliferatif etki gösterdiği ortaya konmuştur.

Wang et al. (2008b), yaptıkları çalışmalarda Hong Kong'dan toplanan 12 alg türünün sulu ektrelerinin HL-60 (promiyelositik lösemi) ve MCF-7 (göğüs kanseri) hücreleri üzerindeki potansiyel proliferatif etkilerini incelemiş, *Hydroclathrus clathratus* ve *Padina arborescens* türlerinden elde edilen ekstrelerin hücre büyümesini inhibe ettiğini ve normal hücrelere de az toksisite gösterdiğini görmüşlerdir.

Djamaludin et al. (2019)'nın yaptıkları çalışmada, *Padina australis* türünün MCM-B2 (canine benign mammary gland mixed tumor) ve K562 (human chronic myelogenous leukemia) hücre hattında proliferatif etkisini incelemişlerdir. *P. australis* türünün su ektresinin hekzan, etil asetat ve etanol fraksiyonuyla; etanol ekstresinin hekzan, etil asetat ve etanol fraksiyonlarının sitotoksiste ve antioksidan aktivitelerini incelenmişlerdir. Yapılan analizlere göre *P. australis* türünün su ektresinin etilasetat fraksiyonunun, BSLT deneyine göre LC₅₀ değeri 200,53 ppm olarak bulunmuştur. Bu fraksiyonun DPPH analizine göre 400 ppm konsantrasyonunda MCM-B2 hücre hattında %56,90; K562 hücre hattında %61,54 inhibisyon gösterdiği belirlenmiştir.

Bu tez çalışmasında *P. padina* türünün hekzan ekstresi K562 hücre hattı üzerinde (IC₅₀ değeri: 81,23 µg/ml) sitotoksik etki, diklorometan ekstresi proliferatif etki, methanol ekstresinin ise bazı dozları (5, 10 ve 50 µg/ml) proliferatif etki göstermiştir.

K562 kanser hücresi, granülosit hücre içinde en düşük hücre farklılaşmasına sahip blast hücresidir ve fonksiyonel hücrelere olgunlaşması zordur (Koeffler and Golde, 1980). Priosoeryanto et al. (1995)'a göre, MCM-B2 kanser idema hücreleri kök hücrelerden veya atipikal hücrelerden köken alabilir. O yüzden bu hücreler farklılaşmazlar. K562 ve MCM-B2 kanser hücrelerinin hücre büyümesini engelleyen bir karaktere sahip olduğundan şüphelenilmektedir. Bu yüzden de *P. australis* türünün su ektresinin etilasetat fraksiyonununun kullanılarak in vitro hücre inhibisyonundan sonra hücre sayısının düştüğü gözlenmiştir. Bu nedenle Kosanić et al. (2019) yaptıkları çalışmada, kahverengi alglerden *Dictyota dichotoma*,

Padina pavonia ve *Sargassum vulgare* türlerinin aseton ekstralarının antioksidan, antimikrobiyal ve sitotoksik potansiyellerini araştırmışlardır. Antioksidan aktivite sonuçlarına göre *P. pavonia* türü ekstresi (IC_{50} : 691,56 $\mu\text{g/L}$), *D. dichotoma* ve *S. vulgare* ekstralarına göre daha çok serbet radikal süpürücü etki göstermiştir. Bu türlerin ekstralarının sitotoksik aktiviteleri ise insan kolon karsinoma LS174 hücre hattı, insan akciğer karsinoma A549 hücre hattı, malignant melanoma FemX hücre hattı ve kronik myelogenous leukaemia K562 hücre hattı üzerinde değerlendirilmiştir. En iyi sitotoksik etkiyi *D. dichotoma* ekstresi göstermiştir. *D. dichotoma* ekstresinin LS174 hücre hattında IC_{50} değeri 50,96 $\mu\text{g/L}$; A549 hücre hattında 34,66 $\mu\text{g/L}$; FemX hücre hattında 21,84 $\mu\text{g/L}$ ve K562 hücre hattında 9,76 $\mu\text{g/L}$ olarak belirlenmiştir. *Padina pavonia* ekstresinin ise 4 hücre hattında da $IC_{50} > 200$ $\mu\text{g/L}$ olarak belirlenmiştir. Bu yüzden *P. pavonia* ekstresi zayıf sitotoksik aktivite göstermiştir. *S. vulgare* ekstresinin LS174 hücre hattında IC_{50} değeri 184,49 $\mu\text{g/L}$; A549 hücre hattında >200 $\mu\text{g/L}$; FemX hücre hattında >200 $\mu\text{g/L}$ ve K562 hücre hattında 139,52 $\mu\text{g/L}$ olarak belirlenmiştir.

Kosanić et al. (2015) yaptıkları çalışmada ise *Ulva lactuca* ve *Enteromorpha intestinalis* türlerinin aseton ekstralarının antioksidan, antimikrobiyal ve sitotoksik potansiyelleri incelenmiştir. DPPH yöntemine göre *U. lactuca* ekstresinin (IC_{50} : 623,58 $\mu\text{g/ml}$), *E. intestinalis* ekstresine (IC_{50} : 732,12 $\mu\text{g/ml}$) göre daha iyi radikal süpürücü etkisi olduğunu belirtmişlerdir.

U. lactuca ekstresinin LS174 hücre hattında IC_{50} değeri >200 $\mu\text{g/L}$, A549 hücre hattında >200 $\mu\text{g/L}$; FemX hücre hattında 93,31 $\mu\text{g/L}$ ve K562 hücre hattında 169,54 $\mu\text{g/L}$ olarak belirlenmiştir. *E. intestinalis* ekstresinin ise LS174 hücre hattında IC_{50} değeri 114,48 $\mu\text{g/L}$; A549 hücre hattında 155,39 $\mu\text{g/L}$; FemX hücre hattında 74,73 $\mu\text{g/L}$ ve K562 hücre hattında 82,24 $\mu\text{g/L}$ olarak belirlenmiştir.

Bu tez çalışmasında *U. lactuca* türünün IC_{50} değeri >100 $\mu\text{g/L}$ diklorometan ekstresinin IC_{50} değeri 79,94 $\mu\text{g/L}$, metanol ekstresi 24,31 $\mu\text{g/L}$ olarak bulunmuştur. *E. linza* türünün hekzan ve diklorometan ekstralarının bazı dozları proliferatif bulunurken, metanol ekstraları proliferatif etki göstermiştir.

Kosanić et al. (2015) yaptıkları çalışmada *E. intestinalis* türünün polisakkarite sahip olmasına rağmen etkisinin sitotoksik aktivite göstermediğini ancak anti-kanser aktivitesinin etkinliği için tek başına bileşenlerin hangi oranda katkıda bulunduğunu belirlemenin zor olduğunu ifade etmiştir. Bu ekstrelerin aktiviteleri belkide bir çok bileşiğin antogonistik veya sinerjik etkilerinin sonucu olarak ortaya çıktığını ileri sürmüştür.

Bu tez çalışmasında 22 farklı alg türünün 3 farklı çözenle (hekzan, diklorometan ve methanol) elde edilen etkresinden literature göre anti-kanser aktivitesi en fazla olan 10 tür belirlenerek sitotoksite, apoptoz analizleri ve total antioksidan tayini yapılarak anti kanser aktiviteleri belirlenmiştir.

Yukarıda belirtilen tüm çalışmalara benzer şekilde bu çalışmada da *D. dichotoma var. intricate* türünün 3 ekstresi de (hekzan, diklorometan ve methanol) K562 hücre hattı üzerinde (DDH IC₅₀: 3,41 µg/ml; DDD IC₅₀: 15,82 µg/ml; DDM IC₅₀: 25,56 µg/ml) yüksek sitotoksik aktivite göstermiştir.

Amerikan Kanser Enstitüsü (NCI) protokolüne göre, ham bitki kökenli ekstratlar için IC₅₀ değeri ≤ 30 µg/mL anlamlı kabul edilmelidir (Geran et al., 1972). Bu tez çalışmasında da IC₅₀ değeri ≤ 30 µg/mL olan *D. dichotoma var. intricate* türünün 3 ekstresi (hekzan, diklorometan ve methanol); *A. nayadiformis* türünün methanol ekstresi; yeşil alglerden *U. lactuca* türünün methanol ekstresi için K562 hücre hattında apoptoz analizleri gerçekleştirilmiştir. K562 hücre hattı üzerinde IC₅₀ dozlarını kullanarak yaptığımız apoptoz analizine göre DDH ekstresi hücrelerin %46,5'ini; DDD ekstresi %77,4; DDM ekstresi %52,3; ANM ekstresi %4,7 ve ULM ekstresi % 24,3'ünü apoptoza uğratmıştır.

Diğer belirtilen tüm sonuçlara göre de tez çalışmasında yapılan apoptoz analizinin sonuçları da benzer sonuçlar göstermiştir.

Total antioksidan sonuçları değerlendirildiğinde Çelenk et al. (2016) yaptıkları çalışmada, antioksidan kapasitesi ile anti-kanser aktivitesi arasında bir korelasyon görülmediğini belirtmiştir. Bu tez çalışmasında da anti-kanser aktivite ile antioksidan kapasite arasında bir korelasyon görülmemiştir. Sitotoksitesi en

yüksek olan *D. dichotoma var. intricate* türünün antioksidan aktivite bakımından hekzan (%71,43 inhibisyon) ve metanol (%50,3 inhibisyon) ekstreleri orta derecede bir antioksidan aktivite göstermiştir. Yine tez bu çalışmasında kırmızı alglerden *C. circinatum* türünün 3 ekstresinin (hekzan ekstresi %165,11 inhibisyon; diklorometan ekstresi %238,82 inhibisyon; metanol ekstresi %157,98 inhibisyon) DPPH radikal süpürme aktivitesi çok yüksek etki göstermiştir. Bu türün hekzan ekstresinin sitotoksik etkisi IC₅₀ değeri 99,83 µg/ml, diklorometan ekstresinin IC₅₀ değeri 199,13 µg/ml, metanol ekstresinin IC₅₀ değeri 58,49 µg/ml olarak belirlenmiş olup çok yüksek sitotoksik aktivite göstermemiştir.

Sonuç olarak, *D. dichotoma var. intricate* türü 22 alg türü içinde en yüksek sitotoksikite ve apoptoz aktivitesi göstermiştir.

Bu çalışmanın sonuçlarının, yeni ilaç ve ilaç hammaddelerinin gelişimine katkıda bulunması, sağlıklı hücreler yerine direkt olarak lösemik hücreler üzerinde sitotoksik ve apoptotik etkiler oluşturacak yeni, alternatif, milli terapötik ajanları hayata geçirmesi için ileri dönemlerde yapılacak çalışmalara ışık tutması inancındayız.

6. ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında 22 farklı alg türünün hekzan, diklorometan ve metanol ekstralarının WST analizi yapılarak örneklerin sitotoksik değerleri belirlenmiştir. Bu analizle birlikte bazı örneklerin proliferatif özellikte olduğu gösterilmiştir. Sitotoksik özellik gösteren türlerin ekstralarının IC_{50} değeri belirlendikten sonra apoptoz analizleri yapılmıştır. Toplanan örneklerin total antioksidan aktivitelerine bakılarak farklı türlerdeki alglerin farklı ekstralarının sitotoksitesi, apoptoz ve anti-oksidan aktiviteleri incelenerek makroalglerin anti-kanser aktiviteleri incelenmiştir.

Yapılan bu tez çalışması sonuçlarına göre en iyi sitotoksik aktiviteyi *D. dichotoma var. intricata* türünün diklorometan ekstresi hücrelerin %77.4'ü inhibe ederek göstermiştir. Bundan sonraki çalışmalarda sitotoksitesi yüksek olan türler seçilerek bunlardan saf madde eldesi yapılarak anti-kanser çalışmalarına katkı sağlayıcı düşünülmektedir. Elde edilen bu maddeler ile daha ayrıntılı çalışmalar gerçekleştirilerek yeni geliştirilecek olan ilaçlar için hammadde kaynakları araştırılacaktır.

Proliferatif etki gösteren türlerin ise yara iyileştirici etkileri araştırılabilir; pomad, krem vb. yapımında formalize edilebilir.

Bu çalışmanın bundan sonraki araştırmalar içinde temel oluşturacağı ve bundan sonraki birçok çalışmaya da ışık tutacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Abourriche, A., Charrouf, M., Berrada, M., Bennamara, A., Chaib, N. and Francisco, C.**, 1999, Antimicrobial activities and cytotoxicity of the brown alga *Cystoseira tamariscifolia*, *Fitoterapia* 70: 611-614 pp.
- Akiyama, M., Hideshima, T., Munshi, N.C. and Anderson, K.C.**, 2002, Telomerase inhibitors as anticancer therapy, *Current Medicinal Chemistry - Anti-Cancer Agents*, 2:567-575 pp.
- Aniszewski, T.**, 2007, Alkaloids-Secrets of Life: Alkaloid Chemistry, Biological Significance, Applications and Ecological Role. Elsevier, USA, 334 p.
- Areche, C., San-Martin, A., Rovirosa, J., Munoz, M.A., Hernández-Barragán, A., Bucio, M.A. and Joseph-Nathan P.**, 2009, Stereostructure reassignment and absolute configuration of isoeptaondiol, a meroditerpenoid from *Styopodium flabelliforme*, *Journal of Natural Products*, 73: 79-82 pp.
- Arimbi, A.A., Darsono, R., Widiyatno, T.V., Legowo, D.**, 2013, Buku Ajar Patologi Umum Veteriner. Surabaya: Airlangga University Press, 59-61 pp.
- Barrow, C. and Shahidi, F.**, 2007, Marine Nutraceuticals and Functional Foods. New York. CRC Press, 512 p.
- Barrung, E.**, 2015, Isolation and identification of proteins from brown macroalgae (*Padina australis*) and their potential as anticancer. *JIMKI*, 1:11-15 pp.
- Barsanti, L. and Gualtieri, P.**, 2006, Algae: anatomy, biochemistry and biotechnology. Taylor & Francis Group, New York, 301 pp.
- Beaulieu, J. C. and Baldwin, E. A.**, 2002, Flavor and Aroma of Fresh-Cut Fruits and Vegetables, *Fresh-Cut Fruits and Vegetables: Science, Technology, and Market*. CRC Press, 391- 425 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Bhat, V.B. and Madyastha, K.M.**, 2000, C-phycoyanin: a potent peroxy radical scavenger in vivo and in vitro, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 275: 20-25 pp.
- Block, G., Patterson, B. and Subar, A.**, 1992, Fruit, vegetables, and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence, *Nutrition and Cancer*, 18: 1-29 pp.
- Brito-Arias, M.**, 2007, Synthesis and Characterization of lycosides. Springer, 281-309 pp.
- Bruton, T., Lyons, H., Lerat, Y., Stanley, M. and Rasmussen M.B.**, 2009, A Review of the Potential of Marine Algae as a Source of Biofuel in Ireland, Dublin, Ireland Sustainable Energy Ireland
- Bocanegra, A., Bastida, S., Benedi, J., Rodenas, S. and Sanchez-Muniz, F.J.**, 2009, Characteristics and nutritional and cardiovascular-health properties of seaweeds. *Journal of Medicinal Food*, 12:236–258 pp.
- Bohn, J.A. and BeMiller, J.N.**, 1995, (1 → 3)-β -D-Glucans as biological response modifiers: A review of structure-functional activity relationships, *Carbohydrate Polymers*, 28: 3–14 pp.
- Burke, B.A. and Carroll, M.**, 2010, BCR-ABL: a multi-faceted promoter of DNA mutation in chronic myelogenous leukemia, *Leukemia*, 24: 1105–1112 pp.
- Cannell, R.J.P., Dufresne, C., Florence, A.J., Gailliot, F.P., Gibbons, S., Gray, A.I., Kinghorn, A.D., Kothandaraman, S., Lee, I.S., McAlpine, J., Salituro, G.M., Shankland, N., Shimizu. Y., Silva, G.L., Stead, P., VanMiddlesworth, F., Venkat, E., Verrall, M.S., Warr, S.R.C. and Wright, A.E.**, 1998, Natural products isolation. In: Cannell RJP (ed) Methods in biotechnology, *Humana Press*, Totowa, 4:343–408 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Cardozo, K.H.M., Colepicolo, P., Pinto, E., Guaratini, T., Barros, M.P., Falcão, V.R., Tonon, A.P., Lopes, N.P., Campos, S., Torres, M.A. and Souza, A.O., 2007, Metabolites from algae with economical impact. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C*, 146: 60-78 pp.

Chakraborty, S., Ghosh, U., Bhattacharyya, N.P., Bhattacharya, K. and Roy, M., 2006, Inhibition of telomerase activity and induction of apoptosis by curcumin in K-562 cells, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 7: 201-207 pp.

Chaves Lde, S., Nicolau, L.A., Silva, R.O., Barros, F.C., Freitas, A.L., Aragão, K.S., Ribeiro Rde, A., Souza, M.H., Barbosa, A.L. and Medeiros, J.V., 2013, Antiinflammatory and antinociceptive effects in mice of a sulfated polysaccharide fraction extracted from the marine red algae *Gracilaria caudata*. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 35(1):93–100 pp.

Chiu, Y.H., Chan, Y.L., Tsai, L.W., Li, T.L. and Wu, C.J., 2012, Prevention of human enterovirus 71 infection by kappa carrageenan, *Antiviral Research*, 95(2):128-134 pp.

Cho, E.J., Rhee, S.H. and Park, K., 1997, Antimutagenic and cancer cell growth inhibitory effects of seaweeds, *Preventive Nutrition and Food Science*, 2(4):348-353 pp.

Cho M., Lee H.S., Kang, I.J., Won, M.H. and You, S., 2011, Antioxidant properties of extract and fractions from *Enteromorpha prolifera*, a type of green seaweed, *Food Chemistry*. 127(3):999-1006 pp.

Chojnacka, K., Saeid, A., Witkowska, Z. and Tuhy, L., 2012, Biologically active compounds in seaweed extracts—the prospects for the application, *The Open Conference Proceedings Journal*, 3, (Suppl 1-M4), 20-28 pp.

Clarke, E.G.C., 1970, The Forensic Chemistry of Alkaloids, in the Alkaloids. Vol. XII. Edited by Manske, H.F. New York: *Academic Press*, 514-590 pp.

Cornish, M.L. and Garbary, D.J., 2010, Antioxidants from macroalgae: Potential applications in human health and nutrition, *Algae*, 25(4):155-171 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Çelenk, F.G., Özkaya, A.B. ve Sukatar, A., 2016, Macroalgae of Izmir Gulf: Dictyotaceae exhibit high in vitro anti-cancer activity independent from their antioxidant capabilities, *Cytotechnology*, 68:2667–2676 pp.

Dai, J., Mumper, and R.J., 2010, Plant Phenolics:Extraction, Analysis and Their Antioxidant and Anticancer Properties, *Molecules*, 15(10): 7313-52 pp.

de Azevedo, T.C.G., Bezerra, M.EB., de L Santos, M.D.G., Marques, C.T., Souza, L.A., Benevides, N.M.B. and Leite, E.L., 2009, Heparinoids algal and their anticoagulant, hemorrhagic activities and platelet aggregation, *Biomedicine & pharmacotherapy*, 63(7):477-483 pp.

Dias, P.F., Siqueira, J.M., Vendruscolo, L.F., de Jesus Neiva, T., Gagliardi, A., Maraschin, M. and Ribeiro-do-Valle, R.M., 2005, Antiangiogenic and antitumoral properties of a polysaccharide isolated from the seaweed *Sargassum stenophyllum*, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 56(4):436-446 pp.

Dittami, S.M., Gravot, A., Renault, D., Goulitquer, S., Eggert, A., Bouchereau, A., Boyen, C. and Tonon, T., 2011, Integrative analysis of metabolite and transcript abundance during the short-term response to abiotic stress in the brown alga *Ectocarpus siliculosus*, *Plant, Cell & Environment*, 34, 629–642 pp.

Djamaludin, H., Bintang, M. and Priosoeryanto, B.P., 2019, Cytotoxicity and antiproliferative effects of ethyl acetate fraction of *Padina australis* against MCM-B2 and K562 cell lines, *Journal of Applied Biology & Biotechnology*, 7(02), 25-29 pp.

Druker, B.J., 2008, Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. *Blood*, 112, 4808–4817 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

D’Orazio, N., Gammone, M.A., Gemello, E., De Girolamo, M., Cusenza, S. and Riccioni, G., 2012, Marine Bioactives: Pharmacological Properties and

Potential Applications against Inflammatory Diseases, *Marine Drugs*, 10: 812-833 pp.

Doshi, G.M., Aggarwal, G.V., Martins, E.A. and Shanbhag, P.P., 2011, Novel antibiotics from marine sources, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*, 4: 1446-1461 pp.

Duc Thinh, P., Menshova, R.V., Ermakova, S.P., Anastyuk, S.D., Ly, B.M. and Zvyagintseva, T.N., 2013, Structural Characteristics and Anticancer Activity of Fucoidan from the Brown Alga *Sargassum mclurei*, *Marine Drugs*, 11(5):1456–1476 pp.

Ebada, S. and Proksch, P., 2011, Marine Organisms and Their Prospective Use in Therapy of Human Diseases, In: H. Mehlhorn (Edr) *Nature Helps*. Springer Berlin Heidelberg, New York, 153-189 pp.

Evans, D. and Mitch, C., 1982, Studies Directed towards the Total Synthesis of Morphine Alkaloids, *Tetrahedron Letters*, 23 (3): 285-288 pp.

Fadhli, H., Teruna, H.Y. and Jose, C., 2012, Uji toksisitas ekstrak kulit batang pulai basung (*Alstonia spatulata* BL) dengan metode brine shrimp lethality test, *Indonesian Journal of Chemistry Acta*, 3:10-15 pp.

Fan, T.J., Han, L.H., Cong, R.S. and Liang, J., 2005, Caspase family proteases and apoptosis, *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 37(11):719-727 pp.

Fernandes, D.R.P., de Oliveira, V.P. and Valentin, Y.Y., 2014, Seaweed biotechnology in Brazil: six decades of studies on natural products and their antibiotic and other biological activities, *Journal of Applied Phycology*, 26, 1923–1937 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Frestedt, J.L., Kuskowski, M.A. and Zenk, J.L., 2009, A natural seaweed derived mineral supplement (Aquamin F) for knee osteoarthritis: A randomised, placebo controlled pilot study, *Nutrition Journal*, **8**(1):7 p.

Fryxell, G.A., 1983, Survival strategies of the algae, Cambridge University Press, CUP Archive. 144 p.

Fuesetani, N., 2000, Introduction. In: Drugs from the Sea, Fuesetani, M. (Ed.). Chapter 1, Karger, Basel, Switzerland, pp: 1-5

Fujiki, H., Imai, K., Nakachi, K., Shimizu, M., Moriwaki, H. and Suganuma, M., 2012, Challenging the Effectiveness of Green Tea in Primary and Tertiary Cancer Prevention, *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **138** (8): 1259-70 pp.

Gallardo-Rodríguez, J., Sánchez-Mirón, A., García-Camacho, F., López-Rosales, L., Chisti, Y. and Molina-Grima, E., 2012, Bioactives from microalgal dinoflagellates, *Biotechnology Advances*, **30**: 1673-1684 pp.

Gamez-Ordaz, E., Jimenez-Escrig, A. and Rupérez, P., 2010, Dietary fibre and physicochemical properties of several edible seaweeds from the northwestern Spanish coast, *Food Research International*, **43**(9):2289-2294 pp.

Ganesan, P., Noda, K., Manabe, Y., Ohkubo, T., Tanaka, Y., Maoka, T., Sugawara, T. and Hirata, T., 2011, Siphonaxanthin, a marine carotenoid from green algae, effectively induces apoptosis in human leukemia (HL-60) cells, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, **1810**(5):497-503 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Gedara, R., Zubía, E., Ortega, M., El-Sharkavy, S., Salama, O., Shier, T. and Halim, A., 2003, Cytotoxic hydroazulenone diterpenes from the brown alga *Dictyota dichotoma*, *Zeitschrift für Naturforschung*, 58: 17-22 pp.

Geran, R.I., Greenberg, N.H., Macdonald, M.M., Schumacher, A.M and Abbott, B.J., 1972, Protocols for screening chemical agents and natural products against animal tumors and other biological systems, *Cancer chemotherapy reports*, 3: 1-102 pp.

Ghosh, D., Dey, S.K., Saha, C., 2014, Protective effect of black tea extract during chemotherapeutic drug induced oxidative damage on normal lymphocyte in comparison with cancerous K562 cells, *International Journal of Scientific and Engineering*, 5; 437–447 pp.

Givens, D.I. and Gibbs R.A., 2008, Current intakes of EPA and DHA in European populations and the potential of animal-derived foods to increase them: Symposium on how can the n-3 content of the diet be improved? *Proceedings of the Nutrition Society*, 67(3):273-280 pp.

Giweli, A. A., Džamić, A. M., Soković, M., Ristić, M., Janačković, P. and Marin, P., 2013, The Chemical Composition, Antimicrobial and Antioxidant Activities of the Essential Oil of *Salvia fruticosa* Growing Wild in Libya, *Archives of Biological Sciences*, 1 (65): 321-329 pp.

Groisillier, A., Shao, Z., Michel, G., Goulitquer, S., Bonin, P., Krahulec, S., Nidetzky, B., Duan, D., Boyen, C. and Tonon, T., 2014, Mannitol metabolism in brown algae involves a new phosphatase family, *Journal of Experimental Botany*, 65(2): 559–570 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Guiry, M.D. and Guiry, G.M., 2020, AlgaeBase, World-wide electronic publication, National University of Ireland.

Gupta, S. and Abu-Ghannam, N., 2011, Recent developments in the application of seaweeds or seaweed extracts as a means for enhancing the safety and quality attributes of foods. *Innovative, Food Science & Emerging Technologies*, 12: 600-609 pp.

Gu, Y., Chen, T., Meng, Z., Gan, Y., Xu, X., Lou, G., Li, H., Gan, X., Zhou, H., Tang, J., Xu, G., Huang, L., Zhang, X., Fang, Y., Wang, K., Zheng, S., Huang, W., Xu, R., 2012, CaMKII gamma, a critical regulator of CML stem/progenitor cells, is a target of the natural product berbamine, *Blood*, 120: 4829–4839 pp.

Guardia, T., Rotelli, A. E., Juarez, A. O., and Pelzer, L. E., 2001, Anti-inflammatory Properties of Plant Flavonoids. Effects of Rutin, Quercetin and Hesperidin on Adjuvant Arthritis in Rat, *Farmaco*, 56 (9): 683-687 pp.

Guedes, E.A.C., Da Silva, T.G., Aguiar, J.S., de Barros, L.D., Pinotti, L.M. and Sant'Ana, A.E.G., 2013, Cytotoxic activity of marine algae against cancerous cells, *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 23(4): 668-673 pp.

Gul, W. and Hamann, M.T., 2005, Indole alkaloid marine natural products: an established source of cancer drug leads with considerable promise for the control of parasitic, neurological and other diseases, *Life Science*, 78:442–453 pp.

Guner, A., Koksal, C., Erel, S.B., Kayalar, H., Nalbantsoy, A., Sukatar, A. and Yavasoglu, N.U.K., 2015, Antimicrobial and antioxidant activities with acute toxicity, cytotoxicity and mutagenicity of *Cystoseira compressa* (Esper) Gerloff and Nizamuddin from the coast of Urla (Izmir, Turkey), *Cytotechnology*, 67:135–143 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Haroun, F., Lindenmeyer, F., Lu, H., Soria, C., Jozefonvicz, J. and Boisson-Vidal, C., 2002, In vitro effect of fucans on MDA-MB231 tumor cell adhesion and invasion, *Anticancer Research*, 22:214-221 pp.

Hart, A.N., Zaske, L.A., Patterson, K.M., Drapeau, C. and Jensen, G.S., 2007, Natural killer cell activation and modulation of chemokine receptor profile in vitro by an extract from the cyanophyta *Aphanizomenon flos-aquae*, *Journal of Medicinal Food*, 10(3):435-441 pp.

Heffernan, N., Smyth, T.J., FitzGerald, R.J., Soler-Vila, A. and Brunton, N., 2014, Antioxidant activity and phenolic content of pressurized liquid and solid-liquid extracts from four Irish origin macroalgae, *International Journal of Food Science & Technology*, 49:1765–1772 pp

Henkes, M., van der Kuip, H. and Aulitzky, W.E., 2008, Therapeutic options for chronic myeloid leukemia: focus on imatinib (Glivec, Gleevec trade mark), *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 4, 163–187 pp.

Hernández-Ledesma, B. and Herrero, M., 2013, Bioactive Compounds from Marine Foods: Plant and Animal Sources. John Wiley & Sons

Herrmann, K., and Nagel, C. W., 1989, Occurrence and Content of Hydroxycinnamic and Hydroxybenzoic Acid Compounds in Foods, *Critical Reviews in Food Science & Nutrition*, 28 (4): 315-47 pp.

Hertog, M. G., Kromhout, D., Aravanis, C., Blackburn, H., Buzina, R., and Fidanza, F., 1995, Flavonoid Intake and Long-Term Risk of Coronary Heart Disease and Cancer in the Seven Countries Study, *Archives of Internal Medicine*, 155 (4): 381-386 pp.

Heo, S.J., Ko, S.C., Kang, S.M., Kang, H.S., Kim, J.P., Kim, S.H., Lee, K.W., Cho, M.G. and Jeon, Y.J., 2008, Cytoprotective effect of fucoxanthin isolated from brown algae *Sargassum siliquastrum* against H₂O₂-induced cell damage, *European Food Research and Technology*, 228(1):145-151 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Ibañez, E., Herrero, M., Mendiola, J.A. and Castro-Puyana, M., 2012, Extraction and characterization of bioactive compounds with health benefits from marine resources: macro and micro algae, cyanobacteria, and invertebrates, *Marine Bioactive Compounds*, Springer, 55-98 pp.

Ioannou, E. and Roussis, V., 2009, Natural Products from Seaweeds. In: AE Osbourn, V Lanzotti (Eds), *Plant-derived Natural Products*, Springer-Verlag, New York, 51-81 pp.

Ioannou, E., Vagias, C. and Roussis, V., 2010, Bioactive metabolites from marine algae, *Biological Environment*, 26: 68-72 pp.

Ishikawa, C., Tafuku, S., Kadokaru, T., Sawada, S., Tomita, M., Okudaira, T., Nakazato, T., Toda, T., Uchihara, J.N., Taira, N., Ohshiro, K., Yasumoto, T., Ohta, T. and Mori, N., 2008, Antiadult T-cell leukemia effects of brown algae fucoxanthin and its deacetylated product, fucoxanthinol, *International Journal of Cancer*, 123: 2702-2712 pp.

Iwamoto, K. and Shiraiwa, Y., 2005, Salt-regulated mannitol metabolism in algae, *Marine Biotechnology*, 7: 407-415 pp.

Jensen, A., 1993, Present and future needs for algae and algal products, *Hydrobiologia*, 260/261:15-23 pp.

Jeon, H.J., Choi, H.S., Lee, O.H., Jeon, Y.J. and Lee, B.Y., 2012, Inhibition of reactive oxygen species (ROS) and nitric oxide (NO) by *Gelidium elegans* using alternative drying and extraction conditions in 3T3-L1 and RAW 264.7 Cells, *Preventive Nutrition and Food Science*, 17:122-128.

Jha, R.K. and X. Zi-Rong, 2004, Biomedical compounds from marine organisms, *Marine Drugs*, 2: 123-146 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Jiao, G., Yu, G., Zhang, J. and Stephen Ewart, H., 2011, Chemical structures and bioactivities of sulfated polysaccharides from marine algae, *Marine Drugs*, 9(2):196-223 pp.

Jun SY, Park PJ, Jung, W.K. and Kim, S.K., 2004, Purification and characterization of an antioxidative peptide from enzymatic hydrolysate of yellowfin sole (*Limanda aspera*) frame protein, *European Food Research and Technology*, 219(1):20-26 pp.

Kabera, J.N., Semana, E., Mussa, A.R. and He, X., 2014, Plant Secondary Metabolites: Biosynthesis, Classification, Function and Pharmacological Properties, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2(7): 377-392 pp.

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: 4667-4675 pp.

Kaeffer, B., Benard, C., Lahaye, M., Biotiere, H.M. and Cherbut, C., 1999, Biological properties of ulvan, a new source of green seaweed sulfated polysaccharides on cultured normal and cancerous colonic epithelial cells, *Planta Medica*, 65: 527-531 pp.

Kandale, A., Meena, A.K., Rao, M.M., Panda, P., Mangal, A.K., Reddy, G. and Babu, R., 2011, Marine Algae: An Introduction, Food Value and Medicinal Uses, *Journal of Pharmacy Research*, 4(1): 123-127 pp.

Kavita, K., Singh, V.K. and Jha, B., 2014, 24-Branched Δ^5 sterols from *Laurencia papillosa* red seaweed with antibacterial activity against human pathogenic bacteria, *Microbiological Research*, 169(4):301–306 pp..

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Khanavi, M., Nabavi, M., Sadati, N., Ardekani, M.S., Sohrabipour, J., Nabavi, S.M.B., Ghaeli, P. and Ostad, S.N.**, 2010, Cytotoxic activity of some marine brown algae against cancer cell lines, *Biological Research*, 43: 31-37 pp.
- Kim, S.K., Ravichandran, Y.D., Khan, S. and Kim, Y.**, 2008, Prospective of the cosmeceuticals derived from marine organisms, *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, 13: 511-523 pp.
- Koeffler, H.P. and Golde, D.W.**, 1980, Human myeloid leukemia cell line: A review. *Blood*, 56:344-350 pp.
- Kolanjinathan, K., Ganesh, P. and Saranraj, P.**, 2014. Pharmacological importance of seaweeds: a review, *World Journal of Fish and Marine Sciences*, 6, 1–15 pp.
- Kosanić, M., Ranković, B. and Stanojković, T.**, 2015, Biological activities of two macroalgae from Adriatic coast of Montenegro, *Saudi Journal of Biological Sciences*, 22, 390 p.
- Kosanić, M., Ranković, B. and Stanojković, T.**, 2019, Brown macroalgae from the Adriatic Sea as a promising source of bioactive nutrients, *Journal of Food Measurement and Characterization*, 13:330–338 pp.
- Ktari, L. and Guyot, M.**, 1999, A cytotoxic oxysterol from the marine alga *Padina pavonica* (L.) Thivy, *Journal of Applied Phycology*, 11: 511-513 pp.
- Lane, A.L., Mular, L., Drenkard, E.J., Shearer, T.L., Engel, S., Fredericq, S., Fairchild, C.R., Prudhomme, J., Le Roch, K., Hay, M.E., Aalbersberg, W. and Kubanek, J.**, 2010, Ecological leads for natural product discovery: novel sesquiterpene hydroquinones from the red macroalga *Peyssonnelia* sp., *Tetrahedron*, 66: 455-461 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Lancini, G., and Lorenzetti, R., 1993, Biosynthesis of Secondary Metabolites, in *Biotechnology of Antibiotics and Other Bioactive Microbial Metabolites*. New York: Springer Science + Business, 95-132 pp.

Launay, S., Hermine, O., Fontenay, M., Kroemer, G., Solary, E. and Garrido, C., 2005, Vital functions for lethal caspases, *Oncogene*, 24(33):5137 p.

Lee, J., Kim, Y., Kim, H., Kim, Y. and Park, W., 2012, Immunostimulatory effect of laminarin on RAW 264.7 mouse macrophages, *Molecules*, 17, 5404-5411 pp.

Lee, C., Park, G.H., Ahn, E.M., Kim, B.A., Park, C.I. and Jang, J.H., 2013, Protective effect of *Codium fragile* against UVB-induced pro-inflammatory and oxidative damages in HaCaT cells and BALB/c mice, *Fitoterapia*, 86:54-63 pp.

Li, B., Lu, F., Wei, X. and Zhao, R., 2008, Fucoidan: Structure and bioactivity, *Molecules*, 13(8):1671-1695 pp.

Li, Y.X., Li, Y., Qian, Z.J., Kim, M.M. and Kim, S.K., 2009, In vitro antioxidant activity of 5-HMF isolated from marine red alga *Laurencia undulata* in free radical mediated oxidative systems, *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 19:1319–1327 pp.

Li YX, Wijesekara I, Li, Y., Kim, S.K., 2011, Phlorotannins as bioactive agents from brown algae, *Process Biochemistry*, 46(12):2219-2224 pp.

Lippi, G., Franchini, M., Favaloro, E. J. and Targher, G., 2010, Moderate Red Wine Consumption and Cardiovascular Disease Risk: Beyond the “French paradox”, *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 36 (1): 59-70 pp.

Lüning, K., 1990, *Seaweeds: their environment, biogeography, and ecophysiology*. Revised translation, xiii, 527p. Wiley, England

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Makkar, H.P.S., Tran, G., Heuzé, V., Giger-Reverdin, S., Lessire, M., Lebas, F., Ankers, P., 2016, Seaweeds for livestock diets: A review, *Animal Feed Science and Technology*, 212:1–17 pp.

Manzo, E., Ciavatta, M.L., Bakkas, S., Villani, G., Varcamonti, M., Zanfardino, A., Gavagnin, M., 2009, Diterpene content of the alga *Dictyota ciliolata* from a Moroccan lagoon, *Phytochemistry Letters*, 2: 211-215 pp.

Mary, J.S., Vinotha, P. and Pradeep, A.M., 2012, Screening for in vitro cytotoxic activity of seaweed, *Sargassum* sp. against Hep-2 and MCF-7 cancer cell lines, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13(12):6073–6076 pp.

Matsubara, K., 2004, Recent advances in marine algal anticoagulants. Current Medicinal Chemistry, *Cardiovascular and Hematological Agents*, 2(1):13-19 pp.

Mayakrishnan, V., Kannappan P., Abdullaahan, N. and Ahmed, A.B.A., 2013, Cardioprotective activity of polysaccharides derived from marine algae: An overview, *Trends in Food Science & Technology*, 30(2):98-104 pp.

Mayer, A.M. and Lehmann, V.K., 2000, Marine compounds with antibacterial, anticoagulant, antifungal, antiinflammatory, anthelmintic, antiplatelet, antiprotozoal, and antiviral activities; with actions on the cardiovascular, endocrine, immune, and nervous systems; and other miscellaneous mechanisms of action, *The Pharmacologist*, 42(2):62-69 pp.

Mayne, S.T., 1996, Beta-carotene, carotenoids, and disease prevention in humans. *FASEB J* 10: 690-701 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

McCullough, M. L., Peterson, J. J., Patel, R., Jacques, P. F., Shah, R. and Dwyer, J. T., 2012, Flavonoid Intake and Cardiovascular Disease Mortality in a Prospective Cohort of US Adults, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 95 (2): 454-64 pp.

Mendis, E. and Kim, S.K., 2011, Present and future prospects of seaweeds in developing functional foods, *Advances in Food and Nutrition Research*, 64: 1-15 pp.

Menetrez, M.Y., 2012, An overview of algae biofuel production and potential environmental impact, *Environmental Science & Technology*, 46: 7073-7085 pp.

Mezghani, S., Bourguiba, I., Hfaiedh, I. and Amri, M., 2013, Antioxidant potential of *Ulva rigida* extracts: protection of HeLa cells against H₂O₂ cytotoxicity, *The Biological Bulletin*, 225:1-7 pp.

Mhadhebi, L., Mhadhebi, A., Robert, J. and Bouraoui, A., 2014, Antioxidant, Anti-Inflammatory and Antiproliferative Effects of Aqueous Extracts of Three Mediterranean Brown Seaweeds of the Genus *Cystoseira*, *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 13 (1): 207-220 pp.

Miyashita, K. and Hosokawa, M., 2007, 12 beneficial health effects of seaweed carotenoid, fucoxanthin. In: *Marine Nutraceuticals and Functional Foods*. New York: CRC, 297 p.

Mohamed, S., Hashim, S.N. and Rahman, H.A., 2012, Seaweeds: a sustainable functional food for complementary and alternative therapy, *Trends in Food Science and Technology*, 23:83-96 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Moo-Puc, R., Robledo, D. and Freile-Felegrin, Y., 2009, In vitro cytotoxic and proliferative activities of marine algae from Yucatan, Mexico, *Ciencias Marinas*, 35: 345-358 pp.

Morales, J.L., Cantillo-Ciau, Z.O., Sánchez-Molina, I, and Mena-Rejón, G.J., 2006, Screening of Antibacterial and Antifungal Activities of Six Marine Macroalgae from Coasts of Yucatán Peninsula, *Pharmaceutical Biology*, 44(8):632–635 pp.

Mori, T., O'Keefe, B.R., Sowder, R.C. 2nd, Bringans, S., Gardella, R., Berg, S., Cochran, P., Turpin, J.A., Buckheit, R.W. Jr, McMahan, J.B. and Boyd, M.R., 2005, Isolation and characterization of griffithsin, a novel HIV-inactivating protein, from the red alga *Griffithsia* sp., *Journal of Biological Chemistry*, 280: 9345-9353 pp.

Mouritsen, O.G., 2013, The science of seaweeds: marine macroalgae benefit people culturally, industrially, nutritionally, and ecologically, *American Scientist*, 101(6): 458 p.

Muhammad, S.A., Muhammad, J., Muhammad, S., Shaista, H., Viqar Uddin, A., 2000, Metabolites of marine algae collected from Karachi coasts of Arabian Sea, *Natural Product Sciences*, 6(2):61-65 pp.

Murugan, K. and Iyer, V.V., 2013, Differential growth inhibition of cancer cell lines and antioxidant activity of extracts of red, brown, and green marine algae, *In Vitro Cellular & Developmental Biology – Animal*, 49:324–334 pp.

Naasani, I., Seimiya, H. and Tsuruo, T., 1998, Telomerase inhibition, telomere shortening, and senescence of cancer cells by tea catechins, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 249: 391- 396 pp.

Ndhlala, A.R., Moyo, M. and Van Staden, J., 2010, Natural Antioxidants: Fascinating or Mythical Biomolecules?, *Molecules*, 15:6905-6930 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Nelson, T. and Lewis, B., 1974, Separation and characterization of the soluble and insoluble components of insoluble laminaran, *Carbohydrate Research*, 33:63-74 pp.

Nicolaou, K.C., Chen, J.S. and Corey E.J., 2011, Classics in Total Synthesis. Further Targets, Strategies, Methods, III.: Wiley-VCH, Weinheim, 770 p.

Okai, Y., Higashi-Okai, K., Yano, Y. and Otani, S., 1996, Identification of antimutagenic substances in an extract of edible red alga, *Porphyra tenera* (Asadusa-nori), *Cancer Letters*, 100(1-2):235-240 pp.

Olaku, O. and White, J.D., 2011, Herbal therapy use by cancer patient: A literature review on case report, *European Journal of Cancer*, 47:508-14 pp.

Opoku G, Qiu X, Doctor, V., 2006, Effect of oversulfation on the chemical and biological properties of kappa carrageenan, *Carbohydrate Polymers*, 6;5(2):134-138 pp.

Oumaskour, K., Boujaber, N., Etahiri, S. and Assobhei, O., 2013, Antiinflammatory and anti-microbial activities of twenty three marine red algae from the coast of Sidi Bouzid (El Jadida-Moroco, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*,; 5(3).4 pp.

Pádua, D., Rocha, E., Gargiulo, D. and Ramos, A., 2015, Bioactive compounds from brown seaweeds: phloroglucinol, fucoxanthin and fucoidan as promising therapeutic agents against breast cancer, *Phytochemistry Letters*, 14, 91–98 pp.

Park, E. S., Moon, W. S., Song, M. J., Kim, M. N., Chung, K. H., and Yoon, J. S. 2001, Antimicrobial Activity of Phenol and Benzoic Acid Derivatives, *International biodeterioration and biodegradation*, 47 (4): 209-214 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Park, H.Y., Han, M.H., Park, C., Jin, C.Y., Kim, G.Y., Choi, I.W., Kim, N.D., Nam, T.J., Kwon, T.K. and Choi, Y.H., 2011, Anti-inflammatory effects of fucoidan through inhibition of NF-IB, MAPK and Akt activation in lipopolysaccharide-induced BV2 microglia cells, *Food and Chemical Toxicology*, 49(8):1745-1752 pp.

Patel, T.K. and Williamson, J.D., 2016, Mannitol in plants, fungi, and plant–fungal interactions, *Trends in Plant Science*, 21: 486–497 pp.

Pengelly, A., 2004. The Constituents of Medicinal Plants: An Introduction to the Chemistry and Therapeutics of Herbal Medicine, CABI Publishing, Australia, 184 p.

Plaza, M., Santoyo, S., Jaime, L., García-Blairsy Reina, G., Herrero, M., Señoráns, F.J. and Ibáñez, E., 2010, Screening for bioactive compounds from algae, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 51: 450-455 pp.

Plouguerne, E., Souza, L.M., de Sasaki. G.L., Cavalcanti, J.F., Romanos, M.T.V., da Gama, B.A.P., Pereira, R.C. and Barreto-Bergter, E., 2013, Antiviral Sulfoquinovosyldiacylglycerols (SQDGs) from the Brazilian Brown Seaweed *Sargassum vulgare*, *Marine Drugs*, 11(11):4628–4640 pp.

Priosoeryanto, B.P., Tateyama, S., Yamaguchi, R. and Uchida, K., 1995, Establishment of a cell line derived from a canine benign mixed mammary tumour into nude mice, *Journal of Comparative Pathology*, 113:383-388 pp.

Pomponi, S.A., 1999, The bioprocess-technological potential of the sea, *Journal of Biotechnology*, 70:5–1p.

Rahelivao, M.P., Gruner, M., Andriamanantoanina, H., Andriamihaja, B., Bauer, I. and Knolker, H.J., 2015, Red algae (Rhodophyta) from the coast of Madagascar: Preliminary bioactivity studies and isolation of natural products, *Marine Drugs*, 13: 4197-4216 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Rastogi, R.P., Richa Sinha, R.P., Singh, S.P. and Häder, D.P., 2010, Photoprotective compounds from marine organisms, *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology*, 37: 537-558 pp.

Ravikumar, S. and Kathiresan, K., 1993, Influence of tannins, amino acids and sugars on fungi of marine halophytes, *Mahasagar*, 26(1):21-25 pp.

Reed, R.H., Davison, I.R., Chudek, J.A. and Foster, R., 1985, The osmotic role of mannitol in the Phaeophyta: an appraisal, *Phycologia*, 24, 35–44 pp.

Riccioni, G., Mancini, B., Di Ilio, E., Bucciarelli, T. and D'Orazio, N., 2008, Protective effect of lycopene in cardiovascular disease, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 12:183-190 pp.

Roberts, M., 1968, Studies on marine algae of the British Isles. 6. *Cystoseira foeniculacea* (Linnaeus) Greville, *British Phycological Bulletin*, 3 (3): 547–564 pp

Romay, C.H., González, R., Ledón, N., Ramirez, D. and Rimbau, V., 2003, C-phycocyanin: a biliprotein with antioxidant, anti-inflammatory and neuroprotective effects, *Current Protein & Peptide Science*, 4: 207-216 pp.

Rosenberg, J.N., Oyler, G.A., Wilkinson, L. and Betenbaugh, M.J., 2008, A green light for engineered algae: redirecting metabolism to fuel a biotechnology revolution, *Current Opinion in Biotechnology*, 19: 430-436 pp.

Rowley, J.D., 1973, Letter: a new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining, *Nature*, 243, 290–293 pp.

Sachindra, N.M., Sato, E., Maeda, H., Hosokawa, M., Niwano, Y., Kohno, M. and Miyashita, K., 2007, Radical scavenging and singlet oxygen quenching activity of marine carotenoid fucoxanthin and its metabolites, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(21):8516-8522 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

San-Martín, A., Rovirosa, J., Astudillo, L., Sepúlveda, B., Ruiz, D. and San-Martín, C., 2008, Biotransformation of the marine sesquiterpene pacifenol by a facultative marine fungus, *Natural product research*, 22: 1627-1632 pp.

Schaeffer, D.J. and Krylov, V.S., 2000, Anti-HIV activity of extracts and compounds from algae and cyanobacteria, *Ecotoxicology Environment*, 45(3):208-227 pp.

Sekar, S. and Chandramohan, M., 2008, Phycobiliproteins as a commodity: trends in applied research, patents and commercialization, *Journal of Applied Phycology*, 20: 113-136 pp.

Sharma, O. and Bhat, T.N., 2009, DPPH antioxidant assay revisited. *Food Chemistry*, 113(4):1202-1205 pp.

Sharon, N. and Lis, H., 2004, History of lectins: from hemagglutinins to biological recognition molecules, *Glycobiology*, 14: 53-62 pp.

Shibata T, Fujimoto K, Nagayama, K., Yamaguchi, K. and Nakamura, T., 2002, Inhibitory activity of brown algal phlorotannins against hyaluronidase, *International Journal of Food Science and Technology*, 37(6):703-709 pp.

Shimizu, Y., 1993, Microalgal metabolites, *Chemical Reviews*, 93: 1685-1698 pp.

Shin, H.J., Oh, S.J., Kim, S.I., Won Kim, H. and Son, J.H., 2009, Conformational characteristics of β - glucan in laminarin probed by terahertz spectroscopy, *Applied Physics Letters*, 94,111911.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Shiratori, K., Ohgami, K., Ilieva, I., Jin, X.H., Koyama, Y., Miyashita, K., Yoshida, K., Kase, S. and Ohno, S., 2005, Effects of fucoxanthin on lipopolysaccharide-induced inflammation in vitro and in vivo, *Experimental Eye Research*, 81: 422-428 pp..

Shoeib, N.A., Michael, C.B., Blunden, G., Linley, P.A. and Swaine, D.J., 2004, In-vitro cytotoxic activities of the major bromophenols of the red alga *Polysiphonia lanosa* and some novel synthetic isomers, *Journal of Natural Products*, 67: 1445-1449 pp.

Sithranga Boopathy, N. and Kathiresan, K., 2010, Anticancer drugs from marine flora: An overview, *Journal of Oncology*, 1-18 pp.

Spirit, S.D., Lutter, K. and Stahl, W., 2010, Carotenoids in photooxidative stress. *Current Nutrition & Food Science*, 6: 36-43 pp.

Skorski, T., 2002, BCR/ABL regulates response to DNA damage: the role in resistance to genotoxic treatment and in genomic instability, *Oncogene*, 21: 8591–8604 pp.

Song, K., Xu, L., Zhang, W., Cai, Y., Jang, B., Oh, J. and Jin, J., 2017, Laminarin promotes anti-cancer immunity by the maturation of dendritic cells, *Oncotarget*, 2017, 8(24): 38554-38567 pp.

Stengel, D.B., Connan, S.N. and Popper, Z.A., 2011, Algal chemodiversity and bioactivity: Sources of natural variability and implications for commercial application, *Biotechnology Advances*, 29(5):483-501 pp.

Suleria, H.R., Butt, M.S., Anjum, F.M., Arshad, M. and Khalid, N., 2013, Aqueous garlic extract mitigate hypercholesterolemia and hyperglycemia; rabbit experimental modelling, *Annals of Nutrition and Metabolism*, 63:271 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Suleria, H.A.R., 2016, Marine Processing Waste-In Search of Bioactive Molecules, *Natural Products Chemistry and Research*, 4:118 p.

Suleria, H.A.R., Gobe, G., Masci, P., and Osborne, S.A., 2016, Marine bioactive compounds and health promoting perspectives; innovation pathways for drug discovery, *Trends in Food Science & Technology*, 50:44-55 pp.

Tannoury, M.Y., Elia, J.M., Saab, A.M., Makhlof, H.Y., Abboud, J.S., Daou-Chabo, R.J., Diab-Assaf, M., 2016, Evaluation of Cytotoxic Activity of *Sargassum vulgare* From the Lebanese Coast Against Jurkat Cancer Cell Line, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 6 (06):108-112 pp.

Tannoury, M.Y., Saab, A.N., Elia, J.M., Harb, N.N., Makhlof, H.Y. and Diab-Assaf, M., 2017, In Vitro Cytotoxic Activity of *Laurencia papillosa*, Marine Red Algae from the Lebanese Coast, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 7 (03):175-179 pp.

Taskin, E., Ozturk, M., Kurt, O. and Ozturk, M., 2008, The check-list of the marine flora of Turkey, Manisa, Turkey, 1-87 pp.

Taskin, E., Caki, Z., Ozturk, M. and Taskin, E., 2010, Assessment of in vitro antitumoral and antimicrobial activities of marine algae harvested from the eastern Mediterranean sea, *African Journal of Biotechnology*, 27: 4272-4277 pp.

Tonon, T., Li, Y. and McQueen-Mason, S., 2017, Mannitol biosynthesis in algae: more widespread and diverse than previously though, *New Phytologist*, 213: 1573–1579 pp.

Tuney-Kizilkaya, I. and Sukatar, A., 2018, Molecular and morphological identification and distribution of *Cystoseira C. agardh*, 1820 species in northern mediterranean coasts of turkey, *Fresenius Environmental Bulletin*, 27(7): 4606-4614 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Trouillas, P., Calliste, C. A., Allais, D. P., Simon, A., Marfak, A., Delage, C. and Duroux, J. L., 2003, Antioxidant, Anti-inflammatory and Antiproliferative Properties of Sixteen Water Plant Extracts Used in the Limousin Countryside as Herbal Teas, *Food Chemistry*, 80 (3): 399-407 pp.

Vairappan, C.S., 2003, Potent antibacterial activity of halogenated metabolites from Malaysian red algae, *Laurencia majuscula* (Rhodomelaceae, Ceramiales), *Biomolecular Engineering*, 20: 255–259 pp.

Vasanthi, H., Rajamanickam, G. and Saraswathy, A., 2004, Tumoricidal effect of the red algae *Acanthophora spicifera* on Ehrlich ascites carcinoma in mice, *Seaweed Research and Utilization*, 217-224 pp.

Venkateswaran, P.S., Millman, I. and Blumberg, B.S., 1989, Interaction of Fucoidan from *Pelvetia fastigiata* with Surface Antigens of Hepatitis B and Woodchuck Hepatitis Viruses, *Planta Medica*, 55(3): 265-270 pp.

Verpoorte, R., 1998, Exploration of Nature's Chemodiversity: The Role of Secondary Metabolites as Leads in Drug Development, *Drug Discovery Today*, 3(5): 232-238 pp.

Wahyuni, F.S., Lusianti, M. and Dachriyanus, A., 2009, Isolasi senyawa sitotoksik terhadap sel kanker payudara dari kulit batang *Garcinia griffithii* T. Daners, *Jurnal Farmasi Indonesia*, 4:177-187 pp.

Wang, H., Ooi, E.V. and Ang Jr, P.O., 2007, Antiviral polysaccharides isolated from Hong Kong brown seaweed *Hydroclathrus clathratus*, *Science in China Series C Life Sciences*, 50(5):611-618 pp.

Wang, H., Ooi, E.V. and Ang Jr, P.O., 2008a, Antiviral activities of extracts from Hong Kong seaweeds, *Journal of Zhejiang University Science B*, 9(12): 969–976 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Wang, S.K., Liang, P.H., Astronomo, R.D., Hsu, T.L., Hsieh, S.L., Burton, D.R. and Wong, C.H., 2008, Targeting the carbohydrates on HIV-1: Interaction of oligomannose dendrons with human monoclonal antibody 2G12 and DC-SIGN. *PNAS, Chemistry Biodiversity*, 195: 3690-3695 pp.

Wang, W., Zhang P, Yu, G.L., Li, C.X., Hao, C., Qi, X., Zhang, L.J., Guan, H.S., 2012, Preparation and anti-influenza A virus activity of Î°-carrageenan oligosaccharide and its sulphated derivatives, *Food Chemistry*, 1;33(3):880-888 pp.

Waterman, P.G., 1992, Roles for secondary metabolites in plants.” In Proceedings of the 171st Ciba Foundation Symposium on Secondary Metabolites: Their Function and Evolution, 255-275 pp.

Xie, J., Guo, L., Ruan, Y., Zhu, H., Wang, L., Zhou, L., Yun, X. and Gu, J., 2010, Laminarin-mediated targeting to Dectin-1 enhances antigen-specific immune responses, *Biochemical and biophysical research communications*, 391:958-962 pp.

Yabuta Y, Fujimura H., Kwak, C.S., Enomoto, T. and Watanabe, F., 2010, Antioxidant activity of the phycoerythrobilin compound formed from a dried Korean purple laver (*Porphyra* sp.) during in vitro digestion, *Food Science and Technology Research*, 16(4):347-352 pp.

Yamamoto, I., Maruyama, H., Takahashi, M. and Komiyama, K., 1986, The effect of dietary or intraperitoneally injected seaweed preparations on the growth of sarcoma-180 cells subcutaneously implanted into mice, *Cancer Letters*, 30(2):125-131 pp.

Yan, X., Chuda, Y., Suzuki, M. and Nagata, T., 1999, Fucoxanthin as the major antioxidant in *Hijikia fusiformis*, a common edible seaweed, *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 63(3):605-607 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Yang, L. and Zhang, L.M., 2009, Chemical structural and chain conformational characterization of some bioactive polysaccharides isolated from natural sources, *Carbohydrate Polymers*, 76(3):349-361 pp.

Yasuhara-Bell, J. and Lu, Y., 2010, Marine compounds and their antiviral activities, *Antiviral Research*, 86: 231-240 pp.

Yin, T., Wu, Y.L., Sun, H.P., Sun, G.L., Du, Y.Z., Wang, K.K., Zhang, J., Chen, G.Q., Chen, S.J. and Chen, Z., 2004, Combined effects of As4S4 and imatinib on chronic myeloid leukemia cells and BCR-ABL oncoprotein, *Blood*, 104: 4219–4225 pp.

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 pp.

Yubin, J. and Guangmei, Z., 1998, Pharmacological Action and Application of Available Antitumor Composition of Traditional Chinese Medicine. Heilongjiang, China: Heilongjiang Science and Technology Press

Zhang, H., Trachootham, D., Lu, W., Carew, J., Giles, F.J., Keating, M.J., Arlinghaus, R.B. and Huang, P., 2008, Effective killing of Gleevec-resistant CML cells with T315I mutation by a natural compound PEITC through redox-mediated mechanism, *Leukemia*, 22, 1191–1199 pp.

Zubia, M., Payri, C. and Deslandes, E., 2008, Alginate, mannitol, phenolic compounds and biological activities of two range-extending brown algae, *Sargassum mangarevense* and *Turbinaria ornata* (Phaeophyta: Fucales), from Tahiti (French Polynesia), *Journal of Applied Phycology*, 20, 1033–1043 pp.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Zvyagintseva, T.N., Shevchenko, N.M., Popivnich, I.B., Isakov, V.V., Scobun, A.S., Sundukova, E.V. and Elyakova, L.A., 1999, A new procedure for the separation of water-soluble polysaccharides from brown seaweeds, *Carbohydrate Research*, 322:32-39 pp.

Zvyagintsevaa, T.N., Shevchenkoa, N.M., Nazarova, I.V., Scobun, A.S., Luk'yanova, P.A. and Elyakovaa, L.A., 2000, Inhibition of complement activation by water-soluble polysaccharides of some far-eastern brown seaweeds, *Toxicology and Endocrinology*, 126(3): 209-215 pp.

https://www.hawaii.edu/reefalgae/invasive_algae/rhodo/hypnea_musciformis.htm

http://www.flora.sa.gov.au/efsa/Marine_Benthic_Flora_SA/Part_I/Cladophora_da_lmatica.shtml

http://www.seaweed.ie/descriptions/Codium_bursa.php

<https://www.algaebase.org/>

TEŞEKKÜR

Doktora eğitim süresinde ve sonrasında tez çalışmamın planlanmasında, araştırılmasında, bu süreçte ortaya çıkan problem ve aksaklıklarda, sorunların çözülmesinde bana yardımcı olan, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren sayın hocam Dok. Öğr. Üyesi İnci TÜNEY KIZILKAYA'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Sevgili hocam Prof. Dr. Atakan SUKATAR'a ve sayın hocam Prof. Dr. Zeki TOPÇU'ya tez çalışmama yaptıkları çok değerli katkılardan ve desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim.

Ekstraksiyon analizleri sırasında Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmosatik Botanik Bilim Dalında laboratuvar imkanlarından yararlanmamı sağlayan, bilgi ve deneyimleriyle beni yönlendiren Doç. Dr. Şura BAYKAN'a ve ekibine teşekkürlerimi sunarım.

Sitotoksisite ve apoptoz analizleri sırasında E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Bilim Dalında laboratuvar imkanlarından yararlanmamı sağlayan, bilgi ve deneyimleriyle beni yönlendiren Doç. Dr. Burçin KAYMAZ'a ve yüksek lisans öğrencileri İlayda ALÇITEPE'ye, İknur KARATEKİN'e, Hilal SALCIN'a, Büşra BARA'ya, Fatma SÖĞÜTLÜ'ye

Arazi ve laboratuvar çalışmalarında her zaman yanımda olan Hidrobiyoloji Ana Bilim Dalı doktora öğrencisi Alperen ERTAŞ'a, yüksek lisans öğrencisi Tuğba BOZ'a, Gökhan YASAVUR'a, Yezdan KIVILCIM'a

Her zaman yanımda olan ve yardımlarını esirgemeyen arkadaşım Azize DEVECİ'ye çok teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca her zaman yanımda olan değerli ailem; annem Yasemen KOZAK, babam Ali Fuat KOZAK ve kardeşim Onur KOZAK'a, biricik eşim Ali BALKAN'da sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

18/06/2020

AYŞEGÜL KOZAK BALKAN



ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Denizli’de doğdum. Lise eğitimimi Denizli’de tamamladım.

Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümünden 2011 yılında mezun oldum. 2011-2014 yılları arasında Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Hidrobiyoloji BD’nda yüksek lisansımı tamamladım. 2014 yılında Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Hidrobiyoloji BD’nda doktora programına başladım. 2016 yılından itibaren hala Ege üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı’nda Klinik araştırma saha koordinatörü olarak çalışmaya devam etmekteyim.

