

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ
ENSTİTÜSÜ

YENİLEBİLİR DENİZ YOSUNLARI *ULVA RIGIDA* VE *GRATELOUPIA
TURUTURU* TÜRLERİ ÜZERİNE FİTOKİMYASAL ARAŞTIRMALAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Begüm ZENGİN

Farmakognozi ve Doğal Ürünler Kimyası Anabilim Dalı
Farmakognozi ve Doğal Ürünler Kimyası Tezli Yüksek Lisans Programı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Halil ŞENOL

HAZİRAN 2022

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ
ENSTİTÜSÜ

YENİLEBİLİR DENİZ YOSUNLARI *ULVA RIGIDA* VE *GRATELOUPIA*
TURUTURU TÜRLERİ ÜZERİNE FİTOKİMYASAL ARAŞTIRMALAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Begüm ZENGİN

(205313002)

Farmakognozi ve Doğal Ürünler Kimyası Anabilim Dalı
Farmakognozi ve Doğal Ürünler Kimyası Tezli Yüksek Lisans Programı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Halil ŞENOL

HAZİRAN 2022





Kedim Alice'e,

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimimin ilk gününden itibaren tüm bilgisini, kaynaklarını esirgemeyen laboratuvarında çalışma fırsatı sunan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Gülaçtı TOPÇU ve Dr. Öğr. Üyesi Halil ŞENOL'a teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmamın her aşamasında çok büyük destek ve katkıları olan Arş. Gör. Gülbahar Özge ALİM TORAMAN hocama, tez çalışmamın sitotoksik aktivitelerini gerçekleştiren ve bana her zaman destek olan Arş. Gör. Rabia Sare YANIKOĞLU hocama, tüm sorularımı yılmadan cevaplayan Arş. Gör. Fatma GÖÇ hocama teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamın antimikrobiyal aktiviteleri konusunda bana destek olan Arş. Gör. Harika Öykü DİNÇ hocama ve analizlerimi gerçekleştiren Kimyager Şule YALÇIN'a teşekkür ederim.

Hem meslektaşım hem de yakın dostlarım olan Nuray SERÇE ve Zeliha Sevde TEK'e teşekkür ederim.

Eğitim-öğretim hayatım boyunca her zaman arkamda olan hiçbir şeyi dert etmeden eğitimime odaklanmamı sağlayan annem Reyhan ZENGİN, babam Adnan ZENGİN ve bana doğduğu günden beri destek olan biricik kardeşim Betül ZENGİN'e teşekkür ederim.

Bu tez çalışması Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 20220421

Begüm ZENGİN

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Begüm Zengin

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	vi
BEYAN	vii
KISALTMALAR	ix
SEMBOLLER	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
TABLolar LİSTESİ	xi
ÖZET	xii
SUMMARY	0
1. GİRİŞ	1
1.1. Yenilebilir Deniz Yosunları	1
1.2. Tezin Amacı	2
2. GENEL BİLGİLER.....	3

2.1. Türkiye’deki Alg Çeşitliliği	3
2.1.1. <i>Ulva rigida</i> cinsine genel bakış	3
2.1.2. <i>Grateloupia turuturu</i> cinsine genel bakış	4
2.2. Alglerin Kullanım Alanları	6
2.3. Algler ile İlgili Çalışmalar	7
2.3.1. <i>Ulva rigida</i> üzerinde kimyasal kompozisyon çalışmaları	7
2.3.2. <i>Ulva rigida</i> üzerinde biyolojik aktivite çalışmaları	8
2.3.3. <i>Grateloupia turuturu</i> üzerinde kimyasal kompozisyon çalışmaları	16
2.3.4. <i>Grateloupia turuturu</i> üzerinde biyolojik aktivite çalışmaları	17
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	24
3.1. Bitkisel Materyal	24
3.2. Deneylede kullanılan çözücüler, kimyasallar ve çözeltilerin hazırlanışı	24
3.3. Deneylede Kullanılan Cihazlar	26
3.4. Yöntem	26
3.4.1. Alg ekstralarının hazırlanışı	26
3.4.2. Elde edilen ham ekstre miktarları	28
3.4.3. LC-MS ve GC-MS Analizleri	29
3.4.4. Antikolinesteraz Aktivite Deneyleleri	29
3.4.5. Sitotoksik Aktivite Deneyleleri	30
3.4.6. Antibakteriyel ve Antifungal Aktivite Deneyleleri	31
4. BULGULAR.....	33
4.1. Alg materyalinin mikroskop görüntüleri	33
4.2. Kolinesteraz İnhibisyon Deneylelerinin Sonuçları	34
4.2.1. Asetilkolinesteraz İnhibisyon Sonuçları	34
4.2.2. Butirilkolinesteraz İnhibisyon Sonuçları	35
4.3. Sitotoksik Deneylelerinin Sonuçları	36
4.4. Antibakteriyel ve Antifungal Aktivite Sonuçları	37
4.5. GS-MS Analizi Sonuçları	38
4.5.1. <i>Ulva rigida</i> ’nın hekzan ekstrelerinin GC-MS Analizi	38
4.5.2. <i>Ulva rigida</i> ’nın hekzan ekstrelerinin GC-MS Analizi	40
4.6. LS-MS Analizi Sonuçları	42

5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	42
KAYNAKLAR	47
ÖZGEÇMİŞ	54

KISALTMALAR

AChE	: Asetilkolinesteraz
BChE	: Butirilkolinesteraz
cm	: Santimetre
DCM	: Diklorometan
DPPH	: 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
DTNB	: 5,5'-ditiyobis (2-nitrobenzoik asit)
EPA	: Eikosapentaenoik asit
ESI-MS	: Elektrosprey İyonizasyon - Kütle Spektrometresi
GC-MS	: Gaz Kromatografi - Kütle Spektrometresi
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
IR	: Kızılötesi Spektroskopisi
LC-MS/MS	: Sıvı Kromatografi - Kütle/Kütle Spektrometresi
LOD	: Belirleme sınırı (Limit of detection)
LOQ	: Kantitatif tayin sınırı (Limit of quantification)
mg	: Miligram
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
SEC-MALS	: Çok Açılı Işık Saçılması Kromatografisi
sp	: Tür (species)
subsp	: Alt tür (subspecies)
TLC	: İnce tabaka Kromatografisi
g	: Gram
L	: Litre
mg/mL	: Miligram/mililitre
mL	: Mililitre
M	: Molar
ppm	: Milyonda bir birim

SEMBOLLER

°C : Santigrat derece

μ : Mikro



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: <i>Grateloupia turuturu</i> 'nun filogenetik konumu [18]	5
Şekil 2.2: <i>Grateloupia turuturu</i> 'nun coğrafi dağılımı	6
Şekil 2.3: Ulvan molekülü yapısı, ana disakkarit yapısı	14
Şekil 2.4: 6,6'-Bieckol bileşiğinin kimyasal yapısı	19
Şekil 3.1: <i>Ulva rigida</i> (solda) ve <i>Grateloupia turuturu</i> (sağda) deniz yosunları	26
Şekil 3.2: <i>Ulva rigida</i> ekstralarının hazırlanmasına ilişkin bir görsel	29
Şekil 3.3: <i>Grateloupia turuturu</i> ekstralarının hazırlanmasına ilişkin bir görsel	30
Şekil 3.4: <i>Ulva rigida</i> (solda) ve <i>Grateloupia turuturu</i> (sağda) ekstralarının çözücülerinin uzaklaştırılması	31
Şekil 4.1: <i>Ulva rigida</i> 'nın sartur (sol) ve kloralhidrattaki (sağ) mikroskop görüntüleri	36
Şekil 4.2: <i>Grateloupia turuturu</i> 'nun sartur (sol), kloralhidrat (orta) ve tetraspor (sağ) mikroskop görüntüleri	36
Şekil 4.3: Ekstrelerin asetilkolinesteraz enzimi üzerindeki % inhibisyonları	37
Şekil 4.4: Ekstrelerin butirilkolinesteraz enzimi üzerindeki % inhibisyonları	38
Şekil 4.5: <i>Ulva rigida</i> 'nın hekzan ekstresinin GC-MS analizine ait kromatogram ...	41
Şekil 4.6: <i>Grateloupia turuturu</i> 'nun hekzan ekstresinin GC-MS analizine ait kromatogram	43
Şekil 4.7: <i>Ulva rigida</i> ve <i>Grateloupia turuturu</i> 'dan elde edilen ekstraların LS-MS analizine ait kromatogram	44
Şekil 5.1: Hekzadekanoik asit metil esteri	

49

TABLolar LİSTESİ

Tablo 4.1: Ekstrelerin asetilkolinesteraz enzimi üzerindeki % inhibisyonları	37
--	----

Tablo 4.2: Ekstrelerin butirilkolinesteraz enzimi üzerindeki % inhibisyonları	38
Tablo 4.3: Ekstrelerin CCD-1079-Sk hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerine ait IC ₅₀ değerleri.....	39
Tablo 4.4: Ekstrelerin MCF-7 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerine ait IC ₅₀ değerleri.....	39
Tablo 4.5: Ekstrelerin MDA-MB-231 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerine ait IC ₅₀ değerleri	40
Tablo 4.6: <i>Ulva rigida</i> ekstrelerinin antimikrobiyal etkinlikleri	40
Tablo 4.7: <i>Grateloupia turuturu</i> ekstrelerinin antimikrobiyal etkinlikleri	41
Tablo 4.8: <i>Ulva rigida</i> 'nın hekzan ekstresinin GC-MS analizi sonuçları	42
Tablo 4.9: <i>Grateloupia turuturu</i> 'nun hekzan ekstresinin GC-MS analizi sonuçları	43

YENİLEBİLİR DENİZ YOSUNLARI *ULVA RIGIDA* VE *GRATELOUPIA TURUTURU* TÜRLERİ ÜZERİNE FİTOKİMYASAL ARAŞTIRMALAR

ÖZET

Yenilebilir deniz yosunları biyoaktif antioksidanlar, çözünür diyet lifleri, proteinler, mineraller, vitaminler, fitokimyasallar ve çoklu doymamış yağ asitleri bakımından oldukça zengindir. Deniz yosunları gıda veya ilaç endüstrilerinde başlıca jelleştirici ve yoğunlaştırıcı ajan olarak kullanılsa da, yapılan son araştırmalar tamamlayıcı tıp potansiyellerini ortaya çıkarmıştır. *Ulva rigida* Ulvophyceae sınıfının Ulvaceae familyasına ait, "Deniz marulu" olarak adlandırılan yeşil bir makroalgdir. *Grateloupia turuturu* ise, Florideophyceae sınıfının Halymeniaceae familyasına ait, Asya kökenli yaygın olarak "Şeytanın dili otu", "Jinuari" (Korece) ve "Ratanho" (Portekizce) olarak adlandırılan kırmızı bir makroalgdir.

Bu tez çalışmasında yenilebilir deniz yosunlarından *Ulva rigida* ve *Grateloupia turuturu* türlerinin kimyasal içeriği ve biyolojik aktiviteleri araştırıldı. İlgili alglerin hekzan, diklorometan-metanol (1:1), metanol ve su ekstreleri hazırlandı ve kimyasal içerikleri GC-MS ve LC-MS yöntemleriyle belirlendi. Ayrıca hazırlanan bütün ekstrelerin MCF-7 ve MDA-MB231 insan meme kanseri hücreleri ve CCD-1079-Sk insan fibroblast sağlıklı deri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* bakteri türleri ile *Candida albicans* mantar türü üzerindeki antimikrobiyal etkileri, asetilkolinesteraz (AChE) ve butirilkolinesteraz (BuChE) enzimleri üzerindeki enzim inhibisyon etkiler incelendi. Sitotoksikite deneylerinin sonuçlarına göre sağlıklı hücreler üzerinde toksisitesi en düşük olan ekstre *G. turuturu*'nun MeOH ekstresi (IC₅₀: 140,5 µg/mL) olarak belirlenirken, MCF-7 ve MDA-MB-231 meme kanseri hücreleri üzerinde toksisitesi en yüksek olan ekstre *G. turuturu*'nun DCM:MeOH (1:1) ekstresi (IC₅₀: 28,7 µg/mL) olarak belirlendi. Ekstrelerin ilgili bakteri ve mantar türleri üzerindeki antimikrobiyal etkinlikleri 125

$\mu\text{g/mL}$ olarak tespit edildi. AChE enzimini en iyi inhibe eden ekstreler her iki alg türünde de hekzan ekstresi olarak belirlenirken ekstreler BuChE enzimine karşı inhibitör özellik göstermediler.

Anahtar Kelimeler: *Ulva rigida*, *Grateloupia turuturu*, Yenilebilir yosun, sitotoksisite, antikolinesteraz, antimikrobiyal, GC-MS, LC-MS.



PHOTOCHEMICAL STUDIES ON SPECIES OF EDIBLE SEAWEED *ULVA RIGIDA* AND *GRATELOUPIA TURUTURU*

SUMMARY

Edible seaweeds are rich in bioactive antioxidants, soluble dietary fibers, proteins, minerals, vitamins, phytochemicals and polyunsaturated fatty acids. Although seaweeds are used primarily as gelling and concentrating agents in the food or pharmaceutical industries, recent research has revealed their potential for complementary medicine. *Ulva rigida* is a green macroalgae called "Sea lettuce", belonging to the Ulvaceae family of the Ulvophyceae class. *Grateloupia turuturu* is a red macroalgae belonging to the Halymeniaceae family of the Florideophyceae class, commonly called "Devil's Tongue Grass", "Jinuari" (Korean) and "Ratanho" (Portuguese) originating from Asia.

In this thesis, the chemical constituents and biological activities of edible seaweeds *Ulva rigida* and *Grateloupia turuturu* species were investigated. Hexane, dichloromethane-methanol (1:1), methanol and water extracts of the related algae were prepared and their chemical constituents were determined by GC-MS and LC-MS analysis.

In addition, cytotoxic effects of all extracts on MCF-7 and MDA-MB231 human breast cancer cells and CCD-1079-Sk human fibroblast healthy skin cells, antimicrobial effects on *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* bacterial species and *Candida albicans* fungi species, and enzyme inhibition effects were investigated against acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BuChE) enzymes.

According to the results of cytotoxicity assays, the extract with the lowest toxicity on healthy cells was determined as the MeOH extract of *G. turuturu* (IC₅₀: 140.5 µg/mL). The DCM:MeOH (1:1) extract of *G. turuturu* was found as the highest toxicity on MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cells (IC₅₀: 28.7 µg/mL)

The antimicrobial activities of the extracts on the corresponding bacterial and fungal species were determined as 125 µg/mL. While the hexane extracts inhibited AChE enzyme in both algae species, the other extracts did not show inhibitory properties against AChE and BuChE enzymes.

Keywords: *Ulva rigida*, *Grateloupia turuturu*, edible algae, cytotoxicity, anticholinesterase, antimicrobial, GC-MS, LC-MS.

1. GİRİŞ

1.1. Yenilebilir Deniz Yosunları

Algler, uzun bir fosil geçmişi olan heterojen bitki grubudur. Kara bitkilerinin aksine alglerin kökleri, yaprakları veya damar sistemleri yoktur osmoz süreciyle kendilerini beslerler. Tanımlanan iki ana alg türü, hem bentik hem de kıyı habitatlarında ve ayrıca okyanus sularında fitoplankton olarak bulunan mikroalgler ve kıyı bölgesini işgal eden makroalgler veya deniz yosunlarıdır. Deniz yosunları, çok az fotosentetik ışığın mevcut olduğu belirli bir derinliğe kadar gelgitlerin yanı sıra gelgit altı bölgede de büyür [1].

Pigmentasyona dayalı olarak, deniz yosunları üç ana filuma ayrılır: Yeşil (Chlorophyta), kırmızı (Rhodophyta) ve kahverengi (Phaeophyceae) algler. Yosunların içerdiği pigmentlerdeki bu farklılık, çeşitli su ortamlarındaki konumları ve bollukları ile ilişkilidir. Şu anda, birkaç yüz tanesi yenilebilir olan 10.000'den fazla tanımlanmış tür vardır [2]. Yeşil deniz yosunları, çeşitli habitatlarda yetişen 6700'den fazla türüyle en çeşitli gruptur. *Ulva* sp., *Enteromorpha* sp. gibi bazı yeşil yosunlar *Monostroma* sp., *Caulerpa* sp. veya *Codium* sp. yenilebilir olarak kabul edilir ve çiğ, kurutulmuş veya pişmiş olarak tüketilir [3].

Yenilebilir deniz yosunları, besinsel, fonksiyonel ve teknolojik özelliklerinden elde edilen çoklu kullanımları ve uygulamaları için şu anda var olan en önemli kaynaklardan biridir [4, 5]. Ayrıca, son yüzyılda hasat ve ekim alanlarındaki güçlü gelişme sayesinde, Avrupa gıda tüketimi listesinde üst sıralarda yer almaktadır [6]. Avrupa deniz yosunu endüstrisine Norveç, Fransız ve İrlanda üretimi hakimken İspanya, Portekiz ve Birleşik Krallık daha küçük üreticiler ve tedarikçilerdir [7]. Son yıllarda, gıda ürünlerinin işlevselliğini organoleptik, sağlıklı ve teknolojik açıdan geliştirmek için deniz yosununun kullanımı, farklı gıda endüstrilerinden büyük ilgi görmüştür [8].

Deniz makroalgleri çok çeşitli uçucu organik bileşikler üretebilir ; hidrokarbonlar, terpenler, fenoller, alkoller, aldehitler, ketonlar, esterler, yağ asitleri ve halojen veya

kükürt içeren bileşikler bulunabilir [9]. Makroalg uçucu bileşik işleme ile ilgili az sayıda çalışmaya göre üretimleri türe, coğrafi kökene, çevresel koşullara, hasat süresine, mevsime, işleme ve işleme prosedürünün kendisine göre değişir [10, 11]. Ancak alglerin tazelik derecesi gibi diğer faktörler alglerde bulunabilecek uçucu bileşiklerin türlerini ve düzeylerini belirleyebilir ve bu konuda daha önce yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Diğer gıda türleri gibi, alglerin depolanması sırasında, tazelik kaybı ve uçucu bileşiklerinin üretimi ve/veya bozunması ile ilişkili duyuşal özelliklerde önemli değişiklikler vardır [12].

1.2. Tezin Amacı

Yapılan literatür taraması sonucunda *Ulva rigida* ve *Grateloupia turuturu* cinsine ait bilimsel çalışmalar ve bu çalışmalarda elde edilen biyolojik aktivite sonuçları oldukça sınırlı sayıdadır. Var olan çalışmalar ise *Ulva rigida* ve *Grateloupia turuturu* türlerinin ekolojik açıdan değerlendirmelerini içeren çalışmalardır. Seçilen bu iki alg türünün ülkemiz denizlerinde yayılım gösteren türler olması ve bu çalışmadan elde edilen sonuçların ümit verici olması nedeniyle bu doğal kaynakların değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca bu türler yenilebilir türler olması sebebiyle Türkiye’de yosun tüketiminin uygun gastronomik şartlar dahilinde yaygınlaştırılması hedeflenmiştir. Potansiyel faydaları tespit edilirse sağlığı geliştirici etkilerine odaklanarak fonksiyonel besin olarak kullanılması öngörülmektedir.

Bu tez çalışmasında yenilebilir deniz yosunlarından *Ulva rigida* ve *Grateloupia turuturu* türlerinin kimyasal içeriği ve biyolojik aktiviteleri araştırması hedeflendi. İlgili alglerin hekzan, diklorometan-metanol (1:1), metanol ve su ekstreleri hazırlanarak kimyasal içeriklerinin GC-MS ve LC-MS yöntemleriyle belirlendikten sonra hazırlanan bütün ekstrelerin MCF-7 ve MDA-MB231 insan meme kanseri hücreleri ve CCD-1079-Sk insan fibroblast sağlıklı deri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* bakteri türleri ile *Candida albicans* mantar türü üzerindeki antimikrobiyal etkileri, asetilkolinesteraz (AChE) ve butirilkolinesteraz (BuChE) enzimleri üzerindeki enzim inhibisyon etkilerinin incelenmesi hedefledi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Türkiye'deki Alg Çeşitliliği

Deniz makroalgleri, önemli ekolojik ve ekonomik etkilere neden olan çok sayıda öne çıkan tür de dahil olmak üzere deniz türlerinin önemli bir bileşenidir. Bu türlerin çoğu için yeni habitatlarındaki mevcut durumları ve ekolojileri hakkında yetersiz bilgi vardır bu da gelecekteki etkilerinin tahmin edilmesini ve yönetim politikalarının benimsenmesini engellemektedir [13]

Türkiye'yi çevreleyen denizlerin farklı özelliklere sahip olması denizde yaşayan biyolojik çeşitliliğin de farklılaşmasını sağlamıştır. Dünya okyanusları ve denizlerinde 30.000 tür, Türkiye denizlerinde ise 4000 tür bulunmaktadır. Kıyı şeridinde yaklaşık, 3.000 bitki ve hayvan türü yaşamaktadır. Türkiye denizlerinde de toplam 480 balık, 2150 alg türü yaşamaktadır. Türkiye'de alg florasına yönelik araştırmalar artmış olmasına rağmen tür sayısı henüz tam belirlenememiştir [14]

2.1.1. *Ulva rigida* cinsine genel bakış

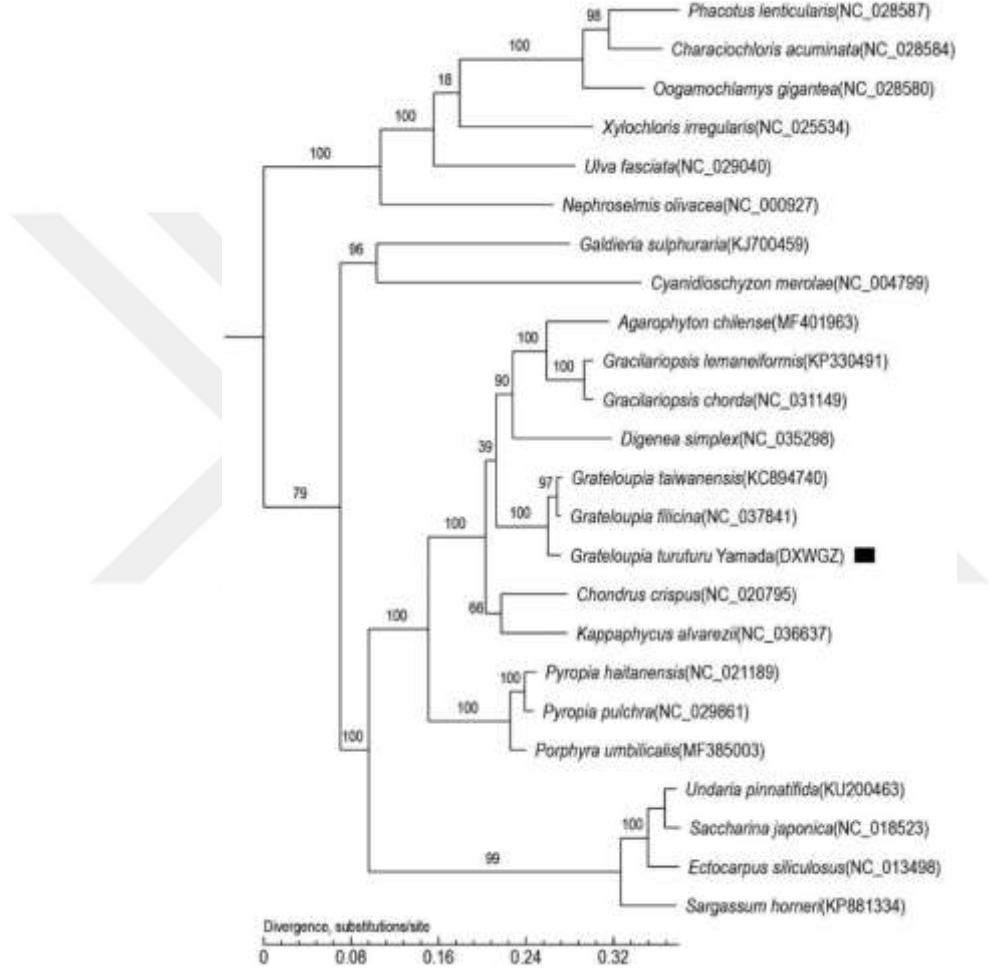
Halk arasında yeşil algler olarak bilinen klorofitan deniz yosunları, denizlerin hem gelgitler arası hem de derin su bölgelerinde yaygın olarak dağılmıştır. Bu deniz yosunları farmasötik ve tarımsal değere sahiptir [15]. *Ulva* türleri, dünyanın her yerindeki kıyı bentik topluluklarında her yerde bulunan en bol temsilcilerdir [16].

Ulva rigida kıyılarımızda özellikle dalgaların az olduğu sığ ve kayalık bölgelerde, azot ve fosfor gibi besleyici elementlerin bol olduğu kısımlarda doğal olarak bulunduğu rapor edilmektedir. Makroalgler; antimikrobiyal bileşenlerin, omega 3 yağ asitlerinin, antioksidan ve diğer biyoaktif bileşenlerin iyi bir kaynağı olduğu için fonksiyonel gıdalarda ve nutrasötik gibi ürünlerde kullanılmasındaki ilgi artmaktadır. Polifenoller, flavonoidler ve polisakkaritler gibi bileşenlerin kahverengi, kırmızı ve yeşil alglerde antioksidan ve antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Makroalglerin antimikrobiyal aktivitesi klorofil türevleri, akrilik asit, terpenler, fenolik maddeler, halojenli alifatik bileşenler ve sülfür içeren heterosiklik bileşenlerden kaynaklanmaktadır. Bu bileşenlerin yanında antimikrobiyal aktivite bazı aminoasitler, florotanninler, steroidler, halojenli ketonlar ve alkanlar, siklik polisülfidler ve yağ

asitlerinden de kaynaklandığı belirtilmektedir. Literatürde deniz makroalglerinin pek çok türünün antibakteriyel ve antifungal aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir [17].

2.1.2. *Grateloupia turuturu* cinsine genel bakış

Grateloupia turuturu (filum Rhodophyta, sınıf Florideophyceae, Halymeniaceae familyası), Asya kökenli yaygın olarak “Şeytanın dili otu” (İngilizce), “Jinuari” (Korece) ve “Ratanho” (Portekizce) olarak adlandırılan kırmızı bir makroalgdir [18].

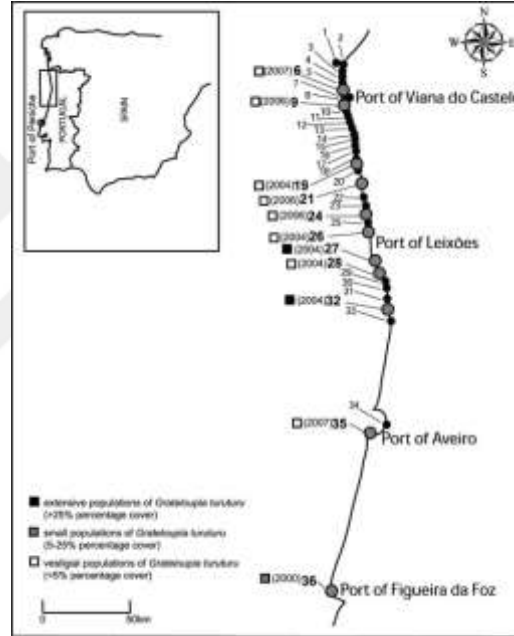


Şekil 2.1: *Grateloupia turuturu*'nun filogenetik konumu [18]

Esas olarak düşük gelgit bölgesindeki kayalarda veya gelgit havuzlarında yetişir ve Çin kıyılarında, özellikle Sarı ve Bohai Denizlerinde geniş bir alana yayılmıştır [7]. Düz ve zarımsı bir gövdeye ve kısa bir sapa sahip olması ile karakterize edilir. Dokunulduğunda kıvamı jelatinimsi ve kaygan arasında değişir, ancak biraz sertliği vardır. Rengi menekşe ile kırmızı arasındadır ve bazen gövdenin üstünde yeşilimsi olabilir. Algler, zayıf dalgalı ve besin açısından zengin sakin bölgelerde yaklaşık 50 cm'ye ulaşabilir. Bundan genişleyen tabandan bütün veya düzensiz olarak bölünmüş

olarak çıkabilen doğrusal veya geniş mızrak şeklinde olabilen basit yapraklara sahiptir. *Grateloupia turuturu* hem korunaklı hem de açık alanlarda yetişir, geniş sıcaklık ve tuzluluk değişimlerini tolere edebilir ve ötrofik koşullara iyi adapte olur [13].

Grateloupia turuturu Güney İngiltere'de yayıldığı tanımlanmış olup 1995 yılında Manş Adaları'nda da kaydedilmiştir. Araujo ve ark. (2003), 2000'li yılların başında Portekiz'in kuzeybatı kıyısındaki kırmızı alg *Grateloupia turuturu* kayıtlarını bildirmiştir. Şu anda Portekiz de dahil olmak üzere tüm dünyaya yayılmıştır [19]. Başka bir araştırma sonucuna göre *Grateloupia turuturu* Japonya'ya özgüdür ve Avrupa ve Kuzey Amerika'nın Atlantik kıyılarında ve Akdeniz'de bildirilmiştir [13].



Şekil 2.2: *Grateloupia turuturu*'nun coğrafi dağılımı

Grateloupia turuturu'nun coğrafi dağılımı, koyu sayılar ve gri ile doldurulmuş nokta sembolleri ile işaretlenmiştir. *G. turuturu*'nun her lokasyonda ilk gözlemlendiği yıl parantez içinde verilmiş ve her popülasyonun bolluğu belirtilmiştir [13]. *Grateloupia turuturu*, dişi gametofit içinde gelişen iki bağımsız izomorfik üreme evresi [tetrasporofit (diploid) ve gametofit (haploid)] ve üçüncü bir üreme evresi (karposporofit) içeren bir haploid-diploid yaşam döngüsü sergiler [13].

2.2. Alglerin Kullanım Alanları

Makroalglerin kullanımının çok, çok uzun yıllara dayandığı iyi bilinmektedir. Yerli Güney Amerikalılar, gıda kaynakları ve hastalık ilaçları oluşturmak için (12.000 yıl önce) makroalg toplardı. Alglerin kullanımı M.Ö. 2700'den Shen Nung'a ait olan "Materia Medica" içerisinde yer almaktadır. Ancak son yüzyılda bilimsel metodolojilerle elde edilen alg ürünleri görülmektedir [20].

Algler çok zorlu ortamlara benzersiz bir uyum potansiyeline sahiptirler. Dünyada birçok canlı organizmanın yaşam koşullarını sınırlayan sert çevre koşulları vardır. Bu zor koşullar canlı organizmalar için aşırı olarak tanımlanır ve bu ortamların sakinlerine ekstremofiller denir. Alg biyoteknolojisi çok hızlı bir ivme kazanırken son zamanlarda tüm biyoteknolojik alanlarda hızlı ilerlemeler kaydedilmiştir. Algal biyoteknoloji, yenilenebilir enerji üretimi, çeşitli ticari öneme sahip biyomoleküllerin üretimi, mikroalglerin biyolojik atıksu arıtımlarında kullanımı ve enerji, tıp, kozmetik gibi büyük endüstriyel alanlarda birçok uygulaması olan diğer birçok çığır açan biyoteknolojik uygulamayı içermektedir. Algal biyoteknoloji uygulamalarının ve alglerin endüstriyel üretiminin önünde önemli engeller bulunmaktadır. Son yıllarda ekstremofilik türlerin izolasyonu ve yetiştirilmesi ve alg kültürü koleksiyonlarının oluşturulması daha fazla önem kazanmıştır [21].

Yaklaşık on bin tanımlanmış alg türü vardır, ancak bunların yalnızca %5'i insan gıdası veya hayvan yemi olarak kullanılmaktadır. Deniz sebzesi olarak kullanıldığı Asya ülkeleri başta olmak üzere dünya çapında yüzden fazla deniz yosunu türü kullanılmaktadır. Güney Avrupa'da yenilebilir deniz yosunlarının gıda amaçlı kullanımı hala düşüktür ve henüz düzenli tüketim alışkanlıklarına uymamaktadır. Bununla birlikte, bu eğilim değişmektedir ve şu anda araştırmacılar, daha az bilinen deniz yosunu türlerini sadece spesifik fonksiyonel bileşikler ve potansiyel biyolojik özellikleri nedeniyle değil aynı zamanda önemli bir alternatif protein olarak kabul edilen besin profilleri için araştırmaktadır [22, 23]. Japonlar, başlıca deniz yosunu tüketicileri olarak yemeklerin yaklaşık %21'ine deniz yosunu eklemektedir [24].

Deniz yosunu tüketiminin insan sağlığına bağlılığın güçlendirilmesi, kan kolesterol seviyesinin düşürülmesi, kan şekeri seviyesinin düşürülmesi, antioksidan aktivite, hafıza geliştirme, kan basıncının düşürülmesi, fiziksel, yorgunluğu hafifletmek, kilo

kaybına yardımcı olmak, büyüme ve gelişmenin iyileştirilmesi, beslenme anemisinin iyileştirilmesi, kimyasal karaciğer hasarına karşı koruma, akne azalması cilt neminin iyileştirilmesi, bağırsak florasının düzenlenmesi, sindirimi teşvik etmek, dışkı atılımını kolaylaştırmak ve mide mukozası yaralanmasına karşı koruma gibi etkileri vardır [25].

Deniz yosunlarının hasat edildikten sonra hızlı mikrobiyal ve kimyasal ayrışma ile karakterize edildiğini belirtmek de önemlidir, kalitelerini ve organoleptik profillerini etkiler ve gıda veya mutfak malzemeleri olarak kullanımlarını sınırlar. Aslında, yosunlar genellikle hasat edildikleri gün işlenir, bu da ürünün tazeliği ve nihai kalitesi için önemlidir [26, 27].

Tazelik, tüketicilerin sebze, meyve, balık ve deniz ürünleri gibi belirli gıdalara uyguladıkları bir kalite özelliğidir. Gıda tazeliği duyuşal, fiziksel, mikrobiyolojik ve kimyasal geleneksel yöntemlerle değerlendirilebilir ancak tüketiciler gıda tazeliğini genellikle duyuşal niteliklerine göre değerlendirir [28]. Gıda aroması ve kalitesi için en önemli parametreler olarak kabul edilen uçucu bileşenler makroalglerin aromasını tanımlar [9, 29].

2.3. Algler ile İlgili Çalışmalar

2.3.1. *Ulva rigida* üzerinde kimyasal kompozisyon çalışmaları

Alglerin kimyasal bileşimi ile ilgili çalışmalar 1900'lü yıllarda başlamıştır ve günümüzde bu alanda çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Daha önceki çalışmalarda, karasal ürünle karşılaştırılabilir yüksek protein içeriğine özel atıfta bulunularak, alglerin bir gıda kaynağı olarak olası kullanımı rapor edilmiştir. Ayrıca alglerdeki yüksek protein, vitamin, amino asit, mineral ve düşük yağ seviyesi, bu besin kaynağını insan tüketimi için sağlıklı bir gıda ürünü olarak balıktan sonra daha üst sıralara taşımıştır. Alglerin besinsel kompozisyonları ve fonksiyonel bir gıda kaynağı olarak avantajları hakkında yapılan yeni çalışmaların ve raporların sonuçları ile alglerin kullanımı artmaktadır. Çin, Japonya, Kore ve Fransa gibi ülkelerde alg üretimi, pazarlanması ve tüketimi önemli bir artış göstermiştir [30].

U. rigida'nın yağ asidi bileşimini araştıran bir çalışmada beşi doymamış olmak üzere dokuz yağ asidi tespit edilmiştir. En bol bulunan yağ asitleri palmitik asit, oleik asit ve linolenik asittir. Tespit edilen yağ asitleri arasında doymamış asitler toplam bileşimin %40,18'ini oluşturmaktadır. Ulvaceae türlerinin ana bileşeni ulvan olarak bilinen tipik polisakkarittir. Ayrıca, kimyasal bileşime ilişkin bir araştırmanın sonucu, çok çeşitli bileşikler, özellikle yağ asitleri, terpenler, steroller ve polifenolik bileşikler içerdiğini göstermiştir [31].

Yeşil alg *Ulva rigida*'dan uçucu metabolitlerin üretimin ve salınımının araştırıldığı bir çalışmada Headspace analizleri ve buhar damıtma yoluyla elde edilen metabolitler, GC ve GC/MS teknikleri ile analiz edilmiş ve tanımlanmıştır. Küçük klorlu moleküller de dahil olmak üzere önemli miktarlarda halojenli metabolitler tespit edilmiş ve miktarları belirlenmiştir. Analiz sonucunda 1-Metil-3-(1-metiletil)-benzen, dodekan, dekanal, 2-fenoksi-etanol, nonanoik asit, benzotiyazol içerdiği tespit edilmiştir [32].

Ulva rigida'nın sulu ekstresinin fenolik bileşenlerinin LC-MS analizi kullanılarak belirlenen bir çalışmada floroglusinol, mirisetin, vulgaksantin I, taksifolin, kateşin, biyokanın A içerdiği tespit edilmiştir [33].

2.3.2. *Ulva rigida* üzerinde biyolojik aktivite çalışmaları

2.3.2.1. Antiasetilkolinesteraz aktivite

Alzheimer hastalığı, dünya çapında milyonlarca yaşlı bireyi etkileyen nörolojik bir hastalıktır. Nöronlarda redoks dengesizliği, kolinerjik eksiklik, nörotoksik amiloid yaşlılık plaklarının oluşumu, bilişsel gerilemeye, öğrenme sorunlarına ve hafıza kaybına yol açan nöroinflamasyon ve nörodejenerasyon ile karakterize en yaygın demans türüdür. Alzheimer hastalığının patogenezi karmaşık olmasına rağmen, bu nörolojik hastalığın gelişimi, asetilkolinesteraz ve butirilkolinesterazın yukarı regülasyonunun yanı sıra asetilkolinin hızlı tükenmesinin neden olduğu bozulmuş kolinerjik yol ile bağlantılıdır [33].

Kolinesteraz inhibitörleri, Alzheimer hastalığı için en umut verici terapötik maddeleri temsil eder. AChE'nin inhibisyonu, Alzheimer hastalığının tedavisi ve Parkinson hastalığı, yaşlanma ve miyastenia gravis tedavisinde olası terapötik uygulamalar için umut verici bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Kolinesteraz, kolinerjik sinir

iletiminin duyuşal ve nöromüsküler sistem düzenlemesinde birincil nörotransmitter olan asetilkolinin hidrolitik bozunmasında anahtar bir rol oynar [34].

Galatanmin, rivastigmin ve prostigmin gibi kolinesteraz inhibitörleri Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılan tercih edilen ilaçlar olmasına rağmen, bu ilaçlar kolinerjik açığı azaltabilir ve Alzheimer hastalığının ilerlemesini önleyemez veya durduramaz [33]. Deniz yosunları, çeşitli terapötik potansiyellere sahip biyolojik olarak aktif bileşikler içerir. [35].

Ulva rigida ekstresi ve ondan elde edilen fraksiyonlar asetilkolinesterazı inhibe etme yetenekleri açısından değerlendirilmiştir. Hegzan ve etil asetat fraksiyonları, güçlü bir AChE enzim inhibisyonu göstermiştir. Aynı konsantrasyonda total ekstre, bütanol ve su fraksiyonları düşük aktivite sergilemiştir. AChE inhibisyonu, *Ulva rigida* fraksiyonlarının konsantrasyon artışı sonucu inhibisyonda artış göstermiştir [36].

Ecklonia maxima, *Gelidum pristoides* ve *Ulva rigida* alglerinden ekstrakte edilen sülfatlanmış polisakkaritlerin kimyasal bileşimi antioksidan, antikolinesteraz, β sekretaz inhibitörü ve anti-amiloidojenik potansiyellerini araştırmayı amaçlayan çalışma sonucunda çalışmaya dahil edilen alglerden ekstrakte edilen sülfatlanmış polisakkaritlerin asetilkolinesteraz aktivitesi üzerinde inhibitör etkisi gözlenmiştir ve bu inhibitör etki konsantrasyon artışı ile pozitif korelasyon göstermiştir. Asetilkolinesteraz ve butirilkolinesterazın ikili inhibisyonu, Alzheimer hastalığının kolinerjik açığın tedavisi için etkili bir terapötik yaklaşım olarak tanımlanmıştır. *E. maxima* ve *U. rigida* 'dan ekstrakte edilen sülfatlanmış polisakkaritlerin asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz aktivitesi üzerinde gözlemlenen ikili inhibitör etkileri, bunların Alzheimer hastalığı yönetimi için keşfedilebilecek potansiyel kolinesteraz inhibitörleri olabileceğini düşündürmektedir [37].

Trigui ve ark. yaptığı çalışmada *Ulva rigida* ekstreleri (n-hekzan, bütanol, etanol-su, etil asetat, kloroform, metanol) asetilkolinesterazı inhibe etme yetenekleri açısından değerlendirilmiş, metanol ekstresinden hazırlanan hekzan ve etil asetat fraksiyonları güçlü bir AChE enzim inhibisyon gösterdiği izlenmiştir. Hazırlanan bütanol ve su ekstreleri düşük aktivite sergilemiştir [36].

Sıçanların hipokampal nöron hücrelerinde *Ecklonia maxima* (PKPM), *Gelidium pristoides* (PMNP), *Ulva lactuca* (PULV), *Ulva rigida* (PURL) ve *Gracilaria gracilis* (PGCL)'den izole edilen sülfatlanmış polisakkaritlerin çinko kaynaklı nörodejenerasyona karşı nöroprotektif potansiyelleri araştırılan çalışma sonucunda PKPM, PGCL, PURL, PULV ve PMNP, Zn tarafından indüklenen nöronal hasara karşı nöroprotektif etkiler gösterdiği ve bu, apoptozun inhibisyonu, oksidatif hasar ve asetilkolinesteraz aktivitesine bağlanabileceği bildirilmiştir [38].

2.3.2.2. Antimikrobiyal ve antiviral aktivite

Algler geleneksel tıpta uzun süredir kullanıldığı ve ayrıca bazı alg maddelerinin bakteriyostatik ve bakterisidal aktiviteye sahip olması nedeniyle, birçok araştırmacı tarafından kapsamlı bir şekilde incelenmiştir [39]. Deniz yosunları, karasal olandan çok farklı, oldukça rekabetçi bir ortamda hayatta kalmak için karmaşık biyokimyasal yollar geliştirmiş çeşitli deniz organizmaları grubudur [40].

Su ürünleri yetiştiriciliğinde yaygın olarak kullanılan antimikrobiyal ajanlardan bazıları, Dünya Sağlık Örgütü tarafından insanlarda kullanım için kritik öneme sahip olarak sınıflandırılmaktadır. İnsan patojenlerinde bu antimikrobiyal ajanlara karşı direnç oluşması, insan enfeksiyonlarında terapötik seçenekleri ciddi şekilde sınırlar. Çoklu ilaca dirençli bakteriyel enfeksiyonların ortaya çıkması, patojenik bakterilerin yaygın olarak kullanılan antimikrobiyal ajanlara direnci ile dünya çapında artan bir sorundur [41].

Gıda kaynaklı hastalıklar ve gıda bozulmaları da gıda endüstrisi için en önemli endişelerden ikisi olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle, ek doğal antimikrobiyal ajanların geliştirilmesi ihtiyacı, hem farmasötik hem de gıda endüstrilerinde bir halk sağlığı önceliği olarak kabul edilmektedir. Buna göre alg ekstraktları ve bunların çeşitli çoklu doymamış ve tekli doymamış yağ asitleri, fenolik bileşenler, terpenoidler ve polisakkaritler gibi biyoaktif ikincil metabolitleri bu konuda fırsat sunmaktadır. İkincil metabolitlerin stratejik olarak çıkarılması, yüksek katma değerli ürünleri hedefleyen yeni keşiflerin potansiyelini artıracaktır [36].

Ege Denizi'nden toplanan Rhodophyceae (*Corallina officinalis*), Phaeophyceae (*Cystoseira barbata*, *Dictyota dichotoma*, *Halopteris filicina*, *Cladostephus*

spongiosus f. verticillatus) ve Chlorophyceae'ye (*Ulva*) ait altı deniz yosununun metanolik ekstreleri ile yapılan bir çalışmada Gram pozitif (*Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus* ve *Enterococcus faecalis*) ve Gram negatif (*Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*) patojenik mikroplara karşı antibakteriyel aktiviteleri incelenmiş, *in vitro* deneylerde *C. officinalis* dışındaki tüm test deniz yosunu ekstreleri, *S. aureus*'a karşı inhibisyon göstermiştir [39].

İnciraltı Sahili'nden (İzmir, Türkiye) toplanan deniz yosunu *Ulva rigida* ve *Gracilaria verrucosa*'dan elde edilen etanol ekstrelerinin antimikrobiyal ve antifungal aktivitesi incelenmiştir. Farklı sıcaklıklarda elde edilen *Ulva rigida* ve *Gracilaria verrucosa*'nın etanolik ekstreleri *in vitro* olarak altı bakteri (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*) ve iki mantar (*Aspergillus brasiliensis* ve *Candida albicans*) üzerinde antibakteriyel ve antifungal aktivite açısından değerlendirilmiştir. Test edilen tüm ekstrelerin *Aspergillus brasiliensis* hariç tüm bakteri ve mantarlara karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur [17].

Toplama periyodu ve numune alma yeri açısından *Ulva rigida*'nın antimikrobiyal potansiyel değerlendirmesini ele alan bir çalışmada ekstreler diklorometan ve diklorometan/metanol kullanılarak hazırlanmış ve minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC) belirlemek için disk difüzyon yöntemi ve mikrodilüsyon tekniği kullanılarak 19 indikatör mikroorganizmaya karşı test edilmiştir. Aktif bileşiklerin saflaştırılması için silika jel kolonu ve ince tabaka kromatografisi kullanılarak bileşiklerin tanımlanması için nükleer manyetik rezonans (NMR) ve gaz kromatografisi kullanılmıştır. İki farklı bölgeden toplanan *Ulva rigida* örnekleri yıl boyunca tek tip antimikrobiyal aktiviteye göstermiştir. *Staphylococcus aureus* ve *Enterococcus faecalis* 'e karşı antibakteriyel etkiye sahip 16 aktif fraksiyon elde edilmiştir ve bu fraksiyonlar esas olarak oleik (C:18 1 w-9), linoleik yağ asitlerini içeren fraksiyonlardır [42].

Tunus kıyılarından 12 ay boyunca aylık olarak toplanan *Ulva rigida*'nın hidroalkolik ekstraktlarının antibakteriyel ve antioksidan aktivitelerinin mevsimsel değişiminin değerlendirilmesi; farklı *Ulva rigida* fraksiyonlarının antioksidan, antimikrobiyal ve antiasetilkolinesteraz aktivitelerinin değerlendirilmesi ve kimyasal bileşiminin araştırılması hedeflenen çalışma sonucunda hidroalkolik ekstraktının antimikrobiyal ve antioksidan aktivitelerinde önemli farklılıklar olduğu gösterilmiştir. En yüksek

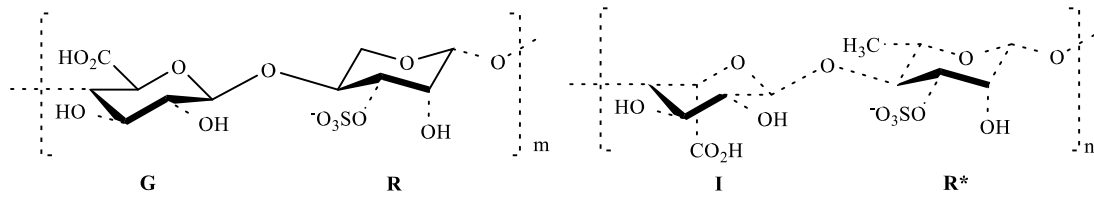
antimikrobiyal aktivite, ilkbahar ve yaz aylarında toplanan materyalde tespit edilmiştir. Sonbahar ve kış aylarında aktivitede düşüş tespit edilmiştir. Aktivitedeki değişikliğe, toplam fenolik içerikte gözlemlenen farklılık sebep olmuştur. Bu farklılıklar iklim, tuzluluk, sıcaklık, kirlilik ve epifitik organizmalar gibi abiyotik faktörlerdeki mevsimsel değişikliklere bağlanabilir [36].

2.3.2.3. Antioksidan aktivite

Yeni doğal antioksidanların araştırılmasında, su habitatlarının araştırılması, deniz bitkilerinin de antioksidanlar içerdiğinin keşfedilmesine yol açmıştır. Deniz bitkileri karakteristik olarak kara bitkilerinde bulunmayan sülfatlanmış polisakkaritler içerir. Son yıllarda deniz yosunlarından elde edilen sülfatlanmış polisakkaritlerin antioksidan aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir [43].

Ulva pertusa kaynaklı sülfatlanmış polisakkaritler ayrıca süperoksit ve hidroksil radikallerine karşı süpürücü aktivite, şelatlama kabiliyeti ve indirgeme gücü dahil olmak üzere antioksidan aktiviteye sahip oldukları bulunmuştur [44]

Yeşil deniz yosunu *Ulva lactuca*'dan su ekstraksiyonu ile elde edilen bir ulvanın yapısı IR, NMR, SEC-MALL ve ESIMS yöntemleri kullanılarak aydınlatılan bir çalışma ulvanın ramnoz, galaktoz, ksiloz, manoz, glikozdan oluştuğu gösterilmiştir (Şekil 2-3) [45].



Şekil 2.3: Ulvan molekülü yapısı, ana disakkarit yapısı

Ulva türlerinin üç hücre duvarı polisakkariti (selüloz, ksiloglukan ve glukuronan) vardır ve bunlar ulvan ile birlikte kuru ağırlık biyokütlesinin %45'ini oluşturur [46]. Ulvan ksiloglukan ve glukuronan gibi çözünür polisakkaritlerdendir ve hücre duvarı

polisakkaritlerinin nispeten küçük bileşenleridir. *Ancak Ulva'da* bulunan dört hücre duvarı polisakkaritinden hem ramnoz hem de iduronik asit içeren polisakkarit bir tek ulvandır [47].

Aterogeneizde lipid peroksidasyonunun etkisi antioksidanlar üzerinde yoğun araştırmalara neden olmuştur. Doğal kaynaklardan, bu bileşiklerin yeni sentezlenmiş türevlerinden ve yaygın ilaçlardan birçok bileşik in vitro olarak farklı oksidanlar tarafından indüklenen plazma lipidlerinin peroksidasyonunu önleme güçleri açısından test edilmiştir [48].

Ateroskleroz oksidasyon teorisinin potansiyel olarak önemli bir klinik sonucu, LDL oksidasyonunun inhibisyonunun, plazma kolesterol konsantrasyonlarını düşürmeden bağımsız olarak ateroskleroza da inhibe edebilmesidir. Bu nedenle, insan vücudunu serbest radikallerden koruyabilmeleri ve birçok kronik hastalığın ilerlemesini geciktirmeleri için etkili ve doğal antioksidanların geliştirilmesi ve kullanılması esastır. İnsan beslenmesi için kullanılan ve Akdeniz bölgelerinde yaygın olarak bulunan yeşil bir alg olan *Ulva rigida*'nın, genellikle artan ROS üretiminin eşlik ettiği aterosklerozun hayvan modellerinde antioksidan durumunu iyileştirebilecek moleküller sağladığı gösterilmiştir [49].

Hidrojen peroksite (H_2O_2) maruz kalan HeLa hücrelerinde *Ulva rigida*'nın hem ham etanol ekstresinin hem de çöktisinin antioksidan etkisini test eden bir çalışmada H_2O_2 (3 saat boyunca 1 mmol l:1) ile muamele edilen HeLa hücrelerinin sağ kalımında önemli bir azalma ve dikkate değer bir laktat dehidrojenaz (LDH) salınımı sergilediği görülmüştür. *U. rigida* ekstrelerinin HeLa hücrelerini oksidatif stresin neden olduğu ölümden koruduğunu göstermiştir ve bu etkilerin algde bulunan fenolik, protein ve polisakarit bileşiklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu nedenle *Ulva rigida*, oksidatif bozukluklara atfedilen hastalıkları tedavi etmek için kullanılabilceği literatür araştırmalarında görülmüştür [50].

2.3.2.4. Antikanser aktivite

Bulaşıcı olmayan hastalıklar artık küresel ölümlerin çoğundan sorumludur ve kanserin 21. yüzyılda dünyanın her ülkesinde önde gelen ölüm nedeni ve artan yaşam beklentisinin önündeki en önemli tek engel olması beklenmektedir. Bray ve

arkadaşlarına göre, 2018'de dünya çapında %50'den fazla ölüm oranıyla yaklaşık 18 milyon yeni vaka teşhis edilmiştir [51].

Kanserin başlaması ve ilerlemesi, tümör dokusunun ve mikroçevrenin heterojenliğine yol açan birkaç adımı içeren karmaşık biyolojik süreçlerdir. Hanahan ve Weinberg tarafından bildirildiği gibi, kanserin büyümesi ve yayılması için gerekli olan on karakteristik özelliği vardır; bunlar arasında büyüme baskılayıcılardan kaçınmanın yanı sıra proliferasyonun sürdürülmesi, hücre ölümüne direnç, replikatif ölümsüzlüğün ortaya çıkması, anjiyogenezin indüklenmesi ve aktivasyonu, invazyon ve metastaz da dahildir. Ayrıca kanser hücreleri, bağışıklık savunma sistemlerinden kaçınırken metabolizmayı değiştirebilen ve inflamatuvar durumları teşvik edebilen genom kararsızlığı ve mutasyonlar ile karakterize edilir [52].

Kombinasyon tedavisi ve immünoterapinin bir kişiselleştirilmiş tıp biçimi olarak geliştirilmesinden kaynaklanan malignitelerin tedavisinde büyük ilerleme kaydedilmesine rağmen, geleneksel kemoterapötikler hala en yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak kanser hücrelerine karşı yetersiz seçicilik nedeniyle gelişen dirençle birlikte organizmanın bağışıklık sistemini zayıflatarak ciddi yan etkilere neden olmaya devam ederler. Sonuç olarak, yüksek antikanser aktiviteleri olan doğal ürünlerin yeni biyokaynak arayışlarına devam edilmiştir [53]. Son zamanlarda, birçok çalışma deniz yosunlarının kanser kemoprevensiyonu ve kemoterapi için potansiyel kaynaklar olarak büyük ilgi gördüğünü göstermiştir [54].

Karasal organizmalarla karşılaştırıldığında, deniz organizmalarının geleneksel tıpta seçkin bir kullanım geçmişi yoktur. Ancak son 50 yılda tüplü dalış teknikleri, insanlı denizaltılar ve uzaktan kumandalı araçlar gibi yeni teknolojiler ve mühendislikteki ilerlemeler deniz ortamını bilimsel keşiflere açmıştır. Bu habitatlarda birkaç türün sınırlı ölçüde bir arada bulunması, rekabet güçlerini ve karmaşıklıklarını artırmaktadır. Örneğin, algler, mercanlar, süngerler ve diğer omurgasızlar gibi sapsız organizmalar sürekli rekabet halindedir ve bunların çoğu, kendilerini rakip türlerin predasyonuna veya aşırı büyümesine karşı savunmak veya tersine, hareketli av türlerini yutmak için bastırmak için kimyasal araçlar geliştirmiştir. Bu kimyasal adaptasyonlar genellikle "ikincil metabolitler" olarak tanımlanır ve büyük farmakolojik potansiyele sahip olduğunu kanıtlayan farklı kimyasal bileşik sınıflarını içerir [55].

Bugüne kadar, kanser tedavisi için, çoğunlukla deniz doğal ürünlerinin (alkaloidler, peptitler, makrolid poliketid, nükleositler ve indolokarbazol) sentetik analogları olarak onaylanmış 12 ilaç vardır: sitarabin (Cytosar-U[®], 1969), nelarabin (Arranon[®], 2005), trabectedin (Yondelis[®], 2007), fludarabin fosfat (Fludara[®], 2008), eribulin mesilat (Halaven[®], 2010), brentuksimab vedotin (Adcetris[®], 2011), midostaurin (Rydapt[®], 2017), plitidepsin^{®A}, 2018), polatuzumab vedotin (Polivy[®], 2019) ve enfortumab vedotin (Padcev[®], 2019). Ek olarak, 2020'de lurbinectedin (Zepzelca[®]) ve belantamab mafodotin (Blenrep[®]) FDA (ABD Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından sırasıyla alkaloid ve monoklonal antikor-peptid konjugatı olarak onaylanmıştır [53].

Alglerden elde edilen kimyasal yapılar arasında, en fazla sayıda *in vivo* çalışma sülfatlanmış polisakkaritlerle yapılmış ve bunların antitümör tedavilerinde kullanılma potansiyelleri ortaya çıkmıştır. Örneğin, sülfatlanmış polisakaritler, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-a) ve ROS seviyelerinin artması ve TNF-a ve Nitrik oksit salgılanmasına yol açan peritoneal makrofajların aktivasyonu yoluyla bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi yoluyla antitümör aktiviteyi yükseltmiştir [55]. Ayrıca deniz yosunları, omega-3 tipi yağ asidi bakımından da zengindirler. Özellikle *Undaria* ve *Ulva* türleri galaktolipidler, sülfokinovosildiasilgliserid (SQDG) içerirler. SQDG ise potansiyel bir telomeraz inhibitörüdür ve antikanser ajanı olarak önerilmiştir [56].

U. rigida'nın petrol eteri, kloroform ve metanol ekstraktları üzerinde yapılan çalışmada EAC (Ehrlich ascites carcinoma) hücre hattının proliferasyonu üzerindeki çeşitli inhibitör etkileri *in vitro* olarak gösterilmiştir. Doza bağlı bir şekilde EAC hücre hattı üzerinde güçlü antiproliferatif etkiyi sergilediği görülmüş ayrıca *in vivo* sonuçlar, *Ulva rigida*'nın metanol ekstresinin farelerde EAC hücre çizgisi tarafından indüklenen tümörün büyümesini engellediğini göstermiştir. Ek olarak, vasküler endotelial büyüme faktörü *Ulva rigida* yosunu ile tedavi edilen tümör taşıyan farelerde maksimum düzeyde azalmıştır. Bu bulgu *Ulva rigida*'nın antianjiogeneik rolünü ortaya koymuştur [57].

Yeşil deniz yosunu *Ulva lactuca*'dan su ekstraksiyonu ile elde edilen bir ulvan bileşiminin üç insan kanser hücre dizisi (HepG2 (Hepatoselüler karsinom), MCF7 (insan meme kanseri) ve HeLa (serviks kanseri)) üzerindeki sitotoksik etkileri

açısından değerlendirilen bir çalışmada hepataselüler karsinom, insan meme kanseri ve serviks kanserine karşı önemli bir sitotoksik aktivite göstermiştir [45].

2.3.3. *Grateloupia turuturu* üzerinde kimyasal kompozisyon çalışmaları

Sülfür veya halojenli bileşikler, aldehitler, alkoller, ketonlar, esterler hidrokarbonlar ve terpenler , deniz yosunlarında en sık bulunan baskın bileşiklerdir [29]. *Grateloupia turuturu*'nun kimyasal bileşimi tipik olarak yüksek oranda karbonhidrat (sülfatlanmış polisakaritler, bilinen antioksidanlar ve antimikrobialer), proteinler (antioksidan aktivitesi bilinen kromoproteinler) ve ikincil metabolitler (UV koruma aktiviteleri ile bilinen mikosporin benzeri amino asitler (MAA)) ile karakterize edilir ve düşük lipid içeriği bilinmektedir [58].

G. turuturu diyet lifi (yaklaşık %60 kuru ağırlık) açısından zenginliği ile karakterize edilir ve bu nedenle insan tüketimi için iyi bir besin lifi kaynağı gibi görünmektedir. Bu, lifin sağlık üzerindeki yararlı etkisi zaten iyi bilindiği için ilgi çekicidir. Bu deniz yosunu aynı zamanda, şu anda Fransa'da deniz sebzesi olarak bilinen başka bir kırmızı alg olan *Palmaria palmata* gibi proteinler açısından da zengindir. Lipid içeriği, insan beslenmesinde kullanılan tüm kırmızı deniz yosunları gibi düşüktür ve eikosapentaenoik asit içeriği, *Chondrus crispus* veya *Gracilariopsis longissima* (*Gracilaria verrucosa* olarak bilinir) gibi yenilebilir kırmızı deniz yosunları için bildirilenlere benzerdir [59].

Kırmızı alg *Osmundaa pinnatifida* , *Grateloupia turuturu* ve *Gracilaria gracilis*, kahverengi alg *Sargassum muticum* ve yeşil alg *Codium tomentosum* alglerinin kimyasal kompozisyonunu belirlemek için yapılan bir çalışmada deniz yosunlarında bulunan en önemli makro elementler, toplam mineral içeriğinin %97'sinden fazlasını oluşturan K, Na, Mg ve Ca olarak tespit edilmiş ve deniz yosunlarının bu elementler için iyi bir kaynak olduğu bulunmuştur [60].

Kırmızı makroalg *G. turuturu*'nun lipid içeriği insan beslenmesinde kullanılan tüm kırmızı deniz yosunlarında olduğu gibi düşüktür. *Grateloupia turuturu*, *Chondrus crispus* veya *Gracilaria verrucosa* gibi diğer yenilebilir kırmızı deniz yosunlarına benzer ancak ticari balık yağlarından daha yüksek seviyelerde (EPA dahil olmak

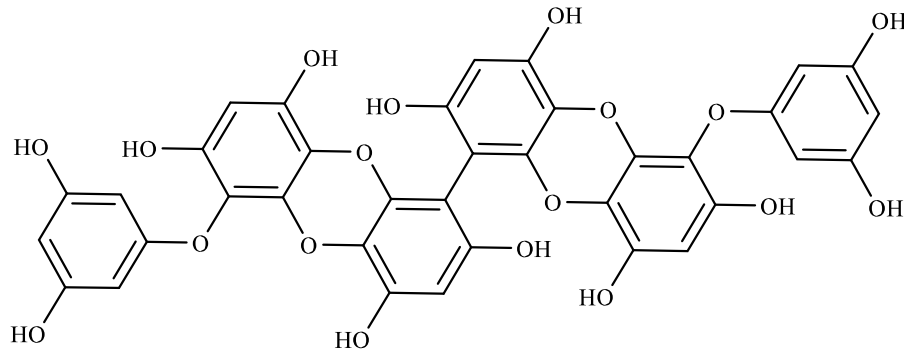
üzere) uzun zincirli yağ asitlerinin varlığı ile karakterize edilmektedir . Bu alg ilginç minör bileşikler olan α -tokoferol (E vitamini), fitonadiyon ve skualen içerir. Fitosteroller, yani brassicasterol, kondrillasterol ve fukosterol içerir. Sterol bileşimi ayrıca biyolojik olarak önemli olan kolest-4-en-3-one ve kolesta-4,6-dien-3one'nin varlığını göstermiştir. Ayrıca *G. turuturu*, glikolipidlerdeki zenginliği ile karakterize edilir [61].

2.3.4. *Grateloupia turuturu* üzerinde biyolojik aktivite çalışmaları

2.3.4.1. Antiasetilkolinesteraz aktivite

Alzheimer hastalığı (AD), ilerleyici ve geri dönüşü olmayan bilişsel işlev eksikliği ile sonuçlanan yaşla ilişkili nörodejeneratif bir hastalıktır ve yaşlılarda bunama ve sakatlığın önde gelen nedenidir. Alzheimer hastalığının patogenezinin mekanizması yeterince karmaşıktır ve nedeni birçok faktöre bağlıdır. Farklı hipotezlere rağmen, Alzheimer hastalığının tedavisi için onaylanan başlıca ilaçlar AChE inhibitörleridir [62].

Deniz organizmalarından antikolinesteraz bileşiklerinin araştırılması sırasında, 6,6'bieckol bileşiği kırmızı bir alg olan *Grateloupia elliptica*'dan izole edildi. Bu bileşik, orta derecede asetilkolinesteraz (AChE) inhibe edici aktivite gösterdi. Bununla birlikte, Alzheimer hastalığının tedavisi için yeni bir hedef olan butirilkolinesteraz (BuChE) için, AChE'ye kıyasla daha güçlü olan özellikle güçlü inhibitör aktivite göstermiştir [63].



Şekil 2.4: 6,6'-Bieckol bileşiğinin kimyasal yapısı

Çeşitli nörodejeneratif süreçlerde patolojik olarak önemli olduğu düşünülen diğer bir faktör, hastalığın ilerlemesi sırasında erken bir olay olarak Alzheimer hastalığında önemli bir patojenik rol oynayabilen oksidatif strestir. D vitamini gibi doğal antioksidanların yokluğunun bir fare modelinde Alzheimer hastalığını şiddetlendirdiği gösterilmiştir. Ayrıca artan serbest radikal seviyeleri, Alzheimer hastalığının gelişimini arttırdığı bilinen inflamatuvar sürece katkıda bulunur [64].

2.3.4.2. Antimikrobiyal ve antiviral aktivite

Deniz yosununun metabolitleri, önemli biyolojik aktivitelere sahip önemli bir organik molekül kaynağıdır. Bazı alglerin ham özleri, bakteri ve mantarlar üzerinde büyüme inhibisyonu göstermiştir. Güvenli ve sağlıklı ürün üretiminin öncelikli olduğu su ürünlerinin katkısı ile hastalıklara karşı çeşitli çözümlerin geliştirilmesi süreci böylece başlatılmıştır [65].

Deniz yosununun antimikrobiyal özellikleri de çok çeşitli makroalgler için iyi bilinmektedir. Diğer rekabetçi mikroorganizmaların büyümesini inhibe etmek/azaltmak için biyoaktif bileşikler ürettikleri bilinmektedir. *G. turuturu*'nun sulu etanol ekstresini antimikrobiyal aktivitesini değerlendirmek için üç mikroorganizma (*E. coli* ve *S. aureus* ve *C. albicans*) ile yapılan bir çalışmada *E. coli* için etanol içeren ekstreler daha yüksek büyüme inhibisyonu göstermiştir. Gram pozitif *S. aureus* test edilen dört konsantrasyonun üçü için neredeyse %60 büyüme inhibisyonu ile en umut verici ekstre iken, *C. albicans* için elde edilen antimikrobiyal profil o kadar net olmadığı görülmüştür [59].

Grateloupia turuturu'nun ,bir deniz kulağı patojeni olan *Vibrio harveyi* suşu ORM4'e karşı aylık antibakteriyel aktivitesi araştırılan ve suda çözünür ekstreler mikropilake yöntemi kullanılarak taranan bir çalışmada alglerden iki farklı ekstre elde edilmiştir. İlki metanol ve sudan oluşan bir polar solvent karışımından (yüksek derecede polar ekstre (PE)) ve diğeri diklorometan ve metanolden oluşan bir solvent karışımından (geniş polarite aralıklı ekstre (WPE)) elde edilen ekstrelerdir. *Grateloupia turuturu* ilkbaharda yaklaşık %16'lık bir maksimum büyüme inhibisyonu ile bir antibakteriyel aktivite göstermiştir. İncelenen deniz yosunundan elde edilen

ekstrelerde aktif maddelerin varlığını doğrulamıştır. *Grateloupia turuturu*'nun PE'nin (metanol/su) yanıtının, Dubber ve ark.'nın araştırmasıyla uyumlu olarak, bakteri V. harveyi'nin büyümesi üzerinde WPE'den (metanol/diklorometan) daha etkili olduğu bulunmuştur [65]

İstilacı makroalg *Grateloupia turuturu*'nun , farklı potansiyellere sahip çeşitli biyoaktif bileşikler içerdiği bilinmektedir. Bunlar arasında kozmetikler için ilgili biyoaktivitelere sahip bileşikler bulunmaktadır. Kozmesötik potansiyele sahip biyoaktiviteler, yani antioksidan, UV absorbanı, anti-enzimatik, antimikrobiyal ve antiinflamatuvar aktivite olanları yanı sıra fotokoruma potansiyelinin taranması amaçlanan bir çalışmada antimikrobiyal aktivite ile ilgili olarak, , *G. turuturu*'nun altı sulu etanol ekstresi için *E. coli* , *S. aureus*'a ve *C. Albicans*'a karşı aktif olduğu bildirilmiştir [58].

Deniz makroalgleri özellikle epifitizme eğilimlidir. Yüzeylerinin kolonizasyonu ciddi bozulmalara ve bazen konağın ölümüne yol açabilir. Yerleşen ve/veya rakip organizmalara karşı kendilerini korumak için birçok alg, çok çeşitli kimyasal olarak aktif metabolitler üreterek kirlenmeye karşı savunma geliştirmiştir. Brittany sahilinden (Fransa), *Sargassum muticum* (Phaeophyceae) ve *Grateloupia turuturu* (Rhodophyceae) olmak üzere iki alg türünün potansiyel anti-mikro kirlenme aktiviteleri araştırılmıştır. Bu nedenle, *S. muticum* ve *G. turuturu*'dan elde edilen ekstrelerin (su, aseton, kloroform, diklorometan, dietil-eter, etil asetat, etanol 96°, hegzan ve metanol) deniz kirletici bakterilere karşı antimikrobiyal ve antifungal aktiviteleri gerçekleştirilmiştir. *G. turuturu*'nun en aktif ekstresi, diklorometan fraksiyonu iken *S. muticum*'un kloroform ekstresi iyi sonuçlar verdi. Sonuçlar bu makroalglerin endüstriyel mikro kirlenme önleyici uygulamalar için faydalı bileşikler sağlayabileceğini göstermektedir [66].

2.3.4.3. Antioksidan aktivite

Algal polisakkaritler serbest radikal süpürücülerdir ve bu nedenle antioksidan etkiye sahiptir ve canlı organizmalarda oksidatif hasarı önler [67]. Son zamanlarda, deniz florası ve faunası gibi doğal kaynaklardan antioksidanların geliştirilmesine yönelik ilaç endüstrisinin yanı sıra gıda endüstrisinde de önemli bir ilgi vardır. Deniz organizmaları, değerli nutrasötik, farmasötik ve kozmesötik potansiyellere sahip,

yapısal olarak çeşitli biyoaktif bileşiklerin zengin kaynaklarıdır. Bunların arasında deniz yosunları, doğal antioksidanların en zengin kaynaklarından birini temsil eder. Deniz yosunlarının bazı antioksidan sistemler tarafından oksidatif bozulmaya karşı korunduğu bilinmektedir. Ek olarak, deniz ürünleri işleme yan ürünleri, antioksidan özelliği olan nutrasötikler ve fonksiyonel gıda bileşenleri üretmek için kolaylıkla kullanılabilir [68].

Grateloupia turuturu UV koruyucu ve antioksidanlar gibi farklı kozmesötik biyoaktivitelere sahip biyoaktif bileşikler ürettiği bilinen, İber sahilinde istilacı bir makroalgdir. Sulu ekstreler daha yüksek verime sahiptir ancak su:etanol ile hazırlanan ekstreler daha yüksek UV absorbansı ve antioksidan aktivite göstermiştir. Endüstri dostu ekstraksiyon yöntemlerinin geliştirilmesi, bu istilacı türlerin değerlendirilmesine izin vererek, kozmetik endüstrisi tarafından potansiyel olarak doğal ve çevre dostu ürünler yaratılmasına katkıda bulunurken, etkilenen ortamların restorasyonuna katkıda bulunur [69].

Grateloupia turuturu'dan elde edilen çeşitli ekstrelerin (*G. turuturu*'nun dört sulu etanol katı-sıvı ekstresi ve iki sulu ekstresi) için optimum koşullar, ekstraksiyon prosedüründe kullanılan solventleri göz önünde bulundurarak antioksidan, UV absorbansı, anti-enzimatik, antimikrobiyal ve anti-inflamatuar biyoaktiviteleri ile fibroblastlardaki ekstraktların sitotoksitesisi ve fotokoruma potansiyelleri değerlendirilmesi amaçlanan çalışma sonucuna göre daha yüksek etanol yüzdelere sahip mevcutluğunda daha yüksek antioksidan aktivite değerleri gözlenmiştir. Bu aynı zamanda literatür ile de uyumludur çünkü alkollerin antioksidanların geri kazanım sürecinde daha etkili olduğu bilinmektedir [58].

Kırmızı deniz yosunları başta Doğu Asya olmak üzere, değerli besin kaynakları olarak insan gıdası olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte bileşimlerine ve biyoaktivitelerine odaklanan çalışmalar azdır. Böylece, biyoaktif bileşiklerini karakterize etmek için *G. turuturu* ve *Porphyra umbilicalis* hidroetanol ve su ekstreleri hazırlanmış serbest radikallere karşı antioksidan aktiviteyi değerlendirmek ve fare makrofaj (RAW 264.7) hücrelerini kullanarak anti-proliferatif ve anti-inflamatuar aktiviteleri değerlendirmek amacı ile bir çalışma yapılmıştır. Öğütülmüş deniz yosunları (*G. turuturu* ve *P. umbilicalis*), biyoaktif bileşiklerin ekstraksiyonu için üç farklı ekstraksiyon yöntemi kullanılmıştır. En yüksek

antioksidan aktiviteyi her iki deniz yosununun infüzyon ekstreleri göstermiştir. RPHPLC-DAD analizi, her iki deniz yosununda da tanımlanan mikosporin benzeri amino asitlerin (MAA'lar) shinorin, palythine, porphyra-334 ve asterina-330'un varlığını ortaya çıkarmıştır. Sonuç olarak, *G. turuturu* ve *P. Umbilicalis* için biyoaktif bileşikler, özellikle burada bildirilen biyoaktivitelerden sorumlu MAA'lar açısından zengin olup, gıda ve ilaç endüstrileri için fonksiyonel gıda ve biyoaktif bileşik kaynakları olarak potansiyellerini güçlendirmektedir [70].

2.3.4.4. Antikanser aktivite

Diyet profillerinin birden fazla kanser türü riskini artırma veya azaltmadaki rolü giderek daha açık hale gelmekte ve dengeli gıdalar ve nutrasötikler arayışına yön vermektedir. Kırmızı makroalg türlerinden gelen fikobiliproteinler, yüksek verimlilikleri ve düşük toksisiteleri nedeniyle antikanser ajanlar olarak önemli bir role sahiptir. Geleneksel antikanser ilaçlarının aktivitesini artırarak yan etkilerini azaltabilirler [71].

Hepatotoksisite, kalp hastalıkları ve kanserin önlenmesinde veya geciktirilmesinde anahtar rol oynadığı için uygun bir antioksidan molekülün geliştirilmesi günümüzde daha fazla önem kazanmaktadır. Gıda ve ilaç endüstrileri gıda katkı maddesi olarak, oksidasyon ve peroksidasyon sürecini de geciktirmek için bütillenmiş hidroksianisol (BHA), bütillenmiş hidroksitoluen (BHT), tert-bütillhidrokinon (TBHQ), propil gallat (PG) ve tokoferol gibi çeşitli sentetik ticari antioksidanlar kullanır. Önceki çalışmalar, bu sentetik antioksidanların kullanımının toksik olabileceğini ve potansiyel sağlık tehlikelerine (yani karaciğeri yok etme ve kansere neden olma) yol açabileceğini öne sürmüştür. Yapay antioksidanların kullanımı kanserojen yapıları nedeniyle azaltılmıştır. Bu nedenle, onları yeni zararsız doğal antioksidanlarla değiştirmeye çok önemli bir ihtiyaç vardır. Gıda ve ilaç endüstrisindeki sağlık etkileri ve işlevsellik nedeniyle sentetik antioksidanların doğal antioksidanlarla güvenli bir şekilde değiştirilmesi faydalı olabilir. Ek olarak, deniz florası ve faunası gibi doğal kaynaklardan antioksidanların geliştirilmesine gıda ve ilaç endüstrisinde büyük ilgi vardır. Deniz kaynakları arasında deniz yosunları en zengin doğal antioksidan kaynaklarından birini temsil etmektedir ve kırmızı deniz yosunu olan *Grateloupia*

turuturu dengeli bir beslenme profili gösteren besin olarak diyetlerde kullanılmıştır [72].

Aralarında *Grateloupia turuturu*'nun da bulunduğu Çin'in sahilinden toplanan 39 deniz yosunu türünün antitümör aktivitelerinin tarandığı bir çalışmada *Leathesia difformes*, *Polysiphonia urcedata*, *Scytosiphon lomentarius*, *Gloiopeltis furcata*, *Punctaria latifolia* *Symphyocladia latiuscula*, *Rhodomela confervoides* ve *Ulva pertusa* KB, Bel7402 ve A549 kanser hücrelerine kuvvetli sitotoksik aktiviteler gösterdiği bulunmuştur [73].

Kayıtlı kanser vakalarının %12'si virüsler gibi biyolojik karsinojenlerle ilişkilidir. Bu viral karsinojenik ajanlar arasında, insan papilloma virüsü (HPV) önemli bir konuma sahiptir ve yılda 630.000 yeni kanser vakasından sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. HPV enfeksiyonu, kadınlarda serviks kanserinden, diğer ano-genital kanserlerden (örneğin anal kanser, penis kanseri) ve önemli morbidite ve mortaliteye yol açan baş-boyun kanserlerinin bir alt grubundan sorumludur [74].

HPV16 (K14HPV16 fareler) tarafından indüklenen kanserlerin bir fare modelini kullanarak *G. turuturu*'nun pre-malign lezyonların gelişimini in vivo olarak önleme kabiliyetini değerlendiren bir çalışma yapılmıştır. Kırk dört dişi HPV^{+/+} veya HPV^{-/-} fare, 22 ardışık gün boyunca standart diyet ve %10 *G. turuturu* ile desteklenen diyet modeli ile beslenmiştir. Deri lezyonları (kulak ve göğüs derisi) histolojik olarak tanımlanmıştır. Tamamlayıcı olarak iç organların ağırlıkları ve histolojisi ile kan biyokimyasal ve DNA bütünlük parametreleri de değerlendirilmiştir. *G. turuturu*, her iki kutanöz bölgede HPV16'nın neden olduğu epidermal displazi insidansını tutarlı bir şekilde azaltmıştır. Ayrıca, biyokimyasal, DNA bütünlüğü ve histolojik analizlerde hiçbir toksisite belirtisi bulunmadığından, *G. turuturu*'nun yenilebilirliği doğrulanmıştır. *G. turuturu* ile diyet takviyesi, bu modelde etkili ve güvenli bir kemopreventif strateji olduğu bildirilmiştir [75].

R-fikoeritrin alfa alt biriminin insan hepatoselüler karsinom hücreleri (HepG2) üzerindeki etkisi, MTS indirgeme yöntemi kullanılarak in vitro sitotoksikite tahlili ile

analiz edilen bir çalışmada hücre sitotoksisite tahlili, deniz yosunu *Phyropia yezoensis'ten* ekstrakte edilen R-fikoeritrin alfa alt biriminin, HepG2 hücrelerinde 5-30 µg/mL'de bir antikanser ajanı olarak işlev gördüğünü ortaya koymuştur [72].



3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Bitkisel Materyal

Ulva rigida ve *Grateloupia turuturu* deniz yosunları Akdeniz'in Ege denizi ile birleştiği kıyı şeridinden Akdeniz Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi Su Ürünleri Temel Bilimleri Bölümü Deniz Biyolojisi Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Emine Şükran Okudan Aslan tarafından 2019 yılının Ağustos ayında toplandı. Toplanan örneklerin kurutulmuş görüntüleri Şekil 3.1'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1: *Ulva rigida* (solda) ve *Grateloupia turuturu* (sağda) deniz yosunları

3.2. Deneyleerde kullanılan çözücüler, kimyasallar ve çözeltilerin hazırlanışı

Deneyleerde kullanılan tüm çözücüler, kimyasal maddeler ve diğere tüm sarf malzemeler ticari olarak satın alındı. Ticari olarak alınan kimyasal maddeler ve çözücüler genellikle yüksek saflıkta olmasına rağmen gerektiği durumlarda saflaştırma işlemleri literatürde [76-78] açıklandığı gibi yapıldı. Gerekli çözeltiler aşağıda belirtildiği şekilde hazırlandılar.

Sodyumbikarbonat (Merck), diklorometan (Merck), kloroform (Merck), etanol (Merck), metanol (Merck), hekzan (Merck).

Sigma-Aldrich: DTNB (5,5'-Dithiobis (2-Nitro-benzoik asit) (Sigma-Aldrich), asetiltiyokolin iyodür (Sigma-Aldrich), butiriltiyokolin iyodür (Sigma-Aldrich), sodyumbifosfatdihidrat (Sigma-Aldrich), sodyumdihidrojenfosfatdihidrat (SigmaAldrich), asetilkolinesteraz (Sigma-Aldrich) ve butirilkolinesteraz (Sigma-Aldrich), etil asetat (Sigma-Aldrich).

0,1 M NaH₂PO₄ çözeltisi: 1,56 g NaH₂PO₄, 100 mL distile suda çözülerek hazırlandı.

0,1 M Na₂HPO₄ çözeltisi: 3,556 g Na₂HPO₄, 200 mL distile suda çözülerek hazırlandı.

0,1 M pH=8 tampon çözeltisi: 5,3 mL NaH₂PO₄ ve 94,7 mL Na₂HPO₄ çözeltileri karışımına 100 mL distile su ilave edilmesiyle hazırlandı.

0,1 M pH=7 tampon çözeltisi: 3,9 mL NaH₂PO₄ ve 6,1 mL Na₂HPO₄ çözeltileri karışımına 10 mL distile su ilave edilmesiyle hazırlandı.

5 mM DTNB çözeltisi: 16 mg DTNB (5,5-ditiyobis (2-nitro benzoik asit)) 1 mL pH=7 tampon çözeltisinde ve 7,5 mg NaHCO₃ 1 mL pH=7 tampon çözeltisinde çözüldü ve iki çözelti birbirine karıştırıldı. Karışım 2 mL pH=7 tampon çözeltisi ile 4 mL'ye tamamlandı. Kullanma aşamasında 4 mL pH=8 tampon çözeltisi ilave edildi. **7,1 mM Asetiltiyokolin iyodür (Acl) çözeltisi:** 32,8 mg Acl üzerine 8 mL distile su eklendi. Kullanma aşamasında 8 mL pH=8 tamponu ile hacmi 16 mL'ye tamamlandı. **0,79 mM Butiriltiyokolin iyodür (BuI) çözeltisinin hazırlanması:** 4 mg BuI üzerine 8 mL distile su eklendi. Kullanma aşamasında 8 mL pH=8 tamponu ile hacmi 16 mL'ye tamamlandı.

AChE (Asetilkolinesteraz) enzimi: Kullanılan her bir ependorf tüpünün 99,66996 U/mL'lik konsantrasyonda olması amacıyla, 1,17 mg (500 U) AChE enzimi, 5 mL pH=8 tampon çözeltisinde çözüldü ve bu çözeltiden 1'er mL'lik beş ayrı ependorf tüpüne ayrıldı. 1 mL'lik stok çözeltiler 125 µL 'lik 8 eşit parçaya bölündü (0,09966996 U/µL). 125 µL'lik enzim çözeltisine 460 µL pH=8 tampon çözeltisi eklendi (0,021297 U/µL). 585 µL çözelti karışımı elde edilmiş olup, 25 µL'ik 23 adet ependorf tüpüne doldurularak daha sonra kullanılmak üzere -20 °C derin dondurucuya kaldırıldı. 585 µL enzim çözeltileri, kullanım aşamasında pH=8 tampon çözeltisiyle 2150 µL'ye tamamlandı (2,476x10⁻⁴ U/µL).

BChE (Butirilkolinesteraz) enzimi: 1 mg (11,4 U) BChE enzimi 5 mL pH=8 tampon çözeltisinde çözüldü (2,28 U/mL) ve bu çözeltiden 300 µL alınarak ependorf tüplerine dolduruldu ve daha sonra kullanılmak üzere -20 °C derin dondurucuda bekletildi

(0,00228 U/ μ L). Kullanım aşamasında 1850 μ L pH=8 tampon çözeltisi eklendi (3,1813x10⁻⁴ U/ μ L).

4000 μ M Standart madde Galantamin: 3 mg galantamin hidrobromür tartılarak 2 mL etanolde çözüldü.

3.3. Deneylerde Kullanılan Cihazlar

- Elisa Reader Molecular Devices Spectro Max340 PC
- Döner Buharlaştırıcı (Rota Evaporatör Heidolph)
- Manyetik Karıştırıcı ve Isıtıcı (IKA RCT basic hot plate)
- pH metre (WTW Inolab pH 720)
- Etüv (Ecocell)
- Otomatik tekli ve çoklu pipetler (0,5-10 μ L, 20–200 μ L, 100–1000 μ L, 1000– 5000 μ L) (Eppendorf)
- Ultrasonik banyo (Fisher Scientific FB 15051)
- UV kabin ve lamba (Camag)
- Hassas terazi (Ohaus Adventurer-Pro)
- Blender
- Liyofilizatör

3.4. Yöntem

3.4.1. Alg ekstralarının hazırlanışı

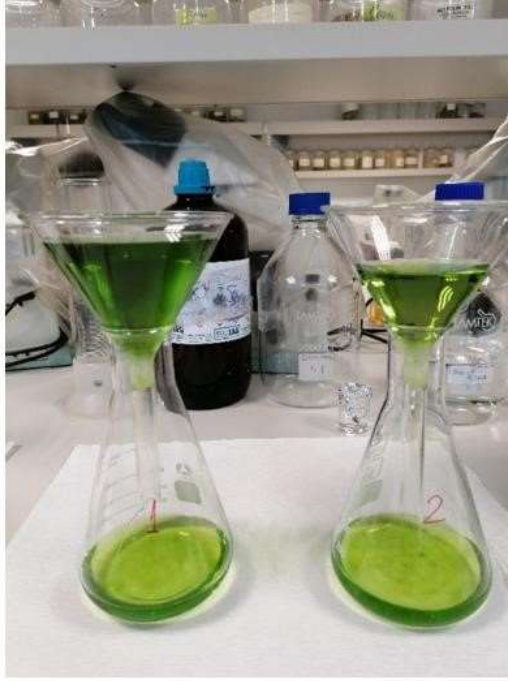
300 g *Ulva rigida* algi blender kullanılarak daha ufak parçalar haline getirildi. Metanol ve hekzan ekstraları için 10'ar gram ayrıldıktan sonra geriye kalan 280 gram alg diklorometan:metanol(1:1) ekstresi hazırlamak için kullanıldı. 10'ar gramlık algler 300 mL'lik erlenlere konularak üzerlerine hekzan ve metanol (yaklaşık 200 mL) ilave edildi. 280 g alg ise amber renkli şişelere doldurularak üzerine 1:1 oranında

diklorometan:metanol karışımı eklendi ve bütün ekstrelere maserasyon yapıldı. Ekstreler 1 hafta maserasyonda kaldıktan sonra 2 kere süzme işlemine tabi tutuldu ve çözücü döner buharlaştırıcıda düşük basınçta uzaklaştırıldı. Elde edilen ekstreler daraları kaydedilmiş şişelere aktarıldılar. Ayrıca, DCM:MeOH(1:1) ile tüketilmiş olan 280 gram alg materyali kurutulduktan sonra 20 g tartılıp su ile maserasyon yapıldı. Su ekstresi süzöldükten sonra önce -20°C ardından da -80°C’de donduruldu ve liyofilize edilerek sudan arındırıldı.



Şekil 3.2: *Ulva rigida* ekstrelerinin hazırlamasına ilişkin bir görsel

390 g *Grateloupia turuturu* algi blender kullanılarak daha ufak parçalar haline getirildi. Metanol ve hekzan ekstreleri için 10’ar gram ayrıldıktan sonra geriye kalan 370 gram alg diklorometan:metanol(1:1) ekstresi hazırlamak için kullanıldı. 10’ar gramlık algler 300 mL’lik erlenlere konularak üzerlerine hekzan ve metanol (yaklaşık 200 mL) ilave edildi. 370 g alg ise amber renkli şişelere doldurularak üzerine 1:1 oranında diklorometan:metanol karışımı eklendi ve bütün ekstrelere maserasyon yapıldı. Ekstreler 1 hafta maserasyonda kaldıktan sonra 2 kere süzme işlemine tabi tutuldu ve çözücü döner buharlaştırıcıda düşük basınçta uzaklaştırıldı. Elde edilen ekstreler daraları kaydedilmiş şişelere aktarıldılar. Ayrıca, DCM:MeOH(1:1) ile tüketilmiş olan 370 gram alg materyali kurutulduktan sonra 20 g tartılıp su ile maserasyon yapıldı. Su ekstresi süzöldükten sonra önce -20°C ardından da -80°C’de donduruldu ve liyofilize edilerek sudan arındırıldı.



Şekil 3.3: *Grateloupia turuturu* ekstrelerinin hazırlamasına ilişkin bir görsel



Şekil 3.4: *Ulva rigida* (solda) ve *Grateloupia turuturu* (sağda) ekstrelerinin çözücülerinin uzaklaştırılması

3.4.2. Elde edilen ham ekstre miktarları

Ulva rigida ve *Grateloupia turuturu* türlerinin 3 farklı çözücü ve/veya çözücü sisteminde hazırlanan ekstrelerinden elde edilen ekstre miktarları aşağıdaki gibidir.

3.4.2.1. *Ulva rigida* ekstreleri (E122)

10 g Alg'den Hekzan ile elde edilen ekstre miktarı: 10,8 mg

10 g Alg'den Metanol ile elde edilen ekstre miktarı: 360,2 mg

280 g Alg'den DCM:MeOH (1:1) ile elde edilen ekstre miktarı: 14,3431 g

3.4.2.2. *Grateloupia turuturu* ekstreleri (E137)

10 g Alg'den Hekzan ile elde edilen ekstre miktarı: 103,5 mg

10 g Alg'den Metanol ile elde edilen ekstre miktarı: 1,360 g

370 g Alg'den DCM:MeOH (1:1) ile elde edilen ekstre miktarı: 63,8171 g

3.4.3. LC-MS ve GC-MS Analizleri

LC-MS ve GC-MS analizleri Bezmialem Vakıf Üniversitesi İlaç Uygulama ve Araştırma Merkezinde (İLMER) yapıldı. Liquid Chromatography High Resolution Mass Spectrometry (LC/HRMS) analizleri Thermo Orbitrap Q-Exactive cihazında Troyasil C18 HS-150x3 mm 5 μ kolon kullanılarak yapıldı. Mobil faz molekülleri birbirinden ayıracak şekilde modifiye edildi. Tanımlama standart maddelerin alıkonulma zamanlarının karşılaştırılması ile yapıldı. (Ekstre içeriğinde tanımlanacak moleküller için İLMER kütüphanesinde bulunan standart moleküller kullanıldı). GCMS analizleri Thermo Scientific GC-MS/MS cihazında TG-5MS 0.25 μ m kolon kullanılarak yapıldı. Bileşenlerin tanımlanması, literatür verilerinin yanı sıra Wiley ve Nist ticari kütüphaneleri kullanılarak belirlendi. Ayrılan bileşiklerin yüzde miktarları Toplam İyon Kromatogramlarından hesaplandı.

3.4.4. Antikolinesteraz Aktivite Deneyleri

Ekstrelerin AChE (asetilkolinesteraz) ve BuChE (butirilkolinesteraz) inhibe edici aktiviteleri Ellman ve arkadaşları tarafından [61] geliştirilen metot üzerinde bazı değişiklikler yapılarak tayin edildi. Mikroplakalar 96 kuyucuklu olup her bir kuyucuğa 0,1 M pH=8 fosfat tamponundan 130 μ L + 10 μ L numune + 20 μ L (AChE veya BuChE enzim çözeltisi) ilave edildi. 25 °C de karanlıkta 10 dak. inkübasyona bırakıldı. Daha sonra üzerine 20 μ L DTNB çözeltisi + 20 μ L (ACI veya BCI) ilave edildi. Asetilkolin

iyodür veya bütirilkolin iyodürün enzimatik hidrolizi ile açığa çıkan tiyokolinin DTNB ile reaksiyona girmesiyle oluşan sarı renkli 5-tiyo-2- nitrobenzoik asit anyonu, 412 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak okundu. Her bir örnekten üç paralel çalışma yapılarak sonuçlar % İnhibisyon = (Akontrol - Aörnek) / Akontrol x 100 denklemine göre hesaplandı.

3.4.5. Sitotoksik Aktivite Deneyleri

3.4.5.1. Hücre Kültürü

Hücre kültürü çalışmaları, rutin olarak laboratuvarımızda uyguladığımız aseptik koşullar (37°C, %5 CO₂'li ortam), %10 FBS, 100 ünite/mL penisilin ve 100 mg/mL streptomisin içeren uygun besi ortamı kullanılarak yapıldı. MCF-7 ve MDA-MB231 insan meme kanseri hücreleri ve CCD-1079-Sk insan fibroblast sağlıklı deri hücrelerinin büyütülmesi için besiyeri olarak 1xDMEM kullanıldı. Hücreler Tflasklarda %96 nemli inkübatörde büyütüldü. Hücrelerin gelişimi her gün mikroskop ile gözlemlenerek, besi yerleri yenilendi. Steril kültür flasklarında büyütülen hücreler %80 yoğunluğa ulaştıklarında önce 1xPBS ile yıkanmış sonra Tripsin-Etilen diamin tetraasetik asit (Tripsin-EDTA) yardımıyla flaskın yüzeyinden kaldırıldı ve yeni flaska aktarıldı. Bu şekilde hücrelerin çoğalması sağlandı. Hücrelerin sayımı için tripan mavisi solüsyonu kullanıldı. Hücrelerin dondurulması için, hücrelerin yapıştıkları yüzeyden kaldırılmasıyla elde edilen hücre peleti dondurma medyumunu (DMEM,1x+%20 FBS+%10 DMSO) ile karıştırıldı, 2 ml'lik steril cryo tüplere aktarılarak kademeli olarak donduruldu ve sıvı azot tankının içinde saklandı.

3.4.5.2. MTT Testi (Sitotoksik inceleme)

Bir tetrazolyum tuzu olan MTT ile hücre canlılığının değerlendirilmesi yapılmaktadır. Bu tuz canlı olan hücrelerin mitokondrilerinde bulunan süksinat dehidrogenaz enzimine özgüdür ve bu enzimin MTT boyasının tetrazolyum halkasını parçalayarak su ile çözünmeyen formazon tuzları oluşturması esasına dayanmaktadır. Bu oluşum sadece aktif mitokondrisi olan canlı hücrelerde görülmektedir ve suda çözünmeyen formazan kristallerinin DMSO ile çözülerek spektrofotometrede ölçülmesi ile elde edilen değer canlı hücre sayısının göstermektedir. MTT ayracı ışığa duyarlı olduğundan dolayı deneyler doğrudan ışık almayacak şekilde gerçekleştirildi [79-81].

Hücreler buldukları flaskın yüzeyinden kaldırıldıktan sonra oluşan hücre süspansiyonu santrifüj edilerek, hücre peleti toplandı. Pelet 1x DMEM'de resüspanse edilerek, 96 kuyucuklu plakaya 5000 hücre/kuyucuk olacak şekilde ekildi ve 37°C'de gece boyu bekletildi. Deney için her kuyucuktaki hücre 200 µL besiyerinde süspanse edildi. İkinci gün 96 kuyucuklu plakalar 100 µL besiyeri ve farklı 5 farklı konsantrasyondaki 100 µL madde olmak üzere MTT analizine uygun hale getirilerek 24 saat daha inkübe edildi. Üçüncü gün 96 kuyucuklu plakaların her kuyucuğuna 5 mg/ml olacak şekilde PBS içerisinde hazırlanan toz MTT'den 50 µL eklenerek 4 saat daha inkübatörde inkübe edildikten sonra üzerlerine 100 µL DMSO eklenerek formazan kristallerini çözülerek, spektrofotometre ile 540 nm'de ölçümü yapıldı.

3.4.6. Antibakteriyel ve Antifungal Aktivite Deneyleri

3.4.6.1. Disk difüzyon testi

Çalışmamızda disk difüzyon testleriyle incelenecek olan mikroorganizmalardan öncelikle taze pasajlar alındı. Ertesi gün standart kökenler tuzlu suda bulanıklık derecesi Mc Farland 0,5 (108 mikroorganizma/mL)'e göre ayarlanmak üzere süspansiyonlar elde edildi. Bu süspansiyonlardan steril bir eküvyon yardımıyla alınan örnek Mueller-Hinton agar yüzeyine ekildi. Hazırlanan ekstrelerin çözeltileri 0.22 µm'lik filtreden geçirildi. Whatman paperdan elde edilecek kağıt diskler mikroorganizma yayılmış olan petrilere yerleştirilerek üzerlerine 20µl ekstrelerden konuldu. Ayrıca karşılaştırma yapmak amacıyla duyarlılığı bilinen çeşitli antibiyotik diskleride petrilere yerleştirildi. Bu işlem yapılırken, oluşacak zonların birbiri üzerine gelmemesi için diskler arasında 22 mm, petri kenarından ise 14 mm uzaklık olmasına dikkat edildi. Daha sonra besiyerleri 18-24 saat 37 °C'de inkübe edilerek inhibisyon zonları ölçüldü.

3.4.6.2. Resazurin mikroplak testi (REMA)

a) Antibakteriyel Aktivite Tayini

Ekstrelerin in vitro *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922 standart kökenlerine karşı antibakteriyel aktivitelerinin ve minimum inhibitör konsantrasyonlarının (MİK) belirlenmesinde resazurin (7-hydroxy-3H-phenoxazin-3-

one-10-oxide) mikropalak yöntemi kullanıldı. Aktivite tayini iki tekrar olacak şekilde belirlendi. Standart ilaç olarak siprofloksasin kullanıldı. Çalışılan maddelerin 1000 µg/mL konsantrasyonundaki stok solüsyonları 0,22 µm çapındaki membran filtreden geçirilerek steril edildi. İlk olarak her bir kuyucuğa 50 µL Müller Hinton Broth besiyeri eklendi. Hazırlanan solüsyonların seri dilüsyonları 96 kuyucuklu mikro plakların ilk kuyucuğuna 1000 µg/mL ilave edilerek yapıldı. Standart ilacın (siprofloksasin) final konsantrasyonu 83 µg/mL olarak aralanıp ilk kuyucuğa 50 µL ilave edilerek seri dilüsyonları yapıldı. Plağın bir kolonuna negatif kontrol olarak sadece DMSO bir kolonuna da pozitif kontrol olarak sadece standart bakteriler 50'şer µL konulup seri dilüsyonları yapıldı. Bakterilerin 1-2 günlük kolonilerinden McFarland 0,5 bulanıklık değerinde süspansiyonu hazırlandı ve daha sonra 1:100 oranında dilüe edildi. Bu hazırlanan son süspansiyonlardan 10 µL plak kuyularına ilave edildi. Plaklar parafilm ile kapatılarak 37 °C'de normal atmosferde 24 saat inkübe edilecek. İnkübasyon sonrası bütün kuyucuklara 5 mL distile suda çözdürülerek 33,75 mg resazurin'den ve %20'lik Tween 80'den 10'ar µL ilave edilecek ve plaklar 2-4 saat inkübasyona bırakılarak sonuçlar görsel olarak değerlendirildi. MİK değeri, mordan pembeye renk değişimini engelleyen en düşük konsantrasyon değeri olarak belirlendi.

b) Antifungal aktivite tayini

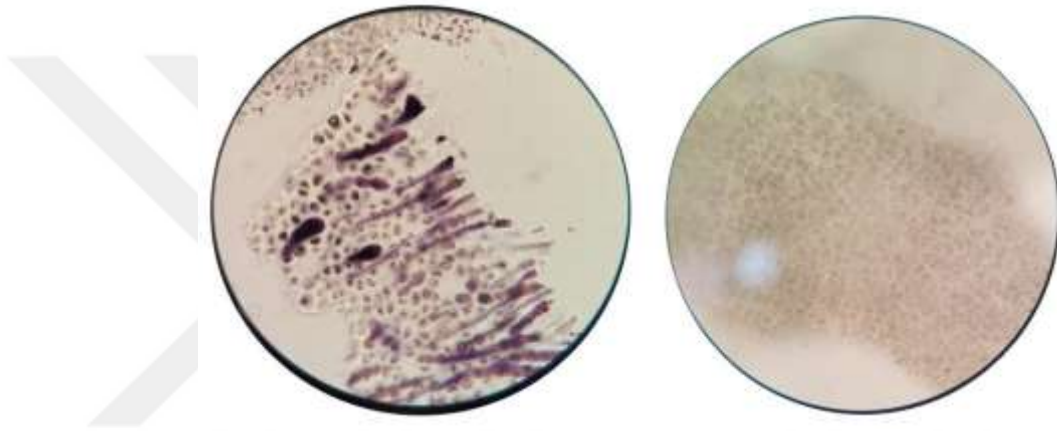
Ekstrelerin in vitro *Candida albicans* ATCC 90028 standart kökenlerine karşı antifungal aktivitelerinin ve minimum inhibitör konsantrasyonlarının (MİK) belirlenmesinde resazurin (7-hydroxy-3H-phenoxazin-3-one-10-oxide) mikropalak yöntemi kullanıldı. Standart ilaç olarak flukonazol kullanıldı. Çalışılacak maddelerin 1000 µg/mL konsantrasyonundaki stok solüsyonları 0,22 µm çapındaki membran filtreden geçirilerek steril edildi. İlk olarak her bir kuyucuğa 50µL Müller Hinton Broth besiyeri eklendi. Hazırlanan solüsyonların seri dilüsyonları 96 kuyucuklu mikropalakların ilk kuyucuğuna 1000 µg/mL ilave edildi. Standart ilacın final konsantrasyonu 30 µg/mL olarak aralanıp ilk kuyucuğa 50 µL ilave edilerek seri dilüsyonları yapıldı. Plağın bir kolonuna negatif kontrol olarak sadece DMSO bir kolonuna da pozitif kontrol olarak sadece standart köken 50'şer µL konulup seri dilüsyonları yapıldı. Taze *C. albicans* kolonilerinden McFarland 0,5 bulanıklık değerinde süspansiyonu hazırlandı ve daha sonra 1:100 oranında seyreltildi. Hazırlanan son süspansiyonlardan 10 µL plak kuyularına ilave edildi. Plaklar parafilm ile kapatılarak 37°C'de normal atmosferde 48 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası

bütün kuyulara 5 mL distile suda çözdürülen 33,75 mg resazurin'den ve %20'lik Tween 80'den 10'ar µL ilave edildi ve plaklar 12-24 saat inkübasyona bırakılarak sonuçlar görsel olarak değerlendirildi. MİK değeri, maviden pembeye renk değişimini engelleyen en düşük konsantrasyon değeri olarak belirlendi.

4. BULGULAR

4.1. Alg materyalinin mikroskop görüntüleri

Ulva rigida'nın sartur ve kloralhidrattaki mikroskop görüntüleri Şekil 4.1'de verilmiştir.



Şekil 4.1: *Ulva rigida*'nın sartur (sol) ve kloralhidrattaki (sağ) mikroskop görüntüleri

Grateloupia turuturu'nun sartur ve kloralhidrattaki mikroskop görüntüleri ile tetraspor mikroskop görüntüleri Şekil 4.2'de verilmiştir.



Şekil 4.2: *Grateloupia turuturu*'nun sartur (sol), kloralhidrat (orta) ve tetraspor (sağ) mikroskop görüntüleri

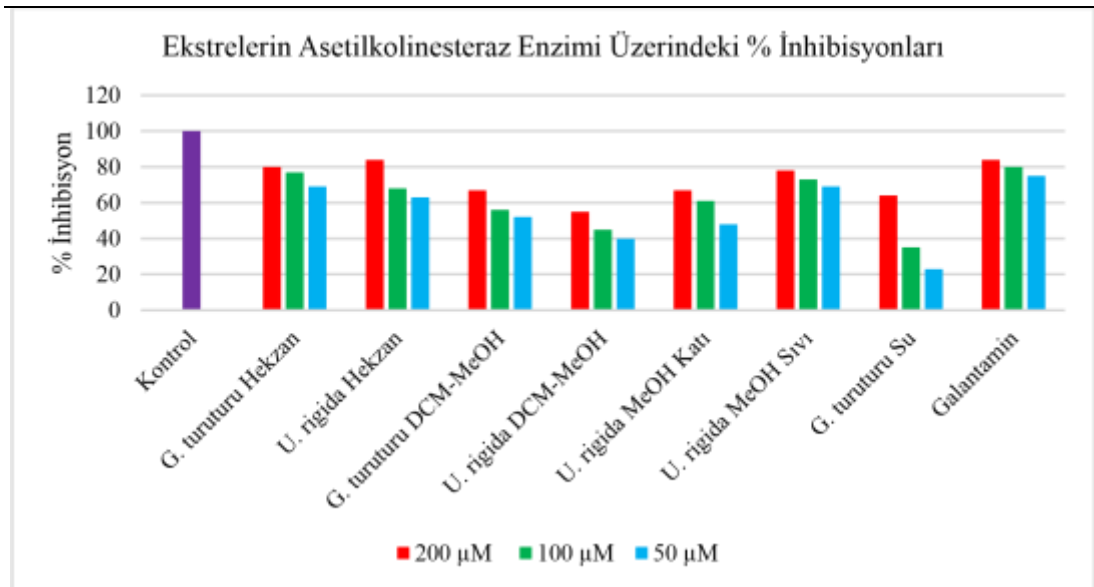
4.2. Kolinesteraz İnhibisyon DeneYlerinin Sonuçları

4.2.1. Asetilkolinesteraz İnhibisyon Sonuçları

Tüm alg ekstreleri kıyaslandığında (galantamin standart olarak kullanılmıştır) doza bağlı en yüksek asetilkolinesteraz inhibisyonu gösteren ekstreler *G. turuturu* Hekzan, *U. rigida* Hekzan ve *U. rigida* MeOH Sıvı ekstreleri olmuştur. Bunları takiben *G. turuturu* DCM:MeOH, *U. rigida* DCM:MOH, *U. rigida* MeOH katı ve *G. turuturu* su ekstreleri orta iyi derece aktivite gösterirken *G. turuturu* MeOH ekstresi ve *U. rigida* su ekstresi aktif bulunmamıştır. Ekstrelerin asetilkolinesteraz enzimi üzerindeki % inhibisyonları Tablo 4.1’de ve Şekil 4.3’te verildiği gibidir.

Tablo 4.1: Ekstrelerin asetilkolinesteraz enzimi üzerindeki % inhibisyonları

Ekstre Türü	% İnhibisyon		
	200 µ g/mL	100 µg/mL	50 µg/mL
Kontrol	100	100	100
<i>G. turuturu</i> Hekzan	80	77	69
<i>U. rigida</i> Hekzan	84	68	63
<i>G. turuturu</i> DCM MeOH	67	56	52
<i>U. rigida</i> DCM MeOH	55	45	40
<i>U. rigida</i> MeOH Katı	67	61	48
<i>U. rigida</i> MeOH Sıvı	78	73	69
<i>G. turuturu</i> Su	64	35	23
Galantamin	84	80	75



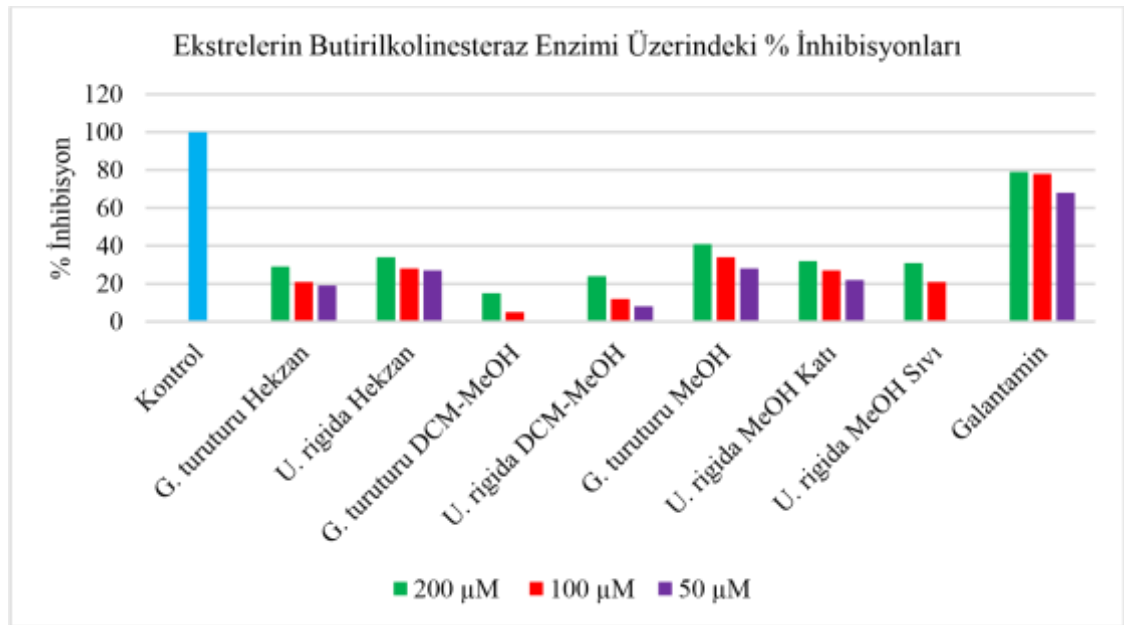
Şekil 4.3: Ekstrelerin asetilkolinesteraz enzimi üzerindeki % inhibisyonları

4.2.2. Butirilkolinesteraz İnhibisyon Sonuçları

Tüm alg ekstreleri kıyaslandığında (galantamin standart olarak kullanılmıştır) doza bağlı aktivite sonuçları anlamlı bulunamamış, ekstreler arasında *G. turuturu* MeOH ekstresi orta derecede butirilkolinesteraz aktivite göstermiştir. Ekstrelerin butirilkolinesteraz enzimi üzerindeki % inhibisyonları Tablo 4-2’de ve Şekil 4-4’te verildiği gibidir.

Tablo 4.2: Ekstrelerin butirilkolinesteraz enzimi üzerindeki % inhibisyonları

Ekstre Türü	% İnhibisyon		
	200 μ M	100 μ M	50 μ M
Kontrol	100	100	100
<i>G. turuturu</i> Hekzan	29	21	19
<i>U. rigida</i> Hekzan	34	28	27
<i>G. turuturu</i> DCM MeOH	15	5	-
<i>U. rigida</i> DCM MeOH	24	12	8
<i>G. turuturu</i> MeOH	41	34	28
<i>U. rigida</i> MeOH Katı	32	27	22
<i>U. rigida</i> MeOH Sıvı	31	21	-
Galantamin	79	78	68



Şekil 4.4: Ekstrelerin butirilkolinesteraz enzimi üzerindeki % inhibisyonları

4.3. Sitotoksosite Deneylelerinin Sonuçları

Ulva rigida ve *Grateloupia turuturu* 'dan hazırlanan bütün ekstrelerin MCF-7 ve MDA-MB231 insan meme kanseri hücreleri ve CCD-1079-Sk insan fibroblast sağlıklı deri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri incelendi. Ekstrelerin CCD-1079-Sk insan fibroblast sağlıklı deri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerine ait IC₅₀ değerleri Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3: Ekstrelerin CCD-1079-Sk hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerine ait IC₅₀ değerleri

IC ₅₀ (µg/mL) Ekstreler	24 saat	48 saat
<i>U. rigida</i> MeOH (katı)	32,7	42,6
<i>U. rigida</i> DCM:MeOH (1:1)	31,2	36,5
<i>U. rigida</i> MeOH (sıvı)	39,1	124,9
<i>G. turuturu</i> MeOH	107,0	140,5
<i>G. turuturu</i> DCM:MeOH (1:1)	36,7	15,7
<i>U. rigida</i> Su	86,8	31,2
<i>G. turuturu</i> Su	31,2	31,2

Ekstrelerin MCF-7 insan meme kanseri hcreleri zerindeki sitotoksik etkilerine ait IC₅₀ değerleri Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.4: Ekstrelerin MCF-7 hcreleri zerindeki sitotoksik etkilerine ait IC₅₀ değerleri

IC ₅₀ (µg/mL) Ekstreler	24 saat	48 saat
<i>U. rigida</i> MeOH (katı)	31,2	31,2
<i>U. rigida</i> DCM:MeOH (1:1)	31,2	31,2
<i>U. rigida</i> MeOH (sıvı)	31,2	31,2
<i>G. turuturu</i> MeOH	10,8	135,3
<i>G. turuturu</i> DCM:MeOH (1:1)	24,5	28,7
<i>U. rigida</i> Su	384,7	166,6
<i>G. turuturu</i> Su	79,2	69,7

Ekstrelerin MDA-MB-231 insan meme kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerine ait IC₅₀ değerleri Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo

4.5: Ekstrelerin MDA-MB-231 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerine ait IC₅₀ değerleri

IC ₅₀ (µg/mL) Ekstreler	24 saat	48 saat
<i>U. rigida</i> MeOH (katı)	31,2	42,2
<i>U. rigida</i> DCM:MeOH (1:1)	31,2	31,2
<i>U. rigida</i> MeOH (sıvı)	31,2	84,3
<i>G. turuturu</i> MeOH	31,2	165,4
<i>G. turuturu</i> DCM:MeOH (1:1)	104,8	31,2
<i>U. rigida</i> Su	31,2	647,4
<i>G. turuturu</i> Su	31,2	31,2

4.4. Antibakteriyel ve Antifungal Aktivite Sonuçları

Ulva rigida ekstrelerinin *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* bakteri türleri ile *Candida albicans* mantar türü üzerindeki antimikrobiyal etkilerine ilişkin minimum inhibitör konsantrasyonları (MİK) Tablo 4.6’da verildiği gibidir.

Tablo 4.6: *Ulva rigida* ekstrelerinin antimikrobiyal etkinlikleri

	MİK değeri (µg/µL)			
	MeOH (sıvı)	MeOH (Katı)	DCM:MeOH	Hekzan
<i>E. coli</i>	125	125	250	125
<i>S. aureus</i>	250	250	250	250
<i>C. albicans</i>	125	250	125	250

Grateloupia turuturu ekstrelerinin *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* bakteri türleri ile *Candida albicans* mantar türü üzerindeki antimikrobiyal etkilerine ilişkin minimum inhibitör konsantrasyonları (MİK) Tablo 4.7’de verildiği gibidir.

Tablo

4.7: *Grateloupia turuturu* ekstrelerinin antimikrobiyal etkinlikleri

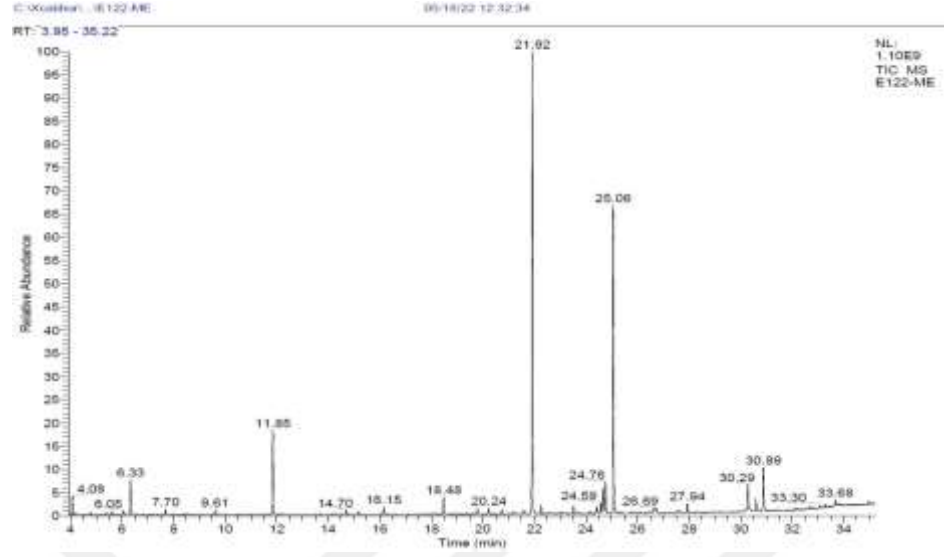
	MİK değeri (µg/µL)		
	MeOH	DCM:MeOH	Hekzan
<i>E. coli</i>	125	125	125
<i>S. aureus</i>	250	250	250
<i>C. albicans</i>	125	250	250

Tablo 4.7’deki verilere göre *Grateloupia turuturu* ekstrelerinin tümü *E. coli* üzerinde inhibisyon göstermiştir. *C. albicans* üzerinde metanol ekstresi diğer ekstrelerden daha güçlü bir inhibisyon göstermiştir. *S. aureus* üzerinde ekstrelerin antibakteriyel ve antifungal aktivitesi diğer mikroorganizmalardan daha düşük düzeydedir.

4.5. GS-MS Analizi Sonuçları

4.5.1. *Ulva rigida*’nın hekzan ekstresinin GC-MS Analizi

Ulva rigida alginin hekzan ekstresi uygun reaktifler ile metillendirilerek GC-MS analizine tabii tutuldu. Analiz sonrası elde edilen kromatogram Şekil 4-5’te bulgular ise Tablo 4.8’te verildiği gibidir.

Tablo**Şekil 4.5:** *Ulva rigida*'nın hekzan ekstresinin GC-MS analizine ait kromatogram**4.8:** *Ulva rigida*'nın hekzan ekstresinin GC-MS analizi sonuçları

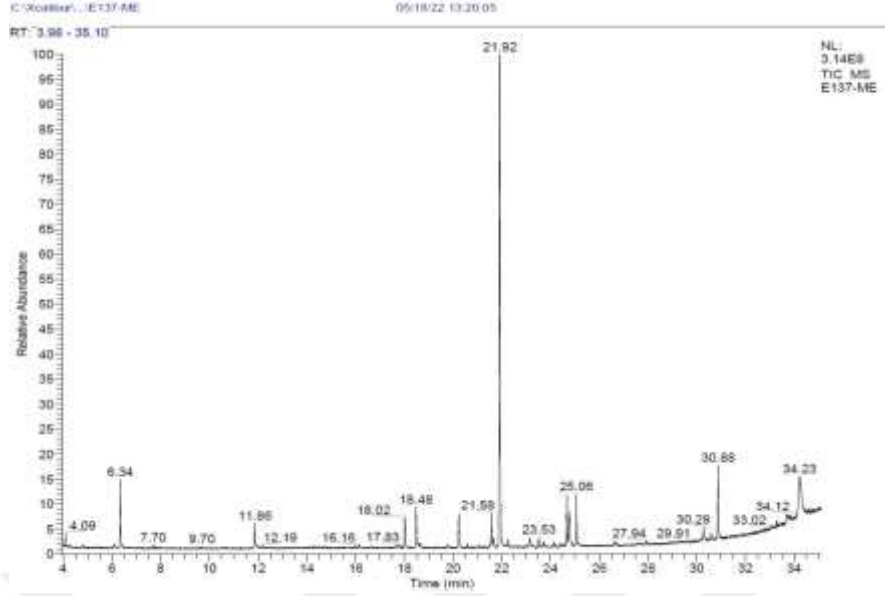
RT (dakika)	BİLEŞİK ADI	FORMÜLÜ	%
3.90	Benzaldehit	C ₇ H ₆ O	0.65
4.08	Sabinen	C ₁₀ H ₁₆	1.23
5.39	□-Terpinen	C ₁₀ H ₁₆	0.16
6.06	Benzoik asit, metil ester	C ₈ H ₈ O ₂	0.43
6.33	Benzaldehit dimetil asetal	C ₉ H ₁₂ O ₂	2.43
7.69	4-Terpineol	C ₁₀ H ₁₈ O	0.54
9.61	Nonanal dimetil asetal	C ₁₁ H ₂₄ O ₂	0.4
11.85	Geranil asetat	C ₁₂ H ₂₀ O ₂	6.3
14.71	Dodekanoik asit, metil ester	C ₁₃ H ₂₆ O ₂	0.44
15.18	Nonanedioik asit, dimetil ester	C ₁₁ H ₂₀ O ₄	0.39
18.48	Tetradekanoik asit, metil ester	C ₁₅ H ₃₀ O ₂	1.43
20.24	Pentadekanoik asit, metil ester	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	0.51
21.58	9-Heksadekanoik asit, metil ester	C ₁₇ H ₃₂ O ₂	0.53
21.92	Heksadekanoik asit, metil ester	C ₁₇ H ₃₄ O ₂	34.16
23.52	Heksadekanoik asit,14-metil-1 metil ester	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	0.6
24.59	9,12-Oktadekadienoik asit (Z, Z)-, metil ester	C ₁₉ H ₃₄ O ₂	0.8
24.68	6-Oktadekanoik asit (Z)-, metil ester	C ₁₉ H ₃₆ O ₂	2.19
24.76	9-Oktadekanoik asit (Z)-, metil ester	C ₁₉ H ₃₆ O ₂	2.46
25.06	Oktadekanoik asit, metil ester	C ₁₉ H ₃₈ O ₂	24.21
27.94	Eikosanoik asit, metil ester	C ₂₁ H ₄₂ O ₂	0.75
30.29	Erusik asit	C ₂₂ H ₄₂ O ₂	2.93
30.60	Dokosanoik asit, metil ester	C ₂₃ H ₄₆ O ₂	1.12

Tablo

30.89	Ftalik asit, mono-(2-etilheksil) ester	C ₁₆ H ₂₂ O ₄	3.98
TOPLAM			88.64

4.5.2. *Ulva rigida*'nın hekzan ekstresinin GC-MS Analizi

Grateloupia turuturu alginin hekzan ekstresi uygun reaktifler ile metillendirilerek GCMS analizine tabii tutuldu. Analiz sonrası elde edilen kromatogram Şekil 4.6'da bulgular ise Tablo 4.9'da verildiği gibidir.



Şekil 4.6: *Grateloupia turuturu*'nun hekzan ekstresinin GC-MS analizine ait kromatogram

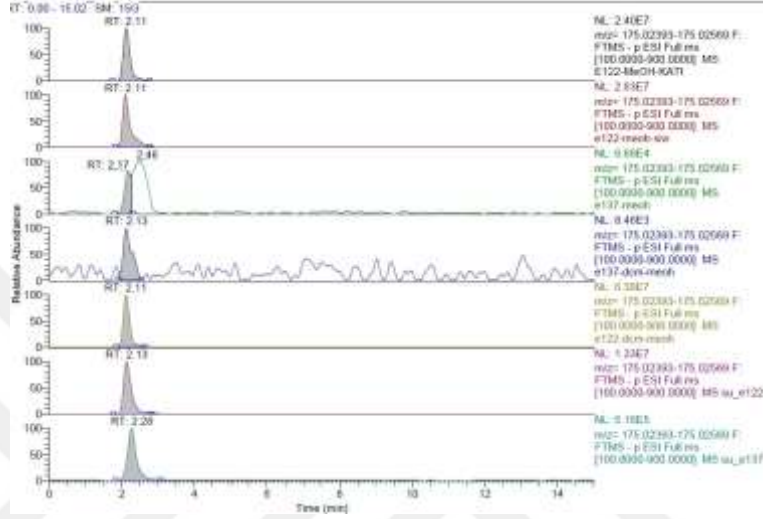
Tablo 4.9: *Grateloupia turuturu*'nun hekzan ekstresinin GC-MS analizi sonuçları

RT (dakika)	BİLEŞİK ADI	FORMÜLÜ	%
4.09	Sabinen	$C_{10}H_{16}$	1.73
6.34	Benzaldehit dimetil asetal	$C_9H_{12}O_2$	4.73
11.86	Geranil asetat	$C_{12}H_{20}O_2$	3.15
18.48	Tetradekanoik asit, metil ester	$C_{15}H_{30}O_2$	4.93
20.24	Pentadekanoik asit, metil ester	$C_{16}H_{32}O_2$	3.08
21.58	9-Heksadekenoik asit, metil ester	$C_{17}H_{32}O_2$	2.84
21.66	7-Heksadekenoik asit, metil ester	$C_{17}H_{32}O_2$	0.78
21.92	Heksadekanoik asit, metil ester	$C_{17}H_{34}O_2$	37.95
23.53	Heksadekanoik asit, 14-metil-, metil ester	$C_{18}H_{36}O_2$	1.64
24.68	6-Oktadekenoik asit (Z)-, metil ester	$C_{19}H_{36}O_2$	4.28
24.77	9-Oktadekenoik asit (Z)-, metil ester	$C_{19}H_{36}O_2$	4.28
25.06	Oktadekenoik asit, metil ester	$C_{19}H_{38}O_2$	4.43
30.29	Erusik asit	$C_{22}H_{42}O_2$	1.53
30.88	Dokosanoik asit, metil ester	$C_{23}H_{46}O_2$	5.86
			81.21

TOPLAM

4.6. LS-MS Analizi Sonuçları

Ulva rigida ve *Grateloupia turuturu*'dan elde edilen ekstrelerin LS-MS analizine ait kromatogram Şekil 4.7'de verilmiştir. LC-MS analizlerinde sadece askorbik asit tayin edilebilmiştir.



Şekil 4.7: *Ulva rigida* ve *Grateloupia turuturu*'dan elde edilen ekstrelerin LS-MS analizine ait kromatogram

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında yenilebilir deniz yosunlarından *Ulva rigida* ve *Grateloupia turuturu* türlerinin kimyasal içeriği ve biyolojik aktiviteleri araştırıldı. İlgili alglerin hekzan, diklorometan-metanol (1:1), metanol ve su ekstreleri hazırlandı ve kimyasal içerikleri GC-MS ve LC-MS yöntemleriyle belirlendi. Ayrıca hazırlanan bütün ekstrelerin MCF-7 ve MDA-MB231 insan meme kanseri hücreleri ve CCD-1079-Sk insan fibroblast sağlıklı deri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* bakteri türleri ile *Candida albicans* mantar türü üzerindeki antimikrobiyal etkileri, asetilkolinesteraz (AChE) ve butirilkolinesteraz (BuChE) enzimleri üzerindeki enzim inhibisyon etkileri incelendi.

Kolinesteraz enzim inhibisyonu deneylerinin sonuçlarına göre, Asetilkolinesteraz inhibisyonu her iki tür için de hekzan ekstreleri üzerinde 50-200 µg/mL aralığında %63-84 olarak inhibisyon gözlemlendi. Kontrol galantamin'in aynı şartlarda gösterdiği %

inhibisyon değerleri ise %75-84 aralığınadır. Sonuçlar galantamin ile kıyaslandığında ileriye dönük çalışmalar için umut vadecici olabilir. Butirilkolinesteraz inhibisyonu sonuçları yalnızca *Grateloupia turuturu*'nun metanol ekstresi için orta-iyi seviyede bulundu.

Ulva rigida ve *Grateloupia turuturu*'dan hazırlanan bütün ekstrelerin MCF-7 ve MDA-MB231 insan meme kanseri hücreleri ve CCD-1079-Sk insan fibroblast sağlıklı deri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri incelendi.

G. turuturu MeOH ekstresinin CCD-1079-Sk insan fibroblast sağlıklı deri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerine ait 24 ve 48 saatlik IC₅₀ değerleri sırasıyla 107,0 ve 140,5 µg/mL dir. Sağlıklı hücreler üzerindeki sitotoksitesisi en düşük ekstre *G. turuturu* MeOH ekstresi olarak belirlendi. *U. rigida* MeOH (sıvı) ekstresinin CCD1079-Sk insan fibroblast sağlıklı deri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerine ait 48 saatlik IC₅₀ değeri 124,9 µg/mL dir. Sağlıklı hücreler üzerindeki sitotoksitesisi en düşük ekstre *U. rigida* MeOH ekstresi olarak belirlendi.

Ekstrelerin MCF-7 meme kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerine ait IC₅₀ değerleri 48 saatlik inkübasyonlar için 28,7-166,6 µg/mL aralığında değişmektedir. *U. rigida*'nın su hariç diğer ekstrelerinin MCF-7 meme kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerine ait IC₅₀ değerleri 48 saatlik inkübasyonlar için 31,2 µg/mL'dir. *G. turuturu*'nun DCM:MeOH (1:1)ekstresinin MCF-7 meme kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisine IC₅₀ değeri 48 saatlik inkübasyonlar için 28,7 µg/mL'dir.

Ekstrelerin MDA-MB-231 meme kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerine ait IC₅₀ değerleri 48 saatlik inkübasyonlar için 31,2-647,4 µg/mL aralığında değişmektedir. *U. rigida*'nın DCM:MeOH (1:1) ekstresinin MDA-MB-231 meme kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerine ait IC₅₀ değeri 48 saatlik inkübasyonlar için 31,2 µg/mL'dir. *G. turuturu*'nun DCM:MeOH (1:1) ve su

ekstrelerinin MDA-MB-231 meme kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisine IC₅₀ değerleri 48 saatlik inkübasyonlar için 31,2 µg/mL'dir.

Alglerin antimikrobiyal aktivitesi üzerine yapılan çalışmalarda birçok faktöre bağlı olarak farklı sonuçlar bildirilmiştir [82]. Ekstraksiyon yöntemlerinin etkinliğini araştıran bir çalışmaya göre metanol ekstraksiyonunun n-hekzan ve etil asetatın daha yüksek antimikrobiyal aktivite sağladığını tespit etmiştir. Ancak başka bir çalışma sonucuna göre ise kloroformun metanol ve benzenden daha iyi olduğu bildirilmiştir [83, 84]. Lima-Filho ve arkadaşları, organik çözücülerin kullanılmasının, su bazlı yöntemlere kıyasla antimikrobiyal aktiviteler için bileşiklerin ekstraksiyonunda her zaman daha yüksek bir verim sağladığını bildirmiştir [85]. Genel olarak, gram-pozitif bakteri suşlarının, deniz yosunu ekstresine gram-negatif olanlardan daha duyarlı olduğu tespit edilmiştir [86]. Bunu sebebi gram-pozitif bakterilerde, ekstrelerin nüfuz etmesi için daha erişilebilir olan ağ benzeri bir peptidoglikan tabakasının varlığından dolayı olabilir. Buna karşılık, gram-negatif bakteriler, ekstrenin temas etmesini kısıtlayabilen ince bir lipopolisakkarit dış zardan oluşan dirençli bir bariyere sahiptir [87].

Mısır'dan toplanan kırmızı alg *Grateloupia doryphora*'nın antimikrobiyal aktivitesi üzerine yapılan bir çalışmada palmitik asidin ticari formu, *E. coli* de dahil olmak üzere yüksek konsantrasyonlarda test edilen tüm organizmaları inhibe etmiştir ancak alg ekstresinde inhibisyon gözlenmemiştir [88].

Bu tez çalışmasında elde edilen verilere göre antibakteriyel ve antifungal aktivite *Ulva rigida* için metanol ekstrelerinde daha yüksek olduğu halde *S. aureus* için inhibisyon gözlenmedi. *Ulva rigida*'nın metanol ekstresinin *E. Coli* ve *C. albicans* üzerindeki inhibisyonlarına ait MİK değerleri her ikisi için de 125 µg/mL'dir. Ayrıca *Ulva rigida*'nın hekzan ve DCM:MeOH (1:1) ekstreleri için de inhibisyon söz konusudur. *Grateloupia turuturu* ekstrelerinin hepsi *E. coli* üzerinde inhibisyon 125 µg/mL konsantrasyonda inhibisyon gösterirken *S. aureus* üzerinde inhibisyon göstermediği belirlendi. En yüksek antifungal aktivite ise *Ulva rigida* ve *Grateloupia turuturu*'nun metanol ekstresinde 125 µg/mL konsantrasyonda tespit edildi.

GS-MS analizinde elde edilen sonuçlara göre *Ulva rigida* türü için en bol bulunan maddeler heksadekanoik asit, oktadekanoik asit, ftalik asit, geranil asetat, erusik asit ve sabinen bileşikleridir. Benzer olarak *Grateloupia turuturu* türü için de heksadekanoik asit, oktadekanoik asit, geranil asetat, erusik asit ve sabinen bileşikleri tespit edildi.

Makroalg uçucu bileşik profillerinin mevsime, büyüme aşamasına, yaşam süresine, coğrafi kökene, hasada ve ayrıca ekstraksiyon ve arıtma prosedürlerine bağlı olarak dalgalanabileceği görülmektedir. Uçucu bileşik içeriği, yetiştirme koşullarına bağlı olarak aynı tür içinde bile değişebilir [89]. İnsanlar tarafından tüketilecek bir gıda olarak uçucu bileşimleri dikkate alınması gereken önemli bir özelliktir [90]. Makroalglerde bulunan uçucu organik bileşikler otçulları itmelerine veya zehirlenmelerine neden olarak korumayı amaçlar. Ayrıca cinsel feromonlar olarak hareket edebilir, otçulları avlayan avcılar veya parazitoid böcekleri ayartabilir, komşu bitkilere karşı bir savunma görevi görebilir, deniz yosunlarını patojenlere karşı koruyan veya oksidatif stresi azaltan antimikrobiyal özellikler sağlayabilirler [91].

Yapılan bir çalışmaya göre yeşil deniz yosunlarında kırmızı veya kahverengi olanlardan daha fazla sayıda uçucu bileşik tespit edilmiştir [91]. Bu tez çalışmasında elde edilen veriler de bu çalışmayı destekleyici niteliktedir.

Ulva rigida'da depolama süresi ve sıcaklığının tazelik kaybını nasıl etkilediğini uçucu bileşiklerin analizi ile değerlendiren bir çalışma sonucuna göre aldehitler arasında bulunan ana bileşikler heksanal ve heptanal iken karboksilik asitler için propanoik ve heksanoik asitlerin en yüksek konsantrasyonlara sahip olduğu tespit edilmiştir. Esterler arasında etil asetat, 2-feniletal asetat ve etil palmitat tespit edilen en önemli bileşikler olarak bildirilmiştir. Sülfür bileşikleri arasında yüksek konsantrasyonu nedeniyle dimetil sülfid varlığı bildirilmiştir. Karakteristik olarak haşlanmış lahana benzeri bir kokuya sahip bu tipik uçucu organik kükürt bileşiği tüm deniz yosunlarında dimetil sülfoksit ile birlikte bulunur [12].

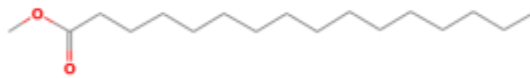
Heksanal *Pterocladia capillacea* ve *Osmundaria obtusiloba*'da baskın uçucu bileşik ve *Palmaria palmata* , *Porphyra umbilicalis* , *Saccharina latissima* , *Ulva lactuca* ve

U. pinnatifida'da ana doğrusal doymuş aldehit olarak tanımlanmıştır [92]. Yeşil ve otsu notalar sağlayarak makroalglerin kokusuna katkısı vardır. Genel olarak, doğrusal ve dallı zincirli aldehitler otsu ve çimenli aromalara katkıda bulunur ve doymamış aldehitler, sebze ve balık kokuları sağlar [12].

Önceki çalışmalar, bu tip uçucu bileşiğin varlığının kullanılan ekstraksiyon yöntemine bağlı olduğunu öne sürmüştür [92]. Ferraces-Casais ve arkadaşları pentadekanoik asidin dibütil esterinin *Undaria pinnatifida* ve *Laminaria sp.*'de en bol bulunan ester olduğunu, buna karşın *Ulva sp.*'deki ana esterin metil heksadekanoat olduğunu tespit etmiştir [9].

Grateloupia turuturu'nun lipid ekstratlarını esterlenmiş yağ asitleri (FA) profili için analiz eden bir çalışmada transmetilasyondan sonra GC-MS tarafından toplam 19 yağ asidi tanımlanmıştır. En bol bulunan yağ asidi toplam yağ asidi içeriğinin yaklaşık % 22 sine katkıda bulunan palmitik asittir [93].

(2*R*)-Hidroksi-heksadekanoik asit ve 2-okso-heksadekanoik asit ilk kez deniz yosunlarından izole edilmiştir (*Ulva pertusa* ve *Porphyra sp.*). İki asidin palmitik asit kullanılarak palmitik asitten (16:0) enzimatik olarak oluşturulduğu bulunmuştur [94]. Hekzadekanoik asit metil esteri diğer ismi ile metil palmitat *Ulva rigida* ekstratlarında en çok bulunan yağ asididir.



Şekil 5.1: Hekzadekanoik asit metil esteri

Tüm bu sonuçlar her iki tür için de ümit vericidir. Uygun çalışmalarla geliştirilip özellik toksik olmaması sebebiyle tüketimi teşvik edilebilir. Ayrıca içerdiği posa, protein ve yağ asidi kompozisyonu ile diyetle eklenmesi diyeti zenginleştirebilir. Daha ileri evre çalışmalarla asetilkolinesteraz inhibisyon yeteneği değerlendirilebilir ve ilaç olma potansiyeli araştırılabilir.

KAYNAKLAR

- [1] **Gupta, S. and Abu-Ghannam, N.**, (2011), "Bioactive potential and possible health effects of edible brown seaweeds", *Trends in Food Science & Technology*, 22(6): p. 315-326.
- [2] **Milinic, J., Mata, P., Diniz, M., and Noronha, J.P.**, (2021), "Umami taste in edible seaweeds: The current comprehension and perception", *International Journal of Gastronomy and Food Science*, 23(p. 100301.
- [3] **McHugh, D.J.**, *A guide to the seaweed industry*. Vol. 441. 2003: Food and Agriculture Organization of the United Nations Rome.
- [4] **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(4): p. 600-609.
- [5] **Roohinejad, S., Koubaa, M., Barba, F.J., Saljoughian, S., Amid, M., and Greiner, R.**, (2017), "Application of seaweeds to develop new food products with enhanced shelf-life, quality and health-related beneficial properties", *Food Research International*, 99(p. 1066-1083.
- [6] **Pape, M.L., Grua-Priol, J., and Demaimay, M.**, (2002), "Sensory and Nutritive Qualities of Food-Effect of Two Storage Conditions on the Odor of an Edible Seaweed, *Palmaria palmata*, and Optimization of an Extraction Procedure Preserving its Odor", *Journal of Food Science*, 67(8): p. 3135-3139.
- [7] **Peinado, I., Girón, J., Koutsidis, G., and Ames, J.**, (2014), "Chemical composition, antioxidant activity and sensory evaluation of five different species of brown edible seaweeds", *Food Research International*, 66(p. 36-44.
- [8] **Barba, F.J.**, *Microalgae and seaweeds for food applications: Challenges and perspectives*. 2017. p. 969-970.
- [9] **Ferraces-Casais, P., Lage-Yusty, M.A., de Quirós, A.R.-B., and LópezHernández, J.**, (2013), "Rapid identification of volatile compounds in fresh seaweed", *Talanta*, 115(p. 798-800.

- [10] **Maruti, A., Durán-Guerrero, E., Barroso, C.G., and Castro, R.,** (2018), "Optimization of a multiple headspace sorptive extraction method coupled to gas chromatography-mass spectrometry for the determination of volatile compounds in macroalgae", *Journal of Chromatography A*, 1551(p. 41-51).
- [11] **Sugisawa, H., Nakamura, K., and Tamura, H.,** (1990), "The aroma profile of the volatiles in marine green algae (*Ulva pertusa*)", *Food Reviews International*, 6(4): p. 573-589.
- [12] **Sánchez-García, F., Mirzayeva, A., Roldán, A., Castro, R., Palacios, V., García-Barroso, C., and Durán-Guerrero, E.,** (2019), "Evolution of volatile compounds and sensory characteristics of edible green seaweed (*Ulva rigida*) during storage at different temperatures", *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 99(12): p. 5475-5482.
- [13] **Araujo, R., Violante, J., Pereira, R., Abreu, H., Arenas, F., and SousaPinto, I.,** (2011), "Distribution and population dynamics of the introduced seaweed *Grateloupia turuturu* (Halymeniaceae, Rhodophyta) along the Portuguese coast", *Phycologia*, 50(4): p. 392-402.
- [14] Terzioğlu, E., Ekmen, Z. İpek , Çağatay, Ayhan , Erdoğan, Emrah *Biyolojik Çeşitliliği İzleme ve Değerlendirme Raporu*. 2012, Ankara: Orman ve Su İşleri Bakanlığı, Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğü
- [15] **Chakraborty, K., Lipton, A.P., Raj, R.P., and Vijayan, K.K.,** (2010), "Antibacterial labdane diterpenoids of *Ulva fasciata* Delile from southwestern coast of the Indian Peninsula", *Food Chemistry*, 119(4): p. 1399-1408.
- [16] **Wichard, T.,** (2015), "Exploring bacteria-induced growth and morphogenesis in the green macroalga order Ulvales (Chlorophyta)", *Frontiers in Plant Science*, 6(
- [17] **Gümüş, B.Ü., M. ,** (2016), "Determination of antimicrobial activity of two macro algae extracts", *Ege Journal of Fisheries and Aquatic Sciences* 33 (4) ,389-395(
- [18] **Han, H.B. and Li, Y.,** (2020), "The complete chloroplast genome of *Grateloupia turuturu* Yamada", *Mitochondrial DNA Part B-Resources*, 5(1): p. 1087-1089.
- [19] Bailey, S., Blakeslee, A., Brown, L., Broeg, K., Chan, F., Canning-Clode, J., Chainho, P., Copp, G., Cottier-Cook, E., and Curd, A., *ICES. 2019. Working Group on Introductions and Transfers of Marine Organisms (WGITMO)*. 2019, International Council for the Exploration of the Sea.
- [20] **Ak, İ.,** (2015), "Sucul ortamın ekonomik bitkileri; makro algler", *Dünya Gıda Dergisi*, 12(p. 88-97.
- [21] **TEKDAL, D. and Ceren, Ü.,** (2019), "Türkiye’de Bazı Ekstrem Çevre Koşullarında Yaşayan Mikroalgal sensu lato Biyoçeşitliliğin Önemi", *Bağbahçe Bilim Dergisi*, 6(1): p. 66-72.
- [22] Chojnacka, K., Saeid, A., Witkowska, Z., and Tuhy, L. *Biologically active compounds in seaweed extracts-the prospects for the application. in The open conference proceedings journal*. 2012.

- [23] **Ibañez, E. and Cifuentes, A.**, (2013), "Benefits of using algae as natural sources of functional ingredients", *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 93(4): p. 703-709.
- [24] **Lupatini, A.L., Colla, L.M., Canan, C., and Colla, E.**, (2017), "Potential application of microalga *Spirulina platensis* as a protein source", *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 97(3): p. 724-732.
- [25] Qin, Y., **2018**, Applications of bioactive seaweed substances in functional food products, in *Bioactive seaweeds for food applications*, Elsevier. p. 111-134.
- [26] **Enríquez, S., Duarte, C.M., and Sand-Jensen, K.**, (1993), "Patterns in decomposition rates among photosynthetic organisms: the importance of detritus C: N: P content", *Oecologia*, 94(4): p. 457-471.
- [27] León, Á., Murillo, F.G.B., Carrero, I.H., Lloréns, J.L.P., and Oñate, J.J.V., *Those Curious and Delicious Seaweeds*. 2018: UNIVERSIDAD DE CÁDIZ.
- [28] **Jung, Y., Padmanabhan, A., Hong, J., Lim, J., and Kim, K.**, (2012), "Consumer freshness perception of spinach samples exposed to different storage conditions", *Postharvest biology and technology*, 73(p. 115-121.
- [29] **Sun, S.-M., Chung, G.-H., and Shin, T.-S.**, (2012), "Volatile compounds of the green alga, *Capsosiphon fulvescens*", *Journal of applied phycology*, 24(5): p. 1003-1013.
- [30] **İrkin, L.C. and Erduğan, H.**, (2014), "Chemical composition of *Ulva rigida* C. Agardh from the Çanakkale Strait (Dardanelles), Turkey", *Journal of the Black Sea/Mediterranean Environment*, 20(2).
- [31] **Ortiz, J., Romero, N., Robert, P., and Araya, J.**, (2006), "Lopez-Hernandez", *J., Bozzo, C., Navarrete, E., Osorio, A., Rios, A*: p. 98-104.
- [32] **Roussis, V., Rapti, T., Vagias, C., Harvala, C., and Caberi, H.**, (2000), "Volatile metabolites of the green alga *Ulva rigida* (C. Ag)", *Journal of Essential Oil Research*, 12(2): p. 201-204.
- [33] **Olasehinde, T.A., Olaniran, A.O., and Okoh, A.I.**, (2019), "Phenolic composition, antioxidant activity, anticholinesterase potential and modulatory effects of aqueous extracts of some seaweeds on β -amyloid aggregation and disaggregation", *Pharmaceutical Biology*, 57(1): p. 460-469.
- [34] **Howes, M.-J.R. and Houghton, P.J.**, (2003), "Plants used in Chinese and Indian traditional medicine for improvement of memory and cognitive function", *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 75(3): p. 513-527.
- [35] Khalid, S., Abbas, M., Saeed, F., Bader-Ul-Ain, H., and Suleria, H.A.R., *Therapeutic potential of seaweed bioactive compounds*. 2018: IntechOpen London, UK:.
- [36] **Trigui, M., Gasmi, L., Zouari, I., and Tounsi, S.**, (2013), "Seasonal variation in phenolic composition, antibacterial and antioxidant activities of *Ulva rigida* (Chlorophyta) and assessment of antiacetylcholinesterase potential", *Journal of applied phycology*, 25(1): p. 319-328.
- [37] **Olasehinde, T.A., Mabinya, L.V., Olaniran, A.O., and Okoh, A.I.**, (2019), "Chemical characterization, antioxidant properties, cholinesterase inhibitory and anti-amyloidogenic activities of sulfated polysaccharides from some seaweeds", *Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre*, 18(p. 100182.

- [38] **Olasehinde, T.A., Olaniran, A.O., and Okoh, A.I.,** (2020), "Sulfated polysaccharides of some seaweeds exhibit neuroprotection via mitigation of oxidative stress, cholinergic dysfunction and inhibition of Zn-induced neuronal damage in HT-22 cells", *BMC complementary medicine and therapies*, 20(1): p. 1-10.
- [39] **Taskin, E., Ozturk, M., and Kurt, O.,** (2007), "Antibacterial activities of some marine algae from the Aegean Sea (Turkey)", *African journal of Biotechnology*, 6(24): p. 2746-2751.
- [40] **Paiva, L., Lima, E., Neto, A.I., Marcone, M., and Baptista, J.,** (2017), "Nutritional and functional bioactivity value of selected Azorean macroalgae: *Ulva compressa*, *Ulva rigida*, *Gelidium microdon*, and *Pterocladia capillacea*", *Journal of food science*, 82(7): p. 1757-1764.
- [41] **Heuer, O.E., Kruse, H., Grave, K., Collignon, P., Karunasagar, I., and Angulo, F.J.,** (2009), "Human health consequences of use of antimicrobial agents in aquaculture", *Clinical Infectious Diseases*, 49(8): p. 1248-1253.
- [42] **Ismail, A., Ktari, L., Ben Redjem Romdhane, Y., Aoun, B., Sadok, S., Boudabous, A., and El Bour, M.,** (2018), "Antimicrobial fatty acids from green alga *Ulva rigida* (Chlorophyta)", *BioMed Research International*, 2018(
- [43] **Hu, J.F., Geng, M.Y., Zhang, J.T., and Jiang, H.D.,** (2001), "An in vitro study of the structure-activity relationships of sulfated polysaccharide from brown algae to its antioxidant effect", *Journal of Asian natural products research*, 3(4): p. 353-358.
- [44] **Qi, H., Zhang, Q., Zhao, T., Hu, R., Zhang, K., and Li, Z.,** (2006), "In vitro antioxidant activity of acetylated and benzoylated derivatives of polysaccharide extracted from *Ulva pertusa* (Chlorophyta)", *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 16(9): p. 2441-2445.
- [45] **Thanh, T.T.T., Quach, T.M.T., Nguyen, T.N., Luong, D.V., Bui, M.L., and Van Tran, T.T.,** (2016), "Structure and cytotoxic activity of ulvan extracted from green seaweed *Ulva lactuca*", *International journal of biological macromolecules*, 93(p. 695-702.
- [46] **Lahaye, M. and Kaeffer, B.,** (1997), "Seaweed dietary fibres: structure, physico-chemical and biological properties relevant to intestinal physiology", *Sciences des Aliments (France)*.
- [47] **Quemener, B., Lahaye, M., and Bobin-Dubigeon, C.,** (1997), "Sugar determination in ulvans by a chemical-enzymatic method coupled to high performance anion exchange chromatography", *Journal of Applied Phycology*, 9(2): p. 179-188.
- [48] **Rice-evans, C., Leake, D., Bruckdorfer, K.R., and Diplock, A.T.,** (1996), "Practical approaches to low density lipoprotein oxidation: whys, wherefores and pitfalls", *Free radical research*, 25(4): p. 285-311.
- [49] **Godard, M., Décordé, K., Ventura, E., Soteras, G., Baccou, J.-C., Cristol, J.-P., and Rouanet, J.-M.,** (2009), "Polysaccharides from the green alga *Ulva rigida* improve the antioxidant status and prevent fatty streak lesions in the high cholesterol fed hamster, an animal model of nutritionally-induced atherosclerosis", *Food chemistry*, 115(1): p. 176-180.

- [50] **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): p. 1-7.
- [51] **Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A., and Jemal, A.,** (2018), "Cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries", *CA Cancer J Clin*, 68(6): p. 394-424.
- [52] **Zamarin, D., Holmgaard, R.B., Subudhi, S.K., Park, J.S., Mansour, M., Palese, P., Merghoub, T., Wolchok, J.D., and Allison, J.P.,** (2014), "Localized oncolytic virotherapy overcomes systemic tumor resistance to immune checkpoint blockade immunotherapy", *Science translational medicine*, 6(226): p. 226ra32-226ra32.
- [53] **Matulja, D., Vranješević, F., Kolympadi Markovic, M., Pavelić, S.K., and Marković, D.,** (2022), "Anticancer Activities of Marine-Derived Phenolic Compounds and Their Derivatives", *Molecules*, 27(4): p. 1449.
- [54] **Park, C., Lee, H., Hwangbo, H., Ji, S.Y., Kim, M.Y., Kim, S.Y., Hong, S.H., Kim, G.-Y., and Choi, Y.H.,** (2020), "Ethanol extract of *Hizikia fusiforme* induces apoptosis in B16F10 mouse melanoma cells through ROS-dependent inhibition of the PI3K/Akt signaling pathway", *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 21(5): p. 1275.
- [55] **Alves, C., Silva, J., Pinteus, S., Gaspar, H., Alpoim, M.C., Botana, L.M., and Pedrosa, R.,** (2018), "From marine origin to therapeutics: The antitumor potential of marine algae-derived compounds", *Frontiers in Pharmacology*, 9(p. 777).
- [56] **Eitsuka, T., Nakagawa, K., Igarashi, M., and Miyazawa, T.,** (2004), "Telomerase inhibition by sulfoquinovosyldiacylglycerol from edible purple laver (*Porphyra yezoensis*)", *Cancer letters*, 212(1): p. 15-20.
- [57] **Salem, T.A. and Ibrahim, A.M.,** (2011), "Anticancer activity of Egyptian marine alga *Ulva rigida*", *International Journal of Health Sciences*, 5(2 Suppl 1): p. 6.
- [58] **Félix, C., Félix, R., Carmona, A.M., Januário, A.P., Dias, P.D., Vicente, T.F., Silva, J., Alves, C., Pedrosa, R., and Novais, S.C.,** (2021), "Cosmeceutical Potential of *Grateloupia turuturu*: Using Low-Cost Extraction Methodologies to Obtain Added-Value Extracts", *Applied Sciences*, 11(4): p. 1650.
- [59] **Cardoso, I., Cotas, J., Rodrigues, A., Ferreira, D., Osório, N., and Pereira, L.,** (2019), "Extraction and analysis of compounds with antibacterial potential from the red alga *Grateloupia turuturu*", *Journal of Marine Science and Engineering*, 7(7): p. 220.
- [60] **Rodrigues, D., Freitas, A.C., Pereira, L., Rocha-Santos, T.A., Vasconcelos, M.W., Roriz, M., Rodríguez-Alcalá, L.M., Gomes, A.M., and Duarte, A.C.,** (2015), "Chemical composition of red, brown and green macroalgae from Buarcos bay in Central West Coast of Portugal", *Food chemistry*, 183(p. 197207).
- [61] **Kendel, M., Couzinet-Mossion, A., Viau, M., Fleurence, J., Barnathan, G., and Wielgosz-Collin, G.,** (2013), "Seasonal composition of lipids, fatty acids,

- and sterols in the edible red alga *Grateloupia turuturu*", *Journal of Applied Phycology*, 25(2): p. 425-432.
- [62] **Gonçalves, K.G., da Silva, L.L., Soares, A.R., and Romeiro, N.C.**, (2020), "Acetylcholinesterase as a target of halogenated marine natural products from *Laurencia dendroidea*", *Algal Research*, 52(p. 102130).
- [63] **Lee, B.H., Choi, B.W., and Lee, S.Y.**, (2017), "Isolation of 6, 6'-Bieckol from *Grateloupia elliptica* and its Antioxidative and Anti-Cholinesterase Activity", *Ocean and Polar Research*, 39(1): p. 45-49.
- [64] **Custódio, L., Justo, T., Silvestre, L., Barradas, A., Duarte, C.V., Pereira, H., Barreira, L., Rauter, A.P., Alberício, F., and Varela, J.**, (2012), "Microalgae of different phyla display antioxidant, metal chelating and acetylcholinesterase inhibitory activities", *Food Chemistry*, 131(1): p. 134140.
- [65] **García-Bueno, N., Dumay, J., Guerin, T., Turpin, V., Paillard, C., StigerPouvreau, V., Pouchus, Y.-F., Marín-Atucha, A.A., Decottignies, P., and Fleurence, J.**, (2015), "Seasonal variation in the antivibrio activity of two organic extracts from two red seaweed: *Palmaria palmata* and the introduced *Grateloupia turuturu* against the abalone pathogen *Vibrio harveyi*", *Aquatic Living Resources*, 28(2-4): p. 81-87.
- [66] **Plouguerne, E., Hellio, C., Deslandes, E., Veron, B., and Stiger-Pouvreau, V.**, (2008), "Anti-microfouling activities in extracts of two invasive algae: *Grateloupia turuturu* and *Sargassum muticum*".
- [67] **Abdala Díaz, R.T., Casas Arrojo, V., Agudo, A., Cárdenas, C., Dobretsov, S., and Figueroa, F.**, (2019), "Immunomodulatory and antioxidant activities of sulfated polysaccharides from *Laminaria ochroleuca*, *Porphyra umbilicalis*, and *Gelidium corneum*", *Marine Biotechnology*, 21(4): p. 577-587.
- [68] **Ngo, D.-H., Wijesekara, I., Vo, T.-S., Van Ta, Q., and Kim, S.-K.**, (2011), "Marine food-derived functional ingredients as potential antioxidants in the food industry: An overview", *Food Research International*, 44(2): p. 523-529.
- [69] **Félix, R., Carmona, A.M., Félix, C., Novais, S.C., and Lemos, M.F.**, (2020), "Industry-friendly hydroethanolic extraction protocols for *Grateloupia turuturu* UV-shielding and antioxidant compounds", *Applied Sciences*, 10(15): p. 5304.
- [70] **Ferreira, J., Hartmann, A., Martins-Gomes, C., Nunes, F.M., Souto, E.B., Santos, D.L., Abreu, H., Pereira, R., Pacheco, M., and Gaivão, I.**, (2021), "Red seaweeds strengthening the nexus between nutrition and health: Phytochemical characterization and bioactive properties of *Grateloupia turuturu* and *Porphyra umbilicalis* extracts", *Journal of Applied Phycology*, 33(5): p. 3365-3381.
- [71] **Gantar, M., Dhandayuthapani, S., and Rathinavelu, A.**, (2012), "Phycocyanin induces apoptosis and enhances the effect of topotecan on prostate cell line LNCaP", *Journal of medicinal food*, 15(12): p. 1091-1095.
- [72] **Ulagesan, S., Nam, T.-J., and Choi, Y.-H.**, (2021), "Extraction and Purification of R-Phycoerythrin Alpha Subunit from the Marine Red Algae *Pyropia Yezoensis* and Its Biological Activities", *Molecules*, 26(21): p. 6479.
- [73] **Fang, X., Wei, C., Zhao-Ling, C., and Fan, O.**, (2004), "Effects of organic carbon sources on cell growth and eicosapentaenoic acid content of *Nannochloropsis* sp", *Journal of Applied Phycology*, 16(6): p. 499-503.

- [74] **Masrou-Roudsari, J. and Ebrahimpour, S.,** (2017), "Causal role of infectious agents in cancer: an overview", *Caspian journal of internal medicine*, 8(3): p. 153.
- [75] **Almeida, J., Ferreira, T., Santos, S., Pires, M.J., Costa, R.M., Medeiros, R., Bastos, M.M., Neuparth, M.J., Faustino-Rocha, A.I., and Abreu, H.,** (2021), "The Red Seaweed *Grateloupia turuturu* Prevents Epidermal Dysplasia in HPV16-Transgenic Mice", *Nutrients*, 13(12): p. 4529.
- [76] Armarego, W.L.F. and Chai, C., *Purification of Laboratory Chemicals*, 7. Baskı. 7 ed. 2013, USA: Elsevier.
- [77] **Şenol, H., Bayrak, C., Menzek, A., Şahin, E., and Karakus, M.,** (2016), "Cycloaddition reaction of spiro[2.4]hepta-4,6-dien-1-ylmethanol and PTAD: a new rearrangement", *Tetrahedron*, 72(20): p. 2587-2592.
- [78] **Bayrak, C., Senol, H., Sirtbasi, S., Şahin, E., and Menzek, A.,** (2018), "Synthesis and rearrangement reactions of 1,4-dihydrospiro[1,4-methanonaphthalene-9,1'-cyclopropane] derivatives", *Tetrahedron*, 74(40): p. 5839-5849.
- [79] **Şenol, H., Mercümeç, B., Şahin, R.B., Kapucu, H.B., and Haciosmanoğlu, E.,** (2022), "Synthesis of oleanolic acid hydrazide-hydrazone hybrid derivatives and investigation of their cytotoxic effects on A549 human lung cancer cells", *Results in Chemistry*, 4(p. 100317).
- [80] **Şenol, H., Şahin, R.B., Mercümeç, B., Kapucu, H.B., Haciosmanoğlu, E., Dinç, H.Ö., and Yüksel Mayda, P.,** (2022), "Synthesis of ursolic acid arylidene-hydrazide hybrid compounds and investigation of their cytotoxic and antimicrobial effects.", *Natural Product Research*, doi:10.1080/14786419.2022.2051170.
- [81] **Şenol, H., Cokuludag, K., Aktas, A.S., Atasoy, S., Dag, A., and Topcu, G.,** (2020), "Synthesis of new fatty acid derivatives of oleanane and ursane triterpenoids and investigation of their in vitro cytotoxic effects on 3T3 fibroblast and PC3 prostate cancer cell lines", *Organic Communications*, 13(3): p. 114-126.
- [82] **Elnabris, K., Elmanama, A., and Chihadeh, W.,** (2013), "Antibacterial activity of four marine seaweeds collected from the coast of Gaza Strip, Palestine", *Mesopot. J. Mar. Sci*, 28(1): p. 81-92.
- [83] **Sastry, V. and Rao, G.,** (1994), "Antibacterial substances from marine algae: successive extraction using benzene, chloroform and methanol".
- [84] **Febles, C., Arias, A., Gil-Rodriguez, M., Hardisson, A., and Sierra Lopez, A.,** (1995), "In vitro study of antimicrobial activity in algae (Chlorophyta, Phaeophyta and Rhodophyta) collected from the coast of Tenerife", *Anuario del Instituto de Estudios Canarios*, 34(2): p. 181-192.
- [85] **Lima-Filho, J.V.M., Carvalho, A.F., Freitas, S.M., and Melo, V.M.,** (2002), "Antibacterial activity of extracts of six macroalgae from the northeastern Brazilian coast", *Brazilian Journal of Microbiology*, 33(p. 311-314).
- [86] **Magallanes, C., Córdova, C., and Orozco, R.,** (2003), "Antibacterial activity of ethanolic extracts of marine algae from central coast of Peru", *Revista peruana de biología*, 10(2): p. 125-132.

- [87] **Tajkarimi, M., Ibrahim, S.A., and Cliver, D.,** (2010), "Antimicrobial herb and spice compounds in food", *Food control*, 21(9): p. 1199-1218.
- [88] **Abdel-Latif, H., Shams El-Din, N., and Ibrahim, H.,** (2018), "Antimicrobial activity of the newly recorded red alga *Grateloupia doryphora* collected from the Eastern Harbor, Alexandria, Egypt", *Journal of applied microbiology*, 125(5): p. 1321-1332.
- [89] **Achyuthan, K.E., Harper, J.C., Manginell, R.P., and Moorman, M.W.,** (2017), "Volatile metabolites emission by in vivo microalgae—an overlooked opportunity?", *Metabolites*, 7(3): p. 39.
- [90] **Mirzayeva, A., Castro, R., Barroso, C.G., and Durán-Guerrero, E.,** (2021), "Characterization and differentiation of seaweeds on the basis of their volatile composition", *Food Chemistry*, 336(p. 127725).
- [91] **Neta, M. and Narain, N.,** (2018), "Volatile components in seaweeds", *Review Article: Examines in Marine Biology and Oceanography*, 2(2): p. 195-201.
- [92] **López-Pérez, O., Picon, A., and Nuñez, M.,** (2017), "Volatile compounds and odour characteristics of seven species of dehydrated edible seaweeds", *Food Research International*, 99(p. 1002-1010).
- [93] **da Costa, E., Melo, T., Reis, M., Domingues, P., Calado, R., Abreu, M.H., and Domingues, M.R.,** (2021), "Polar lipids composition, antioxidant and anti-inflammatory activities of the atlantic red seaweed *Grateloupia turuturu*", *Marine drugs*, 19(8): p. 414.
- [94] **Kajiwara, T., Kashibe, M., Matsui, K., and Hatanaka, A.,** (1991), "Enzymatic formation of (2R)-hydroxy- and 2-oxo-hexadecanoic acid in *Ulva pertusa* and *Porphyra* sp", *Phytochemistry*, 30(1): p. 193-195.

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : **Begüm Zengin**

Doğum Tarihi ve Yeri :

E-posta :

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2019, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

YÜKSEK LİSANS TEZİNDEN TÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER:

- **Zengin B., Toraman Ö., Dinç Ö., Şenol H., (2022).** Antibacterial, Antifungal Activity Of Grateloupia Turuturu Extracts. *7th International Congress On Innovative Scientific Approaches*, May 19-20, Turkey.

