

BİYOLOJİ

ALANINDA ULUSLARARASI
ARAŞTIRMA VE DEĞERLENDİRMELER

EDİTÖRLER

PROF. DR. AHMET AKSOY
PROF. DR. HASAN AĞÜL

ARALIK
2023

 SERÜVEN
YAYINEVİ



Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • C. Cansın Selin Temana

Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Serüven Yayınevi

Birinci Basım / First Edition • © Aralık 2023

ISBN • 978-625-6399-37-2

© copyright

Bu kitabın yayın hakkı Serüven Yayınevi'ne aittir.

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz. The right to publish this book belongs to Serüven Publishing. Citation can not be shown without the source, reproduced in any way without permission.

Serüven Yayınevi / Serüven Publishing

Türkiye Adres / Turkey Address: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak

Ümit Apt No: 22/A Çankaya/ANKARA

Telefon / Phone: 05437675765

web: www.seruvenyayinevi.com

e-mail: seruvenyayinevi@gmail.com

Baskı & Cilt / Printing & Volume

Sertifika / Certificate No: 47083

BİYOLOJİ

Alanında Uluslararası Araştırma ve Değerlendirmeler

Aralık 2023

Editörler

PROF. DR. AHMET AKSOY

PROF. DR. HASAN AKGÜL

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1

OVER KANSERİNDE KÖK HÜCRELERİN VARLIĞI VE ROLÜ

Aynur KARADAĞ GÜREL 1

Bölüm 2

OVER KANSERİNDE KANSER KÖK HÜCRE BELİRTEÇLERİ

Aynur KARADAĞ GÜREL, Ayşe ÖZDEMİR..... 23

Bölüm 3

ALTIN TOHUM; CHİA TOHUMU

Funda ERDEM, Fatma Gönül SEZGİN 37

Bölüm 4

BAZI HYPERİCUM TÜRLERİNİN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ ÜZERİNE GÜNCEL BİR İNCELEME

Emre Cem ERASLAN, Aslı KAÇAR, Hasan AKGÜL 49

Bölüm 5

TÜRKİYE’NİN DOĞAL SİHİRLİ MANTARLARI

Mustafa Emre AKÇAY..... 67

Bölüm 6

ELEKTROSPİNNİNG YÖNTEMİ İLE NANOFİBER ÜRETİMİ, KARAKTERİZASYONU VE UYGULAMA ALANLARI

Saadet ÇELİKÖZLÜ 77

Bölüm 7

TOR GRYPUS KAS DOKUSU YAĞ ASİDİ İÇERİĞİNİN MEVSİMSSEL DEĞİŞİMİ

Semra KAÇAR , Mehmet BAŞHAN 105

Bölüm 8

BİYOTEKNOLOJİK ÖNEME SAHİP AKTİNOBAKTERİYAL ÜRÜNLER

Fadime ÖZDEMİR KOÇAK , Yeliz GENÇ BEKİROĞLU 119

Bölüm 9

**LİKEN BAZLI GÜMÜŞ-NANOPARTİKÜL (AGNP) SENTEZLENMESİ
VE ANTİMİKROBİYAL AJAN OLARAK UYGULAMALARI**

Ferdağ VİCDANLI, Zekiye KOCAKAYA 143



Bölüm 1

OVER KANSERİNDE KÖK HÜCRELERİN VARLIĞI VE ROLÜ

Aynur KARADAĞ GÜREL¹

¹ Doç. Dr. Aynur Karadağ Gürel, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD.
ORCID ID: 0000-0002-5499-5168

Over Kanseri

Over kanseri (OK), dünya çapında geniş bir kadın popülasyonunu etkileyen tüm jinekolojik tümörler arasında önde gelen ölüm nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü verilerine göre 2008 ile 2014 yılları arasında görülme sıklığı yılda 100.000 kadında 11,6 olarak bildirilmiştir. Bu dönemde beş yıllık hayatta kalma oranı yalnızca %47,4'e ulaşırken, ölüm sayısı yılda 100.000 kadın başına 7,2'ye yükselmiştir. Over kanseri epitelyal, germ hücreli ve stromal hücreli tümörler olmak üzere heterojen bir tümör grubuna sahiptir. Over kanserinin yaklaşık %90'ı malign epitelyal tümör (karsinom) grubuna aittir ve histopatoloji, immünohistokimya ve moleküler genetik analizlere dayanarak şu anda beş ana karsinom türü bilinmektedir: yüksek dereceli seröz karsinom, %70; düşük dereceli seröz karsinom < %5; endometrioid karsinom, %10; berrak hücreli karsinom, %10; ve müsinöz karsinom %3 (1,2). Farklı epitelyal maligniteler, farklı köken ve morfolojilerine ek olarak farklı biyolojik davranışlara da sahiptir. Düşük dereceli seröz karsinom fallop tüpünden, endometrioid karsinom, berrak hücreli karsinom ve seromüsinöz karsinom endometriozisten, müsinöz karsinom germ hücrelerinden ve malign Brenner tümörü geçiş epitelinde kaynaklanır (3). Hepsi, iyi huylu ve sınırdan öncü lezyonlardan maligniteye doğru ilerleyen şekilde gelişen, yavaş büyüyen tümörlerdir. Genetik olarak stabildirler ve farklı genlerdeki mutasyonlarla karakterize edilirler: KRAS, BRAF, PTEN, β -katenin ve diğerleri (4). Öte yandan, yüksek dereceli over seröz karsinomu yüksek düzeyde genetik instabiliteye sahiptir ve TP53 mutasyonu ile BRCA1 ve BRCA2 fonksiyon kaybı ile karakterizedir. Bu, hızlı büyüyen ve son derece agresif bir neoplazmadır; omentum ve mezenterde masif hastalığa genellikle asit eşlik eder (3). İki model düşünülmektedir; over yüzey epitelinde veya fallop tüpünden kaynaklanan yüksek dereceli over seröz karsinomu. Her iki doku da aynı embriyolojik kökenden türetildiği için, yüksek dereceli over seröz karsinomu benzer değişikliklere uğrayan iki farklı bölgeden kaynaklanabilir. Farklı bölgelerden gelen öncü hücreler benzer şekilde tepki verebilir(5). Ancak, BRCA eksikliği ve aynı anda fallop tüpünde intraepitelyal karsinoma varlığı (seröz tübal intraepitelyal karsinoma), yüksek dereceli over seröz karsinomu kökeni için fallop tüpü modelini daha ilgili kılar (3,5).

Yetersiz tarama ve belirtilerin belirsiz olması, örneğin karın rahatsızlığı ve şişkinlik gibi belirtiler nedeniyle hastalığın erken teşhisini zorlaştırmaktadır (6). Sonuç olarak, over kanseri hastalarının %70'i genellikle ileri aşamalarda (III ve IV) teşhis edilmektedir, metastatik siteler geniş bir şekilde periton boşluğu, retro peritoneum ve hatta uzak organlara yayılmıştır(7). Hastalığın ileri aşamasını tedavi etmek zordur ve genellikle başarısız olur, bu nedenle over kanserinin kökenini belirlemek ve uygun profilaktik cerrahi uygulamak, örneğin oofektomi veya salpinjektomi, birçok yaşamı kurtarabilir (8).

Makroskopik tümörlerin tamamen çıkarılmasını sağlamak amacıyla, ileri aşamada olan hastalara radikal debulking cerrahisi, neoadjuvan ve/veya adjuvan platin ve taxane kombinasyonlu kemoterapi uygulanmaktadır (9,10). Hastaların çoğu başlangıçta tedaviye iyi yanıt verir; ancak tümörler çoğu vakada nükseder ve kemoresistans ve ölümcül hastalığa yol açar (11). Genel görüş, cerrahi debulking ve standart kemoterapötik sınırların ardında kalan mikroskopik tümör kalıntısının, tümör nüks olasılığına katkıda bulunduğudır. Bu nedenle, ileri aşamadaki tümörler için beş yıllık sağkalım oranı %30'un altındadır ve son on yılda sınırlı bir iyileşme gösterilmiştir (12,13).

Over kanserinde kanser kök hücreleri (KKH'ler) alanındaki son bulgular, tümör başlangıcı patogenezinin, tedavi sonrası yayılma ve nüksünün açıklanması açısından önemlidir ve aynı zamanda over kanseri hedef tedavisi için KKH bileşenlerinin kullanımı açısından da önemlidir (11,14).

Over KKH 'leri

KKH modeli, tümör başlangıcının, büyümenin ve ilerlemenin, bir yandan kendini yenileyebilen, diğer yandan da farklılaşabilen undifferansiye kanser hücreleri tarafından desteklendiğini ve sürdürüldüğünü öne sürer. Ovaryan karsinom, biyolojik davranışı ve klinik seyri temel alındığında, KKH'ler tarafından yönlendirilen tipik bir hastalığı temsil eder (15). Bu, primer over tümörleri hala küçük ve neredeyse tespit edilemezken bile karın boşluğu ve uzak organlarda geniş bir şekilde yayılan yüksek dereceli bir kanserdir. Debülking cerrahisi ve sitostatik kemoterapötiklerle agresif bir tedaviye rağmen, tüm vakaların %70'inden fazlasında nükseder. İlk başta tümörlerin boyutunu azaltır ve hastanın işaret ve semptomlarını geçici olarak iyileştirir. Tedavide "hayatta kalabilen" güçlü bir alt nüfusu olan over KKH'leri, hastalık nüksüne neden olmaktadır. Dahası, tekrar çoğalabilen dormant over KKH'leri, daha da agresif, ilaç dirençli hastalığa yol açar (16). Ovaryan KKH popülasyonunun fenotipi ve moleküler durumu hala tanımlanmış değildir. Bilinmektedir ki, KKH fenotipi çeşitli kanser türleri arasında ve aynı histolojik türe sahip tümörler arasında bile uniform değildir ve in vitro kültür koşullarında değişebilir (17). Ovaryan kanser manifestasyonunun, bu karmaşık süreçte etkileşen farklı tipte kök hücreleri içerdiği görünmektedir. Tümörler içindeki hücre heterojenliği, ilaç direnci açısından hastalık seyrini ve tedaviye olan tepkisini etkileyebilir (18). Ovaryan KKH'lerin konumu ve KKH progenitörleri hakkında pek bilgi sahibi değiliz, ancak son çalışmalar, KKH evrimini ve tümörler içindeki konumunu anlamada yardımcı olmuştur (19, 20). Gelecekteki önemli bir görev, over kanserinin oluşumu ve ilerlemesinde yer alan progenitör kök hücre popülasyonunu belirlemektir.

Ovaryan Kanser Patojenezinde Çok Küçük Embriyonik Benzeri Kök Hücrelerin Rolü

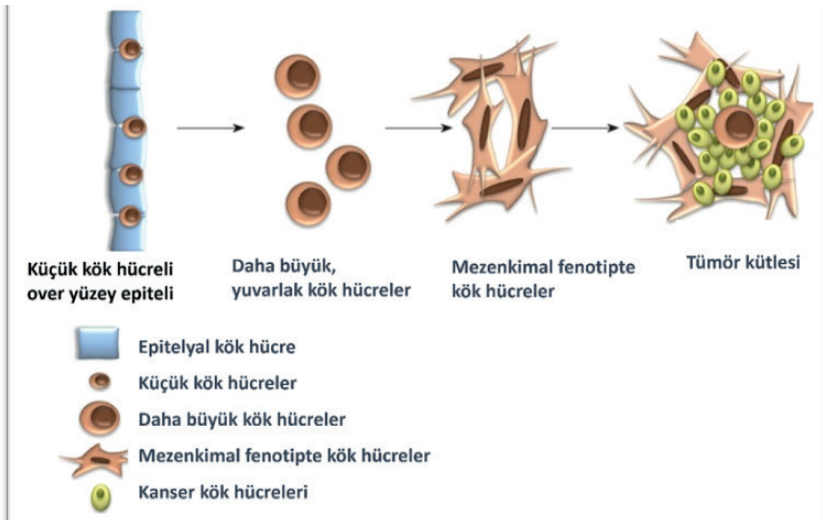
Normal over hücrelerinin agresif over kanser hücrelerine dönüştüğü tam mekanizmalar hala bilinmemektedir. Diğer yetişkin dokuları ve organlar gibi, farklı araştırma grupları insan yetişkin overlerinde çapları 5 μm 'ye kadar olan çok küçük embriyonik benzeri (VSEL) kök hücrelerini tespit etmiştir. Bu hücreler daha sonra in vitro ortamda karakterize edilmiştir (21-23). Önerildiği gibi, bu küçük kök hücreler embriyonik epiblasttan kaynaklanmakta ve hayatın embriyonik döneminden yetişkin insan dokularında ve organlarında dormant olarak kalmaktadır (24). Over VSEL kök hücreleri çoğunlukla sağlıklı kadınların over yüzey epitelinde bulunur (22). Bu hücreler, özellikle primitif germ hücreleri ile ilgili birçok pluripotansiyel ve germ hattına ait genleri ifade ederler (25).

Küçük tümör başlatıcı kök hücreleri, borderline over tümörü olan hastaların overlerinde ve over hücre kültürlerinde de keşfedilmiştir (26). Bu hücreler, in vitro ortamda spontan olarak tümör benzeri yapılar oluşturmuş ve floresan-aktif hücre ayırma sonrasında, sağlıklı, non-malignant over dokusu hücreleri ile karşılaştırıldığında farklı gen ifade profiline sahip olduklarını göstermiştir. Sonuçlar, hücre büyümesini, proliferasyonu, diferansiyasyonu, embriyo gelişimini ve embriyogenez sırasında vücut eksenlerinin oluşturulmasını düzenleyen *SOX17*, *forkhead box (FOXQ1, FOXL2)* ve *homeobox (HOXD9)* genlerinin, "sağlıklı" küçük kök hücreleri "kanserli" hücrelere dönüştürmede önemli bir rol oynayabileceğini ortaya koymuştur. İlginç bir şekilde, sağlıklı over dokusundan gelen küçük kök hücrelerin vitro ortamda tümör benzeri yapılar oluşturmadığı ortaya çıkmıştır (26). Benzer bir küçük kök hücre popülasyonu daha sonra over seröz karsinoma örneklerinde de gözlemlenmiştir (20, 27). Çapları 5 μm 'ye kadar olan küçük kök hücre popülasyonu, hemen hemen tüm hücre hacmini oluşturan nükleusu olan *NANOG*-pozitif hücreleri içerir ve bu hücreler, over yüzey epitel hücreleri arasında net bir şekilde görülebilir. Bu yakınlıkta, aynı zamanda 10-15 μm çapında büyük yuvarlak hücrelerin bir popülasyonu da bulunmaktadır ve bu hücreler, mezankimal hücre kökenli (vimentin) ve pluripotansiyel (*NANOG*, *SSEA-4* ve *SOX2*) işaretleyicilere pozitif olarak boyanmıştır (27) (Şekil 1). Over tümör dokusunda gözlemlenen farklı kök hücreler, over kanserinde farklı tipte kök hücrelerin varlığını göstermektedir. Embriyonik dönemden beri dormant kalan ve hasar görmüş dokuyu yeniden oluşturmak için aktive olabilen VSEL kök hücrelere benzeyen daha küçük kök hücreler, uygun olmayan vücut koşullarında daha büyük KKH'lere dönüşebilecek progenitör kök hücreler olarak önerilmektedir. Diğer araştırmacılar da over KKH'lerine odaklanarak, çapları 5 μm 'ye kadar olan benzer küresel ve çapları ≥ 10 μm 'ye kadar olan daha büyük eliptik veya fibroblast benzeri hücreleri, her ikisi de kök hücre özelliklerine sahip olan benzer hücreleri gözlemledi (19,28). Ovaryan korteksinde, kök hücre işaretleyicileri (*OCT4*, *SSEA4*), KKH işaretleyicileri (*ALDH1/2*, *CD44* ve *LGR5*) ve proliferasyon işaretleyicisi (*KI67*) ile ifade edilen hücreler gözlenmiştir. İlginç

bir şekilde, birkaç durumda sadece proliferasyon yapmayan kök hücreler veya KKH'ler (SSEA4+/KI67- veya ALDH1/2+/KI67-), veya yalnızca proliferasyon yapan (KI67+) hücreler gözlemlenmiş, bu da farklı hücre popülasyonlarının yer aldığı dinamik bir süreci işaret etmektedir (19).

Epitelyal-Mezenkimal Geçişin Tümör Oluşumu, İnvazyon, Metastaz Ve Kemoterapi Dirençindeki Rolü

Birçok çalışma, over kanserinin epitel-mezenkimal geçiş (EMT) ile ilişkilendirildiğini bildirmektedir (19,27). Over yüzey epitelindeki epitel hücreleri arasında bulunan küçük, küresel VSEL kök hücrelerinin, NANOG ve vimentin-pozitif mafsallı/eliptik şekilli hücrelere (çapı yaklaşık 10-15 µm) dönüşerek EMT'yi indüklediğini ve mezenkimal benzeri kök hücrelere dönüştüğünü öne sürülmektedir (Şekil 1 ve 2) ve çevredeki epitel hücreleri EMT sürecinden dışlanmamakta ve bilinmeyen şekillerde bu süreci desteklemektedir (27). Tümör mikroçevresinden gelen farklı sinyaller, söz konusu EMT programlarını aktive eden bir etkileşim ağı içinde yer alabilir (29-31). Kanser hücreleri, epitel hücrelerinin yanı sıra, fibroblastlar, miyoblastlar, lenfositler ve makrofajlar gibi çeşitli stromal hücrelerle, tümör damarlarına katılan endotel hücreleri ve perisitler gibi birçok çeşitli hücre tarafından çevrelenmiştir (32). Bu tür bir mikroçevrede parakrin ve jukstakrin sinyaller, dönüştürücü büyüme faktörü süper ailesinin farklı üyeleri, epidermal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, hipoksiye duyarlı faktör, Wnt, Notch ve birçok sinyal yolağını içermektedir (33).



Şekil 1. Şematik epitelyal-mezenkimal geçiş modeli. Ovaryan yüzey epiteliumu içinde, yaklaşık 5 µm çapında olan küçük, öncü çok küçük embriyonik benzeri kök hücreler, epitelyal hücreler arasında gelişerek 10-15 µm çapındaki daha büyük yuvarlak hücrelere dönüşür ve dolaylı veya dolaysız olarak gelişmiş mezenkimal benzeri kök hücrelere dönüşür.

EMT, embriyogenez sırasında doku remodelleme sürecinde aktif olan ve hayatın ilerleyen dönemlerinde yetişkin dokusunun yaralanma durumlarında rejenerasyon sırasında gerçekleşen temel bir fizyolojik hücre programlama olayıdır. EMT sırasında hücreler, epitel hücre polaritesi, intrasellüler yapışma ve belirli hücre yüzeyi işaretleyicilerinin kaybı gibi benzersiz mezenkimal hücre özellikleri kazanır. Hücreler daha sonra sitoskeletal değişiklik sonucunda mezenkimal benzeri bir fenotip kazanır. EMT sırasında mezenkimal özelliklerin kazanılması, tamamen epitelyal ve mezenkimal fenotipin sadece aşırı uçları temsil ettiği, bir dizi ara durumu içeren ilerleyici bir süreçtir (34). Bu plastik ve dinamik süreç, hücrelerin epitelyal ve mezenkimal özellikleri ifade ettiği, sözde hibrid fenotipleri içeren birkaç ara durumu içerir (35, 36). Bu tür hibrid epitelyal/mezenkimal fenotipi ifade eden hücreler, sadece embriyogenezde değil, aynı zamanda kanser oluşumu ve ilerlemesinde de temel bir rol oynar (37, 38).

EMT sırasında meydana gelen epitel özellik kaybı ve vimentin ve miyozin gibi mezenkimal özellik kazanma, tümör ilerlemesini artıran invaziv hücre hareketi mümkün kılar. Yüksek dereceli over seröz karsinomunda görülen, kök hücre özelliklerine sahip olan ve pozitif pluripotansiyel ve mezenkimal kökenli hücre işaretleyicilerine sahip eliptik fibroblast benzeri hücreler, yuvarlak şekillerini mezenkimal benzeri fenotipi içeren uzamalar ve çıkıntılarla değiştirerek over dokusuna invaze olmuştur (27). EMT, yüksek dereceli hücre invazyonunu teşvik ederek tümör malignitesini artırır (36,40).

EMT aynı zamanda KKH metastazlarındaki temel bir adım olarak kabul edilir (41). EMT sırasında kazanılan mezenkimal özellikler, karsinoma hücrelerinin ekstrasellüler matrikse invazyonunu ve daha fazla yayılmasını teşvik eder. Dönüşmüş tümör hücreleri organizma boyunca yayılır, burada kanser hücre popülasyonlarını genişleten ve yeniden dolduran bir rezervuar oluştururlar (42). Tamamen mezenkimal bir durumda dolaşan tümör hücreleri, kısmi EMT geçiren hibrid epitelyal/mezenkimal hücrelere kıyasla daha düşük metastatik potansiyele sahiptir (43). İlginçtir ki, tüm kanser hücreleri aynı anda EMT'yi geçirebilecek durumda değildir ve hatta EMT'yi aktive etmiş olanlar bile metastaz için yeterli olmayabilir (44). Dahası, kolorektal kanser vakalarında, EMT'nin genellikle stromal bileşenlerle ilişkilendirildiği, primer karsinomanın invaziv ön tarafındaki hücrelerin bir alt kümesinde gerçekleştiği gösterilmiştir (45). Mezenkimal hücrenin sitoskeletal ana bileşeni olan vimentin, metastatik ilerlemeye ek olarak, aynı zamanda primer (içsel) direnç veya kemoterapiye zayıf yanıt ile de ilişkilendirilmiştir (46, 47). EMT geçiren tümör hücreleri, vücudun antitümör savunmasını devre dışı bırakma, apoptoz ve antikanser ilaçlara direnç gösterme yeteneği kazanırlar (47). EMT ile ilgili süreçlerde (KKH'lerin oluşturulması ve korunması, tümör invazyonu, metastaz oluşumu ve kemoterapi direnci) yer alan morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler, gen ifadesinin güçlü bir şekilde yeniden

programlanmasını gerektirir; bu, gen ifadesinin transkripsiyonel düzeyinde kısmen ve gen ifadesinin post-transkripsiyonel düzenlenmesinde kısmen gerçekleştirilir (44). EMT'yi düzenleyen iyi bilinen bir faktör, sinyal ileten ve transkripsiyonu aktive eden 3 (STAT3) yolu aktivasyonudur (48). EMT, kanser oluşumu ve ilerlemesi açısından ana olayı temsil ettiği için, terapötik müdahale için umut verici bir hedef haline gelmektedir (42, 49).

Sonuç olarak, EMT ve onun tersi olan mezenkimal-epitelial geçiş, over yüzey epitel hücreleri arasında bulunan VSEL kök hücreleri tarafından tetiklenebilen tümör hücrelerinde oldukça dinamik bir süreci temsil eder. Kanser kök hücreliği, tamamen sürülen EMT'den ziyade kısmi-EMT fenotipi ile daha fazla ilişkilidir gibi görünmektedir (34, 44, 50). Bu kavramla uyumlu olarak, KKH plastisitesi kavramı da KKH'lerin farklı durumlar arasında geçiş yapma yeteneğini öne sürer, bunlar arasında bir olmayan-kök durumu da bulunabilir (51).

Ovaryan KKH Mikroçevresi

Over KKH'leri destekleyen nişi tanımlamak için, hastalığın klinik seyrini dikkate almak gerekir. Over kanserinin evrimi, over yüzey epitelinde veya fallop tüpünün distal kısmında başlaması, ilerlemesi ve özellikle peritoneal yayılması, birden fazla tipte nişin varlığını göstermektedir. Primer tümörler içinde, pro-tümörojenik bir mikroçevre oluşturmak için çeşitli stromal hücre tipleri bulunmaktadır (52). Tümör hücreleri, tümör hücrelerinin uzak organlara ve dokulara yerleşmesini sağlayan bir dizi çözünür faktör ve protein salgılar (53). Over kanserinin peritoneal mezotelyuma erken yayılmasını gösteren 3D kültürler, kanser hücrelerinin, transforming growth factor beta-1'in salgılanması yoluyla mezotelyal hücreleri fibronektin sentezlemeye teşvik ettiğini ortaya koymuştur (54). İleri evre hastalığı sıkça eşlik eden asid, over KKH'leri için benzersiz bir mikroçevre temsil eder. Asitte yükselen interleukin 6, over KKH fonksiyonunda önemli bir rol oynayan JAK/STAT3 sinyalleşme yolunu tetikler (55-57). Wnt/beta-katenin yolu, over kanseri hücreleri ile asid arasındaki iletişimde rol oynayan başka bir yol olduğundan, bu yolun inhibe edilmesi over kanseri için potansiyel bir terapötik hedefi temsil eder (58). Adipöz dokusu, özellikle omentum, over kanseri lezyonları için uygun başka bir mikroçevre sağlar. Omental adipositler, over kanseri hücrelerinin yerleşmesini, invazyonunu ve göçünü sağlar ve hızlı tümör büyümesi için enerji sağlar(59).

Over kanseri hücreleri tarafından salgılanan çözünür faktörler ve proteinlerin yanı sıra, ön-metastatik nişin ve metastatik yerleşmenin oluşumundaki ekstrasellüler veziküllerin rolü araştırılmıştır (60). Ekzosomlar, hücreler arası sinyalleşme ve genetik bilginin taşınmasında önemli bir rol oynar(60). Farklı lipitler, proteinler, çift sarmallı DNA'lar, RNA'lar, transkripte

edilmemiş RNA'lar ve mikroRNA'lar taşıyarak, tümör hücreleri, stromal hücreler ve ekstrasellüler matriks arasında koordinatörlük yaparlar (60). Over kanserinden elde edilen ekzosomların, CD44'ü mezotelyal hücrelere transfer ettiği ve kanser hücrelerinin yerleşimini ve invazyonunu kolaylaştıran matriks metalloproteinaz 9'u yükselttiği bildirilmiştir (61). Epitelyal over kanserindeki ekzosomlar, bağışıklık sistemi, tümör mikroçevresi ve tümör anjiyogenez ile ilişkilendirildiği için umut verici terapotik potansiyele sahiptir (62). Ekstrasellüler veziküller, over kanserinde tanı, prognoz, tedavi ve ilaç direnci konusunda yeni bir perspektif sunmuştur, ancak şu ana kadar bilgi tabanı sınırlı olmuştur, bu nedenle daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Ovaryan KKH Tanımlama: Biyoişaretler

KKH'lerin tanımlanması, belirteçlerin varlığına dayanmaktadır. Over kanserinde birçok belirteç, KKH'lerin varlığını doğrulamak için kullanılmaktadır. İzole edilen KKH'ler daha sonra in vitro olarak küresel oluşturma testi yoluyla stemness açısından test edilebilir ve in vivo olarak hayvan modelinde örneğin tümör oluşturuçuluğunu incelemek için sınırlı seyreltme testleri ile test edilebilir(26,63,64).

Over kanserinde KKH'leri tanımlamak için kullanılan bir dizi yüzey biyobelirteci bulunmaktadır. CD117, over KKH'leri için ilk hücre yüzey belirteci olarak gösterildi. Ekspresyonu, tümör oluşumu, kemoterapi direnci ve hastalığın kötü prognozu ile ilişkilidir(65-67). CD133, en sık bildirilen over KKH yüzey belirteçlerinden biridir. Tümör oluşumu, hastalık ilerlemesi, kemoterapi direnci ve kötü prognoz gibi bir dizi kök hücre özelliği ile ilişkilidir (68-71). Aynı zamanda bir kanser hedef terapisi için bir hedef olarak çalışılmıştır (72). Diğer yaygın KKH yüzey belirteçleri CD24, CD44, EpCAM ve ROR1'dir. CD24, tümör oluşumu, metastaz, kötü prognoz, kemoterapi direnci ve hastalığın nüksü ile ilişkilidir (73-77). Benzer özellikler, CD44 ile ilişkilidir(78-81). Yüzey belirteçleri, diğer over KKH belirteçleriyle yalnız başına veya birlikte kullanılabilir.

Hücre yüzeyi belirteçlerinin yanı sıra, aldehit dehidrogenaz 1 (ALDH1) enzimi, over kanserinde KKH'leri tanımlamak için kullanılır. Birçok çalışma, ALDH1 ekspresyonunu hücre proliferasyonu, göçü teşvik etme, kötü sağkalım ve kemoterapi direnci ile ilişkilendirmektedir (82-84). Tersine, fare modelinde ALDH1A1'in inhibe edilmesi, tümörleri tedaviye duyarlı hale getirmiştir (85). ALDH1 ekspresyonu, yalnız başına veya hücre yüzeyindeki kök hücre belirteçleri ile kullanıldığında, over kanserinde KKH tanımlama için kabul edilen bir yöntemdir.

NANOG, OCT4 ve SOX2 gibi transkripsiyon faktörleriyle birlikte, pluripotansiyel ve undiferansiye embriyonik kök hücrelerdeki kendini yenileme bakımında önemli bir rol oynar (86). NANOG, OCT4 ve SOX2, aynı

zamanda over KKH'lerinde yaygın olarak ifade edilir (87,88). Ekspresyonları, kötü prognoz ve kemoterapi direnci ile ilişkilidir (88-92). NANOG ayrıca epitel-mezenkimal geçişini düzenler(93). C-Myc, tümör patogenezinin katılan başka bir önemli onkogenik transkripsiyon faktörüdür (94). Let-7d tarafından baskılanması, over kanser hücrelerinin bir genistein analoguna duyarlılığını arttırır (95). Over KKH'lerinde ifade edilen pluripotansiyel faktörler üzerine gelecekteki çalışmalar, kanser kök hücreliğinin nasıl sürdürüldüğü konusunda ek veri sağlayacaktır.

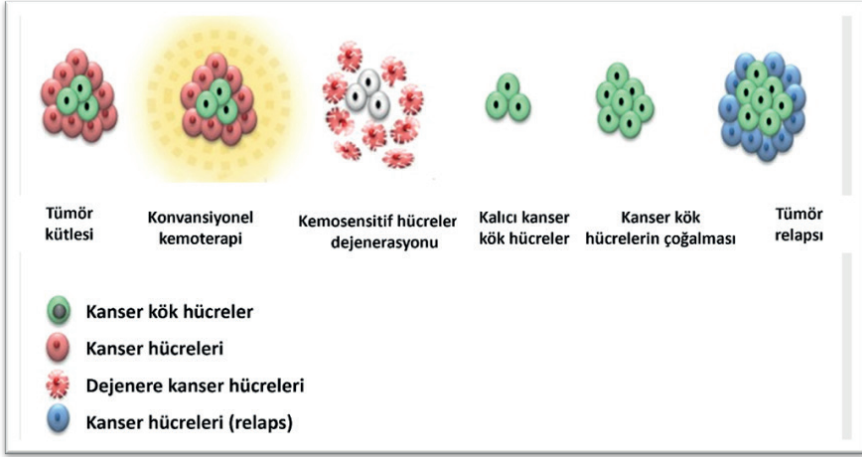
Over KKH'leri başka bir şekilde, akma sitometrisi kullanılarak yan popülasyon oluşturularak boyanabilir DNA'ya karşı dışa taşıma yetenekleriyle tanımlanabilir. Boya dışa taşıma için KKH'lerin, kemoterapötik ajanları dışa taşıyabilen MDR1/ABCB1 ve ABCG2 gibi ATP bağlayıcı kutu taşıyıcıları ifade etmesi gerekmektedir ve bu da kemoterapi direncine katkıda bulunabilir (96-99). Over kanserinde KKH'leri (kanseri kök hücreleri) ortaya çıkaran süreçler arasında tümör başlatma, kötü huylu proliferasyon, nüks ve çoklu ilaç direnci gibi farklı süreçler bulunsada KKH'leri ortadan kaldırmanın yolu hala bilinmemektedir. Modern moleküler genetik yöntemler, over KKH'lerini daha ayrıntılı bir şekilde incelemek için kullanılabilir, özellikle gen ifade profilini (örneğin, tüm genom dizileme) incelemek için. Artan sayıda çalışma, over kanserinde görünüşte farklı kök hücre bölmelerinin DNA düzeyinde farklılık gösterip göstermediğini anlamaya çalışmaktadır. Bu çalışmalar, kök hücrelerin heterojen intratumoral popülasyonlarının gen ifade profilinin bir nişe bağlı olduğunu göstermiştir, bu da over KKH'lerini hedeflemenin görevini daha da zorlaştırmaktadır (100).

Yüksek dereceli over kanserinde TP53 geninin en sık mutasyona uğrayan gen olduğu bulunmuştur (101). Bu tümörlerin yaklaşık %50'sinde, homolog rekombinasyonun kusurlu olmasına neden olan germ hattı ve somatik BRCA mutasyonları, BRCA'nın epigenetik inaktivasyonu ve DNA onarım genlerinin anormallikleri görülmüştür. Bunun yanında, bu tümörlerde somatik kopya sayısı değişiklikleri sık görülür, özellikle de NOTCH, RAS/MEK, PI3K ve FOXM1 yol sinyallesinde kusurlar(101). Bunlardan bazıları hastaların prognozuyla ilişkilidir. Over kanserinin diğer alt tipleri, farklı bir mutasyon spektrumuna sahiptir: Düşük dereceli over seröz karsinomunda BRAF ve RAS mutasyonlarının sıklığı artmıştır, müköz kanserlerde ARID1A, PIK3CA, PTEN, CTNBN1 ve RAS genlerinde mutasyonlar görülür(101). Bazı veriler ayrıca, TERT C228T promotör mutasyonlarının yetişkin granüloza hücre tümörlerinin ilerlemesinde önemli bir rol oynayabileceğini öne sürmektedir (102). Yoğun araştırmalar, gen ifade profilinin ve over KKH'lerinin ilişkisinin üzerine odaklanmıştır. KKH'lerin tanımlanması için bazı belirteçlere (örneğin, CD133, CD44, CD117, CD24, EpCAM, LY6A ve ALDH1) pozitiflik göstermiştir.

Bazı çalışmalar, farklı derecelerdeki over kanseri, özellikle normal over yüzey epitelini karşılaştırarak, over KKH'lerinin gen ifade profilini karşılaştırmış ve farklı aşamalarda over kanserinin ortaya çıkmasında rol alan ana yolları ve özel moleküler imzaları belirlemeye çalışmıştır (103). Ovaryan KKH'lerin genom geniş ifade profillerinin karşılaştırılması, farklı olarak ifade edilen bir dizi geni ortaya çıkardı. Bu genler arasında, NAB1 ve NPIPL1 genleri genellikle yukarı regüle edilmişken, PROS1, GREB1, KLF9 ve MTUS1 genleri hastalığın aşamasına bakılmaksızın genellikle aşağı regüle edilmiştir (103). Bu genler, hücrenel bileşenleri, merkez çekirdeği, plazma membran reseptörlerini ve bazal lamina gibi düzenler ve hücre döngüsü düzenleme, kemoterapi direnci ve kök hücrelik indüksiyonu gibi biyolojik süreçlere katılabilir. Dahası, Konnektivite Haritası tarafından yapılan gen birlikteliği ekranlaması, over KKH imza genlerini hedefleyen potansiyel anti-over KKH özelliklerine sahip birkaç küçük molekül bileşen (örneğin, SC-560, disülfiram, tapsigargin, eskuletin ve cinconine) ortaya çıkarmıştır (103). Tüm bunlar ve bir dizi diğer veri, gen ifade profilinin ve belirli mutasyon/genomik anormalliklerin varlığının, KKH bölmesinin suçlusunu tanımlamaya yardımcı olabileceğini göstermektedir. Over kanserinin moleküler ve kök hücre temeli konusundaki anlayışımızın gelişmesi, daha etkili bir tedaviye yol açmalıdır.

Overyan KKH'lerin Klinik Önemi

Yukarıda belirtildiği gibi, biyolojik özellikleri ve klinik özellikleri ile karakterize edilen over kanseri, tipik bir KKH (kanser kök hücresi) tarafından yönlendirilen bir malignite olarak kabul edilir. Over KKH'leri, VSEL (çok küçük embriyonik benzer) kök hücreleri de dahil olmak üzere, tümör oluşumu ve yayılmasında kritik bir rol oynar, böylece hastalığın ilerlemesine katkıda bulunur (19,104). Over kanserine özgü bir özellik olan asit içeren tümör hücre sferoidleri, karın duvarına veya organlara yapışma olmaksızın bile hayatta kalma ve çoğalma yeteneğine sahiptir (105). Bu özellik, genellikle süspansiyon kültüründeki küre oluşumu varlığıyla değerlendirilen KKH'lerin temel bir özelliğini vurgular.



Şekil 2. Over kanserine tedavinin etkilerini gösteren diyagram. Kanser hücreleri, sitostatik kemoterapi ile yapılan standart tedaviye duyarlıdır ve bu tedavi, hücrelerin yok olmasına ve tümör boyutunun azalmasına yol açar. Ancak kanser kök hücreleri, sitostatik kemoterapiye karşı dirençlidir, bu nedenle persiste olur ve daha da çoğalarak, standart kemoterapiye dirençli ve daha fazla kanser kök hücresi içeren bir tümör nüksüne neden olur.

Over kanseri ile ilişkilendirilen asit içeren sıvı, KKH'lerin önemli bir kaynağı olarak hizmet eder (106,109). Yavaş hücre döngüsü hızına sahip olan bu KKH'ler, genellikle aktif olarak çoğalan hücrelere yönelik standart kemoterapi ve radyoterapiden direnç gösterir (110,111). KKH'lerin hücre döngüsünün G0 aşamasında kalma yeteneği, etkin bir tedavi için önemli bir engel oluşturur. Çoğu tedavi rejimi, genellikle hücre döngüsünün S veya M aşamasındaki aktif olarak bölünen hücrelere odaklanır, bu da KKH'lerin sessiz bir durumunu sürdürme zorluğunu beraberinde getirir. İlk etapta başarılı olduğu düşünülen sitostatik kemoterapiyi başarıyla atlatan etkin olmayan over KKH alt popülasyonları, yüksek frekansta over kanseri nüksüne neden olabilir. Dirençli dormant (hareketsiz) KKH'ler daha sonra "uyanabilir" ve tümör nüksüne yol açabilir. Nüks eden tümör genellikle KKH'ler açısından daha zengin olma eğilimindedir, bu da birincil over tümörüne göre artmış kemoterapi direncine yol açar. Bu olgu, over kanserinin tedavisi için KKH'lerin önemini vurgular (15).

Metastatik ve nükseden over kanserinde, muhtemel bir KKH işaretleyici olan CD44 seviyesinde, primer tümörlerle karşılaştırıldığında dikkate değer bir artış gözlemlendi. CD44'ün, ilaç direnci gösteren over kanseri hücre hatlarında aşırı ifade edildiği ve kemoterapi sonrası tümör nüksünde arttığı tespit edildi (112). Artan nükleer NANOG ifadesi, başka bir muhtemel KKH işaretleyici, azalmış kemoterapi duyarlılığı ile ve genel ve hastalısız sağkalımın kötü olduğu anlamlı bir şekilde ilişkilendirildi. NANOG,

sağkalımın bir potansiyel belirleyicisi olarak önerilmiş ve over karsinoma kemoterapi direnç mekanizmasında rol oynamaktadır. Birçok başka çalışma da çeşitli muhtemel over KKH işaretleyicilerinin ifadesini, klinik-patolojik saldırganlık belirtileri, kötü hastalık prognozu ve kemoterapi direnci ile ilişkilendiren benzer sonuçlar vermiştir (113).

Ovaryan KKH'lerinin Terapötik Hedefleri

Over kanseri açısından kök hücre fenotipi ve kemoterapi direncini teşvik eden birden fazla yol vardır. Her yol, potansiyel olarak yol inhibitörleri ile terapötik olarak hedeflenebilir. Eğer bir terapötik hedef, KKH'leri ortadan kaldırırsa, hangi KKH alt popülasyonunun hedeflenmesi gerektiğini belirlemek için daha fazla çalışma gerekmektedir. Over kanseri tetikleme ve ilerleme sürecinde rol oynayan küçük, VSEL (çok küçük embriyonik benzer) kök hücrelerinin, EMT aracılığıyla ve diğer kök hücre tipleri ile etkileşim yoluyla potansiyel hedefleri temsil edebilir.

Klinik uygulamada KKH hedef terapisini tanıtmadan önce, kök hücre inhibisyonu ile ilgili birçok zorluğu düşünmeliyiz. KKH'ler, normal kök hücrelerle epitoplari paylaşır, bu nedenle KKH'leri hedefleyen tedavi rejimleri, aynı zamanda normal kök hücrelere zarar verebilir, bu da ilaç toksisitesini ve olumsuz yan etki riskini artırabilir. İdeal bir terapötik ajan, normal kök hücrelerin üzerinde seçici bir şekilde KKH'leri hedeflemelidir, bu nedenle biyolojik KKH karakterizasyonunun, özellikle de işlevlerini düzenleyen altındaki mekanizmaların anlaşılması gerekmektedir.

Yeni KKH tedavilerinin geliştirilmesi aynı zamanda over kanserinin karmaşık genomik profilinin derinlemesine bir anlayışını gerektirir, çünkü heterojenitesi tedavi yanıtını etkileyebilir. Son olarak, tümör içindeki hücrelerin sadece küçük bir fraksiyonu KKH hedef tedavisi ile elimine edilmekte, bu nedenle tedavi yanıtı, tümör kitlesinin küçülmesi, görünür hale gelmesi için bir süre gerekebilir. Bu nedenle, tümör kitlesini azaltmak için sitotoksik kemoterapi ve/veya diğer tedavi rejimleri ile birleştirilmiş bir terapötik yaklaşım tanıtılmalıdır. Tedavi başarısı daha sonra tümör kitlesinin küçülmesi ve KKH popülasyonlarının eradikasyonu açısından değerlendirilmelidir, bu da güvenilir over KKH biyobelirteçlerinin tanımlanmasının kritik olduğu bir alandır ve klinik pratikte kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch.* 2012;460:237–249.
2. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. Who classification of tumours of female reproductive organs. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014. p. 2.
3. Kurman RJ, Shih IeM. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. *Am J Pathol.* 2016;186:733–747.
4. Kurman RJ, Shih IeM. Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int J Gynecol Pathol.* 2008;27:151–160.
5. Klotz DM, Wimberger P. Cells of origin of ovarian cancer: ovarian surface epithelium or fallopian tube? *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296:1055–1062.
6. Dong X, Men X, Zhang W, Lei P. Advances in tumor markers of ovarian cancer for early diagnosis. *Indian J Cancer.* 2014;51 Suppl 3:e72–e76.
7. Ottevanger PB. Ovarian cancer stem cells more questions than answers. *Semin Cancer Biol.* 2017;44:67–71.
8. Chao X, Wang X, Xiao Y, Ji M, Wang S, Shi H, Fan Q, Zhu L, Leng J, Sun D, Lang J. Effects of hysterectomy with simultaneous bilateral salpingectomy on the subsequent pelvic mass. *J Ovarian Res.* 2019;12:27.
9. Schorge JO, McCann C, Del Carmen MG. Surgical debulking of ovarian cancer: what difference does it make? *Rev Obstet Gynecol.* 2010;3:111–117.
10. Ozols RF. Treatment goals in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;15 Suppl 1:3–11.
11. Pieterse Z, Amaya-Padilla MA, Singomat T, Binju M, Madjid BD, Yu Y, Kaur P. Ovarian cancer stem cells and their role in drug resistance. *Int J Biochem Cell Biol.* 2019;106:117–126.
12. Kroeger PT, Jr, Drapkin R. Pathogenesis and heterogeneity of ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2017;29:26–34.
13. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015;386:249–257.
14. Roy L, Cowden Dahl KD. Can Stemness and Chemoresistance Be Therapeutically Targeted via Signaling Pathways in Ovarian Cancer? *Cancers (Basel)* 2018;10:pii: E241.
15. Lupia M, Cavallaro U. Ovarian cancer stem cells: still an elusive entity? *Mol Cancer.* 2017;16:64.
16. Clevers H. The cancer stem cell: premises, promises and challenges. *Nat Med.* 2011;17:313–319.

17. Jiang H, Lin X, Liu Y, Gong W, Ma X, Yu Y, Xie Y, Sun X, Feng Y, Janzen V, Chen T. Transformation of epithelial ovarian cancer stemlike cells into mesenchymal lineage via EMT results in cellular heterogeneity and supports tumor engraftment. *Mol Med*. 2012;18:1197–1208.
18. Zhou BB, Zhang H, Damelin M, Geles KG, Grindley JC, Dirks PB. Tumour-initiating cells: challenges and opportunities for anticancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2009;8:806–823.
19. Parte SC, Batra SK, Kakar SS. Characterization of stem cell and cancer stem cell populations in ovary and ovarian tumors. *J Ovarian Res*. 2018;11:69.
20. Virant-Klun I, Kenda-Suster N, Smrkolj S. Small putative NANOG, SOX2, and SSEA-4-positive stem cells resembling very small embryonic-like stem cells in sections of ovarian tissue in patients with ovarian cancer. *J Ovarian Res*. 2016;9:12.
21. Virant-Klun I, Zech N, Rozman P, Vogler A, Cvjeticanin B, Klemenc P, Malicev E, Meden-Vrtovec H. Putative stem cells with an embryonic character isolated from the ovarian surface epithelium of women with no naturally present follicles and oocytes. *Differentiation*. 2008;76:843–856.
22. Virant-Klun I, Skutella T, Kubista M, Vogler A, Sinkovec J, Meden-Vrtovec H. Expression of pluripotency and oocyte-related genes in single putative stem cells from human adult ovarian surface epithelium cultured in vitro in the presence of follicular fluid. *Biomed Res Int*. 2013;2013:861460.
23. Parte S, Bhartiya D, Telang J, Daithankar V, Salvi V, Zaveri K, Hinduja I. Detection, characterization, and spontaneous differentiation in vitro of very small embryonic-like putative stem cells in adult mammalian ovary. *Stem Cells Dev*. 2011;20:1451–1464.
24. Ratajczak MZ, Zuba-Surma EK, Wysoczynski M, Ratajczak J, Kucia M. Very small embryonic-like stem cells: characterization, developmental origin, and biological significance. *Exp Hematol*. 2008;36:742–751.
25. Virant-Klun I, Stimpfel M, Cvjeticanin B, Vrtacnik-Bokal E, Skutella T. Small SSEA-4-positive cells from human ovarian cell cultures: related to embryonic stem cells and germinal lineage? *J Ovarian Res*. 2013;6:24.
26. Virant-Klun I, Stimpfel M. Novel population of small tumour-initiating stem cells in the ovaries of women with borderline ovarian cancer. *Sci Rep*. 2016;6:34730.
27. Kenda Suster N, Smrkolj S, Virant-Klun I. Putative stem cells and epithelial-mesenchymal transition revealed in sections of ovarian tumor in patients with serous ovarian carcinoma using immunohistochemistry for vimentin and pluripotency-related markers. *J Ovarian Res*. 2017;10:11.
28. Parte SC, Smolenkov A, Batra SK, Ratajczak MZ, Kakar SS. Ovarian Cancer Stem Cells: Unraveling a Germline Connection. *Stem Cells Dev*. 2017;26:1781–1803.
29. Massagué J. TGFbeta in Cancer. *Cell*. 2008;134:215–230.
30. Yang J, Weinberg RA. Epithelial-mesenchymal transition: at the crossroads of development and tumor metastasis. *Dev Cell*. 2008;14:818–829.

31. Francí C, Takkunen M, Dave N, Alameda F, Gómez S, Rodríguez R, Escrivà M, Montserrat-Sentís B, Baró T, Garrido M, Bonilla F, Virtanen I, García de Herberos A. Expression of Snail protein in tumor-stroma interface. *Oncogene*. 2006;25:5134–5144.
32. Balkwill FR, Capasso M, Hagemann T. The tumor microenvironment at a glance. *J Cell Sci*. 2012;125:5591–5596.
33. Lindsey S, Langhans SA. Crosstalk of Oncogenic Signaling Pathways during Epithelial-Mesenchymal Transition. *Front Oncol*. 2014;4:358.
34. Nieto MA, Huang RY, Jackson RA, Thiery JP. EMT: 2016. *Cell*. 2016;166:21–45.
35. Ye X, Weinberg RA. Epithelial-Mesenchymal Plasticity: A Central Regulator of Cancer Progression. *Trends Cell Biol*. 2015;25:675–686.
36. Jordan NV, Johnson GL, Abell AN. Tracking the intermediate stages of epithelial-mesenchymal transition in epithelial stem cells and cancer. *Cell Cycle*. 2011;10:2865–2873.
37. Lee JM, Dedhar S, Kalluri R, Thompson EW. The epithelial-mesenchymal transition: new insights in signaling, development, and disease. *J Cell Biol*. 2006;172:973–981.
38. Jolly MK, Boareto M, Huang B, Jia D, Lu M, Ben-Jacob E, Onuchic JN, Levine H. Implications of the Hybrid Epithelial/Mesenchymal Phenotype in Metastasis. *Front Oncol*. 2015;5:155.
39. Hay ED. The mesenchymal cell, its role in the embryo, and the remarkable signaling mechanisms that create it. *Dev Dyn*. 2005;233:706–720.
40. Yan H, Sun Y. Evaluation of the mechanism of epithelial-mesenchymal transition in human ovarian cancer stem cells transfected with a WW domain-containing oxidoreductase gene. *Oncol Lett*. 2014;8:426–430.
41. Cioce M, Ciliberto G. On the connections between cancer stem cells and EMT. *Cell Cycle*. 2012;11:4301–4302.
42. Lam SS, Mak AS, Yam JW, Cheung AN, Ngan HY, Wong AS. Targeting estrogen-related receptor alpha inhibits epithelial-to-mesenchymal transition and stem cell properties of ovarian cancer cells. *Mol Ther*. 2014;22:743–751.
43. Aceto N, Bardia A, Miyamoto DT, Donaldson MC, Wittner BS, Spencer JA, Yu M, Pely A, Engstrom A, Zhu H, Brannigan BW, Kapur R, Stott SL, Shioda T, Ramaswamy S, Ting DT, Lin CP, Toner M, Haber DA, Maheswaran S. Circulating tumor cell clusters are oligoclonal precursors of breast cancer metastasis. *Cell*. 2014;158:1110–1122.
44. Pradella D, Naro C, Sette C, Ghigna C. EMT and stemness: flexible processes tuned by alternative splicing in development and cancer progression. *Mol Cancer*. 2017;16:8.
45. Brabletz T, Jung A, Reu S, Porzner M, Hlubek F, Kunz-Schughart LA, Knuechel R, Kirchner T. Variable beta-catenin expression in colorectal cancers indicates tumor progression driven by the tumor environment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:10356–10361.

46. Davidson B, Holth A, Hellesylt E, Tan TZ, Huang RY, Tropé C, Nesland JM, Thiery JP. The clinical role of epithelial-mesenchymal transition and stem cell markers in advanced-stage ovarian serous carcinoma effusions. *Hum Pathol.* 2015;46:1–8.
47. Li X, Yang J, Wang X, Li X, Liang J, Xing H. Role of TWIST2, E-cadherin and Vimentin in epithelial ovarian carcinogenesis and prognosis and their interaction in cancer progression. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2016;37:100–108.
48. Liu S, Sun J, Cai B, Xi X, Yang L, Zhang Z, Feng Y, Sun Y. NANOG regulates epithelial-mesenchymal transition and chemoresistance through activation of the STAT3 pathway in epithelial ovarian cancer. *Tumour Biol.* 2016;37:9671–9680.
49. Marcucci F, Stassi G, De Maria R. Epithelial-mesenchymal transition: a new target in anticancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15:311–325.
50. Chaffer CL, San Juan BP, Lim E, Weinberg RA. EMT, cell plasticity and metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 2016;35:645–654.
51. Boesch M, Sopper S, Zeimet AG, Reimer D, Gastl G, Ludwig B, Wolf D. Heterogeneity of Cancer Stem Cells: Rationale for Targeting the Stem Cell Niche. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1866:276–289.
52. Peinado H, Zhang H, Matei IR, Costa-Silva B, Hoshino A, Rodrigues G, Psaila B, Kaplan RN, Bromberg JF, Kang Y, Bissell MJ, Cox TR, Giaccia AJ, Ertler JT, Hiratsuka S, Ghajar CM, Lyden D. Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases. *Nat Rev Cancer.* 2017;17:302–317.
53. Robado de Lope L, Alcibar OL, Amor López A, Hergueta-Redondo M, Peinado H. Tumour-adipose tissue crosstalk: fuelling tumour metastasis by extracellular vesicles. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2018;373:pii: 20160485.
54. Kenny HA, Chiang CY, White EA, Schryver EM, Habis M, Romero IL, Ladanyi A, Penicka CV, George J, Matlin K, Montag A, Wroblewski K, Yamada SD, Mazar AP, Bowtell D, Lengyel E. Mesothelial cells promote early ovarian cancer metastasis through fibronectin secretion. *J Clin Invest.* 2014;124:4614–4628.
55. Abubaker K, Luwor RB, Zhu H, McNally O, Quinn MA, Burns CJ, Thompson EW, Findlay JK, Ahmed N. Inhibition of the JAK2/STAT3 pathway in ovarian cancer results in the loss of cancer stem cell-like characteristics and a reduced tumor burden. *BMC Cancer.* 2014;14:317.
56. Bharti R, Dey G, Mandal M. Cancer development, chemoresistance, epithelial to mesenchymal transition and stem cells: A snapshot of IL-6 mediated involvement. *Cancer Lett.* 2016;375:51–61.
57. Kim S, Gwak H, Kim HS, Kim B, Dhanasekaran DN, Song YS. Malignant ascites enhances migratory and invasive properties of ovarian cancer cells with membrane bound IL-6R in vitro. *Oncotarget.* 2016;7:83148–83159.
58. Arend RC, Londoño-Joshi AI, Samant RS, Li Y, Conner M, Hidalgo B, Alvarez RD, Landen CN, Straughn JM, Buchsbaum DJ. Inhibition of Wnt/ β -catenin pathway by niclosamide: a therapeutic target for ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;134:112–120.

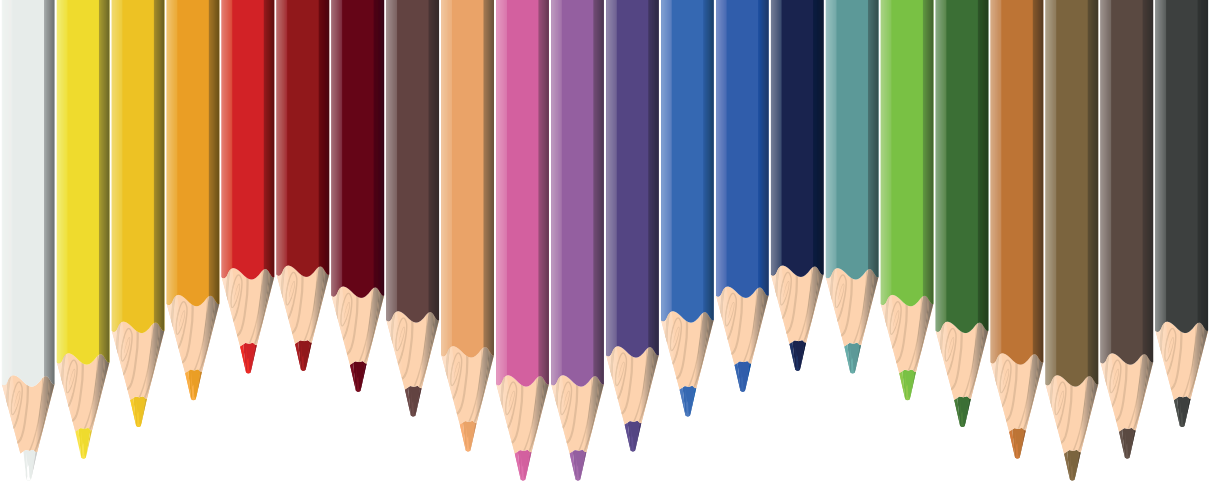
59. Nieman KM, Kenny HA, Penicka CV, Ladanyi A, Buell-Gutbrod R, Zillhardt MR, Romero IL, Carey MS, Mills GB, Hotamisligil GS, Yamada SD, Peter ME, Gwin K, Lengyel E. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth. *Nat Med.* 2011;17:1498–1503.
60. Cheng L, Wu S, Zhang K, Qing Y, Xu T. A comprehensive overview of exosomes in ovarian cancer: emerging biomarkers and therapeutic strategies. *J Ovarian Res.* 2017;10:73.
61. Nakamura K, Sawada K, Kinose Y, Yoshimura A, Toda A, Nakatsuka E, Hashimoto K, Mabuchi S, Morishige KI, Kurachi H, Lengyel E, Kimura T. Exosomes Promote Ovarian Cancer Cell Invasion through Transfer of CD44 to Peritoneal Mesothelial Cells. *Mol Cancer Res.* 2017;15:78–92.
62. Li X, Wang X. The emerging roles and therapeutic potential of exosomes in epithelial ovarian cancer. *Mol Cancer.* 2017;16:92.
63. Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions. *Nat Rev Cancer.* 2008;8:755–768.
64. Agro L, O'Brien C. In vitro and in vivo Limiting Dilution Assay for Colorectal Cancer. *Bio Protoc.* 2015;5:1–11.
65. Stemberger-Papić S, Vrdoljak-Mozetic D, Ostojić DV, Rubesa-Mihaljević R, Krištofić I, Brncić-Fisher A, Kragević M, Eminović S. Expression of CD133 and CD117 in 64 Serous Ovarian Cancer Cases. *Coll Antropol.* 2015;39:745–753.
66. Luo L, Zeng J, Liang B, Zhao Z, Sun L, Cao D, Yang J, Shen K. Ovarian cancer cells with the CD117 phenotype are highly tumorigenic and are related to chemotherapy outcome. *Exp Mol Pathol.* 2011;91:596–602.
67. Conic I, Stanojevic Z, Jankovic Velickovic L, Stojnev S, Ristic Petrovic A, Krstic M, Stanojevic M, Bogdanović D, Stefanovic V. Epithelial ovarian cancer with CD117 phenotype is highly aggressive and resistant to chemotherapy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41:1630–1637.
68. Curley MD, Therrien VA, Cummings CL, Sergeant PA, Koulouris CR, Friel AM, Roberts DJ, Seiden MV, Scadden DT, Rueda BR, Foster R. CD133 expression defines a tumor initiating cell population in primary human ovarian cancer. *Stem Cells.* 2009;27:2875–2883.
69. Skubitz AP, Taras EP, Boylan KL, Waldron NN, Oh S, Panoskaltsis-Mortari A, Valleria DA. Targeting CD133 in an in vivo ovarian cancer model reduces ovarian cancer progression. *Gynecol Oncol.* 2013;130:579–587.
70. Baba T, Convery PA, Matsumura N, Whitaker RS, Kondoh E, Perry T, Huang Z, Bentley RC, Mori S, Fujii S, Marks JR, Berchuck A, Murphy SK. Epigenetic regulation of CD133 and tumorigenicity of CD133+ ovarian cancer cells. *Oncogene.* 2009;28:209–218.
71. Zhang J, Guo X, Chang DY, Rosen DG, Mercado-Uribe I, Liu J. CD133 expression associated with poor prognosis in ovarian cancer. *Mod Pathol.* 2012;25:456–464.

72. Klapdor R, Wang S, Hacker U, Büning H, Morgan M, Dörk T, Hillemanns P, Schambach A. Improved Killing of Ovarian Cancer Stem Cells by Combining a Novel Chimeric Antigen Receptor-Based Immunotherapy and Chemotherapy. *Hum Gene Ther.* 2017;28:886–896.
73. Meirelles K, Benedict LA, Dombkowski D, Pepin D, Preffer FI, Teixeira J, Tanwar PS, Young RH, MacLaughlin DT, Donahoe PK, Wei X. Human ovarian cancer stem/progenitor cells are stimulated by doxorubicin but inhibited by Mullerian inhibiting substance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109:2358–2363.
74. Burgos-Ojeda D, Rueda BR, Buckanovich RJ. Ovarian cancer stem cell markers: prognostic and therapeutic implications. *Cancer Lett.* 2012;322:1–7.
75. Nakamura K, Terai Y, Tanabe A, Ono YJ, Hayashi M, Maeda K, Fujiwara S, Asihara K, Nakamura M, Tanaka Y, Tanaka T, Tsunetoh S, Sasaki H, Ohmichi M. CD24 expression is a marker for predicting clinical outcome and regulates the epithelial-mesenchymal transition in ovarian cancer via both the Akt and ERK pathways. *Oncol Rep.* 2017;37:3189–3200.
76. Jaggupilli A, Elkord E. Significance of CD44 and CD24 as cancer stem cell markers: an enduring ambiguity. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:708036.
77. Choi YL, Kim SH, Shin YK, Hong YC, Lee SJ, Kang SY, Ahn G. Cytoplasmic CD24 expression in advanced ovarian serous borderline tumors. *Gynecol Oncol.* 2005;97:379–386.
78. Zhang S, Balch C, Chan MW, Lai HC, Matei D, Schilder JM, Yan PS, Huang TH, Nephew KP. Identification and characterization of ovarian cancer-initiating cells from primary human tumors. *Cancer Res.* 2008;68:4311–4320.
79. Casagrande F, Cocco E, Bellone S, Richter CE, Bellone M, Todeschini P, Siegel E, Varughese J, Arin-Silasi D, Azodi M, Rutherford TJ, Pecorelli S, Schwartz PE, Santin AD. Eradication of chemotherapy-resistant CD44+ human ovarian cancer stem cells in mice by intraperitoneal administration of Clostridium perfringens enterotoxin. *Cancer.* 2011;117:5519–5528.
80. Zhang J, Chang B, Liu J. CD44 standard form expression is correlated with high-grade and advanced-stage ovarian carcinoma but not prognosis. *Hum Pathol.* 2013;44:1882–1889.
81. Meng E, Long B, Sullivan P, McClellan S, Finan MA, Reed E, Shevde L, Rocconi RP. CD44+/CD24- ovarian cancer cells demonstrate cancer stem cell properties and correlate to survival. *Clin Exp Metastasis.* 2012;29:939–948.
82. Wang Y, Shao F, Chen L. ALDH1A2 suppresses epithelial ovarian cancer cell proliferation and migration by downregulating STAT3. *Onco Targets Ther.* 2018;11:599–608.
83. Wang YC, Yo YT, Lee HY, Liao YP, Chao TK, Su PH, Lai HC. ALDH1-bright epithelial ovarian cancer cells are associated with CD44 expression, drug resistance, and poor clinical outcome. *Am J Pathol.* 2012;180:1159–1169.

84. Januchowski R, Wojtowicz K, Sterzyńska K, Sosifka P, Andrzejewska M, Zawierucha P, Nowicki M, Zabel M. Inhibition of ALDH1A1 activity decreases expression of drug transporters and reduces chemotherapy resistance in ovarian cancer cell lines. *Int J Biochem Cell Biol.* 2016;78:248–259.
85. Landen CN, Jr, Goodman B, Katre AA, Steg AD, Nick AM, Stone RL, Miller LD, Mejia PV, Jennings NB, Gershenson DM, Bast RC, Jr, Coleman RL, Lopez-Berestein G, Sood AK. Targeting aldehyde dehydrogenase cancer stem cells in ovarian cancer. *Mol Cancer Ther.* 2010;9:3186–3199.
86. Ng PM, Lufkin T. Embryonic stem cells: protein interaction networks. *Biomol Concepts.* 2011;2:13–25.
87. Yu Z, Pestell TG, Lisanti MP, Pestell RG. Cancer stem cells. *Int J Biochem Cell Biol.* 2012;44:2144–2151.
88. Wen Y, Hou Y, Huang Z, Cai J, Wang Z. SOX2 is required to maintain cancer stem cells in ovarian cancer. *Cancer Sci.* 2017;108:719–731.
89. Ruan Z, Yang X, Cheng W. OCT4 accelerates tumorigenesis through activating JAK/STAT signaling in ovarian cancer side population cells. *Cancer Manag Res.* 2018;11:389–399.
90. Siu MK, Wong ES, Kong DS, Chan HY, Jiang L, Wong OG, Lam EW, Chan KK, Ngan HY, Le XF, Cheung AN. Stem cell transcription factor NANOG controls cell migration and invasion via dysregulation of E-cadherin and FoxJ1 and contributes to adverse clinical outcome in ovarian cancers. *Oncogene.* 2013;32:3500–3509.
91. Lee M, Nam EJ, Kim SW, Kim S, Kim JH, Kim YT. Prognostic impact of the cancer stem cell-related marker NANOG in ovarian serous carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2012;22:1489–1496.
92. Pan Y, Jiao J, Zhou C, Cheng Q, Hu Y, Chen H. Nanog is highly expressed in ovarian serous cystadenocarcinoma and correlated with clinical stage and pathological grade. *Pathobiology.* 2010;77:283–288.
93. Qin S, Li Y, Cao X, Du J, Huang X. NANOG regulates epithelial-mesenchymal transition and chemoresistance in ovarian cancer. *Biosci Rep.* 2017;37:pii: BSR20160247.
94. Di J, Duiveman-de Boer T, Zusterzeel PL, Figdor CG, Massuger LF, Torensma R. The stem cell markers Oct4A, Nanog and c-Myc are expressed in ascites cells and tumor tissue of ovarian cancer patients. *Cell Oncol (Dordr)* 2013;36:363–374.
95. Ning YX, Luo X, Xu M, Feng X, Wang J. Let-7d increases ovarian cancer cell sensitivity to a genistein analog by targeting c-Myc. *Oncotarget.* 2017;8:74836–74845.
96. Garson K, Vanderhyden BC. Epithelial ovarian cancer stem cells: underlying complexity of a simple paradigm. *Reproduction.* 2015;149:R59–R70.

97. Hu L, McArthur C, Jaffe RB. Ovarian cancer stem-like side-population cells are tumorigenic and chemoresistant. *Br J Cancer*. 2010;102:1276–1283.
98. Dou J, Jiang C, Wang J, Zhang X, Zhao F, Hu W, He X, Li X, Zou D, Gu N. Using ABCG2-molecule-expressing side population cells to identify cancer stem-like cells in a human ovarian cell line. *Cell Biol Int*. 2011;35:227–234.
99. Kobayashi Y, Seino K, Hosonuma S, Ohara T, Itamochi H, Isonishi S, Kita T, Wada H, Kojo S, Kiguchi K. Side population is increased in paclitaxel-resistant ovarian cancer cell lines regardless of resistance to cisplatin. *Gynecol Oncol*. 2011;121:390–394.
100. Abelson S, Shamai Y, Berger L, Skorecki K, Tzukerman M. Niche-dependent gene expression profile of intratumoral heterogeneous ovarian cancer stem cell populations. *PLoS One*. 2013;8:e83651.
101. Testa U, Petrucci E, Pasquini L, Castelli G, Pelosi E. Ovarian Cancers: Genetic Abnormalities, Tumor Heterogeneity and Progression, Clonal Evolution and Cancer Stem Cells. *Medicines (Basel)* 2018;5:p11: E16.
102. Pilsworth JA, Cochrane DR, Xia Z, Aubert G, Färkkilä AEM, Horlings HM, Yanagida S, Yang W, Lim JLP, Wang YK, Bashashati A, Keul J, Wong A, Norris K, Brucker SY, Taran FA, Krämer B, Staebler A, van Meurs H, Oliva E, Shah SP, Kommoss S, Kommoss F, Gilks CB, Baird DM, Huntsman DG. TERT promoter mutation in adult granulosa cell tumor of the ovary. *Mod Pathol*. 2018;31:1107–1115.
103. Huang Y, Ju B, Tian J, Liu F, Yu H, Xiao H, Liu X, Liu W, Yao Z, Hao Q. Ovarian cancer stem cell-specific gene expression profiling and targeted drug prescreening. *Oncol Rep*. 2014;31:1235–1248.
104. Zhang T, Xu J, Deng S, Zhou F, Li J, Zhang L, Li L, Wang QE, Li F. Core signaling pathways in ovarian cancer stem cell revealed by integrative analysis of multi-marker genomics data. *PLoS One*. 2018;13:e0196351.
105. Dontu G, Abdallah WM, Foley JM, Jackson KW, Clarke MF, Kawamura MJ, Wicha MS. In vitro propagation and transcriptional profiling of human mammary stem/progenitor cells. *Genes Dev*. 2003;17:1253–1270.
106. Ho CM, Chang SF, Hsiao CC, Chien TY, Shih DT. Isolation and characterization of stromal progenitor cells from ascites of patients with epithelial ovarian adenocarcinoma. *J Biomed Sci*. 2012;19:23.
107. Latifi A, Luwor RB, Bilandzic M, Nazaretian S, Stenvers K, Pyman J, Zhu H, Thompson EW, Quinn MA, Findlay JK, Ahmed N. Isolation and characterization of tumor cells from the ascites of ovarian cancer patients: molecular phenotype of chemoresistant ovarian tumors. *PLoS One*. 2012;7:e46858.
108. Liao J, Qian F, Tchabo N, Mhawech-Fauceglia P, Beck A, Qian Z, Wang X, Huss WJ, Lele SB, Morrison CD, Odunsi K. Ovarian cancer spheroid cells with stem cell-like properties contribute to tumor generation, metastasis and chemotherapy resistance through hypoxia-resistant metabolism. *PLoS One*. 2014;9:e84941.

109. Mo L, Bachelder RE, Kennedy M, Chen PH, Chi JT, Berchuck A, Cianciolo G, Pizzo SV. Syngeneic Murine Ovarian Cancer Model Reveals That Ascites Enriches for Ovarian Cancer Stem-Like Cells Expressing Membrane GRP78. *Mol Cancer Ther.* 2015;14:747–756.
110. Chen W, Dong J, Haiech J, Kilhoffer MC, Zeniou M. Cancer Stem Cell Quiescence and Plasticity as Major Challenges in Cancer Therapy. *Stem Cells Int.* 2016;2016:1740936.
111. Takeishi S, Nakayama KI. To wake up cancer stem cells, or to let them sleep, that is the question. *Cancer Sci.* 2016;107:875–881.
112. Gao Y, Foster R, Yang X, Feng Y, Shen JK, Mankin HJ, Hornicek FJ, Amiji MM, Duan Z. Up-regulation of CD44 in the development of metastasis, recurrence and drug resistance of ovarian cancer. *Oncotarget.* 2015;6:9313–9326.



Bölüm 2

OVER KANSERİNDE KANSER KÖK HÜCRE BELİRTEÇLERİ

Aynur KARADAĞ GÜREL¹

Ayşe ÖZDEMİR²

1 Doç. Dr. Aynur Karadağ Gürel, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD.
ORCID ID: 0000-0002-5499-5168

2 Doç. Dr. Ayşe ÖZDEMİR, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD.
ORCID ID: 0000-0003-2639-7344

Kanser kök hücreleri (KKH'ler), yumurtalık tümör dokusu içindeki kanser hücrelerinin küçük bir alt popülasyonudur (1). Yumurtalık kanserinde tümör oluşumuna yol açabilen NKH'lerin özelliklerine sahip hücrelerin varlığını doğrulayan ilk kişilerdi (2). Yumurtalık KKH'lerinin tümör büyümesinden, metastazından ve nüksetmesinden ve ayrıca kemoterapi gibi standart tedavilere dirençten sorumlu olduğu düşünülmektedir (3). Yumurtalık kanserinde metastazda KKH'lerin rol oynamasının, anoikisè direnç gösterme yetenekleri ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır , bu da onların yapışmayan koşullarda hayatta kalmalarına ve daha sonra birincil konumlar dışında yapışıp orada ikincil tümörler oluşturmalarına olanak tanır. Ayrıca metastaz oluşumu, KKH'lerin, bu hücrelerin esnekliğinin bir örneği olan EMT sürecinden geçme yeteneğinden etkilenebilir (4).

Yumurtalık kanserli hastalarda önemli bir tedavi sorunu, tedaviye ilk yanıt umut verici olsa bile hastalığın sık sık tekrarlamasıdır. Üstelik hastalar kemoterapiye dirençli hale gelebilir ve bu da tedavinin başarısız olmasına ve hatta ölüme neden olabilir (4). Kemorezistans gelişiminin altında yatan mekanizmalar tam olarak açık değildir, ancak KKH'lerin kemoterapi sonrası kanser nüksetmesinde rol oynayabileceği öne sürülmektedir. Yumurtalık KKH'lerinin kemorezistansında rol oynayan çeşitli mekanizmalar vardır; bunlara artan ilaç etkileri, KKH'lerin hareketsizliği (kendini yenileme fonksiyonu için gereklidir), gelişmiş DNA onarımı, otofaji vb. dahildir (5). Standart cerrahi ve kemoterapi kombinasyonu tümör kütlelerini etkili bir şekilde azaltabilse de rezidüel yumurtalık KKH'leri olan çoğu hasta sonunda kemorezistans kazanır. Bu nedenle vakaların büyük çoğunluğunda kanserin tekrarlaması kaçınılmazdır. Bu tür bir olay, kanser kök hücrelerinin kemoterapiden kaçmasında rol oynayan moleküler mekanizmaların şifresini çözmek için araştırmacıların dikkatini çekiyor (5).

Yumurtalık kanserinde KKH'leri tanımlamak için çeşitli belirteçler kullanılır. Ancak tümör heterojenitesi nedeniyle yumurtalık KKH fenotipini tanımlamak zordur. Yumurtalık kanserinde KKH'lerin karakteristik belirteçleri arasında şunlar bulunur: CD133, CD44, CD24, CD117 veya ALDH1 (6). Son bulgular, bazı belirteçlerin yumurtalık kanserinde tanısal ve prognostik öneme sahip olabileceğini göstermektedir (6). Ayrıca bilim adamlarının dikkati, hedefe yönelik kişiselleştirilmiş tedavilerde KKH belirteçlerinin kullanımına çekilmektedir (7).

Yumurtalık Kanserinde KKH Belirteçlerinin Klinik Önemi

Bu bölümde, over kanseri araştırmalarında kullanılan seçilmiş KKH belirteçlerini, prognostik değerlerine ve bu kanserdeki kemorezistansla ilişkileri anlatılmıştır.

CD133

CD133, KHH'lerin en iyi bilinen belirteçlerinden biridir ve bu hücreleri yumurtalık kanseri de dahil olmak üzere farklı kanser türlerinde izole etmek ve incelemek için kullanılır. Zhou ve arkadaşları (8), CD133 ekspresyonu ile klinikopatolojik sonuçlar arasındaki ilişkiyi araştırmak ve ayrıca yumurtalık kanserinde CD133'ün prognostik değerini belirlemek için yumurtalık kanserli toplam 1051 kadını içeren sekiz çalışmanın meta-analizini gerçekleştirdi. Analizleri, CD133 ekspresyonunun varlığının, zayıf iki yıllık genel sağkalım (OS) ile yüksek oranda ilişkili olduğunu gösterdi; bu, yumurtalık kanseri olan hastalarda daha kötü prognozla ilişkili olarak bu belirtecin prognostik önemini gösterebilir. Ayrıca CD133 ekspresyonunun tümör evresi ile ilişkili olduğunu ancak hastaların yaşı, tümör derecesi, histolojik tipi ve tedaviye yanıtı gibi diğer klinik parametrelerle ilişkili olmadığını gösterdiler (8). Tao ve arkadaşları (9) tarafından gerçekleştirilen başka bir meta-analiz, CD133 ekspresyonunun FIGO evresi ile korele olduğunu ve istatistiksel olarak tümör farklılaşma derecesi ile ilişkili olduğunu gösterdi; bu, CD133'ün yumurtalık kanserinin malign ilerlemesinde rol oynadığını düşündürülebilir.

Seröz yumurtalık karsinomu olan hastalarda CD133 ekspresyonu ile progresyonsuz sağkalım (PFS) veya OS arasında bir ilişki gözlemlemeyen Onisim ve arkadaşlarının çalışmasında farklı sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca tümör hücrelerinde CD133 ekspresyonunun yaş, serum CA125, peritoneal karsinomatozis, malign asit veya tümör derecesi gibi klinikopatolojik parametrelerle anlamlı düzeyde ilişkili olmadığını da bulmuşlardır (10).

Ruscito ve arkadaşlarının (10) çalışmasında, primer yüksek dereceli seröz yumurtalık kanseri (HGSOC) olan hastalarda CD133+ hücrelerinin daha yüksek frekansından, eşleştirilmiş tekrarlayan numunelerdeki daha düşük seviyelere doğru önemli bir geçiş olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, tüm primer yumurtalık kanseri CD133+ hastalarına FIGO III/IV evresinde tanı konuldu ve ilerlemesiz sağkalım (PFS) ve OS'nin önemli ölçüde daha kötü olduğu görüldü (10). Buna karşılık, yüksek dereceli yumurtalık adenokarsinomu olan hastalardan eşleşen primer ve tekrarlayan tümör çiftlerini inceleyen Steg ve arkadaşlarının (12) çalışmasında, tekrarlayan tümör örneklerinde ortalama CD133-pozitif hücre sayısının önemli ölçüde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Tümörler primer tümörlere göre daha fazladır. Ayrıca, tekrarlayan platine dirençli hastalardan toplanan tümörlerde CD133 ekspresyonu önemli ölçüde arttı (12). Liu ve arkadaşları (13), primer epitelyal yumurtalık kanseri olan hastalarda CD133 ekspresyonunun yokluğunun, merkezi sinir sistemi (CNS) metastazı olan ve olmayan hastalarda yüksek platin duyarlılığı ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu gösterdi. Sonuçları ayrıca primer tümörlerde CD133 ekspresyonu ile artan CNS metastazı riski arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösterdi. CD133 ekspresyonu ile kemorezistans arasındaki ilişki başka bir çalışmada da gösterilmiştir (14).

CD44

Yumurtalık kanserli hastalarda KKH yüzey belirteci CD44'ün prognostik değeri ve klinik önemi tartışmalıdır. Farklı yazarlar, incelemelerinde CD44 ekspresyonu ve bunun yumurtalık kanserinde prognoz ile korelasyonu hakkında bazı çelişkili veriler olduğuna işaret etmektedir (15,16).

Lin ve Ding (17) tarafından gerçekleştirilen meta-analiz, yumurtalık kanseri olan 2.000'den fazla hasta üzerinde toplam 18 araştırmayı içeriyordu. Çalışmaları, yumurtalık kanserlerinde CD44 ekspresyonunun, yüksek TMN evresi ve zayıf beş yıllık işletim sistemi ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu, ancak hastalısız sağkalım (DFS) ile anlamlı düzeyde ilişkili olmadığını ortaya çıkardı. Ayrıca CD44 ekspresyonu ile tümör derecesi, lenfatik metastaz, hastaların yaşı, rezidüel tümör boyutu, asit hacmi ve kemoterapiye yanıt arasında anlamlı bir korelasyon olmadığını da gösterdiler. Tao ve arkadaşları (9) tarafından yürütülen başka bir meta-analiz, izoform CD44'lerin aşırı ekspresyonunun, yumurtalık kanseri hastalarında kemoterapi direncinin yanı sıra zayıf OS ve daha kötü DFS ile ilişkili olduğunu gösterdi. Ancak CD44v6 izoformunun aşırı ekspresyonu ile zayıf işletim sistemi arasında bir ilişki yoktu (9).

Zhou ve arkadaşlarının (18) çalışmalarında yumurtalık kanserli hastalarda CD44'ün yüksek ekspresyonunun daha yüksek histolojik derece ve daha ileri FIGO evresi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca, yüksek CD44 ekspresyonunun daha kötü OS ve DFS ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu gösterdiler; bu da CD44'ün potansiyel bir prognostik belirteç olabileceğini düşündürmektedir (18). Kemoterapiye dirençli epitelyal yumurtalık kanseri dokusu örneklerinde CD44'ün yüksek ekspresyonu da gösterilmiştir; bu, bu işaretleyicinin hedefe yönelik tedavide yararlılığına işaret edebilir (19).

Zhu ve arkadaşları (20), epitelyal yumurtalık karsinomu (EOC) olan hastalarda CD44/miyeloid farklılaşma faktörü 88'in (MyD88) birlikte ekspresyonunun tümörün ilerlemesi, metastaz ve nüks ile ilişkili olduğunu gösterdi. Ayrıca yazarların bulguları, CD44/MyD88 ortak ifadesinin zayıf DFS ve OS ile ilişkili bağımsız bir prognostik faktör olduğunu ileri sürmektedir (20).

Araştırmacıların dikkati aynı zamanda CD44 varyant 6'nın (CD44v6) klinik önemine de odaklanmıştır. CD44v6'nın yumurtalık kanseri hastalarında yüksek düzeyde eksprese edildiği bulunmuştur; bu, CD44v6'nın bu kanserin görülme sıklığını ve ilerlemesini destekleyebileceğini düşündürmektedir (21). Ek olarak, Tjhay ve arkadaşlarının çalışması (22), primer tümörlerdeki CD44v6-pozitif kanser hücrelerinin sayısının artmasının, ilerlemiş epitelyal yumurtalık kanseri (evre III-IV) olan hastalarda kısaltılmış işletim sistemi ile ilişkili olduğunu gösterdi. Yazarlar ayrıca CD44v6-pozitif kanser hücrelerinin

metastatik potansiyel gösterdiğini ve bunların tümör kemorezistansı ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (22). Motohara ve arkadaşları (23), CD44v6 ekspresyonunun yumurtalık kanserli hastalarda uzak metastatik nüks için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca, primer yumurtalık tümörlerinde bu belirtecin artan ekspresyonu, daha kısa OS ile ilişkilendirildi (23).

ALDH1

Farklı çalışma sonuçları, yumurtalık kanserli hastalarda yüksek ALDH1 ekspresyonu ile kötü prognoz ve klinik sonuç arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (21-23). Ancak ALDH1 ekspresyonunun yumurtalık kanserinde olumlu prognozla ilişkili olduğunu gösteren bir çalışma da mevcuttur (24). Huang ve arkadaşlarının (25) uzun vadeli takip retrospektif çalışması, yumurtalık kanseri hücrelerinde yüksek ALDH1 ekspresyonunun histolojik alt tipler, erken FIGO evresi, iyi farklılaşma derecesi ve daha iyi hayatta kalma ile ilişkili olduğunu gösterdi. Ancak çok değişkenli analizde tümör hücrelerinde ALDH1 ekspresyonu OS için bağımsız bir risk faktörü değildi. Çalışmaları, yumurtalık kanseri hücrelerinde yüksek ALDH1 ekspresyonunun olumlu prognoza işaret edebileceğini ortaya çıkardı (25).

ALDH1'in yumurtalık kanserindeki klinikopatolojik özellikleri ve prognostik önemi, Zhao ve arkadaşları (26) tarafından 2.500'den fazla hastayı içeren 18 çalışmanın meta-analizinde değerlendirildi. Sonuçları, yüksek ALDH1 ifadesinin zayıf işletim sistemi ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu ancak DFS ile ilişkili olmadığını gösterdi. Ayrıca ALDH1'in en sık klinikopatolojik özellikleri kötü olan hastalarda yükseldiğini ve FIGO evresi, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (26).

Ayub ve arkadaşları (27), ileri epitelyal yumurtalık kanseri olan hastalarda tedaviden sonra ALDH1 ekspresyonunun zenginleşmesinin kemoterapiye zayıf yanıtla ilişkili olduğunu gösterdi. Başka bir çalışma, ALDH1A1 izoformunun ekspresyonunun, yüksek dereceli yumurtalık seröz karsinomu olan hastalarda platin bazlı tedaviye zayıf yanıtla ilişkili olduğunu gösterdi (28).

CD133/ALDH1

Ricci ve arkadaşları (29) tarafından yürütülen çalışma, yumurtalık kanserinde ne CD133 ekspresyonunun ne de ALDH enzimatik aktivitesinin tedaviye yanıt, PFS ve OS ile korele olmadığını buldu. Yazarlar, bu belirteçlerin yumurtalık kanseri hastalarında ek öngörü/prognostik bilgi sağlamadığını ileri sürmektedir (29). Öte yandan, Silva ve arkadaşları (30), hacimleri azaltılmış primer tümör numunelerinde ALDH + CD133 + hücrelerinin varlığının, yumurtalık kanseri hastalarında hastalısız hayatta kalma ve OS'nin azalmasıyla ilişkili olduğunu gösterdi. Benzer şekilde, Ruscito ve arkadaşlarının

(44) yukarıda bahsedilen çalışmasında, birincil HGSOc'li hastalarda tek bir işaretleyicinin ifadesinden ziyade CD133/ALDH1'in birlikte ifadesinin, zayıf PFS ve ilişkili bağımsız bir prognostik faktör olduğu bulunmuştur.

CD24

CD24, yumurtalık kanseri olan hastalarda hayatta kalmanın bağımsız bir prognostik belirteci olarak tanımlanan bir sialoglikoproteindir (31). CD24, glikosilfosfatidilinositol ankoru yoluyla lipit sallarında lokalize olur, fakat aynı zamanda kanser hücrelerinde yaygın sitoplazmik birikimi de gözlenir (31). Kristiansen ve arkadaşları (32), CD24'ün sitoplazmik ekspresyonunun yumurtalık kanserinde kötü sağkalım için prognostik bir faktör olduğunu, membranöz ekspresyonun ise hastanın hayatta kalması üzerinde hiçbir etkisi olmadığını bulmuşlardır. Nakamura ve arkadaşlarının (33) çalışmasında, CD24 ekspresyonunun yumurtalık kanserli hastalarda ilerlemesiz sağkalım ve genel sağkalım ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yazarlar, CD24 ekspresyonunun FIGO evresi ve peritoneal ve lenf nodu metastazının varlığı ile korele olduğunu bulmuşlardır. Ek olarak CD24, yumurtalık kanserinde kemoterapiye dirençle ilgili olan EMT fenomenini indüklemiştir (33). Ayrıca Soltész ve arkadaşlarına (34) göre seröz yumurtalık kanseri hastalarının doku örneklerinde yüksek CD24 ekspresyonu ileri FIGO aşamalarıyla ilişkilendirilmiştir.

CD117

Yang ve arkadaşları (35) tarafından yürütülen meta-analiz, epitelyal yumurtalık kanseri olan 1200'den fazla hastayı kapsayan yedi çalışmayı içeriyordu. CD117 ekspresyonunun FIGO evresi, histolojik tip, tümör farklılaşma derecesi ve yaş ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu gösterdiler. Ayrıca CD117'nin yüksek ekspresyonu, zayıf OS ile önemli ölçüde ilişkiliydi ancak bu işaretleyici ekspresyonu ile DFS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. Luo ve arkadaşlarının (36) çalışması, CD117 ekspresyonunun kemoterapiye verilen yanıtla da istatistiksel olarak ilişkili olduğunu ve CD117 + hastalarının kemoterapiye CD117 - hastalarına göre daha az duyarlı olduğunu gösterdi.

CD105 (endoglin)

Yumurtalık kanseri olan hastalarda CD105 ekspresyonunun kötü hayatta kalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (37). Ayrıca CD105'in yumurtalık kanseri metastazında da rol oynadığı ileri sürülmektedir (38). Zhang ve arkadaşları (21), orta derecede ve yüksek derecede farklılaşmış yumurtalık kanseri doku örneklerinin, zayıf şekilde farklılaşmış örneklerle karşılaştırıldığında CD105 ekspresyonunda azalma sergilediğini bulmuşlardır. Ayrıca, erken evre (I ve II) yumurtalık kanseri doku örnekleri, ileri evre (III) örneklerle

karşılaştırıldığında CD105 ekspresyonunda azalma sergiledi. Ek olarak, ilaca duyarlı örneklerle karşılaştırıldığında ilaca dirençli epitelyal yumurtalık kanseri doku örneklerinde CD105'in protein ekspresyonunda artış vardı (21). Ziebarth ve arkadaşları (39), CD105 inhibisyonunun epitelyal yumurtalık kanserinde sisplatin duyarlılığını arttırdığını bulmuşlardır.

CD106 (VCAM-1)

Huang ve arkadaşları (40) tarafından yürütülen çalışma, yüksek dereceli seröz yumurtalık kanseri hücrelerinde VCAM-1'in aşırı ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğunu gösterdi. Ayrıca yazarlar, VCAM-1'in yüksek ekspresyonunun tanı anında ileri yaş ve cerrahi ve kemoterapiye zayıf yanıt ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Verileri, VCAM-1'in yumurtalık kanseri için prognostik bir faktör ve yeni bir terapötik hedef olabileceğini düşündürmektedir (40). Scalici ve arkadaşları (41), epitelyal yumurtalık kanseri olan hastalarda VCAM-1'in mezotelyum ekspresyonunun daha kısa PFS ve OS ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Zhang ve arkadaşlarının (21) çalışmasında CD106'nın yüksek ekspresyonunun ilaç direnciyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

EpCAM

Tayama ve arkadaşlarının çalışması (42), EpCAM ekspresyonunun artmasının yumurtalık kanseri hastalarında kötü prognozla ilişkili olduğunu ve PFS ve OS'nin kısılması ile korele olduğunu gösterdi. Üstelik EpCAM'ın platin bazlı kemoterapiye karşı kemo dirençle ilişkili olduğunu da buldular (42). Spizzo ve arkadaşları (43) ayrıca EpCAM'ın aşırı ekspresyonunun, epitelyal yumurtalık kanseri olan hastalarda azalan OS ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu gösterdi. Bununla birlikte, EpCAM'ın aşırı ekspresyonu olan epitelyal yumurtalık kanseri hastalarının, bu belirtecin zayıf ekspresyonu olan veya hiç ekspresyonu olmayan hastalara göre daha iyi prognoza sahip olduğunu gösteren Woopen ve arkadaşları (44) tarafından farklı sonuçlar elde edildi. EpCAM aşırı ekspresyonu, daha olumlu bir OS, daha iyi PFS ve platin bazlı kemoterapiye yüksek yanıt ile ilişkilendirildi (44).

SOX2

Yumurtalık kanserinde SOX2 ekspresyonu ile kötü prognoz arasındaki ilişki Zhang ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (45). SOX2 ifadesinin azalan DFS süreleriyle ilişkili olduğunu ancak SOX2 ifadesi ile OS arasında herhangi bir ilişki olmadığını buldular. Ayrıca SOX2 ekspresyonu ile yüksek dereceli seröz karsinom arasında anlamlı bir ilişki vardı. Verileri, SOX2 ekspresyonu ile kemoterapiye yanıt arasında anlamlı bir korelasyon olmadığını gösterdi (45). Baath ve arkadaşları (46), radikal olmayan kitle küçültme ameliyatı olan hasta grubunda, SOX2 pozitif tümörleri olan hastalar için daha kısa OS ve PFS olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca Li ve arkadaşları (47), SOX2'nin

paklitaksele dirençli hücrelerde aşırı eksprese edildiğini araştırdılar.

Nestin

Onisim ve arkadaşlarının çalışması (10), tümör hücrelerinde Nestin ekspresyonunun, yumurtalık kanserli hastalarda daha zayıf PFS ve OS ile ilişkili olduğunu gösterdi. Czekierdowski ve arkadaşlarının (48) yaptığı başka bir çalışmada, yüksek dereceli seröz yumurtalık kanseri hastalarında, yüksek Nestin ekspresyonu olan hastaların OS ve DFS oranlarının, düşük Nestin ekspresyonu olan hastalara göre daha kötü olduğu bulunmuştur. Qin ve arkadaşları (49), seröz yumurtalık kanserinde, Nestin pozitif hastaların anlamlı derecede daha kısa OS'ye sahip olduğunu bulmuşlardır. Dahası, Nestin'in aşırı ekspresyonu sisplatin bazlı kemoterapi direnciyle ilişkilendirildi (49).

SSEA1

SSEA1, Davidson ve arkadaşları (50) tarafından metastatik yüksek dereceli seröz karsinomda incelenmiştir. Daha yüksek SSEA1 ifadesinin, daha kısa işletim sistemi ve daha zayıf PFS ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu buldular. Üstelik SSEA1, tanı sırasında alınan kemoterapi öncesi örneklerle karşılaştırıldığında kemoterapi sonrası efüzyonlarda önemli ölçüde aşırı eksprese edildi (50).

Thy-1 (CD90)

Chen ve arkadaşları (51) tarafından yapılan çalışmada yumurtalık tümör dokularında CD90 ekspresyonunun önemli ölçüde azaldığı ve daha düşük CD90 ekspresyonunun kötü hayatta kalma oranıyla korele olduğu bulunmuştur. Ayrıca yazarlar, CD90'ın CD133 ve CD24 gibi diğer KKH belirteçlerinin ekspresyonunu azalttığını araştırdı (51). Thy-1 (CD90) ekspresyonunun yumurtalık kanseri olan kadınlarda daha kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu bulan Connor ve arkadaşları (52) tarafından farklı sonuçlar elde edildi. Çalışmaları, Thy-1'in yüksek ekspresyonunun seröz yumurtalık kanseri olan kadınlarda daha zayıf OS ve PFS ile ilişkili olduğunu, endometrioid yumurtalık kanserinde Thy-1 ekspresyonunun ise yalnızca daha zayıf PFS ile ilişkili olduğunu gösterdi. Dahası, Thy-1 ekspresyonunun yumurtalık kanseri hücrelerinin çoğalma ve kendini yenileme kapasitesinin artmasıyla ilişkili olduğunu gösterdiler (52).

KKH belirteçlerinin terapötik önemi

KKH belirteçlerini hedeflemek hala bir zorluktur. Şu anda bilinen KKH'lerin yüzey belirteçlerinin çoğu, normal kök hücrelerde (embriyonik ve/veya yetişkin kök hücreler) de eksprese edilir ve çeşitli normal doku hücrelerinde nadiren veya önemli ölçüde eksprese edilir (53,54). CD133, CD24, CD117, CD90 belirteçleri insan embriyonik kök hücrelerinin

(hESC) ve yetişkin kök hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilir (53). CD133 ayrıca epitelyal ve epitelyal olmayan hücrelerde de eksprese edilir ve ayrıca meme, akciğer, yumurtalık, melanom, pankreas, kolon, prostat, glioma ve hepatoselüler kanserler gibi birçok kanserde de bulunabilir (55). EpCAM, farklılaşmamış bir hESC işaretçisi olarak kullanılmıştır ve aynı zamanda bazı normal epitel hücrelerinde de eksprese edilir (53). SSEA-1, nöral kök hücreler için bir yüzey belirteçidir ve akciğer ve böbrek tümörleriyle ilişkilidir (53). Marker CD44 insan hematopoietik, mezenkimal ve adipozdan türetilmiş kök hücrelerde tespit edilmiştir. Üstelik birçok normal doku hücresinde her yerde eksprese edilir (53). CD106, mezenkimal ve nöral kök hücreler tarafından eksprese edilir (52).

Spesifik KKH belirteçlerini hedef alan monoklonal antikolar (mAb) umut verici bir terapötik seçenektir. Yang ve arkadaşları (54), son yıllarda KKH belirteçlerini hedeflemek için kullanılan ajanları gözden geçirdiler. Örneğin, anti-CD44mAb (bivatuzumab) baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomunun tedavisinde kullanıldı ve EpCAM antikoru (adecatumumab) hormona dirençli prostat kanseri olan hastalarda kullanıldı (54). KKH belirteçleri aynı zamanda kimerik antijen reseptörü (CAR)-T hücre tedavisi için de bir hedef olabilir (55,56).

Yumurtalık kanserinin gelişiminde ve ilerlemesinde KKH'lerin rolü ve bunların tedavi direnciyle olan ilişkisi hala çok sayıda çalışmanın konusudur. Ne yazık ki, bu hücrelerin heterojenliği ve esnekliği nedeniyle, KKH'lerin daha iyi tanımlanmasına olanak sağlayacak spesifik bir fenotipinin bulunması hala bir zorluktur. Ayrıca bu tür fenotiplerin tanımlanması yumurtalık kanserinde yeni tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine de yardımcı olabilir. Belirsiz sonuçlara rağmen, KKH belirteçlerinin prognoz değerlendirilmesinde yararlılığı ve yumurtalık kanseri hastalarında kemorezistans gelişimi ile ilişkileri gösterilmiştir. İncelememizde yumurtalık KKH belirteçleri CD133, CD44, ALDH1, CD24, CD117, CD105, CD106, SOX2, Nestin ve SSEA1'in ekspresyonunun yumurtalık kanserli hastalarda kötü prognozla ilişkili prognostik öneme sahip olabileceğini bulunmuştur. Ayrıca CD133, CD44, ALDH1, CD24, CD117, CD105, CD106, EpCAM, SOX2 ve Nestin'in ekspresyonu yumurtalık kanserinde kemoterapiye dirençle ilişkilendirilebilir. Ancak özellikle tümör nüüsü açısından ve kişiye özel hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinde KKH belirteçlerinin kullanımına olanak sağlayacak ileri çalışmaların yapılması önerilebilir.

Kaynaklar

- 1.Bar JK, Grelewski P, Lis-Nawara A and Drobniowska K: The role of cancer stem cells in progressive growth and resistance of ovarian cancer: True or fiction? *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 69:1077–1086. 2015.
- 2.Bapat SA, Mali AM, Koppikar CB and Kurrey NK: Stem and progenitor-like cells contribute to the aggressive behavior of human epithelial ovarian cancer. *Cancer Res*. 65:3025–3029. 2005.
- 3.Lupia M and Cavallaro U: Ovarian cancer stem cells: Still an elusive entity? *Mol Cancer*. 16:642017.
- 4.Bregenzler ME, Horst EN, Mehta P, Novak CM, Repetto T and Mehta G: The role of cancer stem cells and mechanical forces in ovarian cancer metastasis. *Cancers (Basel)*. 11:10082019.
- 5.Li SS, Ma J and Wong AST: Chemoresistance in ovarian cancer: Exploiting cancer stem cell metabolism. *J Gynecol Oncol*. 29:e322018. View Article : Google Scholar : PubMed/NCBI
- 6.Klemba A, Purzycka-Olewiecka JK, Wcisło G, Czarnecka AM, Lewicki S, Lesyng B, Szczylik C and Kieda C: Surface markers of cancer stem-like cells of ovarian cancer and their clinical relevance. *Contemp Oncol (Pozn)*. 22:48–55. 2018. PubMed/NCBI
- 7.Walcher L, Kistenmacher AK, Suo H, Kitte R, Dluczek S, Strauß A, Blaudszun AR, Yevsa T, Fricke S and Kossatz-Boehlert U: Cancer stem cells-origins and biomarkers: Perspectives for targeted personalized therapies. *Front Immunol*. 11:12802020.
- 8.Zhou Q, Chen A, Song H, Tao J, Yang H and Zuo M: Prognostic value of cancer stem cell marker CD133 in ovarian cancer: A meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 8:3080–3088. 2015.
9. Tao Y, Li H, Huang R, Mo D, Zeng T, Fang M and Li M: Clinicopathological and prognostic significance of cancer stem cell markers in ovarian cancer patients: Evidence from 52 studies. *Cell Physiol Biochem*. 46:1716–1726. 2018.
- 10.Onisim A, Iancu M, Vlad C, Kubelac P, Fetica B, Fulop A, Achimas-Cadariu A and Achimas-Cadariu P: Expression of Nestin and CD133 in serous ovarian carcinoma. *J BUON*. 21:1168–1175. 2016.
- 11.Ruscito I, Cacsire Castillo-Tong D, Vergote I, Ignat I, Stanske M, Vanderstichele A, Ganapathi RN, Glajzer J, Kulbe H, Trillsch F, et al: Exploring the clonal evolution of CD133/aldehyde-dehydrogenase-1 (ALDH1)-positive cancer stem-like cells from primary to recurrent high-grade serous ovarian cancer (HGSOc). A study of the ovarian cancer therapy-innovative models prolong survival (OCTIPS) consortium. *Eur J Cancer*. 79:214–225. 2017.
- 12.Steg AD, Bevis KS, Katre AA, Ziebarth A, Dobbin ZC, Alvarez RD, Zhang K, Conner M and Landen CN: Stem cell pathways contribute to clinical chemoresistance in ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 18:869–881. 2012. View Article

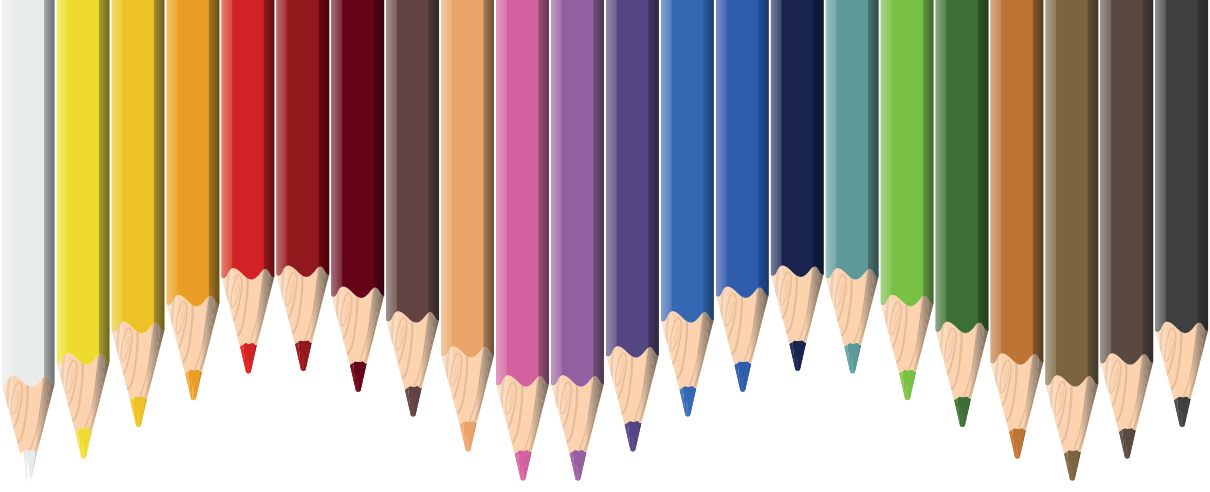
: Google Scholar : PubMed/NCBI

- 13.Liu BL, Liu SJ, Baskys A, Cheng H, Han Y, Xie C, Song H, Li J and Xin XY: Platinum sensitivity and CD133 expression as risk and prognostic predictors of central nervous system metastases in patients with epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer*. 14:8292014.
- 14.Liu CL, Chen YJ, Fan MH, Liao YJ and Mao TL: Characteristics of CD133-sustained chemoresistant cancer stem-like cells in human ovarian carcinoma. *Int J Mol Sci*. 21:64672020.
15. Ween MP, Oehler MK and Ricciardelli C: Role of versican, hyaluronan and CD44 in ovarian cancer metastasis. *Int J Mol Sci*. 12:1009–1029. 2011. /NCBI
- 16.Sacks JD and Barbolina MV: Expression and function of CD44 in epithelial ovarian carcinoma. *Biomolecules*. 5:3051–3066. 2015.
- 17.Lin J and Ding D: The prognostic role of the cancer stem cell marker CD44 in ovarian cancer: A meta-analysis. *Cancer Cell Int*. 17:82017.
- 18.Zhou J, Du Y, Lu Y, Luan B, Xu C, Yu Y and Zhao H: CD44 expression predicts prognosis of ovarian cancer patients through promoting epithelial-mesenchymal transition (EMT) by regulating snail, ZEB1, and caveolin-1. *Front Oncol*. 9:8022019.
- 19.Zhang J, Yuan B, Zhang H and Li H: Human epithelial ovarian cancer cells expressing CD105, CD44 and CD106 surface markers exhibit increased invasive capacity and drug resistance. *Oncol Lett*. 17:5351–5360. 2019.
- 20.Zhu Y, Zhang H, Zhang G, Shi Y and Huang J: Co-expression of CD44/MyD88 is a poor prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer. *Ann Transl Med*. 7:912019.
- 21.Zhang HF, Hu P and Fang SQ: Understanding the role of CD44V6 in ovarian cancer. *Oncol Lett*. 14:1989–1992. 2017.
- 22.Tjhay F, Motohara T, Tayama S, Narantuya D, Fujimoto K, Guo J, Sakaguchi I, Honda R, Tashiro H and Katabuchi H: CD44 variant 6 is correlated with peritoneal dissemination and poor prognosis in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Cancer Sci*. 106:1421–1428. 2015.
- 23.Motohara T, Fujimoto K, Tayama S, Narantuya D, Sakaguchi I, Tashiro H and Katabuchi H: CD44 variant 6 as a predictive biomarker for distant metastasis in patients with epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 127:1003–1011. 2016.
- 24.Chang B, Liu G, Xue F, Rosen DG, Xiao L, Wang X and Liu J: ALDH1 expression correlates with favorable prognosis in ovarian cancers. *Mod Pathol*. 22:817–823. 2009.
- 25.Huang R, Li X, Holm R, Trope CG, Nesland JM and Suo Z: The expression of aldehyde dehydrogenase 1 (ALDH1) in ovarian carcinomas and its clinicopathological associations: A retrospective study. *BMC Cancer*. 15:5022015.
- 26.Zhao W, Zang C, Zhang T, Li J, Liu R, Feng F, Lv Q, Zheng L, Tian J and Sun C: Clinicopathological characteristics and prognostic value of the cancer stem

- cell marker ALDH1 in ovarian cancer: A meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 11:1821–1831. 2018.
27. Ayub TH, Keyver-Paik MD, Debald M, Rostamzadeh B, Thiesler T, Schröder L, Barchet W, Abramian A, Kaiser C, Kristiansen G, et al: Accumulation of ALDH1-positive cells after neoadjuvant chemotherapy predicts treatment resistance and prognosticates poor outcome in ovarian cancer. *Oncotarget.* 6:16437–16448. 2015.
28. Roy M, Connor J, Al-Niaimi A, Rose SL and Mahajan A: Aldehyde dehydrogenase 1A1 (ALDH1A1) expression by immunohistochemistry is associated with chemo-refractoriness in patients with high-grade ovarian serous carcinoma. *Hum Pathol.* 73:1–6. 2018.
29. Ricci F, Bernasconi S, Porcu L, Erba E, Panini N, Fruscio R, Sina F, Torri V, Brogini M and Damia G: ALDH enzymatic activity and CD133 positivity and response to chemotherapy in ovarian cancer patients. *Am J Cancer Res.* 3:221–229. 2013.
30. Silva IA, Bai S, McLean K, Yang K, Griffith K, Thomas D, Ginestier C, Johnston C, Kueck A, Reynolds RK, et al: Aldehyde dehydrogenase in combination with CD133 defines angiogenic ovarian cancer stem cells that portend poor patient survival. *Cancer Res.* 71:3991–4001. 2011.
31. Tarhriz V, Bandehpour M, Dastmalchi S, Ouladsahebmadarek E, Zarredar H and Eyvazi S: Overview of CD24 as a new molecular marker in ovarian cancer. *J Cell Physiol.* 234:2134–2142. 2019.
32. Kristiansen G, Denkert C, Schlüns K, Dahl E, Pilarsky C and Hauptmann S: CD24 is expressed in ovarian cancer and is a new independent prognostic marker of patient survival. *Am J Pathol.* 161:1215–1221. 2002.
33. Nakamura K, Terai Y, Tanabe A, Ono YJ, Hayashi M, Maeda K, Fujiwara S, Ashihara K, Nakamura M, Tanaka Y, et al: CD24 expression is a marker for predicting clinical outcome and regulates the epithelial-mesenchymal transition in ovarian cancer via both the Akt and ERK pathways. *Oncol Rep.* 37:3189–3200. 2017.
34. Soltész B, Lukács J, Szilágyi E, Márton É, Szilágyi Bónizs M, Penyige A, Póka R and Nagy B: Expression of CD24 in plasma, exosome and ovarian tissue samples of serous ovarian cancer patients. *J Biotechnol.* 298:16–20. 2019.
35. Yang B, Yan X, Liu L, Jiang C and Hou S: Overexpression of the cancer stem cell marker CD117 predicts poor prognosis in epithelial ovarian cancer patients: Evidence from meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 10:2951–2961. 2017.
36. Luo L, Zeng J, Liang B, Zhao Z, Sun L, Cao D, Yang J and Shen K: Ovarian cancer cells with the CD117 phenotype are highly tumorigenic and are related to chemotherapy outcome. *Exp Mol Pathol.* 91:596–602. 2011.
37. Taskiran C, Erdem O, Onan A, Arisoy O, Acar A, Vural C, Erdem M, Ataoglu O and Guner H: The prognostic value of endoglin (CD105) expression in ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 16:1789–1793. 2006.

38. Bai S, Zhu W, Coffman L, Vlad A, Schwartz LE, Elishaev E, Drapkin R and Buckanovich RJ: CD105 is expressed in ovarian cancer precursor lesions and is required for metastasis to the ovary. *Cancers (Basel)*. 11:17102019. View Article : Google Scholar : PubMed/NCBI
39. Ziebarth AJ, Newshean S, Steg AD, Shah MM, Katre AA, Dobbin ZC, Han HD, Lopez-Berestein G, Sood AK, Conner M, et al: Endoglin (CD105) contributes to platinum resistance and is a target for tumor-specific therapy in epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 19:170–182. 2013.
40. Huang J, Zhang J, Li H, Lu Z, Shan W, Mercado-Uribe I and Liu J: VCAM1 expression correlated with tumorigenesis and poor prognosis in high grade serous ovarian cancer. *Am J Transl Res*. 5:336–346. 2013.
41. Scalici JM, Arapovic S, Saks EJ, Atkins KA, Petroni G, Duska LR and Slack-Davis JK: Mesothelium expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) is associated with an unfavorable prognosis in epithelial ovarian cancer (EOC). *Cancer*. 123:977–984. 2017.
42. Tayama S, Motohara T, Narantuya D, Li C, Fujimoto K, Sakaguchi I, Tashiro H, Saya H, Nagano O and Katabuchi H: The impact of EpCAM expression on response to chemotherapy and clinical outcomes in patients with epithelial ovarian cancer. *Oncotarget*. 8:44312–44325. 2017.
43. Spizzo G, Went P, Dirnhofer S, Obrist P, Moch H, Baeuerle PA, Mueller-Holzner E, Marth C, Gastl G and Zeimet AG: Overexpression of epithelial cell adhesion molecule (Ep-CAM) is an independent prognostic marker for reduced survival of patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 103:483–488. 2006.
44. Woopen H, Pietzner K, Richter R, Fotopoulou C, Joens T, Braicu EI, Mellstedt H, Mahner S, Lindhofer H, Darb-Esfahani S, et al: Overexpression of the epithelial cell adhesion molecule is associated with a more favorable prognosis and response to platinum-based chemotherapy in ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 25:221–228. 2014.
45. Zhang J, Chang DY, Mercado-Uribe I and Liu J: Sex-determining region Y-box 2 expression predicts poor prognosis in human ovarian carcinoma. *Hum Pathol*. 43:1405–1412. 2012.
46. Baath M, Westbom-Fremer S, Martin de la Fuente L, Ebbesson A, Davis J, Malander S, Måsbäck A, Kannisto P and Hedenfalk I: SOX2 is a promising predictor of relapse and death in advanced stage high-grade serous ovarian cancer patients with residual disease after debulking surgery. *Mol Cell Oncol*. 7:18050942020.
47. Li Y, Chen K, Li L, Li R, Zhang J and Ren W: Overexpression of SOX2 is involved in paclitaxel resistance of ovarian cancer via the PI3K/Akt pathway. *Tumour Biol*. 36:9823–9828. 2015.
48. Czekierdowski A, Stachowicz N, Czekierdowska S, Łoziński T, Gurynowicz G and

- Kluz T: Prognostic significance of TEM7 and nestin expression in women with advanced high grade serous ovarian cancer. *Ginekol Pol.* 89:135–141. 2018.
- 49.Qin Q, Sun Y, Fei M, Zhang J, Jia Y, Gu M, Xia R, Chen S and Deng A: Expression of putative stem marker nestin and CD133 in advanced serous ovarian cancer. *Neoplasma.* 59:310–315. 2012.
- 50.Davidson B, Holth A and Dong HP: Expression of the cancer stem cell marker SSEA1 is associated with poor survival in metastatic high-grade serous carcinoma. *Virchows Arch.* 477:677–685. 2020.
- 51.Chen WC, Hsu HP, Li CY, Yang YJ, Hung YH, Cho CY, Wang CY, Weng TY and Lai MD: Cancer stem cell marker CD90 inhibits ovarian cancer formation via β 3 integrin. *Int J Oncol.* 49:1881–1889. 2016.
- 52.Connor EV, Saygin C, Braley C, Wiechert AC, Karunanithi S, Crean-Tate K, Abdul-Karim FW, Michener CM, Rose PG, Lathia JD and Reizes O: Thy-1 predicts poor prognosis and is associated with self-renewal in ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 12:1122019.
- 53.Kim WT and Ryu CJ: Cancer stem cell surface markers on normal stem cells. *BMB Rep.* 50:285–298. 2017.
- 54.Yang W, Kim D, Kim DK, Choi KU, Suh DS and Kim JH: Therapeutic strategies for targeting ovarian cancer stem cells. *Int J Mol Sci.* 22:50592021.
- 55.Barzegar Behrooz A, Syahir A and Ahmad S: CD133: Beyond a cancer stem cell biomarker. *J Drug Target.* 27:257–269. 2019.
- 56.Yang L, Shi P, Zhao G, Xu J, Peng W, Zhang J, Zhang G, Wang X, Dong Z, Chen F and Cui H: Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 5:82020.
- 57.Masoumi J, Jafarzadeh A, Abdolalizadeh J, Khan H, Philippe J, Mirzaei H and Mirzaei HR: Cancer stem cell-targeted chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy: Challenges and prospects. *Acta Pharm Sin B.* 11:1721–1739. 2021.
- 58.Huang B, Miao L, Liu J, Zhang J and Li Y: A promising antitumor method: Targeting CSC with immune cells modified with CAR. *Front Immunol.* 13:9373272022.



Bölüm 3

ALTIN TOHUM; CHİA TOHUMU

Funda ERDEM¹

Fatma Gönül SEZGİN²

1 Dr. Funda Erdem, Sağlık Bakanlığı Samsun Halk Sağlığı Laboratuvarı Moleküler Mikrobiyoloji Laboratuvarı Samsun/Türkiye, Orcid: 0000-0002-6006-7405, fundaerdemtr@gmail.com

2 Dr. Fatma Gönül Sezgin, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji ABD, Samsun/Türkiye, Orcid: 0000-0002-9400-5173, gonul.solmaz@omu.edu.tr

GİRİŞ

Latince ismi *Salvia hispanica* olan Chia bitkisi, Güney Meksika ve Kuzey Guatemala'dan köken alan Lamiaceae familyasına ait çabuk çimenen, yavaş büyüyen tek yıllık otsu bir bitkidir (Lu ve Foo 2002) (Resim 1). Tropik ve subtropik iklim bölgelerinde yetişen Chia, ülkemizde yayılış göstermemesine rağmen özellikle de tohumu çok geniş kullanım alanı bulmuştur (Orozco et al. 2014). Kullanım alanı gittikçe yaygınlaşan bu altın tohumun MÖ 3500 yıllarında enerji temininde, hayvanların sağlığını artırmada ve hastalıkların tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir (Ayerza ve ark.,2008). Zengin besin içeriğine sahip olan chia tohumu günümüzde de kalp damar hastalıklarında, yüksek tansiyonda, şeker hastalığında, damar sertliği gibi bir çok hastalığı iyileştirmenin yanında bağışıklık sistemini desteklemede, çağın hastalığı olan kanserin tedavisinde, insan vücudunun normal büyüme ve gelişmesinde ve deride kolajen üretiminde, yara iyileşmesinde önemli etkilere sahiptir (Simopoulos 2002; Ullah ve ark., 2016). Omega-3 ve Omega-6 yağ asitlerince zengin olan bu altın tohum, kolesterol seviyesini dengelerken, zengin lif içeriği ile de obeziteye karşı önleyici etki göstermektedir. (Amato et al. 2015; Ixtaina et al. 2008).



Resim 1: *Salvia hispanica* (Chia bitkisi) (<https://www.myseeds.co/products/chia-salvia-hispanica?variant=40314064863425>)

Chia Tohumunun Kimyasal Kompozisyonu ve Besin Madde İçeriği

Chia bitkisi üzerinde etkili olan iklim değişiklikleri, toprak şartları, ekim ve hasat zamanı gibi faktörler, tohumun besin madde kompozisyonunda farklılığa neden olsa da chia tohumu (Resim 2), diğer birçok tohum çeşidi ile karşılaştırıldığında protein, yağ, karbonhidrat, lif içeriği, A vitamini, B3 vitamini, potasyum, kalsiyum, magnezyum ve fosfor mineralleri, antioksidan içeriği (tokoferoller, fitosteroller, karotenoidler ve polifenol)

bakımından oldukça zengindir. 2018 ve 2019'un başlarında sodyum, demir, çinko mineralleri ve C vitamini içeriği bakımından zayıf olduğu (Özbek ve Yeşilçubuk, 2018; Erdoğan ve Geçgel, 2019) söylenen bu altın tohum üzerine yapılan detaylı çalışmalar sonunda demir, potasyum, fosfor, çinko, magnezyum ve diğer mineraller yönünden de zengin olduğu vurgulanmıştır. Bununla birlikte, günlük mineral ihtiyacını karşılar nitelikte kaliteli bir takviye olduğu öne sürülmüştür. (Montes Chañi ve ark., 2018; Ding ve ark., 2018; Erim, 2019; USDA, 2020)

Yetiştirildiği çevresel şartlara göre değişmekle birlikte, bu altın tohumunun protein içeriğinin %18-24 arasında olduğu bildirilmiştir (Coates, 2011; Kulczyński ve ark., 2019). Bu oran diğer bir çok tohumla karşılaştırıldığında oldukça yüksek bir değere karşılık gelmektedir. Aminoasit içeriğine bakıldığında 9 tanesi esasiyel olmak üzere toplamda 18 adet aminoasit (arginin, lösin, fenilalanin, valin, lizin, izolosin, alanin, serin, glisin, prolin, treonin, metiyonin, trozin, histidine, triptofan, sistein, glutamik asit ve aspartik asit) içermektedir (Katunzi-Kilewela ve ark., 2021).

Polifenol ve esasiyel yağ asidi yönünden zengin olan chia tohumu, %30-35 yağ oranına sahip olup, bu total yağ miktarının %55-64'ü omega 3 yağ asiti iken; %18-20'si de omega 6 yağ asitidir (Yurt ve Gezer, 2018; Özcan ve ark., 2019). Ayrıca chia tohumunun % 80 oranında PUFA [çoklu doymamış yağ asiti (α -linolenik ve linolenik asit)] gibi sağlıklı yağlar içermesi onu diğer tohumlar arasında yağ kalitesinde ilk sıraya koymuştur (Ixtaina ve ark., 2011; Timilsana ve ark., 2017).

Karbonhidrat oranı %35 olan chia tohumunun, %34 'lük büyük bir kısmı zengin diyet lifi içeriğine sahiptir. Bunun %85-93' lük kısmı çözülme-yen liften, %7-15 'lik kısmı ise çözünür liften oluşur. Chia tohumu sahip olduğu bu yüksek diyet lifi içeriği ile de diğer bir çok tohumu geride bırakır (daSilva Marineli ve ark., 2017; Menga ve ark., 2017; Doğan, 2019).

Bu altın tohum diğer tohumlarla kıyaslandığında yüksek oranda A vitamini, B vitamini, (niasin tiamin riboflavin), β ve γ -tokotrienoller, α -, β - ve δ -tokoferoller ve E vitamini içerir (Kılınççeker ve Karahan, 2019; Doğan, 2019; Da Silva ve ark., 2017).

Başlıca antioksidan kaynağı flavanoidler ve tokoferoller olan chia tohumu, belli miktarlarda da kafeik, rosmarinik, klorojenik ve protokateşinik asitler ve kuarsetin ve kamferol gibi fenolik maddeleri de ihtiva etmektedir. (Akçay ve Yılmaz, 2019; Alcántara ve ark., 2019).



Resim 2: Chia Tohumu (<https://www.myseeds.co/products/chia-salvia-hispanica?variant=40314064863425>)

Chia Tohumunun Sağlık Üzerine Etkileri

Yapılan bir çok araştırmada chia tohumunun beslenmeye dahil edilmesinin kardiyovasküler hastalıklar (Biçer ve ark. 2017; Levent 2017), tip 2 diyabet (Vuksan ve ark., 2007) obezite (Nieman ve ark., 2009), alerji, depresyon, alzheimer, şizofreni, görme bozuklukları (Çakmakçı ve Tahmas Kahyaoğlu, 2012; Çelebi ve ark., 2017), bağışıklık sistemi ve kanser (Espada ve ark., 2007) gibi hastalıklarla mücadelede etkili olduğu ortaya konmuştur.

Chia tohumu yüksek miktarlarda alfa linoleik asit içeriğine sahiptir ve metabolize edildiğinde eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) gibi vücutta sentezlenmeyen faydalı yağ asitlerine dönüşmektedir. Beyin sağlığı için vazgeçilmez olan bu yağ asitlerinden DHA beyinde % 40, EPA ise %1 den az bulunmaktadır. Bu yağ asitlerinin beyin hücrelerinin esnekliğini sağlaması, beyin hücre zarının geçirgenliğini artırması ve metabolizmalarının düzenlenmesinde etkili olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (Erdoğan ve Geçgel 2019; Özbek ve Yeşilçubuk, 2018). Ayrıca bu esaslı yağ asitleri kardiyovasküler hastalıklar, yüksek tansiyon diyabet, depresyon gibi hastalıkların tedavisi yanında, bağışıklık sisteminin güçlendirilmesinde, yeni doğanlarda zeka gelişiminde, alzheimer ve demansa yakalanma riskini azaltmada (Özbek ve Yeşilçubuk, 2018), göz sağlığında (Çelebi ve ark., 2017) ve sindirim sistemi üzerinde (Ullah ve ark., 2016) önemli katkılara sahiptir.

Tüm meyve sebzelerde polifenolik yapıda bulunan antioksidan bileşiklerin kalp, bağışıklık sistemi, diyabet, alzheimer ve parkinson gibi daha bir çok hastalığın önlenmesinde etkili olduğu bir çok çalışmayla ortaya konmuştur (Grancieri ve ark., 2019; Doğan, 2020; Göldağ ve ark., 2022).

Chia tohumu antioksidan kapasitesi yönünden araştırıldığında

antioksidan aktiviteye sahip olan fenolik bileşikler ve flavanoidler bakımından zengin olduğu gösterilmiştir (Sari ve Aulianshah, 2022). Ayrıca farklı renklerdeki chia tohumları arasında antioksidan yönünden yapılan karşılaştırmada beyaz chia tohumlarının siyah chia tohumlarına oranla daha yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu ortaya konmuştur (Tunçil ve Çelik, 2019).

Chia tohumu içeriğinde yer alan kafeik asit, rosmarinik asit, klorojenik asit, flavonoidler ve ferulik asit gibi antioksidan etki gösteren bileşiklerin, yaşlanma karşıtı, antihipertansif, antikanserojenik ve antienflamatuvar özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (Hrncic ve ark., 2020).

Chia tohumu tansiyonun düzenlenmesinde önemli bir etkiye sahiptir (Ergene ve Bingöl, 2019). Chia, yapısal proteinleri olan albumin, glutelin, globulin, prolamin'in hidrolizi sonrasında açığa çıkan peptitlerin Ca ve K ile birlikte ACE enzimini (Angiotensin-converting enzyme), aktive ederek tansiyonun kontrolü üzerinde önemli etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Sezer ve ark., 2013; Akçay ve Yılmaz, 2019).

Chia tohumu esaslı yağlar bakımından zengindir. Esaslı yağların antimikrobiyal etkisinin sahip oldukları etken maddenin çeşidine ve miktarına göre değiştiği bir çok çalışmada ortaya konmuştur (Pellegrini ve ark., 2003; Bayaz, 2014). Esaslı yağların gram negatif ve gram pozitif bakteriler üzerindeki etkilerini ya bakteri membranını parçalayarak ya da lipofilik özellikleri ile bakteri duvarını delerek gerçekleştirdikleri bildirilmiştir (Ertürk ve ark.,2020; Güzel ve Ülger, 2020). Chia tohumunun sahip olduğu esaslı yağlar sayesinde patojen küflere karşı doğal fungistatik ve/veya fungusidal etkiye sahip olduğu da gösterilmiştir (Elshafie ve ark., 2018). Bütün ve öğütülmüş chia tohumlarının antimikrobiyal etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada *Salmonella* ve *Clostridium* cinslerinin yanı sıra *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* ve *Proteus mirabilis* gibi patojenlere karşı da antimikrobiyal etkili olduğu, ayrıca öğütülmüş tohumların özellikle en güçlü antimikrobiyal etkisinin probiyotik mikroorganizmalardan *Lactobacillus* türleri üzerine olduğu ortaya konmuştur (Kobus-Cisowska ve ark., 2019).

Chia Tohumu ve Obezite İlişkisi

Chia tohumunun hem kilo kaybı hemde obezite ile mücadelede etkili olması; sahip olduğu zengin protein, mineral, yağ ve diyet posası sayesinde. Tip 2 diyabet görülen bireylerde yapılan çalışmada beslenmeye chia tohumu ilavesinin kilo kaybına ve bel çevresinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Akçay ve Yılmaz, 2019). Yüksek oranda diyet posası içermesi sebebi ile oluşan doyumluk hissini ve laksatif etkisinin diyabet riskini azalttığı da ortaya konmuştur (Özgören ve ark., 2018). Chia tohumunun çocukluk

dönemindeki obezite ile mücadeledeki etkilerinin araştırıldığı başka bir çalışmada da bu altın tohumun yüksek oranda diyet posası içermesine bağlı olarak antiinflamatuvar etkiye sahip olabileceği bildirilmiştir (da Silva ve ark., 2020).

Chia Tohumu ve Kanser İlişkisi

Kanser tedavisinde kritik nokta, kanser hücrelerini inhibe ederken normal hücrelerin zarar görmesini önlemektir. 2021 yılında yapılan bir çalışmada chia tohumunun kanser hücrelerinin büyümesine engel olan bir protein grubu kaynağı olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, MCF-7, CACO2, PC-3 ve HepG2 kanser hücre hatlarını chia tohumundaki bu protein grubunun baskıladığı belirlenmiştir. Daha da önemlisi, bu altın tohumdaki protein grubunun normal hücrelere zarar vermediği kanıtlanmıştır (Quintal-Bojórquez ve ark., 2021).

2023 ortalarında yapılan bir çalışmada, bu altın tohumun yağının kemoterapötik olarak kullanılan doksorubisinin biyoyararlanımını artırdığı bildirilmiştir. Aynı çalışmanın sonuçlarına göre altın tohum yağı tedaviye eklenirse kanser hastalarına verilecek doksorubisin dozunun azaltılabileceği, böylece kemoterapötik ajanın olumsuz etkilerinin de azalacağı önerilmiştir (Tawfik ve ark., 2023). Deney hayvanları üzerinde yapılan bir başka çalışmada da chia tohumu yağının meme kanser hücrelerini baskılama yeteneğine sahip olduğu bildirilmiştir (El Makawy ve ark., 2022).

Chia Tohumu ve Cilt

Yapılan bir çalışmada, böbrek hastalığının neden olduğu kaşıntılı deriye sahip hastalarda ve kserotik kaşıntı semptomları olan hastalarda chia tohumu içeren emülsiyonun cilde uygulanmasından itibaren sekiz hafta boyunca takip ettikleri izlem sonucunda tüm hastaların cilt kuruluğunda azalma ve hidrasyonda artışın, cilt durumunda da iyileşmenin olduğu belirtilmiştir (Jeong ve ark., 2010). 2020'de yapılan bir çalışmada ise bu altın tohumun, cilt yaşlanma süreçleriyle ilişkili tüm enzimleri etkisiz hale getirerek cildin yaşlanma sürecini engellediği, cilt nemini artırarak cilt durumunu iyileştirdiği ifade edilmiştir. Bununla birlikte, aynı çalışmanın sonucu olarak, chia tohumlarından elde edilen peptid fraksiyonunun < 3 kDa, cilt bakım ürünleri geliştirmek için değerli bir içerik maddesi olarak kullanılabileceği vurgulanmaktadır (Aguilar-Toalá ve Liceaga, 2020).

Bu altın tohumun içerdiği kafeik asit, oksidatif stres nedeniyle buruşuk, mat ve sarkık cilt gibi cilt koşullarını iyileştirmek için kullanılır. Ayrıca, kollajen üretimini arttırdığına inanılmaktadır. Kafeik asit, cilt kanseri hücrelerinde PI3K/Akt, MAPK ve NF-kB sinyal yollarını inhibe edebilir, inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltabilir ve PTEN ekspresyonunun

uyarılması nedeniyle nükleer eksizyon onarımını işlevsel tutabilir (Pavliková, 2023). Rosmarinik asit ise cilt yüzeyi pH'ını dengelerken, transepidermal su kaybını azaltıp, cilt hidrasyonunu artırarak cilt bariyerinin işlevselliğini önemli ölçüde iyileştirir (Jung ve ark., 2022). Bu altın tohumun içeriğinden bir diğeri olan klorojenik asit, cilt dokusunda UV kaynaklı hasara karşı koruma sağladığı gibi yaşlanma karşıtı (antiaging) mekanizmasını tetikleyerek cilt dokusuna canlılık verirken (Girsang ve ark., 2021), ferulik asit, ana cilt yapıları için koruyucu bir role sahiptir. Ferulik asit, aynı zamanda yara iyileşmesini hızlandırır. Cilt bakım formülasyonlarında ultraviyole A ve ultraviyole B'ye karşı koruyucu, ciltte ışığa maruz kalmaya bağlı yaşlanma sürecini geciktirici ve aydınlatıcı bileşen olarak yaygın şekilde uygulanmaktadır (Zduńska ve ark., 2018).

SONUÇ

Sonuç olarak, incelenen bilimsel çalışmalardan elde edilen verilere göre chia tohumlarının sağlığı iyileştirme ve geliştirme açısından oldukça değerli olduğu söylenebilir.

Chia tohumu, aynı zamanda cildi iyileştirme, cilt bariyerini koruma, nemlendirme ve yaşlanma karşıtı özelliklerinden dolayı kozmetik üretiminde içerik maddesi olarak da güvenle kullanılabilir.

Günümüzde, yaşam tarzı hastalıklarına karşı insanların alternatif bir değerli besin kaynağı olarak chia tohumlarını diyetlerine dahil etmeleri teşvik edilebilir.

Chia tohumunun çok özel olan kimyasal bileşimi, onun kullanımını diğer yaygın olarak kullanılan tohumların kullanımından daha güvenli kılmıştır.

REFERANSLAR

- Aguilar-Toalá J.E., Liceaga A.M. (2020).** Identification of chia seed (*Salvia hispanica* L.) peptides with enzyme inhibition activity towards skin-aging enzymes. *Amino Acids*, 52:1149–1159. doi: 10.1007/s00726-020-02879-4.
- Akçay, B., & Yılmaz, H. Ö. (2019).** Bazı Fonksiyonel Besinlerin Sağlık Üzerindeki Koruyucu Etkileri. *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi*, 8(2), 9-19.
- Alcântara, M. A., Polari, I. D. L. B., de Albuquerque Meireles, B. R. L., de Lima, A. E. A., da Silva Junior, J. C., de Andrade Vieira, É., ... & de Magalhães Cordeiro, A. M. T. (2019).** Effect of the solvent composition on the profile of phenolic compounds extracted from chia seeds. *Food Chemistry*, 275, 489-496.
- Awad AB, Fink CS. 1996.** Phytosterols as anticancer dietary components: Evidence and mechanism of action. *Journal of Nutrition*, 130 (9) 2127-2130
- Amato, M., Caruso, M.C., Guzzo, F., Commisso, F.G.M.,Bochicchio R.,Labella, R.,Favati, F. (2015).** Nutritional Quality Of Seeds And Leaf Metabolites Of Chia (*Salvia hispanica* L.) From Southern Italy. *European Food Research And Technology*, 241, 5, 615–625,.
- Ayerza R, Coates W. (2008).** Chia seeds and the Columbus concept. *Wild-type food in health promotion and disease prevention*, edited by Humana Press Inc, Totowa, NJ; p. 377-392
- Bayaz M. (2014)** Paper Esasiyel Yağlar: Antimikrobiyal, Antioksidan ve Antimutajenik
- Biçer, B. N., Erdal, B., Kılınç, S. ve Çapaş M. (2017).** Chia Tohumu (*Salvia hispanica* L.). II. Ulusal Beslenme ve Diyetetik Öğrenci Kongresi, Kongre Kitabı, Kayseri, 23 – 26 Mart 2017, s.57.
- Coates, W. (2011).** Protein content, oil content and fatty acid profiles as potential criteria to determine the origin of commercially grown chia (*Salvia hispanica* L.). *Industrial crops and products*, 34(2), 1366-1371.
- Çakmakçı, S. ve Tahmas-Kahyaoglu, D. (2012).** Yağ asitlerinin sağlık ve beslenme üzerine etkilerine genel bir bakış. *Academic Food Journal/Akademik Gıda*. 10(1): 103-113.
- Çelebi, Ş. Kaya, H. Kaya, A. (2017)** Omega-3 Yağ Asitlerinin İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri. *Alınları Zirai Bilimler Dergisi*, 32 (2): 105-112
- da Silva, B. P., Anunciação, P. C., da Silva Matyelka, J. C., Della Lucia, C. M., Martino, H. S. D., & PinheiroSant’Ana, H. M. (2017).** Chemical composition of Brazilian chia seeds grown in different places. *Food Chemistry*, 221, 1709-1716.
- da Silva, C. S., Monteiro, C. R. D. A., da Silva, G. H. F., Sarni, R. O. S., Souza, F. I. S., Feder, D., ... & Fonseca, F. L. A. (2020).** Assessing the metabolic impact of ground chia seed in overweight and obese prepubescent children: results of a double-blind randomized clinical trial. *Journal Of Medicinal Food*, 23(3), 224-232.

- Ding, Y., Lin, H. W., Lin, Y. L., Yang, D. J., Yu, Y. S., Chen, J. W., ... & Chen, Y. C. (2018).** Nutritional composition in the chia seed and its processing properties on restructured ham-like products. *Journal of Food And Drug Analysis*, 26(1), 124-134.
- Doğan, H. (2019).** *Salvia hispanica* L. tohumlarının fitokimyasal ve biyolojik aktivite açısından araştırılması Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi, Eskişehir
- Doğan, M. (2020).** Su teresinin (*Nasturtium officinale* R. BR.) beslenme-diyet potansiyeli ve antioksidan özellikleri: bir derleme. *International Anatolia Academic Online Journal Health Sciences*, 6(3), 222-233.
- El Makawy AI, Mabrouk DM, Mohammed SE, Abdel-Aziem SH, El-Kader HAA, Sharaf HA, Youssef DA, Ibrahim FM. (2022).** The suppressive role of nano-encapsulated chia oil against DMBA-induced breast cancer through oxidative stress repression and tumor genes expression modulation in rats. *Mol Biol Rep*. Nov;49(11):10217-10228. doi: 10.1007/s11033-022-07885-1. Epub 2022 Sep 5.
- Elshafie H. S., Aliberti L., Amato M., De Feo V., Camele I. (2018).** Chemical composition and antimicrobial activity of chia (*Salvia hispanica* L.) essential oil. *Eur Food Res Technol.*, 244:1675–1682
- Erdoğan, M. Geçgel, Ü. (2019).** Chia Tohumu (*Salvia hispanica* L.) ve Yağının Fizikokimyasal Özellikleri ve Gıda Sektöründe Değerlendirilmesi. 21: 9-17.
- Erim, N. (2019).** Farklı ortam koşullarında yetiştirilen *salvia hispanica* l.(chia) bitkisinin fitokompozisyon özelliklerinin belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Pamukkale Üniversitesi, Denizli.
- Ergene, E., & Bingöl, E. B. (2019).** Diyet Lif İçeriği Yüksek Bazı Gıdalar Ve Beslenme Üzerindeki Etkileri. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 3(1), 70-78.
- Ertürk Ö., Aydın G., Çol Ayvaz M. (2020).** *Laurus nobilis* L., *Silybum marianum* L., *Nigella sativa* L. ve *Prunus cerasus* L.'den Soğuk Pres Yöntemi ile İzole Edilen Esasiyel Yağ Bileşenlerinin Antimikrobiyal ve Antioksidan Aktiviteleri. *Türk Tarım ve Doğa Bilimleri Dergisi*, 7(2): 487–499.
- Espada, C. E., Berra, M. A., Martinez, M. J., Eynard, A. R. and Pasqualini, M. E. (2007).** Effect of chia oil (*Salvia hispanica*) rich in ω -3 fatty acids on the eicosanoid release, apoptosis and t-lymphocyte tumor infiltration in a murine mammary gland adenocarcinoma. *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids*, 77(1), 21-28.
- Girsang E, Ginting CN, Lister INE, Gunawan KY, Widowati W. (2021).** Anti-inflammatory and antiaging properties of chlorogenic acid on UV-induced fibroblast cell. *PeerJ.*, Jul 7;9:e11419. doi: 10.7717/peerj.11419.
- González, C. A., & Salas-Salvadó, J. (2006).** The potential of nuts in the prevention of cancer. *Br J Nutr*, 96(S2), S87-S94.
- Göldağ, R., Göldağ, Ö. G., & Doğan, M. (2022).** Beslenme ve Sağlık İçin Kara Mürver'in (*Sambucus nigra* L.) Önemi: Biyolojik Aktiviteleri. *Academic Platform*

Journal of Halal Lifestyle, 4(1), 10-17.

Grancieri, M., Martino, H. S. D., & Gonzalez de Mejia, E. (2019). Chia seed (*Salvia hispanica* L.) as a source of proteins and bioactive peptides with health benefits: A review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 18(2), 480-499.

Güzel S., Ülger M., Özay Y. (2020). Antimicrobial and Antiproliferative Activities of Chia (*Salvia hispanica* L.) Seeds. *Int J Sec Met.*, 7 (3): 174–180.

Hrcnc M. K., Ivanovski M., Cör D., Knez Ž. (2020). Chia Seeds (*Salvia Hispanica* L.): An Overview: Phytochemical Profile, Isolation Methods, and Application. *Molecules*, 25: 11.

Ixtaina, V. Y., Nolasco, S. M., & Tomás, M. C. (2008). Physical properties of chia (*Salvia hispanica* L.) seeds. *Industrial crops and products*, 28(3), 286-293.

Ixtaina, V. Y., Martínez, M. L., Spotorno, V., Mateo, C. M., Maestri, D. M., Diehl, B. W., ... & Tomás, M. C. 2011). Characterization of chia seed oils obtained by pressing and solvent extraction. *Journal of Food Composition and Analysis*, 24(2), 166-174.

Jeong, S.K., Park, HJ., Park, B.D., Kim, I.H. (2010). Effectiveness of Topical Chia Seed Oil on Pruritus of End-stage Renal Disease (ESRD) Patients and Healthy Volunteers *Annals of Dermatology*, 22 (2) p. 143, <https://doi.org/10.5021/ad.2010.22.2.143>

Jung SW, Park GH, Kim E, Yoo KM, Kim HW, Lee JS, Chang MY, Shin KO, Park K, Choi EH. (2022). Rosmarinic Acid, as an NHE1 Activator, Decreases Skin Surface pH and Improves the Skin Barrier Function. *Int J Mol Sci.* Mar 31;23(7):3910. doi: 10.3390/ijms23073910.

Katunzi-Kilewela, A., Kaale, L. D., Kibazohi, O., & Rweyemamu, L. M. (2021). Nutritional, health benefits and usage of chia seeds (*Salvia hispanica*): A review. *African Journal of Food Science*, 15(2), 48-59.

Kılınççeker, O., & Karahan, A. M. (2019). Chianın (*Salvia hispanica*) Bazı Özellikleri ve Et Ürünlerinde Kullanımı, *International Engineering and Science Symposium*, 20-22 June, 2019/Siirt/Turkey

Kobus-Cisowska J., Szymanowska D., Maciejewska P., Kmiecik D., Gramza-Michałowska A., Kulczyński B., Cielecka-Piontek J. (2019). In vitro screening for acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibition and antimicrobial activity of chia seeds (*Salvia hispanica*). *Electron J Biotechnol.*, 37: 1–10.

Kulczyński, B., Kobus-Cisowska, J., Taczanowski, M., Kmiecik, D., & Gramza-Michałowska, A. (2019). The chemical composition and nutritional value of chia seeds—Current state of knowledge. *Nutrients*, 11(6), 1242.

Levent, H. (2017). Effect of partial substitution of gluten-free flour mixtures with chia (*Salvia hispanica* L.) flour on quality of gluten-free noodles. *Journal of Food Science and Technology*. 54(7): 1971-1978

- Lu, Y., Foo, L.Y. (2002).** Polyphenolics of salvia—a review. *Phytochemistry* 59, 117–140
- Menga, V., Amato, M., Phillips, T. D., Angelino, D., Morreale, F., & Fares, C. (2017).** Gluten-free pasta incorporating chia (*Salvia hispanica* L.) as thickening agent: An approach to naturally improve the nutritional profile and the in vitro carbohydrate digestibility. *Food Chemistry*, 221, 1954-1961.
- Nieman, DC., Cayea, EJ., Austin, MD., Henson, DA., McAnulty, SR., Jin F. (2009).** Chia seed does not promote weight loss or alter disease risk factors in overweight adults. *Nutr Res.* 29(6): 414-418
- Montes Chañi, E. M., Pacheco, S. O., Martínez, G. A., Freitas, M. R., Ivona, J. G., Ivona, J. A., ... & Pacheco, F. J. (2018).** Long-term dietary intake of chia seed is associated with increased bone mineral content and improved hepatic and intestinal morphology in sprague-dawley rats. *Nutrients*, 10(7), 922.
- Orozco, R.G., Duran, P.N., Gonzalez, E.D.R., Zaracúa, V.P., Ramirez, O.P. (2014).** Proyecciones de cambio climático y potencial productivo para L. en las zonas agrícolas de México. *Rev Mex Sci Agric* 10: 1831-1842
- Özbek, T., & Yeşilçubuk, N. Ş. (2018).** Süper Besin: Chia Tohumu (*Salvia hispanica* L.). *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 46(1), 90-96.
- Özcan, M. M., Al-Juhaimi, F. Y., Ahmed, I. A. M., Osman, M. A., & Gasseem, M. A. (2019).** Effect of different microwave power setting on quality of chia seed oil obtained in a cold press. *Food Chemistry*, 278, 190-196.
- Özgören, E., Kaplan, H. B., & Tüfekçi, S. (2018).** Chia Tohumu Kullanılarak Zenginleştirilen Galetaların Bazı Kimyasal Ve Fiziksel Özellikleri. *Food and health*, 4(2), 140-146.
- Pavliková N. (2023).** Caffeic Acid and Diseases—Mechanisms of Action. *International Journal of Molecular Sciences*. 24(1):588. <https://doi.org/10.3390/ijms24010588>
- Pellegrini, N., Serafini, M., Colombi, B., Del Rio, D., Salvatore, S., Bianchi, M. (2003).** Total antioxidant capacity of plant foods, beverages and oils consumed in Italy assessed by three different in vitro assays. *J Nutr.*, 33:2812-2819.
- Sari, F., & Aulianshah, V. (2022).** Aktivitas Antioksidan Infused Water Chia Seed (*Salvia Hispanica* L) Menggunakan Metode DPPH (2, 2-diphenyl-1-picrylhydrazil). *Jurnal Ilmiah Farmasi Simplisia (JIFS)*, 1(2), 132-137.
- Sezer, S., Altınışık, J., Bozkurt, N., Akkanet, S., & Ateş, H. Ö. (2013).** Migrende Anjiotensin Dönüştüren Enzim (ACE) İnsersiyon/Delesyon (I/D) Gen Polimorfizminin Analizi. *Çağdaş Tıp Dergisi*, 3(1), 7-11.
- Simopoulos, A.P. (2002).** Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr*, 21:495-505
- Tawfik SA, Awad ET, Abu Bakr HO, Ahmed IM, Ashour E, Gamal-Eldeen AM. (2023).** Chia Seeds Oil Suppresses the Resistance of Hepatocellular Carcinoma Cells to Liposomal-doxorubicin and Upregulates the Tumor Suppressor miRNAs. *Curr Pharm Biotechnol*. 24(4):570-578. doi: 10.2174/1389201023666220921125258.

- Timilsena, Y. P., Vongsvivut, J., Adhikari, R., & Adhikari, B. (2017).** Physicochemical and thermal characteristics of Australian chia seed oil. *Food Chemistry*, 228, 394-402
- Tunçil, Y. E. Çelik, Ö. F. (2019).** Total Phenolic Contents, Antioxidant and Antibacterial Activities of Chia Seeds (*Salvia Hispanica L.*) Having Different Coat Color. *Akademik Ziraat Dergisi*, 8 (1): 113-120.
- Ullah R, Nadeem M, Khalique A, Imran M, Mehmood S, Javid A, et al. (2016).** Nutritional and therapeutic perspectives of Chia (*Salvia hispanica L.*): a review. *J Food Sci Technol.*, 53: 1750-8.
- USDA, 2020.** United States Department of Agriculture Research Service Food Composition Database. <https://fdc.nal.usda.gov/fdcapp.html#/food-details/1144211/nutrients> erişim: 20.11.2023
- Vuksan, V., Whitham, D., Sievenpiper, JL., Jenkins, AL., Rogovik, AL., Bazinet, RP. et al. (2007).** Supplementation of conventional therapy with the novel grain Salba (*Salvia hispanica L.*) improves major and emerging cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 30(11): 2804-2810.
- Yurt, M., & Gezer, C. (2018).** Chia Tohumunun (*Salvia hispanica*) Fonksiyonel Özellikleri Ve Sağlık Üzerine ,Etkileri. *Gıda*, 43(3), 446-460
- Zduńska K, Dana A, Kolodziejczak A, Rotsztejn H. (2018).** Antioxidant Properties of Ferulic Acid and Its Possible Application. *Skin Pharmacol Physiol*. 31(6):332-336. doi: 10.1159/000491755.

<https://www.myseeds.co/products/chia-salvia-hispanica?variant=40314064863425>

Erişim: 20.12. 2022, 12.00



Bölüm 4

BAZI HYPERICUM TÜRLERİNİN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ ÜZERİNE GÜNCEL BİR İNCELEME

Emre Cem ERASLAN¹

Ash KAÇAR²

Hasan AKGÜL³

1 Akdeniz Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, Antalya, Türkiye

2 Akdeniz Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, Antalya, Türkiye

3 Akdeniz Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, Antalya, Türkiye,

Sorumlu yazar: Prof. Dr. Hasan AKGÜL

Giriş

Bitkiler eski tarihlerden beri hastalıklarla mücadelede insanların yardımcıları olmuştur (Mohammed vd. 2022). Geleneksel ve tamamlayıcı tıp kapsamında kullanılan birçok doğal ürün içerisinde en yaygın kullanıma sahip olanlar bitkilerdir (Sevindik vd. 2017). Besleyici özellikleriyle ön plana çıkan bitkiler insanların diyet listelerinde üst sıralarda bulunurlar (Mohammed vd. 2020a; Korkmaz vd. 2021). Bu özelliklerine ek olarak yapılan birçok araştırma bitkilerin antikanser, antimikrobiyal, antioksidan, antiproliferatif, antiaging, antiinflamatuvar, DNA koruyucu gibi birçok biyolojik aktivitelerinin olduğunu göstermiştir (Mohammed vd. 2018; Mohammed vd. 2019; Mohammed vd. 2020b; Mohammed vd. 2021b; Comlekcioglu vd. 2022; Unal vd. 2022; Kalkan vd. 2023; Uysal vd. 2023). Bu kapsamda bitkilerin tıbbi açıdan kullanımlarının tespiti için biyolojik aktivitelerinin ortaya çıkarılması oldukça önemlidir (Pehlivan vd. 2018; Mohammed vd. 2023a). Bu çalışmada *Hypericum* türlerinin literatürde bildirilen biyolojik aktiviteleri derlenmiştir.

Hypericum (Hypericaceae) çiçekli bitkilerin bir cinsidir. Cins neredeyse dünya çapında bir dağılıma sahiptir. Fakat tropik ovalarda, çöllerde ve kutup bölgelerinde yoktur. *Hypericum* türleri istilacı türler ve zararlı yabancı otlar olarak kabul edilir. *Hypericum* türleri ağaçlar, çalılar, tek yıllıklar ve çok yıllık bitkiler olarak ortaya çıkarlar. Çoğu odunsu türün tek bir tabandan kaynaklanan birden fazla gövdesi bulunmaktadır. Çalılar dik veya yayılan gövdeleri vardır. Fakat yere temas eden düğüm noktalarından kök salmazlar. Bununla birlikte, çok yıllık bitkiler, özellikle ıslak habitatlarda bulunanlar, bu yatay düğümlerden köklenme eğilimindedir. Yıllık bitkiler, gelişmiş bir ikincil kıl kökü sistemine sahip kazık köklere sahip olma eğilimindedir. *Hypericum*'un birçok türü tamamen tüsüzdür, diğerlerinin basit tek sıralı tüyleri vardır ve bazı türlerin uzun, ince tüyleri vardır. Cinsin 490'dan fazla türü bulunmaktadır (Mohammed vd. 2020; El-Chaghaby vd. 2024).

Hypericum türleri çok eski çağlardan bu yana bilinmekte ve tıbbi olarak kullanılmaktadır. Galen ve Dioscorides gibi Yunan hekimleri *Hypericum* cinsinin bir türü olan *Hypericum perforatum* bitkisini yara iyileştirici ve idrar söktürücü olarak bildirmişlerdir (Çırak ve Dursun 2014). *Hypericaceae* L. familyasının'da yer alan *Hypericum* cinsi sıcaklığın çok düşük olduğu Antartika gibi yerlerde yaşayamaz daha çok bu bitkiler ılıman kuşaklarda ve tropik bölgelerdeki yüksek dağlık alanlar da yayılış gösterirler (Meirelles vd 2019). Tüm dünyada *Hypericum* cinsi taksonomik olarak 36 bölüme ayrılmış ve yaklaşık 500 tür içermektedir (Robson 2016). Türkiye florasında ise *Hypericum* cinsi 20 bölümde 106 takson ile temsil edilmekte olup 48'i endemiktir (Ersoy vd. 2019). Bu türlerin hepsi Türk Halk Hekimliğinin de geleneksel olarak kanotu, binbirdelik otu, kuzukıran, peygamber çiçeği gibi farklı isimler altında sedatif, enfeksiyonları önlemek ya da enfekte olmuş bir

yarayı iyileştirmek için ya da spazm giderici olarak kullanılmıştır (Cirak vd. 2016). Dünya genelinde tür sayısı çok fazla olmasına rağmen diğer türlerin yanında *Hypericum perforatum* L. hem kimyasal hem de farmakolojik olarak derin bir şekilde araştırılmış ve farmakolojik kullanım için onay almış tek türdür; bu sebepten dolayı *Hypericum* cinsinin model türü olarak kabul edilmektedir. *Hypericum perforatum* bitkisinin özleri Avrupa'da orta şiddetli ve hafif depresyon tedavisinde tercih edilmektedir (Cirak vd. 2016; Bruňáková vd. 2021).

Hypericum cinsinin değeri içerdiği biyoaktif bileşiklerin özelliklerinin farklılığından dolayıdır. Bu bileşiklere örnek olarak flavonoidler (rutin, hiperosid, kuersetin, kuersitrin), ksantonlar, floroglüsinol türevleri (hiperforin), naftodiantronlar (hiperisinler), meroterpenoidler, fenolik asitler (klorojenik asit) ve uçucu yağın bileşenleri verilebilmektedir (Velingkar vd. 2017; Meirelles vd. 2019).

Hypericum cinsleri içerdikleri bu bileşikler sayesinde ; antioksidan (Altun vd. 2013 ; Boga vd. 2016 ; Seyrekoglu vd. 2022 ; Samaga ve Rai 2013) , antiinflamatuvar (Farcas vd. 2019 ; Jın vd. 2019 ; Peron vd. 2019 ; Deng vd. 2022) , antimikrobiyal (Samaga ve Rai 2013 ; Altıntaş ve Erdoğan 2023 ; Uçar vd. 2023 ; Rao vd. 2023) , antidiyabetik (Lv vd. 2019; Raut vd. 2023) , yara iyi edici aktivite (Guleken vd. 2021 ; Pakolpakçıl vd. 2021) , enzim aktivitesi (Altun vd. 2013 ; Boga vd. 2016 ; Tusevski vd. 2018 ; Ersoy vd. 2019) , sitotoksik (Zhou vd. 2014 ; Chen vd. 2020 ; Ilieva vd. 2023) gibi farklı bazı biyolojik aktivitelere sahiptirler.

Bitkiler bünyelerinde ürettikleri biyoaktif bileşikler sayesinde birçok biyolojik aktiviteden sorumludur (Sevindik vd. 2023). Bu kapsamda bu çalışmamızda *Hypericum* cinsine ait türlerinin biyolojik aktiviteleri ile ilgili yapılan güncel çalışmalara genel bir bakış sağlanması amaçlanmıştır. Literatür verilerinden elde edilen bulgular tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Seçilen on *Hypericum* Cinsinin Biyolojik Aktiviteleri

Bitki adı	Biyolojik aktivitesi	Ekstrakt	Toplandığı yer	Kaynakça
<i>H. perforatum</i>	Antioksidan, antimikrobiyal, yara iyi edici, enzim inhibitör aktivitesi	Metanol, etanol, esansiyel yağ, kuru ekstraktı	Makedonya, Türkiye, Polonya, Ukrayna, İtalya	(Altun vd. 2013; Yücel vd. 2017; Tusevski vd. 2018; Ersoy vd. 2019; Karapandzova vd. 2020; Guleken vd. 2021; Pakolpakçıl vd. 2021; Zhivkovikj vd. 2022; Seyrekoglu vd. 2022; Mohamed vd. 2022; Altıntaş, Ö.E., ve Erdoğan, S.F. 2023; Brankiewicz vd. 2023)
<i>H. capitatum</i>	Antioksidan, antimikrobiyal, antiinflamatuvar, DNA koruma aktivitesi	Metanol, tanol, petrol eteri, aseton, su	Türkiye,	(Boga vd. 2016; Sekeroglu vd. 2018; Farcas vd. 2019; Akşit vd. 2021; Uçar vd. 2023; Öztürk vd. 2023)
<i>H. attenuatum</i>	Antidiyabetik, antiinflamatuvar, hiperglisemik, antioksidan, sitotoksik	Etanol Hidroalkolik	Çin	(Zhou vd. 2014; Lv vd. 2019; Jin vd. 2019; Jun vd. 2023)
<i>H. japonicum</i>	Antiinflamatuvar, antikanser, antimikrobiyal, antioksidan, antinosiseptif, lipit düşürücü aktivite	Metanol, etilalkol, etil asetat, su, etanol,	Çin, Hindistan	(Samaga ve Rai 2013; Zhuang vd. 2015; Peron vd. 2019; Guo vd. 2021; Deng vd. 2022; Priya vd. 2022; Raut vd. 2023; Rao vd. 2023; Li vd. 2023)
<i>H. lanuginosum</i>	Antioksidan, sitotoksik, antimikrobiyal, enzim aktivitesi	Aseton, hekzan, su, metanol, etil asetat, esansiyel yağ	Filistin, Türkiye	(Mahomoodally vd. 2019; Jaradat, N, 2022)
<i>H. linarioides</i>	Antimikrobiyal, antioksidan, sitotoksik, enzim aktivitesi	Metanol, etanol, su, hekzan,	Türkiye	(Türker vd. 2018; Gül vd. 2021; Altay vd. 2022)

<i>H. olympicum</i>	Antimikrobiyal, sitotoksik, antioksidan	Metanol, n-hekzan, diklorometan, n-butanol, etil asetat	Bulgaristan İngiltere	(Saddiqe vd. 2020; Ilieva vd. 2023;
<i>H. scabrum</i>	Antikanser antioksidan sitotoksik, antimikrobiyal,	Su, metanol, etanol, esansiyel yağ	Türkiye	(Guclu vd. 2019; Keser vd. 2020; Seyrekoglu vd. 2022; Dastan 2023)
<i>H. triquetrifolium</i>	Antimikrobiyal, antioksidan, enzim aktivitesi, antikonvülsan	Etanol, petrol eteri, etil asetat, metanol	Yunanistan, Irak, Türkiye	(Kladar vd. 2023; Rahman vd. 2023; Kırmızı Sönmez vd. 2022)
<i>H. sampsonii</i>	Antiinflamatuvar, Antioksidan	Etanol, metanol	Çin,	(Huang vd. 2020; Chen vd. 2020; Lin vd. 2022)

Antioksidan Aktivite

Serbest oksijen türleri, metabolik aktiviteler sonucunda üretilen oksitleyici karaktere sahip bileşiklerdir (Krupodorova ve Sevindik 2020). Düşük seviyelerde bile tehdit oluşturabildikleri için yüksek oranda bulunmaları büyük hasara yol açabilir ((Bal vd. 2019; Gürgeç ve Sevindik, 2022)). Oksitleyici bileşiklerin reaktif özelliğinin bastırılmasında antioksidan koruma sistemi rol alır. Ancak değişen ortam koşullarının olumsuz etkisi nedeniyle antioksidan koruma sistemi yetersiz kalabilmektedir (Eraslan vd. 2021). Serbest radikallerin etkisiyle oluşan oksidatif stres sonucunda kanser, yaşlanma, kardiyovasküler hastalıklar gibi rahatsızlıklar meydana gelebilmektedir (Selamoglu vd. 2020; Saridogan vd. 2021; Bal vd. 2023). Antioksidanlar vücudu serbest radikaller gibi zararlı etkenlerden korur (Akgül vd. 2022). Bileşiklerin antioksidan aktivitesi yüzde radikal temizleme aktivitesi ve IC50 değeri esas alınarak hesaplanır. IC50 değeri en düşük olan bileşiklerin daha iyi antioksidan aktivitesi olduğu kabul edilmektedir (Raut vd. 2023). Bitkilerin yapısında doğal olarak bulunan kimyasal bileşikler antioksidan karakterde ve serbest radikalleri temizleme özelliğine sahiptirler. Bitkilerin bu özelliği içerdikleri polifenoller, karotenoidler, askorbik asit, tokoferoller ve makromoleküller (polisakkaritler ve peptitler) gibi bileşenlerin yanı sıra uçucu yağ bileşenlerinin bulunmasıyla da ilişkilidir (Michalak, 2022).

Antioksidan kapasitesini belirlemek için birbirinden farklı kimyasal testler kullanılır. İlk olarak radikal temizleme analizleri (ABTS (2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit), Hidroksik radikal temizleme

analizleri, DPPH (2,2'-difenil-1-pikrilhidrazil), lipid peroksidasyon analizleri (tiobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS) analizleri), β -karoten- linoleat model sistemleri ve ferrik antioksidan güç azaltma (FRAP), bakır iyon azaltıcı antioksidan kapasite (CUPRAC), fosfomolibden (PM) analizleri dışında in vitro koşullarda enzim ve hücre bazlı testlerde mevcuttur; bu testler ,antioksidan enzimlerinin inhibisyonu ve hücresele antioksidan aktivitesini gösterme testleridir (Michalak, 2022).

Yapılan bir çalışmada; *Hypericum capitatum* bitkisinin toprak üstü kısımlarının metanol ekstraktının antioksidan aktivitesi DPPH testi kullanılarak analiz edilmiştir. Bu çalışma sonucunda kullanılan bitkinin gövde, tohum ve yapraklarının metanol ekstraktlarının ortalama değeri olarak %55 (mg / ml) DPPH radikal temizleme inhibisyon yüzdesi göz önüne alınarak, orta dereceli antioksidan aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir (Öztürk vd. 2023).

Makedonya'nın üç farklı bölgesinden (Kalkandelen, Debar, Mavrovo) toplanan *Hypericum perforatum* bitkisinin metanol ekstraktı serbest radikal temizleme aktivitesi DPPH yöntemiyle, Ferrik demir indirgeyici antioksidan gücü (FRAP) ve Karoten ağartma yöntemi ile antioksidan aktivitesi belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar sırasıyla IC50 değeri DPPH testinde 2,35- 6,88 mg/ml, 3,52- 6,28 mg/ml ve 3,15- 6,37 mg/ml arasında değişiklik göstermektedir. FRAP testinde IC50 değeri sonuçları 2,08- 4,84 mg/ml, 2,48- 4,24 mg/ml ve 2,12- 5,10 mg/ml arasında değişiklik göstermektedir. Son test olan karoten ağartma testinde çıkan sonuçlar diğer iki teste göre IC50 değeri daha yüksekti, 16,97 – 34,91 mg/ml, 15,75 – 37,46 mg/ ml ve 12,66 – 34,70 mg /ml aralığında değişmektedir. *Hypericum perforatum* bitkisinin metanol ekstraktının 10 mg/ ml konsantrasyonlu inhibisyon zonu yüzdesi üç test içinde yüksekti. FRAP için %90,52, karoten ağartma için %92,11 ve DPPH için %93,56 olarak hesaplanmıştır (Karapandzova vd. 2020).

2016 yılında yapılan başka bir çalışmada *Hypericum capitatum var.* Bitkisinin dört farklı çözücü (su, metanol, aseton ve petrol eteri) kullanılarak antioksidan aktivitesi; q-karoten linoleik asit testi, DPPH serbest radikal aktivite testi, ABST katyon radikal temizleme aktivitesi ve bakır azaltıcı antioksidan kapasitesi (CUPRAC) gibi farklı yöntemler kullanılarak çalışılmıştır. β -karoten ağartma testinde metanol ve su ekstraktları sonucunda IC50 değerleri $41,69 \pm 1,29 \mu\text{g/mL}$ ve $92,85 \pm 1,05 \mu\text{g/mL}$ olarak çıkmıştır. Bu değerler sonucunda ekstraktların orta düzey lipid peroksidasyonunu önleyici aktivitesi olduğu görülmüştür. DPPH serbest radikal testinde metanol ekstraktının IC50 değeri $16,82 \pm 0,58 \mu\text{g/mL}$ arasında hesaplanmıştır. Metanol ekstraktı kontrol olarak kullanılan bütillenmiş hidroksitoluen (BHT) ve α -Toc 'tan daha aktif olarak bulunmuştur. ABST katyon radikal temizleme de metanol ve su ekstraktlarının IC50 değerleri sırasıyla $9,24 \pm 0,28 \mu\text{g/mL}$ ve

9,76 ± 0,14 µg/mL şiddetli inhibisyon aktivite gösterdi. DPPH testinde olduğu gibi ABST testinde de ekstraktlar kontrol bileşiklerinde daha iyi reaksiyon göstermiştir. Son test olan CUPRAC testinde ise tüm konsantrasyonlarında metanol ve su ekstraktları yüksek absorbans değerleri sergilemiştir (Boga et al.,2016).

Türkiye' nin Afyonkarahisar ilçesinde sarı kantaron olarak bilinen *Hypericum perforatum* L. bitkisini 2023 yılında yapılan bir çalışmada, bitkiden elde edilen metanol ve etanol ekstraktlarının antioksidan özelliği DPPH yöntemiyle araştırılmıştır. Bu çalışmada çalışılan bitki ekstraktlarının konsantrasyonu, DPPH radikalleri sırasıyla %23-89 ve %27-90 arasında temizleme aktivitesi göstermiştir (Altıntaş, Ö.E., ve Erdoğan, S.F. 2023)

Hindistan'da yapılan başka bir çalışmada *Hypericum japonicum* bitkisinin metanol ekstraktının total antioksidan aktivitesi 37.28 ± 0,54 mg/ mg olarak hesaplanmıştır (Samaga ve Rai 2013).

Antimikrobiyal Aktivite

Kullanılan antibiyotiklere karşı mikroorganizmaların mikrobiyal dirençleri artmaktadır (Baba vd. 2020). Direnç kazanmış bakterilerin tedavisi oldukça zor ve sağlık açısından tehlikelidir Mohammed vd. 2023b). Bu sebeple de yeni antibiyotiklerin bulunması oldukça önem arz etmektedir (Balouiri vd. 2016; Bal vd. 2017; Islek vd. 2021).

2023 yılında yapılan bir çalışmada *Hypericum perforatum* bitkisinin metanol ve etanol ekstraktının bazı mikroorganizmalar üzerinde antibakteriyel etkisi çalışılmıştır ve bu çalışma sonucunda metanol ve etanol ekstraktları sırasıyla, pozitif kontrol amikasine (30 mg/ mL) göre kıyaslandığında *Enterococcus faecalis* ATTC 51289 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATTC 11778 daha geniş bir inhibisyon zonuna sahip olduğu gözlemlenmiştir (Altıntaş ve Erdoğan 2023).

Başka bir araştırma da *Hypericum scabrum* bitkisinin su ve etanol ekstraktlarının bazı mikroorganizmalar üzerine mikrobiyal aktivitesi çalışılmıştır. Hazırlanan ekstraktlar test organizmalarının; *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus megaterium*, *Candida albicans* çoğalmasını önlemiştir ayrıca su ve etanol ekstraktları streptomisin, sülfat ve nistatin gibi kullanılan kontrol grubu antibiyotiklerden daha iyi antimikrobiyal başarı sergilemiştir (Keser vd. 2020).

2022 yılında yapılan bir çalışma da *Hypericum perforatum* L. metanol-su ekstraksiyonun SARS-CoV-2'ye karşı güçlü antiviral aktivitesi olduğu elde

edilen sonuçlarla desteklenmiştir. Antiviral etkiye sahip olan ana bileşikler hiperisin ve psödohiperisin olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada *Hypericum perforatum* L. bitkisinin ana maddesi olan hiperisin bileşiğinin SAR-CoV-2 varyantlarına (Alfa, Delta, Omicron, Beta) karşı da antiviral etkisi vardı. Çalışmanın sonunda bu bitkinin SARS-CoV-2 enfeksiyonlarına karşı umut verici antiviral etkisi olduğu gösterilmiştir (Mohamed, et al., 2022).

Makedonya’ da *Hypericum perforatum* bitkisinin köklerinin, çiçekli olmayan sürgünlerinin, çiçekli filiz kısımlarının metanol ekstraktlarının, iki gram-pozitif bakteri (*Bacillus subtilis* ATCC 6633 ve *Staphylococcus aureus* ATCC 6538), iki gram-negatif bakteri (*Escherichia coli* ATCC 8739 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC), üç maya türü (*Candida albicans* ATCC 10231, *Saccharomyces cerevisiae* FNS YCC1 ve *Rhodotorula rubra*) son olarak da iki küf türü (*Aspergillus niger* 16404 ve *Penicillium commune*) üzerinde antimikrobiyal aktivitesi mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak test edilmiştir. Elde edilen sonuçlar; hazırlanan ekstraktların 18 ila 1250 $\mu\text{g. mL}^{-1}$ arasında değişiklik gösteren minimum inhibitör konsantrasyonu (MIK) ve minimum mikrobisidal konsantrasyon (MMK) değerleri doğrultusunda antibakteriyel ve antifungal aktivitesi olduğunu gösterilmiştir. Kök ekstraktları gram-pozitif bakteri *Bacillus subtilis*’e karşı yüksek (MIK değeri 18 $\mu\text{g. mL}^{-1}$ ve MMK değeri 36 $\mu\text{g. mL}^{-1}$), gram-negatif bakteri *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* üzerinde en güçlü inhibitör etkisi sırasıyla Minimum inhibitör konsantrasyonu 312 ve 156 $\mu\text{g. mL}^{-1}$ gözlemlenmiştir. Çalışılan mayalar üzerinde; kök ve çiçekli filiz kısımlarının ekstraktları *Candida albicans*’ ya karşı minimum inhibisyon konsantrasyonu 312 $\mu\text{g. mL}^{-1}$ olarak, Çiçek olmayan sürgün kısımlarından elde edilen ekstraktın en güçlü minimum mikrobisidal konsantrasyonu 625 $\mu\text{g. mL}^{-1}$ olarak *Saccharomyces cerevisiae* ve *Rhodotorula rubra* mayaları üzerinde güçlü antifungal etki sergilemiştir. Son olarak kullanılan *Aspergillus niger* ve *Penicillium commune* küfleri üzerinde çiçekli kısımdan oluşan ekstraktın minimum inhibisyon konsantrasyonu 312 $\mu\text{g. mL}^{-1}$ ve minimum mikrobisidal konsantrasyonu 312 $\mu\text{g. mL}^{-1}$ olarak en yüksek antimikrobiyal etki göstermiştir (Tusevski, et al., 2018).

Yapılan başka bir çalışmada *Hypericum capitatum* var. bitkisinden hazırlanan metanol, petrol eteri, aseton ekstraktlarının nın gram negatif-gram pozitif bakteriler ve mayalar üzerindeki mikrobiyal etkisi çalışılmıştır. Gram negatif bakteriler; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 ve *Escherichia coli* ATCC 25922, gram pozitif bakteriler; *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 ve *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615 ve son olarak bir maya; *Candida albicans* ATCC 10231 mikroorganizmaları kullanılmıştır. Dört ekstrak arasında metanol ekstraktı gram negatif bakteri olan *Escherichia coli*’ ye karşı 10 $\mu\text{g/mL}$ minimum inhibisyon konsantrasyon değeri ile en fazla aktiviteyi sergilemiştir (Boga vd 2016).

Diğer Aktiviteler

Hypericum perforatum bitkisinin kök, çiçek bulundurmeyen ve çiçek bulunduran kısımlarının metanol ekstraktının bazı enzimler üzerinde aktivitesi çalışılmıştır. Ekstraktların antidepresan aktivitesi monoamin oksidaz A (MAO A) inhibisyonu doğrultusunda değerlendirilmiştir. Karşılaştırma için enzimin doğrudan inhibitörü olarak 2,4- diklorofenol (2,4-DCP) kullanılmıştır ve çalışmada 50, 150, 250 $\mu\text{g. mL}^{-1}$ farklı dozlar tercih edilmiştir. Kök ekstraktı her üç durumda da çiçekli olmayan sürgünler ve çiçekli filizlerden elde edilen ekstraktlara göre daha yüksek oranda monoamin oksidaz A inhibisyonu göstermiştir. Kök ekstraktı 250 $\mu\text{g. mL}^{-1}$ 'de (%87,5), diğer iki ekstrakta göre (ortalama %74) monoamin oksidaz A inhibisyonun daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Kök ekstraktına elde edilen bu değerler enzimin spesifik inhibitörü olan 2,4 diklorofenol (%87,4) ile karşılaştırılabilir seviyede çıkmıştır. Diğer dozlarda ise; 150 $\mu\text{g. mL}^{-1}$ kök ekstraktlarının enzim inhibisyonu (%60,6), çiçekli ve çiçek bulundurmeyen sürgünlerden elde edilen ekstraktlarda (yaklaşık %48) daha güçlüydü ancak tüm dozlar 2,4-diklorofenol (%79,9) göre enzim inhibisyon aktivitesi daha düşük hesaplanmıştır. En düşük doz olan 50 $\mu\text{g. mL}^{-1}$ ise kök ekstraktın da enzim inhibisyonu (%35,2) ve diğer iki bitki ekstraktında (yaklaşık % 26) olarak hesaplanmıştır. Kök ekstraktının enzim inhibisyon aktivitesi diğer iki ekstrakta göre yine daha yüksek çıkmıştır ama 150 $\mu\text{g. mL}^{-1}$ dozda olduğu gibi spesifik enzim inhibitörü olan 2,4-diklorofenol (%69,7) karşılaştırıldığında üç ekstrakta zayıf monoamin oksidaz A aktivitesi göstermiştir. Çalışılan ekstraktlar da enzim aktivitesi doza bağlı inhibisyon gösterdiği sonucu çıkarılmıştır.

Aynı ekstraktlar kullanılarak aynı dozlarda α –Glukosidaz aktivitesi çalışılmış ve karşılaştırma yapabilmek için enzim spesifik inhibitörü olan akarboz kullanılmıştır. Kök ekstraktı 250 $\mu\text{g. mL}^{-1}$ de (%94,1) enzim inhibisyonu çiçekli (%70,4) ve çiçeksiz kısımlardan (%67,2) daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Kök ekstraktı 150 $\mu\text{g. mL}^{-1}$ de (%92,6) α –Glukosidaz inhibisyonu çiçekli ve çiçeksiz kısımlarından oluşan ekstraktlarda sırasıyla (%61,5) ve (%45,7) hesaplanmıştır. Son olarak 50 $\mu\text{g. mL}^{-1}$ de kök ekstresinin (%88,9) enzim inhibisyonu göstermiştir. Çiçekli ve çiçek bulundurmeyen sürgünlerden oluşan ekstraktların aktivitesi ise (%51,5) ve (%19,2) olarak görülmüştür. Bitkinin kök ekstresinin α –Glukosidaz enzim aktivitesi üç durumda da diğer ekstraktların aktivitesinden fazla olduğu görülmüştür. Kök ekstresinin enzim aktivitesi özel enzim inhibitörü olan akarboz ile (%96) karşılaştırılabilir düzeyde çıkmıştır (Tusevski, et al., 2018).

H. scabrum bitkisinin çiçeklerinden hazırlanan etanol ve su ekstraktlarının MCF-7, HCT-116 ve LNCaP kanser hücre hatları üzerinde sitotoksik aktivitesi araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar etanol ekstraktının

MCF-7, HCT-116 ve LNCaP kanser hücre hatlarına sitotoksik değerleri 0,53, 1,79 ve 3,32 µg/mL 'dir. Su ekstraktının sitotoksik değerleri 23,03, 26,82, 22,92 µg/mL çıkmıştır. Bu veriler sonucunda etanol ekstraktı su ekstraktına göre kanser hücre hatları üzerinde daha güçlü sitotoksik etkiye sahip olduğu görülmüştür (Keser vd. 2020).

Sonuçlar

Yapılan son on yıllık araştırmaların incelenmesi sonucunda *Hypericum* cinsine ait türlerin sitotoksik, antimikrobiyal, antidiyabetik, antioksidan gibi terapötik biyolojik aktiviteye sahip bileşikler açısından oldukça önemli olduğunu sonucuna varılmıştır. Yapılacak ileri çalışmalarda *Hypericum* cinsinin aktif bileşiklerinin etki mekanizmaları hakkında daha kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır.

Kaynakça

- Akgül, H., Mohammed, F. S., Kına, E., Uysal, İ., Sevindik, M., & Doğan, M. (2022). Total Antioxidant and Oxidant Status and DPPH Free radical activity of *Euphorbia eriophora*. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 10(2), 272-275.
- Akşit, N. N., Gürdap, S., İšoğlu, S. D., & İšoğlu, İ. A. (2021). Preparation of antibacterial electrospun poly (D, L-lactide-co-glycolide) /gelatin blend membranes containing *Hypericum capitatum var. capitatum*. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 70(11), 797-809.
- Altay, A., Yeniçeri, E. K. K., Taslimi, P., Taskin-Tok, T., Yılmaz, M. A., & Köksal, E. (2022). Phytochemical Analysis and Biological Evaluation of *Hypericum linarioides* Bosse: in Vitro and in Silico Studies. *ChemistrySelect*, 7(23), e202200039.
- Altıntaş, Ö. E., & Erdoğmuş, S. F. (2023). Development of controlled delivery systems by nanoliposomes of *Hypericum perforatum* L. extracts. *International Journal of Plant Based Pharmaceuticals*, 3(1), 86-94.
- Altun, M. L., Yılmaz, B. S., Orhan, I. E., & Citoglu, G. S. (2013). Assessment of cholinesterase and tyrosinase inhibitory and antioxidant effects of *Hypericum perforatum* L.(St. John's wort). *Industrial Crops and Products*, 43, 87-92.
- Baba, H., Sevindik, M., Dogan, M., & Akgül, H. (2020). Antioxidant, antimicrobial activities and heavy metal contents of some Myxomycetes. *Fresenius Environmental Bulletin*, 29(09), 7840-7846.
- Bal, C., Akgul, H., Sevindik, M., Akata, I., & Yumrutas, O. (2017). Determination of the anti-oxidative activities of six mushrooms. *Fresenius Envir Bull*, 26(10), 6246-6252.
- Bal, C., Eraslan, E. C., & Sevindik, M. (2023). Antioxidant, Antimicrobial Activities, Total Phenolic and Element Contents of Wild Edible Mushroom *Bovista nigrescens*. *Prospects in Pharmaceutical Sciences*, 21(2), 37-41.
- Bal, C., Sevindik, M., Akgul, H., & Selamoglu, Z. (2019). Oxidative stress index and antioxidant capacity of *Lepista nuda* collected from Gaziantep/Turkey. *Sigma Journal of Engineering and Natural Sciences*, 37(1), 1-5.
- Balouiri, M., Sadiki, M. ve İbnsouda, SK (2016). Antimikrobiyal aktivitenin in vitro değerlendirilmesine yönelik yöntemler: Bir inceleme. *Farmasötik analiz dergisi*, 6 (2), 71-79.
- Boga, M., Ertas, A., Eroglu-Ozkan, E., Kizil, M., Ceken, B., & Topcu, G. (2016). Phytochemical analysis, antioxidant, antimicrobial, anticholinesterase and DNA protective effects of *Hypericum capitatum var. capitatum* extracts. *South African Journal of Botany*, 104, 249-257.
- Brankiewicz, A., Trzos, S., Mrozek, M., Opydo, M., Szostak, E., Dziurka, M., ... & Pocheć, E. (2023). Cytotoxic and Antioxidant Activity of *Hypericum perforatum* L. Extracts against Human Melanoma Cells from Different Stages of Cancer

- Progression, Cultured under Normoxia and Hypoxia. *Molecules*, 28(3), 1509.
- Bruňáková, K., Bálintová, M., Henzelyová, J., Kolarčík, V., Kimáková, A., Petijová, L. ve Čellárová, E. (2021). Genetik belirteçler kullanılarak tanımlanan çeşitli *Hypericum* türlerinin fitokimyasal profili. *Fitokimya*, 187, 112742.
- Chen, Q., Di, L., Zhang, Y. ve Li, N. (2020). *Hypericum sampsonii*'de sitotoksik ve anti-inflamatuar aktiviteye sahip kimyasal bileşenler ve kansere bağlı inflamasyon açısından antitümör potansiyeli. *Etnofarmakoloji Dergisi*, 259, 112948.
- Cirak, C., Radusiene, J., Jakstas, V., Ivanauskas, L., Yayla, F., Seyis, F. ve Camas, N. (2016). Drosanthe ve Olympia bölümlerinden *Hypericum* türlerinin ikincil metabolitleri. *Güney Afrika Botanik Dergisi*, 104, 82-90.
- Comlekcioglu, N., Dağlı, F., Çömlekcioglu, U., & Aygan, A. (2022). Cornus mas ve Rosa canina Meyvelerinin Antioksidan Kapasitesi ve Bazı Fitokimyasal Özellikleri. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 10(9), 1724-1731.
- Çırak, C., & Dursun, K. U. R. T. (2014). Önemli Tıbbi Bitkiler Olarak *Hypericum* Türleri. *Anadolu Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 24(1), 38-52.
- Dastan, S. D. (2023). Chemical and functional composition and biological activities of Anatolian *Hypericum scabrum* L. plant. *Journal of Molecular Structure*, 1275, 134561.
- de Carvalho Meirelles, G., Bridi, H., von Poser, G. L., & Nemitz, M. C. (2019). *Hypericum* species: An analysis on the patent technologies. *Fitoterapia*, 139, 104363.
- Deng, X., Xia, J., Hu, B., Hou, X. C., Pu, X. D., & Wu, L. (2022). Hyjapones A– D, trimethylated acyphloroglucinol meroterpenoids from *Hypericum japonicum* thunb. With anti-inflammatory activity. *Phytochemistry*, 202, 113308.
- El-Chaghaby, G. A., Mohammed, F. S., Rashad, S., Uysal, I., Koçer, O., Lekesiz, Ö., ... & Sevindik, M. (2023). Genus *Hypericum*: General Properties, Chemical Contents and Biological Activities. *Egyptian Journal of Botany*. 64(1): <https://dx.doi.org/10.21608/ejbo.2023.217116.2378>
- Eraslan, E. C., Altuntas, D., Baba, H., Bal, C., Akgül, H., Akata, I., & Sevindik, M. (2021). Some biological activities and element contents of ethanol extract of wild edible mushroom *Morchella esculenta*. *Sigma Journal of Engineering and Natural Sciences*, 39(1), 24-28.
- Ersoy, E., Özkan, EE, Bođa, M., Yılmaz, MA, & Mat, A. (2019). LC-MS/MS ile fitokimyasal bileşime odaklanan üç *Hypericum* türünün yaşlanma karşıtı potansiyeli ve anti-tirozinaz aktivitesi. *Endüstriyel Bitkiler ve Ürünler*, 141, 111735.
- Farcas, A. D., Mot, A. C., Zagrean-Tuza, C., Ticolea, M., Sevastre, B., Kulak, M., ... & Parvu, A. (2019). Remarkable rutin-rich *Hypericum capitatum* extract exhibits anti-inflammatory effects on turpentine oil-induced inflammation in rats. *BMC complementary and alternative medicine*, 19(1), 1-13.
- Guclu, G., Ayca, T. A. S., Tulimat, M., Eruygur, N., & Silig, Y. (2019). Anticancer Activity of Water and Methanol Extracts of *Hypericum scabrum* L. on Different

Cancer Cell Lines. *Notulae Scientia Biologicae*, 11(4), 333-336.

- Guleken, Z., Depciuch, J., Ege, H., İlbay, G., Kalkandelen, C., Özbeyli, D., ... & Kuruca, SE (2021). Aloe vera ve *Hypericum perforatum* yüklü nanofiber pansumanların diyabetik yara üzerindeki iyileştirici etkisinin spektrokimyasal ve biyokimyasal analiz karşılaştırması çalışması. *Spectrochimica Acta Bölüm A: Moleküler ve Biyomoleküler Spektroskopisi*, 254, 119639.
- Guo, P. J., Chen, T., Zheng, L., Peng, S., Lv, K. Q., Wang, W. Q., & Xuan, L. J. (2022). Two new xanthones from *Hypericum japonicum* and their lipid-lowering activities. *Phytochemistry Letters*, 49, 40-44.
- Gürgen, A., & Sevindik, M. (2022). Application of artificial neural network coupling multiobjective particle swarm optimization algorithm to optimize *Pleurotus ostreatus* extraction parameters. *Journal of Food Processing and Preservation*, 46(11), e16949.
- Huang, C. Y., Chang, T. C., Wu, Y. J., Chen, Y., & Chen, J. J. (2020). Benzophenone and benzoylphloroglucinol derivatives from *Hypericum sampsonii* with anti-inflammatory mechanism of otogirin A. *Molecules*, 25(19), 4463.
- Ilieva, Y., Momekov, G., Zaharieva, M. M., Marinov, T., Kokanova-Nedialkova, Z., Najdenski, H., & Nedialkov, P. T. (2023). Cytotoxic and Antibacterial Prenylated Acylphloroglucinols from *Hypericum olympicum* L. *Plants*, 12(7), 1500.
- Islek, C., Saridogan, B. G. O., Sevindik, M., & Akata, I. (2021). Biological activities and heavy metal contents of some Pholiota species. *Fresenius Environmental Bulletin*, 30(6), 6109-6114.
- Jaradat, N. (2022). Qualitative, Quantitative, Cytotoxic, Free Radical Scavenging, and Antimicrobial Characteristics of *Hypericum lanuginosum* from Palestine. *Molecules*, 27(14), 4574.
- Jin, D. X., He, J. F., Luo, X. G., & Zhang, T. C. (2019). Hypoglycemic effect of *Hypericum attenuatum* Choisy extracts on type 2 diabetes by regulating glucolipid metabolism and modulating gut microbiota. *Journal of Functional Foods*, 52, 479-491.
- Jin, D. X., He, J. F., Zhang, K. Q., & Zhang, N. Y. (2023). Phenolic composition, antioxidant, cytotoxic activities and cardioprotective effect of hydroalcoholic extract from aerial-parts of *Hypericum attenuatum* Fisch. ex Choisy. *Natural Product Research*, 1-8.
- Jin, D. X., He, J. F., Zhang, K. Q., Luo, X. G., & Zhang, T. C. (2019). EtOAc extract of *H. attenuatum* Choisy inhibits inflammation by suppressing the NF- κ B and MAPK pathways and modulating the gut microbiota. *Phytomedicine*, 57, 292-304.
- Kalkan, M., Aygan, A., Çömlekçioglu, N., & Çömlekçioglu, U. (2023). Olea europaea Yapraklarının Bazı Biyoaktif Özelliklerinin Araştırılması, Antimikrobiyal ve Enzim İnhibisyon Etkinliğinin İncelenmesi. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 11(3), 496-504.

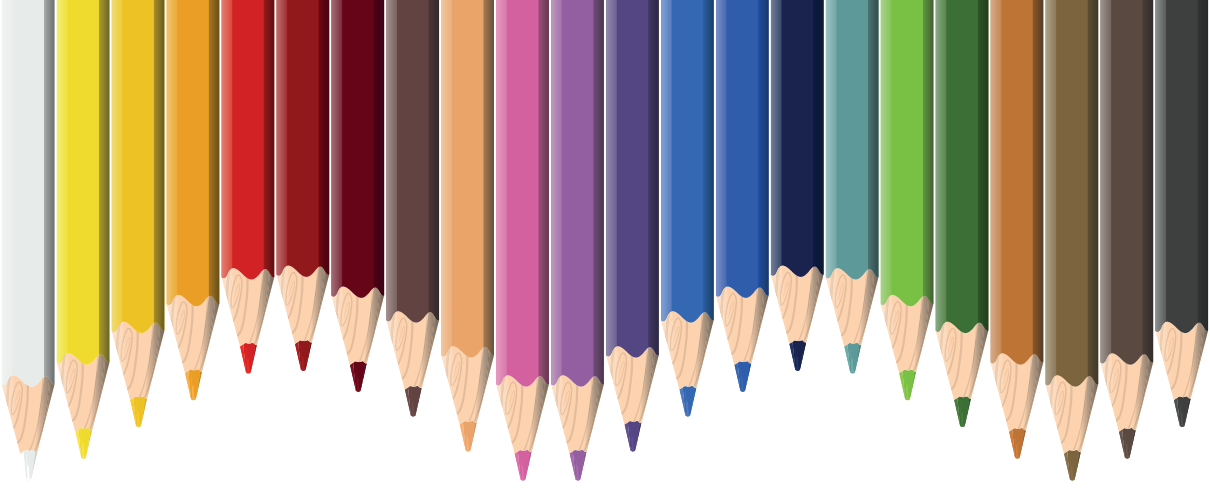
- Karapandzova, M., Karanfilova, I. C., Trajkovska, A., Gjorgievska, V. S., Stefkov, G., & Kulevanova, S. Antioxidant activity of Macedonian St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.).
- Keser, S., Keser, F., Kaygılı, O., Tekin, S., Demir, E., Türkoğlu, İ., ... & Kırbağ, S. (2020). *Hypericum scabrum* L. Flowers'tan elde edilen ekstraktların fitokimyasal bileşikleri ve antiradikal, antimikrobiyal ve sitotoksik aktiviteleri. *Doğal ürün araştırması*, 34 (5), 714-719.
- Kırmızı Sönmez, N. İ., Güler, E., Çam, M. E., Ermanoğlu, M., Gürdal, B., Taşkın, T., & Omurtag, G. Z. (2022). Investigation of antioxidant and anticonvulsant activity of *Hypericum triquetrifolium* Turra. *Journal of Research in Pharmacy*.
- Kladar, N., Božin, B., Bijelić, K., Bogavac, M., Karaman, M., Srđenović Čonić, B., ... & Anačkov, G. (2023). Biological Activity of Genus *Hypericum* Sect. *Hypericum* Species—*H. tetrapterum*, *H. maculatum* subsp. *immaculatum*, *H. triquetrifolium*. *Molecules*, 28(17), 6218.
- Korkmaz, N., Dayangaç, A., & Sevindik, M. (2021). Antioxidant, antimicrobial and antiproliferative activities of Galium aparine. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 45(3), 554-564.
- Krupodorova, T., & Sevindik, M. (2020). Antioxidant potential and some mineral contents of wild edible mushroom *Ramaria stricta*. *AgroLife Scientific Journal*, 9(1), 186-191.
- Li, X., Xu, D., Liu, J., Ma, Y. Y., Zhao, D. G., & Zhang, K. (2023). Anti-inflammatory activity of phenolics from *Hypericum japonicum*. *Phytochemistry Letters*, 55, 156-159.
- Lin, Y., Su, J., Wang, M., Li, Y., Zhao, Z. ve Sun, Z. (2022). *Hypericum sampsonii*, PDE4/PKA/CREB sinyal yolunun düzenlenmesi yoluyla ülseratif kolitli farelerde iltihabı hafifletir. *Etnofarmakoloji Dergisi*, 296, 115447.
- Lv, Y., Hao, J., Liu, C., Huang, H., Ma, Y., Yang, X., & Tang, L. (2019). Anti-diabetic effects of a phenolic-rich extract from *Hypericum attenuatum* Choisy in KK-Ay mice mediated through AMPK/PI3K/Akt/GSK3 β signaling and GLUT4, PPAR γ , and PPAR α expression. *Journal of Functional Foods*, 61, 103506.
- Mahomoodally, M. F., Zengin, G., Zheleva-Dimitrova, D., Mollica, A., Stefanucci, A., Sinan, K. I., & Aumeeruddy, M. Z. (2019). Metabolomics profiling, bio-pharmaceutical properties of *Hypericum lanuginosum* extracts by in vitro and in silico approaches. *Industrial Crops and Products*, 133, 373-382.
- Michalak, M. (2022). Plant-derived antioxidants: Significance in skin health and the ageing process. *International journal of molecular sciences*, 23(2), 585.
- Mohamed, F. F., Anhlan, D., Schöfbänker, M., Schreiber, A., Classen, N., Hensel, A., ... & Ludwig, S. (2022). *Hypericum perforatum* and its ingredients hypericin and pseudohypericin demonstrate an antiviral activity against SARS-CoV-2. *Pharmaceuticals*, 15(5), 530.
- Mohammed, F. S., Akgul, H., Sevindik, M., & Khaled, B. M. T. (2018). Phenolic con-

- tent and biological activities of *Rhus coriaria* var. *zebaria*. *Fresenius Environmental Bulletin*, 27(8), 5694-5702.
- Mohammed, F. S., Günal, S., Pehlivan, M., Doğan, M., Sevindik, M., & Akgül, H. (2020b). Phenolic content, antioxidant and antimicrobial potential of endemic *Ferulago platycarpa*. *Gazi University Journal of Science*, 33(4), 670-677.
- Mohammed, F. S., Günal, S., Şabik, A. E., Akgül, H., & Sevindik, M. (2020). Antioxidant and Antimicrobial activity of *Scorzonera papposa* collected from Iraq and Turkey. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi*, 23(5), 1114-1118.
- Mohammed, F. S., Karakaş, M., Akgül, H., & Sevindik, M. (2019). Medicinal properties of *Allium calocephalum* collected from Gara Mountain (Iraq). *Fresenius Environ Bull*, 28(10), 7419-7426.
- Mohammed, F. S., Pehlivan, M., Sevindik, E., Akgül, H., Sevindik, M., Bozgeyik, I., & Yumrutas, O. (2021). Pharmacological properties of edible *Asparagus acutifolius* and *Asparagus officinalis* collected from North Iraq and Turkey (Hatay). *Acta Alimentaria*, 50(1), 136-143.
- Mohammed, F. S., Sevindik, M., Uysal, I., Sevindik, E., & Akgül, H. (2022). A Natural Material for Suppressing the Effects of Oxidative Stress: Biological Activities of *Alcea kurdica*. *Biology Bulletin*, 49(Suppl 2), S59-S66.
- Mohammed, F. S., Şabik, A. E., Doğan, M., Selamoğlu, Z., & Sevindik, M. (2020). Antioxidant potential of *Hypericum spectabile* JAUB. ET SPACH. *Bulletin of Biotechnology*, 1(2), 43-45.
- Mohammed, F. S., Uysal, I., & Sevindik, M. (2023b). A review on antiviral plants effective against different virus types. *Prospects in Pharmaceutical Sciences*, 21(2), 1-21.
- Mohammed, F. S., Uysal, I., Yaz, H. H., & Sevindik, M. (2023a). Papaver species: usage areas, essential oil, nutrient and elements contents, biological activities. *Prospects in Pharmaceutical Sciences*, 21(4), 1-9.
- Öztürk, Ş., Hazer, Y., Kaşkatepe, B., Çölgeçen, H., & Kulak, M. (2023). Kırmızı Kantaron (*Hypericum capitatum*) Bitkisi: Fenolik İçeriklerinin, Antioksidan Aktivitesinin Belirlenmesi ve Klinik İzolatlar Üzerinde Antimikrobiyal Etkinliğinin Araştırılması. *Batı Karadeniz Tıp Dergisi*, 7(1), 57-65.
- Pakolpakçıl, A., Draczyński, Z., Szulc, J., Stawski, D., Tarzyńska, N., Bednarowicz, A., ... & Gutarowska, B. (2021). An In Vitro Study of Antibacterial Properties of Electrospun *Hypericum perforatum* Oil-Loaded Poly (lactic Acid) Nonwovens for Potential Biomedical Applications. *Applied Sciences*, 11(17), 8219.
- Pehlivan, M., Mohammed, F. S., Sevindik, M., & Akgül, H. (2018). Antioxidant and oxidant potential of *Rosa canina*. *Eurasian Journal of Forest Science*, 6(4), 22-25.
- Peron, G., Hošek, J., Rajbhandary, S., Pant, D. R., & Dall'Acqua, S. (2019). LC-MSn and HR-MS characterization of secondary metabolites from *Hypericum ja-*

- ponicum* Thunb. ex Murray from Nepalese Himalayan region and assessment of cytotoxic effect and inhibition of NF- κ B and AP-1 transcription factors in vitro. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 174, 663-673.
- Priya, M. L., Mallika, G. C. N., & Atmakuri, L. R. (2022). In-VivoAntinociceptive Activity and In-SilicoMolecular Docking of Selected Phy-toconstituents of Methanolic Extract of *Hypericum Japonicum*..
- Rahman, J. K., Ahmed, A. A., Ganjo, A. R., & Mohamad, T. S. (2023). Assessment of toxicity, anti-quorum sensing and anti-biofilm production effects of *Hypericum triquetrifolium* Turra extract on multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Journal of King Saud University-Science*, 35(5), 102714.
- Rao, H., Su, W., Zhang, X., Wang, Y., Li, T., Li, J., ... & Li, P. (2023). *Hypericum japonicum* extract inhibited porcine epidemic diarrhea virus in vitro and in vivo. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1112610.
- Raut, S., Joshi, G. P., & Pant, D. R. (2023). Evaluation of therapeutic potential of *Hypericum* species from the Himalaya. *Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants*, 1-11.
- Robson, N.K.B. 2016. And then came molecular phylogenetics—Reactions to a monographic study of *Hypericum* (Hypericaceae). *Phytotaxa*, 255(3), 181-198.
- Saddiqe, Z., Naeem, I., Hellio, C., Patel, A. V., & Abbas, G. (2020). Phytochemical profile, antioxidant and antibacterial activity of four *Hypericum* species from the UK. *South African Journal of Botany*, 133, 45-53.
- Samaga, P. V., & Rai, V. R. (2013). Evaluation of pharmacological properties and phenolic profile of *Hypericum japonicum* Thunb. from Western Ghats of India. *Journal of Pharmacy Research*, 7(7), 626-632
- Saridogan, B. G. O., Islek, C., Baba, H., Akata, I., & Sevindik, M. (2021). Antioxidant antimicrobial oxidant and elements contents of *Xylaria polymorpha* and *X. hypoxylon* (Xylariaceae). *Fresenius Envir Bull.* 30(5), 5400-5404.
- Sekeroglu, N., Karaoglan, M., Gezici, S., Kulak, M., Ozkutlu, F., Kacar, O., & Gul, F. (2018). Variation in the composition of the essential oils, hypericin and mineral elements in aerial parts, stem and flower of *Hypericum capitatum* (CHOISY) growing in Turkey with oxidative DNA damage protective activity. *Journal of Pharmaceutical Research*, 17(2), 67-77.
- Selamoglu, Z., Sevindik, M., Bal, C., Ozaltun, B., Sen, İ., & Pasdaran, A. (2020). Antioxidant, antimicrobial and DNA protection activities of phenolic content of *Tricholoma virgatum* (Fr.) P. Kumm. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 10 (3), 5500-5506
- Sevindik, M., Akgul, H., Pehlivan, M., & Selamoglu, Z. (2017). Determination of the therapeutic potential of *Mentha longifolia* ssp. *longifolia*. *Fresen Environ Bull*, 26(7), 4757-4763.
- Sevindik, M., Mohammed, F. S., & Uysal, I. (2023). Autism: plants with neuro-psychopharmacotherapeutic potential. *Prospects in Pharmaceutical Sciences*,

21(3), 38-48.

- Seyrekoglu, F., Temiz, H., Eser, F., & Yildirim, C. (2022). Comparison of the antioxidant activities and major constituents of three *Hypericum* species (*H. perforatum*, *H. scabrum* and *H. origanifolium*) from Turkey. *South African Journal of Botany*, 146, 723-727.
- Tusevski, O., Krstikj, M., Stanoeva, J. P., Stefova, M., & Simic, S. G. (2018). Phenolic profile and biological activity of *Hypericum perforatum* L.: Can roots be considered as a new source of natural compounds?. *South African Journal of Botany*, 117, 301-310.
- Türker, A. U., Yıldırım, A. B., Karakaş, F. P., & Türker, H. (2018). In vitro antibacterial and antitumor efficiency of some traditional plants from Turkey. *Indian Journal of Traditional Knowledge*.
- Unal, O., Eraslan, E. C., Uysal, I., Mohammed, F. S., Sevindik, M., & Akgul, H. (2022). Biological activities and phenolic contents of *Rumex scutatus* collected from Turkey. *Fresenius Environmental Bulletin*, 31(7), 7341-7346.
- Uysal, I., Koçer, O., Mohammed, F. S., Lekeşiz, Ö., Doğan, M., Şabik, A. E., Sevindik, E., Gerçekler, F.O., & Sevindik, M. (2023). Pharmacological and nutritional properties: Genus *Salvia*. *Advances in Pharmacology and Pharmacy*, 11(2), 140-155.
- Velingkar, V. S., Gupta, G. L., & Hegde, N. B. (2017). A current update on phytochemistry, pharmacology and herb–drug interactions of *Hypericum perforatum*. *Phytochemistry Reviews*, 16, 725-744.
- Yücel, A., Kan, Y., Yesilada, E., & Akın, O. (2017). Effect of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) oily extract for the care and treatment of pressure sores; a case report. *Journal of ethnopharmacology*, 196, 236-241.
- Zhivkovikj, A., Trajkovska, M., Tusevski, O., & Simic, S. G. Contribution of phenolic acids and flavonols to the antioxidant activity of *Hypericum perforatum* L.
- Zhou, Z. B., Zhang, Y. M., Pan, K., Luo, J. G., & Kong, L. Y. (2014). Cytotoxic polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols from *Hypericum attenuatum*. *Fito-terapia*, 95, 1-7.
- Zhuang, Q., Li, J., Chen, Y., Lin, J., Lai, F., Chen, X., ... & Peng, J. (2015). Ethyl acetate extract of *Hypericum japonicum* induces apoptosis via the mitochondria-dependent pathway in vivo and in vitro. *Molecular Medicine Reports*, 12(4), 4851-4858.



Bölüm 5

TÜRKİYE'NİN DOĞAL SİHIRLİ MANTARLARI

Mustafa Emre AKÇAY¹

¹ Doktor Öğretim Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Tuşba, Van.
ORCID: 0000-0002-9215-3383, memreakcay@yyu.edu.tr

Giriş

Psikoaktif veya psikotrop maddeler, asıl olarak merkezi sinir sisteminde etkisini gösteren ve beynin fonksiyonlarını etkileyerek geçici olarak ruh halinde, çevrenin algılanmasında, davranışlarda ve bilinç seviyesinde çeşitli değişikliklere neden olan kimyasal maddeler için kullanılan genel bir terimdir. Çoğu zaman halüsinojenik maddeler olarak da isimlendirilirler. Doğal mantar türlerinin bir kısmı da az veya çok miktarda çeşitli psikoaktif maddeler içermekte ve bunların tüketilmesi sonucunda kişilerin merkezi sinir sistemi işlevleri etkilenerek bahsi geçen durumlara sebep olmaktadır. Bu mantarlar genel olarak “sihirli mantarlar” veya “halüsinojenik mantarlar” olarak adlandırılırlar.

Binlerce yıldır dini törenlerde kullanılan halüsinojenik mantarlar, 1960’lı yılların sonlarında keyif verici bir uyuşturucu olarak kullanılmaya başlanmıştır. Meksika’daki Kızılderili kabileleri tarafından dini törenlerde kullanılan halüsinojenik mantarların hangileri olduğu 1930’lu ve 1940’lu yıllardaki etnomikolojik araştırmalardan biliniyordu, ancak Meksika’nın halüsinojenik mantarlarının ilk listesi 1961 yılına kadar yayınlanmadı. O dönemde, İsviçreli ilaç şirketi Sandoz için çalışan kimyagerler, mantardaki etkiden sorumlu bileşiği çoktan tanımlamışlardı. Bu fosforlanmış bir alkaloid ve ilk izole edildiği mantar türü olan *Psilocybe mexicana*’dan esinlenilerek psilosibin (4-dihidroksimetiltriptaminin fosforik asit esteri) adı verilmişti. Daha sonraki çalışmalar gerçek halüsinojenik bileşiğin psilosin olduğunu ve psilosibinden defosforilasyon yoluyla oluştuğunu göstermiştir. Defosforilasyon, mantar koparıldığında veya hasar gördüğünde mantar içinde veya yendikten sonra tüketicinin vücudunda gerçekleşebilir (Andersson vd., 2008).

Halüsinojenik mantarlar insanlar tarafından tarih öncesi devirlerden beri fark edilmiş ve bu mantarlar, ritüelistik ve spiritüel amaçlar başta olmak üzere çeşitli nedenlerle kullanılmışlardır. Günümüz İspanya ve Cezayir’indeki mağara resimlerinde ve kaya sanatında bulunan imgeler, insanların psilosibin mantarlarını kullanımının kayıtlı tarihten önceye dayandığını göstermektedir. Mezoamerika’da, İspanyol tarihçiler on altıncı yüzyılda kullanımlarını ilk kez belgelemeden önce, mantarlar ruhani ve kehanet törenlerinde uzun süredir tüketiliyordu (Stamets ve Weil, 1996).

Günümüzde halüsinojenik mantarlar çeşitli psikolojik rahatsızlıkların tedavisi için, eğlence amacıyla, manevi nedenlerle (örneğin, ritüel, manevi veya şamanik amaçlar için entheojenlerde olduğu gibi kişinin bilincini değiştirerek) veya araştırma amaçlı olarak giderek artan bir şekilde kullanılmaya devam etmektedir. Hatta *Psilocybe* cinsine ait mantar türlerinden elde edilen psilosibin maddesi, terapötik değerleri nedeniyle doktorlar ve diğer sağlık

uygulayıcıları tarafından reçete edilebilmektedir (Levine, 1991; Miller ve Lewis, 2023). Günümüzde psilosibin, nispeten güvenli olması, orta derecede uzun etki süresi ve oral uygulamadan sonra iyi emilimi nedeniyle insan çalışmalarında en çok kullanılan psikedeliklerden biridir (Hasler vd., 2004; Johnson vd., 2008).

Psikoaktif etkilere sahip olan mantarlar genellikle “sihirli mantarlar” veya “halüsinojenik mantarlar” olarak adlandırılır ve bu mantarlarda bulunan ana bileşen psilosibin maddesi, vücutta asıl etkili form olan psilosine dönüşür. Psilosinin yanı sıra, sihirli mantarların etkilerini değiştirebilen norpsilosin, baeosistin, norbaeosistin ve aeruginascin gibi psikotrop maddeler de mevcut olabilir. Sihirli mantarlar çiğ olarak yenebilir, yiyeceklerle birlikte pişirilebilir veya kurutulduktan sonra tüketilebilir. Bu mantarlar halüsinojenik olmayan diğer mantarlarla ve hatta *Amanita* cinsi gibi zehirli mantarlarla karıştırılabilir. Genel olarak, sihirli mantarların kullanımından kaynaklanan etkilerin süresi 2 ila 6 saat arasında sürebilir ve etkiler, rahatlama hissi, kontrol edilemeyen kahkaha, neşe, öfori, renklerin görsel olarak artması, halüsinasyon ve değişen algıdan depresyon veya paranoya gibi olumsuz bir deneyime kadar değişir.

Psilosibinin tanımlanması ve mantar kaynaklı psikoaktif maddelerin kimyasal özellikleri

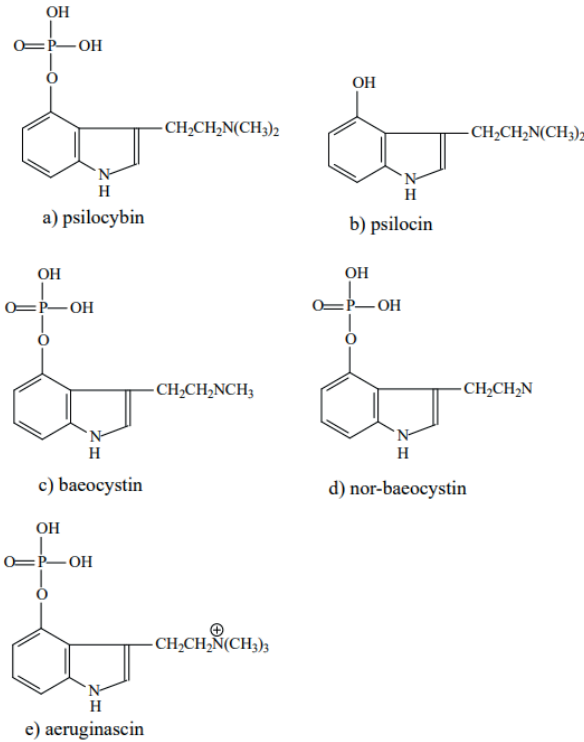
Alkolooid türevi bir madde olan psilosibinin ilk başarılı izolasyonu ve tanımlanması *Psilocybe mexicana* türünün büyük miktarlarda meyve gövdesi, sklerotia ve miselyumunun laboratuvar kültürlerinde üretilmesiyle mümkün olmuştur (Heim ve Hofmann, 1958a, b). Yapılan testlerle *P. mexicana*'nın kurutulmuş meyve gövdeleri, sklerotia ve miselyumunun taze meyve gövdeleriyle aynı psikoaktif aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. *Psilocybe mexicana*'nın psikoaktif bileşenleri 1958 yılında İsviçreli kimyager Hofmann ve çalışma arkadaşları tarafından kristal formda izole edilmiş ve psilosibin adı verilen 4-hidroksi-dimetiltriptaminin fosforik asit esteri (Şekil 1a) olarak tanımlanmıştır (Hofmann vd., 1958a, b). Tespit edilen ilk doğal fosforile indol bileşiğidir. Psilosibin ile yakından ilişkili ancak sadece eser miktarda bulunan ikinci bir madde izole edilmiş ve psilosibin ile paralel olarak tanımlanmıştır (Hofmann vd., 1959). Bu bileşik 4-hidroksi-dimetiltriptamin olup, psilosin olarak adlandırılmıştır (Şekil 1b). Bu maddeler triptamin/indolamin halüsinojen grubuna aittir ve yapısal olarak serotonin ile uyumlu olduklarından serotonin reseptör agonisti olarak halüsinojenik etkilere sebep olmaktadır (Hasler vd., 1997; Horita ve Weber, 1962).

Psilosibinin kendisi biyolojik olarak inaktiftir ancak vücut tarafından hızla psilosine dönüştürülür, bu da bazı açılardan lizerjik asit dietilamid (LSD), meskalin ve dimetiltriptamin (DMT) ile benzer zihin değiştirici etkilere sahiptir (Hasler vd., 2004). Genel olarak etkileri arasında öfori, görsel

ve zihinsel halüsinasyonlar, algıda değişiklikler, çarpıtılmış zaman algısı ve algılanan ruhani deneyimler yer almaktadır. Ayrıca mide bulantısı ve panik atak gibi olumsuz reaksiyonlara da neden olabilir (Van Amsterdam vd., 2011).

Hofmann'ın bağlı bulunduğu Sandoz şirketi, psikedelik terapide kullanılmak üzere saf psilosibini dünya çapında doktorlara ve klinik uzmanlarına pazarlamıştır. 1960'ların ve 1970'lerin giderek kısıtlayıcı hale gelen uyuşturucu yasaları psilosibin ve diğer halüsinojenlerin etkileri üzerine yapılan bilimsel araştırmaları kısıtlasa da psilosibin mantarının nasıl yetiştirileceğine dair bilgilerin artmasına bağlı olarak bir enteojen (maneviyat artırıcı madde) olarak popülerliği sonraki on yılda artmıştır. Daha sonra bu bileşikler farklı mantar türlerinde de tanımlanmaya başlamış ve psilosibin içerdiği tespit edilen mantar türü sayısı gün geçtikçe artarak 200 civarına ulaşmıştır.

Mantarlardaki psilosibin ve ilgili maddelerin kimyasal analizindeki kritik adımlar ekstraksiyon yöntemi, bileşikleri ayırmak için kullanılan kromatografik yöntem ve halüsinojenleri tanımlamak için kullanılan yöntemdir. GC-MS ve LC-MS, insan biyolojik örneklerinde psilosibin/psilosini tanımlamak için kullanılan yaygın yöntemlerdir (Andersson vd., 2008).



Şekil 1. Halüsinojenik mantarlarda bulunan psikoaktif maddelerin kimyasal yapıları (Andersson vd., 2008).

Psilosibin ihtiva eden mantarlar

Psilosibinin şu ana kadar yaklaşık 150-200 civarında mantar türü tarafından az veya çok miktarlarda üretildiği tespit edilmiştir. En etkili olanları *Psilocybe azurescens*, *P. semilanceata* ve *P. cyanescens* gibi *Psilocybe* cinsi türlerinden izole edilir, ancak *Agrocybe*, *Conocybe*, *Copelandia**, *Gymnopilus**, *Hypholoma*, *Inocybe*, *Panaeolina*, *Panaeolus**, *Pluteus*, *Psathyrella** ve *Stropharia* gibi cinslere ait türlerin de psilosibin içerdiği tespit edilmiştir (*cinsin çoğu türü psilosibin/psilosin içermez) (Guzmán, 2000; Andersson vd., 2008).

Psilocybe cinsine ait mantar türleri çoğunlukla küçük, kahverengimsi, konik şapkalı, ince saplı ve lamelli mantarlardır ve gübre üzerinde veya yakınında meyve verirler, ancak odun kalıntılarında, çayırlarda, parklarda ve seyrek dağılmış ağaçların altında da bulunabilirler. Sapla bağlantılı olan lameller, koyu zambak renginden mor-kahverengiye kadar değişen renklerde spor baskıları oluştururlar. Bu cinsin psikoaktif madde içeren türleri dünyanın her yerinde bulunabilir ve şu özellikleriyle ayırt edilirler: i) karpoforda zedelenme sonucunda mavimsi bir reaksiyon; ii) farinöz (nişastalı) bir tat ve iii) farinöz bir koku. Bu özelliklerden bazılarını gözlemlemek, örnek yaşlandıkça daha zor hale gelir (Lincoff ve Mitchel, 1977).

Türkiye’de doğal olarak yayılış gösteren sihirli mantar türleri

Ülkemizin doğal makromantar çeşitliğini belirlemeye yönelik çalışmalar 1800’lü yılların ortalarında öncelikle yabancı araştırmacılar tarafından başlatılmış ve özellikle son altmış yılda araştırmaların sayıları önemli bir ivmelenme göstererek devam etmiştir. Bu çalışmaların neticesinde 3000 civarında makromantar türünün ülkemizde doğal olarak yayılış gösterdiği belirlenmiş ve devam eden çalışmalar ile bu sayı her geçen gün artmaktadır (Rigler, 1852; Tchihatcheff, 1860; Solak vd., 2015; Sesli vd., 2020; Solak ve Türkoğlu, 2022).

Türkiye’de doğal olarak yetişen halüsinojenik mantarlar belirlenirken günümüze kadar psikoaktif maddeler içerdiği tespit edilmiş mantar türleri ile ülkemizde 2022 yılı itibari ile belirlenmiş makromantarları listeleyen eserler (Solak vd., 2015; Sesli vd., 2020; Solak ve Türkoğlu, 2022) ve yakın zamanda ülkemizde mikoloji alanında yapılmış çalışmalar dikkate alınmıştır. Sonuç olarak psilosibin ve benzeri psikoaktif maddeler içerdiği belirlenmiş olan 9 makromantar türünün ülkemizde de yayılış gösterdiği tespit edilmiştir. Bu türler her biri ayrı familyalarda yer alan beş cins içerisinde dağılım göstermektedir.

Ülkemizde yetişen halüsinojenik mantar türleri listelenirken sistematik kategorileri dikkate alınarak alfabetik olarak sıralanmıştır. Türlerin geçerli

bilimsel isimleri ve taksonomik kategorileri dünya çapında kabul gören çevrimiçi bir mikolojik veri tabanı olan www.indexfungorum.org web sitesi dikkate alınarak sunulmuştur. Türlerin Türkçe isimleri ve ülkemizin hangi bölge ve bölümlerinde yetiştiği Sesli vd. (2020) tarafından hazırlanan “Türkiye Mantarları Listesi” isimli eser incelenerek tespit edilmiştir.

1. *Conocybe velutipes* (Velen.) Hauskn. & Svrček

Sınıflandırmadaki pozisyonu: *Bolbitiaceae*, Agaricales, Agaricomycetidae, Agaricomycetes, Agaricomycotina, Basidiomycota, Fungi

Türkçe ismi: Çan yalınetek

Türkiye’deki yayılışı: Yukarı-Murat-Van Bölümü

2. *Panaeolus cinctulus* (Bolton) Sacc.

Sınıflandırmadaki pozisyonu: *Galeropsidaceae*, Agaricales, Agaricomycetidae, Agaricomycetes, Agaricomycotina, Basidiomycota, Fungi

Türkçe ismi: Kor tersçanı

Türkiye’deki yayılışı: Batı ve Doğu Karadeniz bölümleri.

3. *Panaeolus fimicola* (Pers.) Gillet

Sınıflandırmadaki pozisyonu: *Galeropsidaceae*, Agaricales, Agaricomycetidae, Agaricomycetes, Agaricomycotina, Basidiomycota, Fungi

Türkçe ismi: Yoz tersçanı

Türkiye’deki yayılışı: Çatalca-Kocaeli Bölümü, Orta ve Doğu Karadeniz bölümleri, Orta Kızılırmak Bölümü, Yukarı Murat-Van Bölümü, Akdeniz Bölgesi, Orta Fırat Bölümü.

4. *Panaeolus olivaceus* F.H. Möller

Sınıflandırmadaki pozisyonu: *Galeropsidaceae*, Agaricales, Agaricomycetidae, Agaricomycetes, Agaricomycotina, Basidiomycota, Fungi

Türkçe ismi: Kara tersçanı

Türkiye’deki yayılışı: Akdeniz Bölgesi, Asıl Ege Bölümü, Orta Kızılırmak Bölümü, Yukarı Murat-Van Bölümü, Yukarı Fırat Bölümü.

5. *Psilocybe cubensis* (Earle) Singer

Sınıflandırmadaki pozisyonu: *Hymenogastraceae*, Agaricales, Agaricomycetidae, Agaricomycetes, Agaricomycotina, Basidiomycota, Fungi

Türkçe ismi: Sivri kefgarik

Türkiye'deki yayılışı: Asıl Ege Bölümü.

6. *Psilocybe semilanceata* (Fr.) P. Kumm.

Sınıflandırmadaki pozisyonu: *Hymenogastraceae*, Agaricales, Agaricomycetidae, Agaricomycetes, Agaricomycotina, Basidiomycota, Fungi

Türkçe ismi: Özgürlük şapkası

Türkiye'deki yayılışı: Doğu Karadeniz Bölümü

7. *Inocybe corydalina* Quél.

Sınıflandırmadaki pozisyonu: *Inocybaceae*, Agaricales, Agaricomycetidae, Agaricomycetes, Agaricomycotina, Basidiomycota, Fungi

Türkçe ismi: Yürekli kümbet

Türkiye'deki yayılışı: Güney Marmara Bölümü

8. *Pluteus chrysophaeus* (Schaeff.) Quél.

Sınıflandırmadaki pozisyonu: *Plutaceae*, Agaricales, Agaricomycetidae, Agaricomycetes, Agaricomycotina, Basidiomycota, Fungi

Türkçe ismi: Gergin çıtkırdı

Türkiye'deki yayılışı: Orta Karadeniz Bölümü

9. *Pluteus salicinus* (Pers.) P. Kumm.

Sınıflandırmadaki pozisyonu: *Plutaceae*, Agaricales, Agaricomycetidae, Agaricomycetes, Agaricomycotina, Basidiomycota, Fungi

Türkçe ismi: Söğüt çıtkırdı

Türkiye'deki yayılışı: Batı ve Doğu Karadeniz bölümleri, Asıl Ege Bölümü, Erzurum-Kars, Yukarı Fırat ve Yukarı Murat-Van bölümleri, Adana Bölümü, Güneydoğu Anadolu Bölgesi.

Sonuç

Ülkemiz doğal halüsinojenik mantarlar yönünden çok zengin görülmemekle birlikte bu sayının aslında çok daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Bitki ve hayvan türü çeşitliliği bakımından tüm Avrupa kıtası ile benzer sayılara sahip olan ülkemizde mantar türü sayısı henüz Avrupa'nın çok gerisinde bulunmaktadır. Devam eden ve yapılacak olan çalışmalar ile ülkemizin makromantar ve dolayısıyla da halüsinojenik mantar türlerinin

artması beklenmektedir.

Son yıllarda özellikle psikolojik kökenli birçok hastalığın tedavisinde umut verici sonuçlar sergileyen halüsinojenik mantar kaynaklı psikoaktif maddeler çok yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Ülkemizde de benzer çalışmaların yapılabilmesi öncelikle bu mantarların doğal kaynaklarının bilinmesi ile mümkün olacaktır. Ülkemizin mantar çeşitliliği henüz beklenen seviyenin çok altında görünmektedir. Bu alanda yapılacak çalışmalar hem bu biyolojik zenginliğimizin ortaya konması hem de halüsinojenik ve tıbbi mantar çeşitliliğimizin artması bakımından oldukça önem arz etmektedir.

Kaynaklar

- Andersson, C., Kristinsson, J., & Gry, J. (2008). *Occurrence and use of hallucinogenic mushrooms containing psilocybin alkaloids*. Kailow Express ApS: Denmark.
- Guzmán, G., Allen, J. W., & Gartz, J. (2000). A worldwide geographical distribution of the neurotropic fungi, an analysis and discussion. *Annali del Museo Civico di Rovereto: Sezione Archeologia, Storia, Scienze Naturali*, 14, 189–280.
- Hasler, F., Bourquin, D., Brenneisen, D., et al. (1997). Determination of psilocin and 4-hydroxyindole-3-acetic acid in plasma by HPLC- ECD and pharmacokinetic profiles of oral and intravenous psilocybin in man. *Pharm. Acta Helv.*, 72(3), 175-184.
- Hasler, F., Grimberg, U., Benz, M. A., Huber, T., & Vollenweider, F. X. (2004). Acute psychological and physiological effects of psilocybin in healthy humans: A double-blind, placebo-controlled dose-effect study. *Psychopharmacology*, 172(2), 145-156. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1640-6>
- Heim, R., & Hofmann, A. (1958a). Isolement de la psilocybine à partir du *Stropharia cubensis* Earle et d'autres espèces de champignons hallucinogènes mexicains appartenant au genre *Psilocybe*. *Compt. Rend. Hebd. Séances Acad. Sci.*, 247, 557-561.
- Heim, R., & Hofmann, A. (1958b). La psilocybine et la psilocine chez les psilocybes et Strophaires hallucinogènes. *Editions du Museum National d'Histoire Naturelle*, 6, 258–262.
- Hofmann, A., Frey, A., Ott, H., Petrzilka, T., & Troxler, F. (1958b). Konstitutionsaufklärung und Synthese von Psilocybin. *Experientia*, 15, 397–399.
- Hofmann, A., Heim, R., Brack, A., & Kobel, H. (1958a). Psilocybin, ein psychotroper Wirkstoff aus dem mexikanischen Rauschpilz *Psilocybe mexicana* Heim. *Experientia*, 14, 107-109.
- Hofmann, A., Heim, R., Brack, A., Kobel, H., Frey, A., Ott, H., Petrzilka, T., & Troxier, F. (1959). Psilocybin und Psilocin, zwei psychotrope Wirkstoffe aus mexikanischen Rauschpilsen. *Helvetica Chimica Acta*, 42, 1557–157.
- Horita, A., & Weber, L. (1962). Dephosphorylation of psilocybin in the intact mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 4, 730-737.
- Johnson, M., Richards, W., & Griffiths, R. (2008). Human hallucinogen research: Guidelines for safety. *J. Psychopharmacol.*, 22(6), 603-620.
- Levine, R. J. (1991). Edicalization of Psychoactive Substance Use and the Doctor-Patient Relationship. *The Milbank Quarterly*, 69(4), 623-640. <https://doi.org/10.2307/3350230>
- Miller, C., & Lewis, J. (2023). *Uses of Psychoactive Drugs*. Open Library: Press Books.
- Rigler, L., 1852. Die Türkei und Deren Bewohner. *Wien*, 1: 111.
- Sesli, E., Asan, A., Selçuk, F., Abacı Günyar, Ö., Akata, I., Akgül, S., Alkan, S., Allı, H., Aydoğdu, H., Berikten, D., Demirel, K., Demirel, R., Doğan, H. H., Erdoğan,

du, M., Ergül, C. C., Eroğlu, G., Giray, G., Halikî Uztan, A., Kabaktepe, Ş., Kadaiçiler, D., Kalyoncu, F., Karaltı, İ., Kaşık, G., Kaya, A., Keleş, A., Kırbağ, S., Kıvanç, M., Ocağ, İ., Ökten, S., Özkale, E., Öztürk, C., Sevindik, M., Şen, B., Şen, İ., Türkekul, İ., Ulukapı, M., Uzun, Y., Uzun, Y., Yoltaş, A. 2020. *Türkiye mantarları listesi*. ANG Vakfı Yayınları: İstanbul, Türkiye.

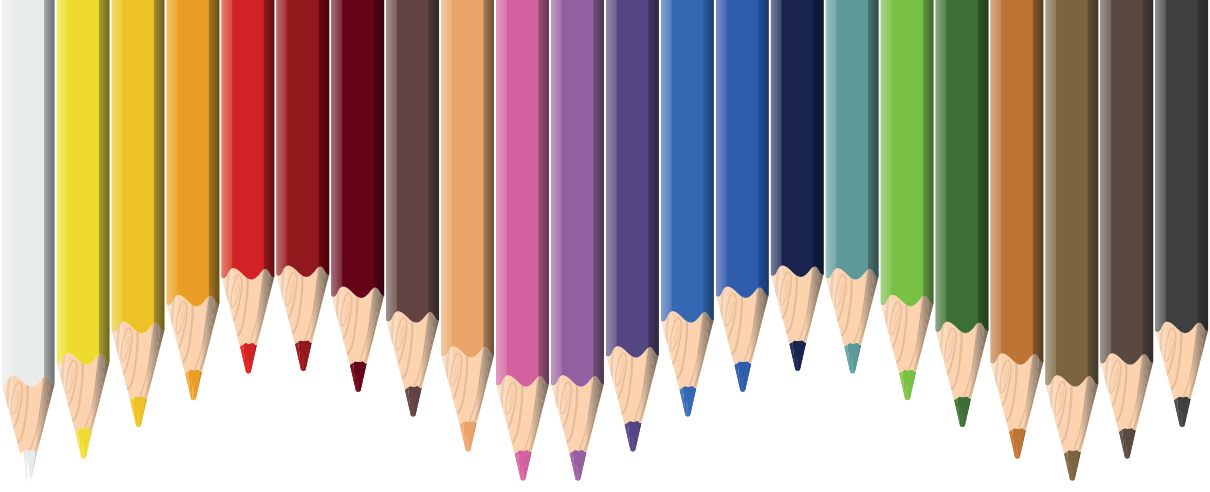
Solak, M. H., Işiloğlu, M., Kalmış, E., Allı, H. (2015). *Macrofungi of Turkey checklist*. Üniversiteler Ofset: İzmir, Türkiye.

Solak, M. H., Türkoğlu, A. 2022. *Macrofungi of Turkey checklist, volume 3*. Kanyılmaz Matbaacılık: İzmir, Türkiye.

Stamets, P., & Weil, A. (1996). *Mushrooms of the World: An Identification Guide* (1st ed.). Berkeley, California: Ten Speed Press.

Tchihatcheff, P., 1860. Asie Mineure III. *Botanique, II*: 670-672.

Van Amsterdam, J., Opperhuizen, A., & Van den Brink, W. (2011). Harm potential of magic mushroom use: A review. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 59(3), 423–429. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2011.01.006>



Bölüm 6

ELEKTROSPİNNİNG YÖNTEMİ İLE NANOFİBER ÜRETİMİ, KARAKTERİZASYONU VE UYGULAMA ALANLARI

Saadet ÇELİKÖZLÜ¹

¹ Saadet ÇELİKÖZLÜ, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Altıntaş Meslek Yüksekokulu, Gıda İşleme Bölümü, Altıntaş, Kütahya, Türkiye. ORCID ID: 0000-0001-9825-6458

1. GİRİŞ

Nanofiber teknolojisi ile nano ölçekli boyutlardaki liflerin üretimi ve işlenmesi gerçekleşir. Çapı 100 nm'nin altında olan lifler genellikle nanolifler olarak sınıflandırılır. Parçacıklar küçüldükçe, hacimle karşılaştırıldığında yüzey alanında bir artış olmaktadır. Bu sebeple nanofiberler, yüksek özgül alan, gözeneklilik ve belirgin çekme mukavemeti gibi benzersiz yapısal, kimyasal ve mekanik özellikler gösterirler. Bu nedenle çok çeşitli uygulamalarda kullanılırlar (Partheniadis, vd., 2020). Bu teknoloji elektronik, malzeme bilimi, polimer mühendisliği ve biyomedikal uygulamalar gibi birçok farklı bilim ve mühendislik disiplinini muazzam bir şekilde etkilemiştir (MacDiarmid, vd., 2001). Normal fiberlere göre daha küçük gözeneklere ve daha yüksek yüzey alanına sahip olan bu fiberlerin nanokataliz, doku iskeleleri, koruyucu giysiler, filtreleme ve optik elektronik alanlarında uygulamaları vardır.

Elektrospinning, başka bir ifade ile elektroğirme, nanofiberleri çözeltilerden veya eriyiklerden elektrik kuvvetiyle çekme yöntemidir. Yöntem ilk kez 1900'de patentlendi, ancak nanobilim ve nanoteknolojideki ilerlemelerle birlikte elektrospinningin ilgi görmeye başlaması ancak 1990'lerin başında oldu (SalehHudin, vd., 2018). Elektrospinning, nanofiberlerin üretimi için kullanışlı ve çok yönlü bir yöntemdir. Bu yöntemde, çapları 2 nm'den birkaç mikrometreye kadar değişen lifler üretmek için hem doğal hem de sentetik polimerler, sıvı kristaller, katı parçacıkların süspansiyonları, seramikler ve emülsiyonlar kullanılır (Pakravan, vd., 2011). Elektrospun nanofiberlerin biyotıp, filtreleme ve ayırma, koruyucu giysiler, sensörler ve enerji cihazları dahil olmak üzere geniş bir uygulama yelpazesi bulunmaktadır (Azmer, vd., 2016; Bishop-Haynes & Gouma, 2007; Kim, vd., 2015; Serbezeanu, vd., 2015; Zafar, vd., 2016).

2. NANOFİBERLER

Nanofiberler, çapı 100 nm'nin altında olan katı hal doğrusal nanomalzemelerdir, ancak endüstri ve mühendislik açısından mikron altı çaplı liflere genellikle nanofiber denir (Xue, vd., 2019). Nanofiberler, geleneksel liflerle karşılaştırıldığında son derece yüksek yüzey alanı/hacim oranı, düşük yoğunluk, yüksek gözenek hacmi, küçük gözenek boyutu, üstün sertlik ve çekme mukavemeti gibi benzersiz özelliklere sahiptir (Rasouli, vd., 2019).

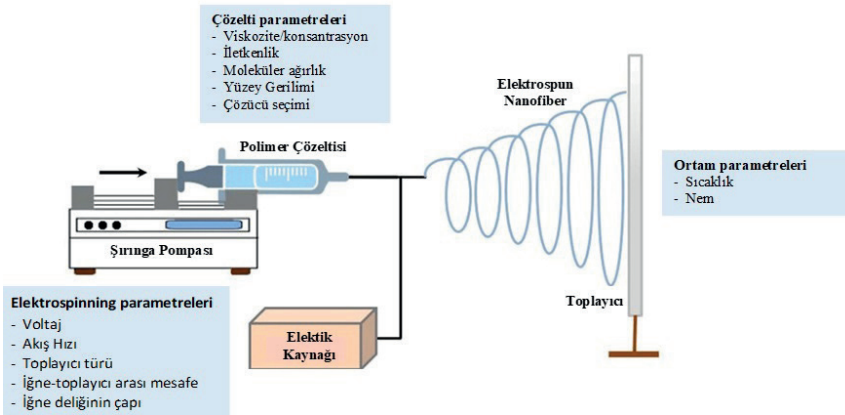
Nanoliflerin bu özellikleri, onları farmasötik ve biyomedikal uygulamalar için uygun adaylar haline getirmektedir. Örneğin su ve hava filtreleme sistemlerinde, membranlarda ve çevre bilimlerinde ve ayrıca koruyucu giysi üretiminde kullanılmaktadırlar.

3. ELEKTROEĞİRME YÖNTEMİ

Elektrospinning, ince lifler üretmek için elektrostatik kuvvetleri kullanan benzersiz bir yaklaşımdır. Elektrostatik kuvvetler kullanılarak yapılan fiber üretimi, nanofiber oluşturma potansiyeli nedeniyle dikkatleri üzerine çekmiştir. Elektrospinning yöntemi ile üretilen fiberlere elektrospun nanofiberler denilmektedir.

Elektrospinning, bir polimer çözeltisinin veya eriyiğinin, yüksek potansiyelli bir elektrik alanı kullanılarak daha küçük çaplı fiberler haline döndürülebildiği bir işlemdir. Daha önceki araştırma sonuçlarına bakıldığında, elektrospun fiberlerin ortalama çapının 100 nm – 500 nm arasında değiştiği görülmektedir. Nanofiber üretiminde elektrospinning prosesinin avantajları, teknik basitliği ve kolay uyarlanabilirliğidir.

Elektrospinning işleminin tipik bir deney düzeneği dört ana bileşenden oluşur: (1) yüksek voltajlı bir güç kaynağı, (2) besleme ünitesi olarak bir şırınga pompası, (3) metal iğneli bir şırınga ve (4) topraklanmış alüminyum gibi iletken bir toplayıcı. Yüksek voltajlı bir güç kaynağı (tipik olarak 5 ile 25 kV arasında) hem şırınga iğnesine hem de toplayıcıya bağlanır; burada iğne genellikle pozitif veya negatif olarak yüklenir ve toplayıcı ya topraklanır ya da iğne ile karşıt olarak yüklenir (Rutledge & Fridrikh, 2007). Elektrospinning prosesinin şeması Şekil 1'de gösterilmektedir.



Şekil 1. Elektrospinning prosesi ve etkileyen parametreler (Tekin, vd., 2023).

Nanofiber üretilmek istenen polimer çözeltisi veya eriyik, kılcal borunun ucunda asılı bir polimer damlası oluşturmak üzere bir şırınga pompasından geçirilir. Şırınga iğnesine yüksek voltaj potansiyeli uygulanır, böylece polimer çözeltisinde serbest yükler indüklenir. Bu yüklü iyonlar, uygulanan elektrik alanına tepki olarak zıt polaritedeki elektrota doğru hareket eder, böylece çekme kuvvetlerini polimer sıvısına aktarır. İğne ve toplayıcı arasına örneğin 25 kV kadar yüksek bir voltaj uygulandığında, iğnenin ucundaki yüklü çözelti

damlacığı, elektrostatik kuvvetlerin etkileşimi nedeniyle Taylor konisi olarak bilinen konik şekilli bir damlacığa dönüşür (Taylor, 1969). Elektrostatik kuvvet, sıvı damlacığının yüzey gerilimini yenerek jetin toplayıcıya doğru çekilmesine neden olur. Jet başlangıçta düz bir yol boyunca hareket eder ve sonunda jet, mesafe arttıkça boyutu büyüyen sarmal bir yol izleyerek ayrılmaya başladığı bükülme kararsızlıklarına maruz kalır. Jet, elektrostatik kuvvetlerin etkisi altında ilerledikçe uzar ve inceler. Jet atmosferde ilerledikçe solvent buharlaşır ve toplama cihazının üzerinde kuru bir lif bırakır ve sonunda ince lifler halinde toplayıcıda birikir (Garg & Bowlin, 2011). Tipik olarak şırınga ile toplayıcı arasındaki mesafe yaklaşık 10–20 cm civarındadır (Tekin, vd., 2023).

4. ELEKTROSPİNİNNG YÖNTEMİ İLE NANOFİBER OLUŞUMUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Elektrospinning sürecinin malzeme, işleme ve çevresel parametrelerden nasıl etkilendiğini açıklamak için çok sayıda çalışma yapılmıştır.

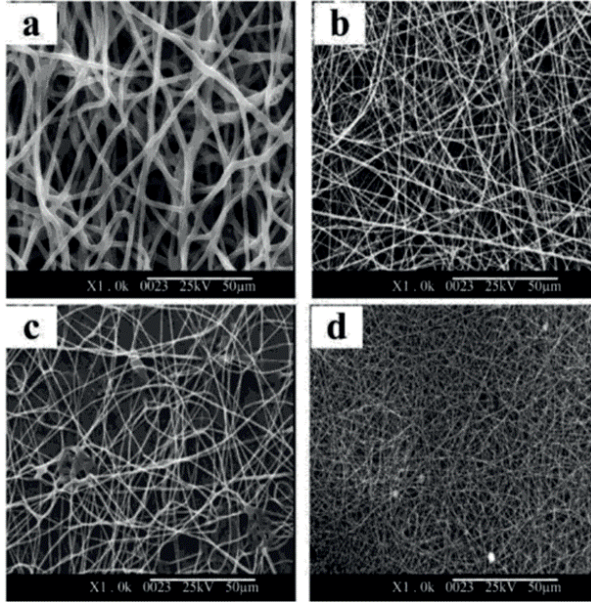
Bir polimer çözeltilisinin özellikleri, elektrospun nanofiber üretimi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Polimerin viskozitesi, yüzey gerilimi, dielektrik sabiti, iletkenliği, konsantrasyonu ve moleküler ağırlığı ile çözücünün uçuculuğu gibi özellikler, elektrospun nanofiberlerin boyutunu, morfolojisini ve mekanik özelliklerini etkileyebileceğinden önemli bir rol oynamaktadır (Bhardwaj & Kundu, 2010). Ayrıca, uygulanan elektrik alanı, besleme çözeltilisinin akış hızı, şırınga iğnesinin iç deliğinin çapı, iğne ile toplayıcı arasındaki mesafe ve deney düzeneğinin tasarımı gibi işleme parametreleri elektrospinning sürecini etkiler (Deitzel, vd., 2001). Sıcaklık ve bağıl nem gibi çevresel parametreler de süreci etkileyebilir ve hafife alınmamalıdır. Sıcaklık ve neme ek olarak laboratuvarın hava akışı ve havalandırması, Taylor konisinin stabilitesi, polimer jetinin özellikleri ve çözücü buharlaşma hızı gibi parametreler elektrospun nanofiber oluşumunu etkileyebilir ve nanofiberlerin nihai özelliklerinde önemli değişikliklere neden olabilir (De Vrieze, vd., 2009). Bu nedenle elektrospinning işlemi genellikle elektriksel olarak yalıtılmış kapalı bir alanda gerçekleştirilir (Partheniadis, vd., 2020).

4.1. Çözücü Parametrelerinin Etkisi

4.1.1. Çözücünün dielektrik özelliğinin etkisi

Genel olarak, elektrospinning sırasında boncuk oluşma eğilimi ve üretilen lif çapı, çözeltilinin daha yüksek dielektrik özelliğe sahip olmasıyla azaltılmaktadır (Son, vd., 2004). Nanofiber üretilecek çözeltilinin dielektrik özelliğini geliştirmek için asetoneitril, asetik asit, m-kresol, tetrahidrofur, toluen, aseton, kloroform, etil asetat, diklorometan, dimetilformamid, etanol gibi bazı çözücüler kullanılabilir (Yang, vd., 2004). Hsu ve arkadaşlarına göre, çözücünün daha yüksek dielektrik sabitine sahip olması, elektrospinning

jetlerinin daha yüksek bükülme kararsızlığına yol açmakta ve dolayısıyla lif toplama alanının artmasını sağlamaktadır (Hsu & Shivkumar, 2004). Son ve arkadaşlarına göre, çok daha yüksek dielektrik sabitine sahip çözücü genellikle daha yüksek net yük yoğunluğundan oluşur ve bu durumda elektrospinning sırasında yüklü jete daha yüksek uzama kuvvetleri uygulanır, bu da daha az boncuk ve daha ince çaplı liflerin oluşmasını sağlar. Son ve arkadaşlarının çalışmasında elde ettikleri nanofiber morfolojilerinin görüntüleri Şekil 2'de gösterilmiştir (Son, vd., 2004).



Şekil 2. Farklı çözücülerle hazırlanmış elektrospun polietilen glikol nanofiberlerin TEM görüntüleri. **a.** Kloroform (%3), **b.** Etanol (%4), **c.** dimetil karbonat (%5), **d.** su (%7)

4.1.2. Yüzey yük yoğunluğunun etkisi

Daha yüksek yüzey yük yoğunluğu, elektrospinning jetinin daha fazla yük taşımasını sağlar ve jetin hareketliliğini artırır. Yapılan çalışmalarda, düşük yüzey yük yoğunluğuna sahip çözeltide boncuk oluşumu gözlenmiş ve sıfır yüzey yük yoğunluğuna sahip hiçbir lifin oluşmadığını görülmüştür (Angamma & Jayaram, 2011). Düşük yüzey yük yoğunluğuna sahip çözeltiden gelen elektrospinning jetleri daha düşük hareketliliğe sahiptir, bu nedenle gerekenden daha düşük uzama kuvvetine maruz kalır, bu da boncuk oluşumuna yol açar. Sıfır yüzey yük yoğunluğuna sahip olan çözelti, jet oluşumu için herhangi bir dipol momentine sahip değildir, dolayısıyla lifler üretilemez.

4.1.3. Yüzey geriliminin etkisi

Elektrospinning prosesinin başlayabilmesi için kullanılan çözeltinin yüzey geriliminin aşılması gerekmektedir. Çözeltinin yüzey gerilimini azaltmak boncuksuz lifler elde edilmesini sağlarken, yüzey gerilimini arttırmak jetlerin kararsızlığına yol açmaktadır. Düşük yüzey geriliminde, polimerler ve çözücü molekülleri arasında daha büyük bir etkileşim vardır, bu sayede boncuksuz fiber oluşumu gerçekleşir. Daha yüksek yüzey geriliminde çözücü molekülleri, tek bir yapıda bir araya gelme eğilimi gösterir ve dolayısıyla boncuk oluşumu beklenir. Ancak çözeltinin yüzey geriliminin düşük olması elektrospinning için her zaman uygun değildir. Genel olarak, tüm koşullar aynı kaldığında, çözücünün yüzey gerilimi, elektrospinning işlemini üst ve alt sınırlarının belirlenmesine yardımcı olur. Yüzey gerilimini azaltmak için yüzey gerilimi düşük çözücü kullanılabilir veya çözeltiye yüzey aktif madde eklenebilir (Islam, vd., 2019).

4.1.4. Çözelti viskozitesinin etkisi

Elektrik akımının uygulandığı sıvının viskozitesi düşük olduğunda, jet yörüngesi sırasında yüzey gerilimi nedeniyle lifler parçalanır ve bu da lif yerine polimer damlacıklarının oluşmasına neden olur. Bununla birlikte, elektrik akımının uygulandığı sıvının viskozitesi daha yüksekse (~1-200 poise), jetin parçalanma olasılığı daha düşük olur. Çünkü daha büyük viskoelastik kuvvetler, kırılma mekanizmasını engeller. Böylece çözelti, sürekli bir jet şeklinde topraklanmış hedefe doğru ilerler ve sonunda nanofiberler oluşur (Deitzel, vd., 2001).

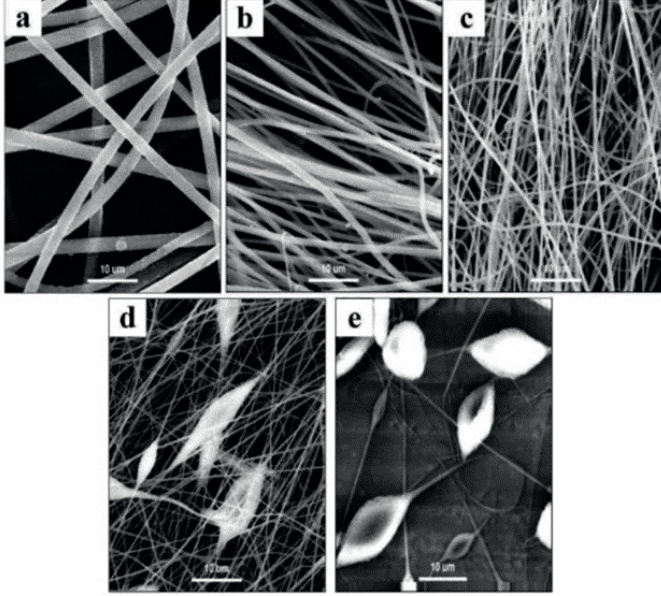
4.1.5. Çözeltinin molekül ağırlığının etkisi

Nanofiber üretilecek polimer çözeltisinin yeterli moleküler ağırlığa sahip olması gerekir. Molekül ağırlığı, viskozite, yüzey gerilimi, yüzey yük yoğunluğu ve dielektrik mukavemeti gibi diğer faktörleri de etkiler. Elektrospinning sırasında, çözeltinin konsantrasyonu aynı kalırsa, polimerin molekül ağırlığının azalması daha fazla boncuk oluşumuna yol açar ve molekül ağırlığının artması, pürüzsüz lif oluşumunu sağlar (Gupta, vd., 2005).

4.1.6. Çözelti konsantrasyonunun etkisi

Çözelti konsantrasyonu, viskozite ve yüzey gerilimindeki değişiklikler nedeniyle elektrospun fiberlerin oluşumunda sınırlayıcı bir faktördür (Deitzel, vd., 2001). Düşük viskozite ve yüksek yüzey gerilimi nedeniyle düşük konsantrasyonda, yüklü jetler moleküller arası çekimlerini kaybeder ve böylece Taylor konisinden damlacıklara ayrılır. Konsantrasyon yükseldiğinde boncuklar ve liflerden oluşan bir karışım üretilmektedir. Öte yandan kullanılan polimer çeşidine bağlı olarak, çok yüksek ve uygun çözelti konsantrasyonu

kullanılmadığında da düzgün lif elde edilebilir, ancak belirli bir limitten sonra sarmal şekilli mikro şeritler oluşmaktadır (Greiner & Wendorff, 2007). Zeng ve arkadaşlarının (2003) farklı polilaktik asit konsantrasyonlarının, oluşan nanofiber morfolojisine etkilerini gösterdikleri çalışmanın görüntüleri Şekil 3'te verilmiştir.



Şekil 3. Farklı konsantrasyonlardaki elektrospun poli-L-laktik asit nanofiberlerinin FESEM görüntüleri. a. %5, b. %4, c. %3, d. %2, e. %1

4.2. İşleme Parametrelerinin Etkisi

4.2.1. Gerilimin etkisi

Elektrospinning'in başlaması için gerekli olan kritik veya minimum voltaj, kullanılan kurulum ve çözeltiye bağlı olarak farklılık gösterir ve değerler genellikle 4 kV'den yüksektir. Sundaray ve arkadaşları (Sundaray, vd., 2004), polistiren ve polimetil metakrilat liflerinin elektrospunlenmesinde yaklaşık 4,5 kV'lik bir kritik voltaj bildirmişlerdir. Wu ve arkadaşları (2005), etil selülozun elektrospunmesinde çözücü olarak farklı oranlarda tetrahidrofuran ve dimetilasetamid karışımı kullanmışlardır ve 4 ila 19 kV arasında değişen kritik voltaj değerleri tespit etmişlerdir. Tetrahidrofuran/dimetilasetamidin daha yüksek bir karışım oranında hem yüzey gerilimi hem de viskozite arttığı için kritik voltajda da artış gözlenmiştir. Yüksek voltajda, polimer çözeltisinin daha fazla fırlatılması olasılığı vardır. Yüklü çözeltideki daha büyük elektrostatik etkileşim nedeniyle, daha fazla gerilme ve sıvı jetleri üzerinde daha büyük itme kuvveti oluşur. Bu da küçük çaplı lif oluşumunu sağlar. Uygulanan voltaj aynı zamanda fiber moleküllerinin düzenini de etkiler. Yüksek voltajda, polimer

molekülleri daha düzenli hale gelir ve böylece fiberin kristallliği artar, ancak belirli bir voltajdan sonra jetlerin daha kısa uçuş süresi nedeniyle kristallik azalabilir (Zhao, vd., 2004). Deitzel ve arkadaşları (2001) uygulanan voltajdaki artışın jet başlangıç noktasının şeklinde ve dolayısıyla liflerin yapısı ve morfolojisinde değişikliğe neden olduğunu deneysel olarak göstermişlerdir. Çalışmada polietilen oksit/su çözeltisi ile nanofiber üretilmiştir. Nanofiber morfolojisi 5,5 kV başlatma voltajında kusursuzken, 9,0 kV voltajda oldukça boncuklu bir yapıya dönüşmüştür (Deitzel, vd., 2001). Boncuklu yapı yüzey alanını azaltır ve bu da sonuçta nanofiberlerin filtreleme yeteneklerini etkiler. Megelski ve arkadaşları (2002) polistiren kullanarak ürettikleri fiber çapına voltajın etkisini araştırmışlardır. Gerilimin 5 kV'den 12 kV'a artmasıyla nanolif boyutu yaklaşık 20 µm'den 10 µm'ye düşerken gözenek boyutu dağılımında önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. Tekin ve arkadaşları (2023) roka tohumu müsilağı/polivinil alkol karışımından nanofiber üretimi için 23 kV voltaj, Allafchian ve arkadaşlarının (2020) çalışmasında ise *Plantago ovata* tohum müsilağı/polivinil alkolden üretilen nanofiberler için ise 35 kV yüksek voltaj uygulanmıştır. Uygulanan voltaj büyüklüğü kullanılan polimer türüne bağlı olarak geniş bir aralık sergilemektedir.

4.2.2. İğne ucu ile toplayıcı arasındaki mesafenin etkisi

Genel olarak iğne ucu ile toplayıcı arasındaki mesafenin değiştirilmesi liflerin boyutunu ve morfolojisini etkileyebilir. Ancak etki diğer parametreler kadar şiddetli değildir. İğne ucu ile toplayıcı arasındaki mesafenin kısa olması hatalı liflerin oluşmasına neden olur. Yüklü jetin kat etmesi gereken mesafe kısa olduğunda, katılma süresinin daha kısa olması için lifler arasında birleşim yerlerinde bazı katmanlar arası ve katman içi bağlar oluşur ve bu da boncuklu lif oluşumuna yol açar. Bu mesafenin artmasıyla ortalama lif çapı da azalmaktadır (Geng, vd., 2005). Megelski ve arkadaşları (2002) iğne ile toplayıcı arasındaki mesafeyi azaltarak elektrospun polisitiren nanofiberlerde şerit şeklindeki morfolojiyi korurken, boncuk oluşumu gözlemlemişlerdir. Abdel-Hady ve arkadaşlarının çalışmasında (2011), iğne ile toplayıcı arasındaki mesafe 3,5 cm'den 7,5 cm'ye çıkarıldığında, yeterli çözücü buharlaşmasına izin verilerek polikaprolakton liflerinin 1100 nm olan çapları 100 nm'ye düşmüş ve pürüzsüz lifler elde edilmiştir. İğne ile toplayıcı arasındaki mesafenin arttırılması, daha düzgün ve daha ince liflerin oluşmasını sağlar; çünkü daha büyük bir çalışma mesafesi, jetin esneyip incilmesi için daha fazla zaman tanır. Çaptaki azalmaya ek olarak Hekmati ve arkadaşları (2013), mesafenin 5 cm'den 20 cm'ye çıkarılmasıyla fiber birikim alanının arttığını da bildirmişlerdir.

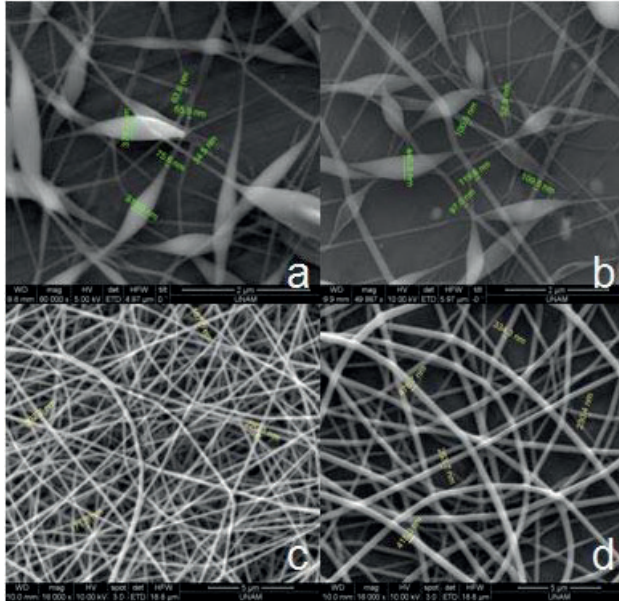
4.2.3. İğne deliğinin çapı

Şırınga iğnesi deliğinin iç çapı nanofiber çapını bir ölçüde etkiler. İğne deliğinin çapı azaldıkça, üretilen nanofiberlerin çapı da düşmektedir. İğne deliğinin çapı, dışarı çıkan polimer çözeltisinin miktarını belirler; bu da, oluşan damlanın boyutunu ve ayrıca pompanın çözeltiyi dışarıya itmek için ihtiyaç duyduğu basınç

veya kuvvet miktarını etkiler. Polimer çözeltisinin viskozitesi düşük olursa, iğne ucundan kolaylıkla dışarı çıkar. Fakat polimer çözeltisi genellikle kalın, oldukça viskoz bir sıvıdır. Dolayısıyla, eğer iğne deliğinin çapı çok küçükse ve çözelti çok viskozsa, iğne ucundan dışarı atılamaz (SalehHudin, vd., 2018).

4.2.4. Çözelti akış (besleme) hızının etkisi

Elektrospun nanofiberin çapı, gözenekliliği ve geometrisi, kullanılacak çözeltinin akış hızından büyük ölçüde etkilenir. Boncuksuz tek biçimli lifler üretmek için, polimer çözeltisine polarizasyon için yeterli süre verilmelidir, bu nedenle yapılan araştırmalarda yavaş akış hızı önerilmiştir. Artan akış hızı, fiber çapının ve gözenek boyutunun artmasını sağlar ancak çok yüksek akış hızı, boncuklu lifler oluşturma eğilimini artırır (Yuan, vd., 2004). Bir çalışmada akış hızı arttıkça liflerde belirgin boncuklu morfoloji gözlenmiş ve ortalama gözenek boyutu 90 nm'den 150 nm'ye çıkmıştır (Megelski, vd., 2002). De Schoenmaker ve arkadaşları (2012), akış hızı 2'den 4,5 mL/saat'e çıkarıldığında başlangıçta poliamid liflerinin çapının arttığını, akış hızı 4,5 mL/saat'in üzerine çıktığında ise çapta bir azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Çaptaki azalmanın artan akış hızına bağlı olarak artan yük miktarından kaynaklandığı belirtilmiştir. Şekil 4'te farklı çözelti akış hızının nanofiber morfolojisi üzerine etkisi gösterilmiştir (Rodoplu & Mutlu, 2012).



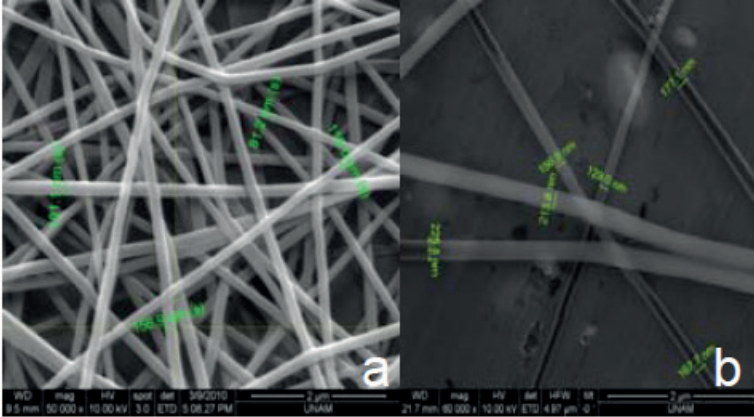
Şekil 4. Farklı akış hızı ile üretilmiş elektrospun polivinil alkol nanofiberlerinin SEM görüntüleri (10 cm, 12 kV, yatay kurulum). **a.** 10 mL/s akış hızı, 30-60 nm fiber çapı, 300 nm boncuk çapı, **b.** 6 mL/s akış hızı, 50-100 nm fiber çapı, 440 nm boncuk çapı, **c.** 1,6 ml/saat akış hızı, 170-220 nm fiber çapı, boncuksuz yapı **d.** akış hızı 1,1 mL/s akış hızı, 230-476 nm fiber çapı, boncuksuz yapı.

4.2.5. Farklı toplayıcı türlerinin etkisi

Elektrospinning düzeneklerinde genellikle kaynak ve toplayıcı arasında potansiyel farkı oluşturmak için toplayıcı olarak iletken bir plaka kullanılır. İletken toplayıcının olmaması veya az iletken olması durumunda, yüklü jetler hızlı bir şekilde toplayıcıda toplanır, bununla birlikte biriken lif miktarı azalır ve boncuklu lifler oluşur. Deitzel ve arkadaşlarına göre (2001), toplayıcıların yalıtkan olması durumunda yüklerin itici kuvvetleri nedeniyle 3 boyutlu fiber yapılar oluşur ve fiber ağ üzerinde yeterli yük yoğunluğu olduğu sürece sonraki fiberler arasında itme meydana gelir ve bu da bal peteği yapıdaki fiberlerin oluşmasına neden olur.

4.2.6. Elektrospinning kurulumunun etkisi

Yerçekimi kuvvetinin polimer damlacığının ve Taylor konisinin şekli üzerinde etkisi vardır. Sürekli nanolif üretmek için yatay düzenlemede dikey düzenlemeye göre daha yüksek akış hızı gerekir. Rodoplu ve Mutlu (2012), ağırlıkça %10'luk polivinil alkol çözeltisinin elektrospinning yoluyla nanolif elde etmek için yatay kurulumda 1,6 mL/saat besleme hızının gerekli olduğunu, dikey kurulumda ise 4 mL/saat besleme hızının gerekli olduğunu göstermiştir. Şekil 5'te bu çalışmanın SEM görüntüleri verilmiştir.

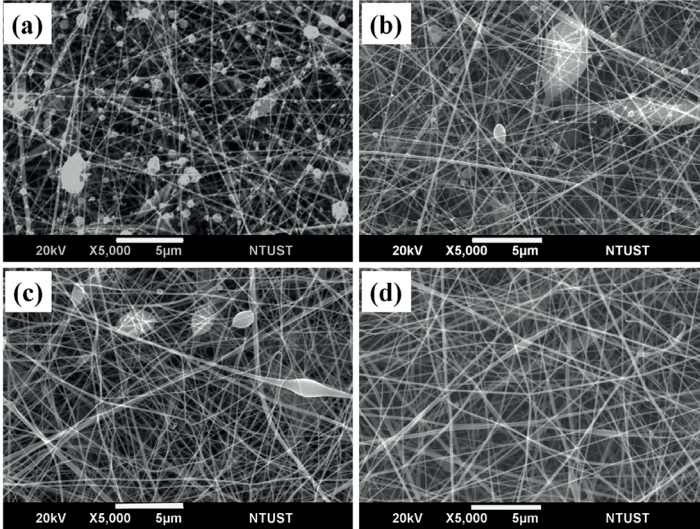


Şekil 5. Elektrospun polivinil alkol nanofiberlerin SEM görüntüsü **a.** Yatay sistem, 15 kV, 1,6 mL/s akış hızı, 80 - 150 nm fiber çapı **b.** Dikey sistem, 11 kV, 4 mL/s akış hızı, 70 - 220 nm fiber çapı.

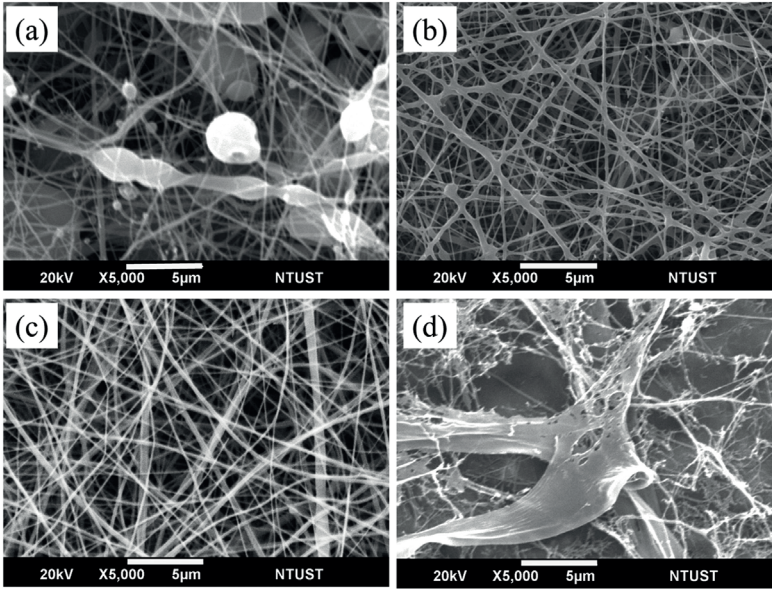
4.3. Ortam Parametrelerinin Etkisi

4.3.1. Sıcaklığın etkisi

Çözelti sıcaklığı, prosesin kolaylığını ve liflerin kalitesini etkileyebilir. Wang ve arkadaşları (Wang, vd., 2007), poliakrilonitril çözeltisinin sıcaklığını 25 ila 100°C arasında değiştirerek, elektrospinning üzerine sıcaklığın etkisini araştırmışlardır. Çözelti sıcaklığının artırılması, viskozitenin azalması, yüzey geriliminin azalması ve çözeltinin iletkenliğinin artmasına sebep olduğu için daha küçük çapta fiberler üretilmiştir. Polimer moleküllerinin kinetik enerjisi de yüksek sıcaklıkta arttığından elektrospinning işlemi için kritik voltajı azaltmaktadır (Rodoplu & Mutlu, 2012). Liflerin morfolojisi de sıcaklıkla değiştirilebilir. Lif morfolojisindeki değişiklik Rodoplu ve Mutlu (2012) tarafından rapor edilmiştir. 40°C'nin altındaki sıcaklıklarda boncuklu lifler, 60°C'nin üzerindeki sıcaklıklarda ise düz lifler gözlemlenmiştir. Düz liflerin oluşumu muhtemelen solventin artan sıcaklıkla hızlı buharlaşmasından kaynaklanmaktadır. De Vrieze ve arkadaşları (De Vrieze, vd., 2009) ise ortam sıcaklığının etkisini incelemişlerdir. Çevre sıcaklığı 10°C'den 20°C'ye çıkarıldığında hem polivinilpirolidon hem de selüloz asetat liflerinin çaplarının arttığı ve daha sonra sıcaklık 30°C'ye çıkartıldığında fiber çaplarının azaldığı tespit edilmiştir. Sıcaklığın artması iki zıt etkiyi beraberinde getirmektedir; (1) artan solvent buharlaşma hızına bağlı olarak jet esnemesi azalır ve daha kalın lifler oluşur, (2) viskozitenin azalmasına bağlı olarak daha ince lifler oluşur. Wan-Pham ve arkadaşlarının (2020) elektrospun nanofiber oluşumuna çözelti ve ortam sıcaklığının etkisini araştırdıkları çalışmanın görüntüleri Şekil 6 ve Şekil 7'de verilmiştir.



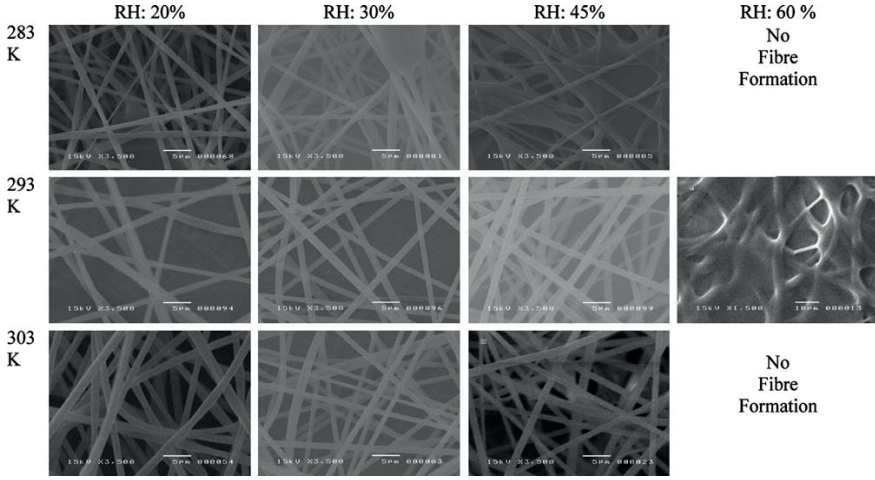
Şekil 6. Farklı çözelti sıcaklıklarında trifloroasetik asit/diklorometan (70/30 v/v) çözücüsünde 80 mg/mL kitosan konsantrasyonuna sahip elektrospun kitosan nanofiberlerinin SEM görüntüleri. **a.** 20°C, **b.** 22°C, **c.** 27°C **d.** 32°C.



Şekil 7. Farklı ortam sıcaklıklarında trifloroasetik asit/diklorometan (70/30 v/v) çözücüsünde 80 mg/mL kitosan konsantrasyonuna sahip elektrospun kitosan nanofiberlerinin SEM görüntüleri. **a.** 24°C, **b.** 29°C, **c.** 32°C **d.** 37°C.

4.3.2. Nemin etkisi

Elektrospinning sırasında nemdeki değişiklik, elektrospinning liflerinin morfolojisini etkiler. Casper ve arkadaşları elektrospinning sırasında artan nemin fiber yüzeyinde küçük dairesel gözeneklerin oluşumuna yol açtığını göstermişlerdir. Bu gözenekler, elektrospinning jetlerinin iğne ucundan toplayıcıya doğru ilerlemesi sırasında meydana gelen çözücünün buharlaşıp soğuması sonucu oluşur (Casper, vd., 2003). Megelski ve arkadaşları ise yüksek nemde, uçucu solventlerde çözülmüş polimerlerden üretilen liflerin yüzeyinde yoğunlaşmış su tespit etmişlerdir (Megelski, vd., 2002). Ayrıca düşük nemde, çözücünün iğnenin ucundan uzaklaştırılması, çözücünün buharlaşma hızından daha yavaştır, iğne ucunun tıkanmasına ve elektrospinningin durmasına neden olur. Nem ve sıcaklığın elektrospinning üzerindeki etkilerine dair De Vrieze ve arkadaşlarının (2009) çalışma sonuçları Şekil 8'de verilmiştir.



Şekil 8. %10'luk polivinil pirolidin ile elde edilen elektrospun nanofiberlerin SEM görüntüleri (İğne-toplayıcı mesafesi 12 cm). K: Kelvin, RH: Bağıl nem

5. ELEKTROSPUN NANOLİFLERİN KARAKTERİZASYONU

Nanoliflerin karakterizasyonu farklı açılardan yapılır;

1- Fizikokimyasal karakterizasyon: Nanoliflerin lif çapı, çap dağılımı, lif yönelimi ve lif morfolojisi gibi geometrik özelliklerinin karakterizasyonudur. Bunun için taramalı elektron mikroskobu (SEM), geçirimli elektron mikroskobu (TEM), alan emisyonlu taramalı elektron mikroskobu (FE-SEM) ve atomik kuvvet mikroskobu (AFM) ile değerlendirilir. Liflerin kristallliği, ısınabilirlik gibi yüzey özellikleri de fizikokimyasal karakterizasyonun bir parçasıdır. Kristallik özelliği X-ışını kırınımı (XRD) ve yüzey özellikleri ise temas açısı ölçümleri kullanılarak incelenebilir. Fiber morfolojisi birçok araştırmacı tarafından SEM kullanılarak gözlemlenmiştir (Tekin, vd., 2023).

2- Mekanik özellikler: Nanoliflerin mekanik karakterizasyonu genellikle doku analiz cihazı ve optik gerilim ölçer gibi cihazlarla gerçekleştirilir. Mekanik karakterizasyon açısından nanoliflerin çekme mukavemeti, kopma uzaması, tokluk, sertlik ve elastisite modülü özelliklerine bakılır (Chou, vd., 2017). Nanoliflerin mekanik özellikleri polimer tipi ve konsantrasyonundan, proses parametrelerinden ve proses koşullarından etkilenir. Örneğin, polimerin konsantrasyonu ve molekül ağırlığı, çözeltinin viskozitesini etkileyebilir. Çözelti viskozitesi ise mekanik özellikleriyle doğrudan ilişkili olan liflerin çapını etkiler (Deitzel, vd., 2001). Mekanik özellikler aynı zamanda fiberin mikro yapısına, lif ağındaki boşluklara (gözeneklilik) ve bunların hizalanmasına da bağlıdır.

3- Biyoaktivite ve etkileşimler: Nanoliflerin etkileşimleri ve genel kimyasal özellikleri (moleküler yapı, moleküller arası ve molekül içi etkileşimler gibi) Fourier dönüşümü kızılötesi (FTIR) spektroskopisi, Raman spektroskopisi ve nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi gibi spektroskopik tekniklerle değerlendirilir. Kristal durumu XRD tekniği ile, erime noktası, kristalleşme noktası ve camsı geçiş gibi termal özellikleri diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) ile belirlenebilir. Nanofiberin termal stabilitesi termo gravimetrik analiz cihazı (TGA) ile, nanofiber ağların hava ve buhar taşıma özellikleri ise dinamik nem buharı geçirgenlik hücresi (DMPC) ile ölçülebilir (Taylor, 1969).

4- Diğer karakterizasyon yöntemleri: Nanoliflerdeki aktif farmasötik bileşen miktarının belirlenmesi, aktif farmasötik bileşenlerin nanoliflerden salınma mekanizmaları ve stabilize çalışmaları da yapılmaktadır. Bu amaçlar için UV spektrofotometri veya farklı sensörlerle birleştirilmiş yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), sıvı kromatografisi-kütle spektroskopisi (LC-MS) ve diğer analitik yöntemler kullanılabilir (Taylor, 1969).

6. ELEKTROSPİNNİNGDE YAYGIN OLARAK KULLANILAN POLİMERLER VE ÇÖZÜCÜLERİ

Bugüne kadar elektrospinning için denenen bazı polimerler ve çözücüler Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. *Elektrospinningde kullanılan polimerler ve çözücüler.*

Polimer	Çözücü	Kullanım Alanı	Kaynak
Aljinat	Su	Yara tedavisi, doku mühendisliği, atık su arıtımı, enerji uygulamaları	Angel, vd., 2022
Dekstran	Su	İlaç salınım membranı, doku mühendisliği, gıda ambalajı	Yang, vd., 2019
Hyaluronik asit	Su	Doku mühendisliği, implant malzemeleri, yara tedavisi	Angel, vd., 2022
İpek fibroin	Hexaflouro-2-propanol	Biyomedikal uygulamalar	Patil, vd., 2020
Jelatin/ Polikaprolakton (PCL)	Sıcak su, gliserin, asetik asit	Biyolojik uyumluluk	Naomi, vd., 2021
Kitin	Hexaflouro izopropanol	Yara tedavisi	Shabunin, vd., 2019
Kitosan	Hidroklorik asit, asetik asit, formik asit, trifloroasetik asit	Eczacılık, gıda ambalajı ve yara tedavisi	Bakshi, vd., 2020
Kitosan/ Polietilen glikol (PEO)	Asetik asit Dimetil sülfoksit (DMSO)	Biyomedikal uygulamalar	Duan, vd., 2004

Kitosan/Polivinil alkol (PVA)	Asetik asit	Biyomedikal uygulamalar	Chen, vd., 2023
Levan	Su	İlaç salınım membranı, doku mühendisliği, yara tedavisi	Angel, vd., 2022
Tip I kollajen	1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol	Doku mühendisliği	Huang, vd., 2007
Tip II kollajen	2,2,2-trifloroetanol		
Tip II kollajen	Hexafluoro-2-propanol	Doku mühendisliği	Zarei, vd., 2021
Tip III kollajen	Hexafluoro-2-propanol	Doku mühendisliği	Zarei, vd., 2021
Kollajen/PEO	Asetik asit	Yara tedavisi, doku mühendisliği	Hernández-Range & Martin-Martinez, 2021
Kollajen/PCL	Metanol, Kloroform	Doku mühendisliği	Venugopal, vd., 2005
Lesitin	Dimetilformamid (DMF)	Antibakteriyel uygulamalar	Li, vd., 2023
Naylon-6,6	Formik asit, 1,1,1,3,3,3-heksa fluoro-2-Propanol (HFIP) ve DMF	Tekstilde koruyucu kaplamalar	Akshat, vd., 2019
Nişasta	DMSO/su karışımı	İlaç salınım membranı, doku mühendisliği, yara tedavisi, tekstil, filtreleme, gıda ambalajı	Angel, vd., 2022
Poliamid	Formik asit, asetik asit	Filtrasyon	Aydin-Aytekın, vd., 2022
Polianilin/PEO	Kloroform	Ultra ince iletken fiber üretimi	Atchison & Schauer, 2012
Poliakrilik asit	Deiyonize su	Filtrasyon	Xie, vd., 2020
Polibenzimidazol (PBI)	Dimetil asetamid	Nanofiber takviyeli kompozitler	Wan, vd., 2021
Polietilen oksit (PE)	İzopropil alkol	Elektret filtreler	Tsai, vd., 2002
Poli-L-laktik asit (PLLA)	Diklorometan	Doku mühendisliği	Muniyandi, 2020
Polikarbonat	Tetrahidrofuran (THF)/DMF karışımı	Filtrasyon	Gore, vd., 2020
Polikaprolakton (PCL)	Aseton	Yara tedavisi	Raina, vd., 2021
Polimetil metakrilat (PMMA)	DMF	Filtrasyon	Mohammad Khanlou, vd., 2015
Poli (p-fenilen tereftalamid) (PPTA)	Ağırlıkça %95-98 Sülfürik asit	Lityum-iyon piller	Zhang, vd., 2019
Polistiren	Formamid, dietil formamid, THF	Filtrasyon	Arrosyid, vd., 2023
Poliüretan	DMF	Ultrafiltrasyon, ultra ince elastik fiber üretimi	Moslehi & Mahdavi, 2020
Polivinil alkol (PVA)	Distile su, etanol	Yapay eklemler, yara örtüleri, filtrasyon	Teixeira, vd., 2019
Polivinil klorür	THF, DMF	Dokuma olmayan ağlar	Tarus, vd., 2020

Polivinil prolidon (PVP)	Su, organik çözücüler	Biyomedikal uygulamalar	Kurakula & Rao, 2020
Pullulan	Su, DMSO, formik asit	Biyomedikal uygulamalar, kozmetik, gıda ambalajı, elektronik	Angel, vd., 2022
Selüloz	Lityum klorür/ Dimetilasetamid (DMAc), Trifloroasetik asit	Yara tedavisi, doku mühendisliği, filtrasyon	Angel, vd., 2022
Silikon	Aseton, ksilen	Stent tellerinin kaplanması	Lee, vd., 2023
Zein	DMF	İlaç salınım membranı	Chen, vd., 2022

7. ELEKTROSPUN NANOLİFLERİN UYGULAMA ALANLARI

Elektrospun nanoliflerin uygulama alanları, geniş spesifik yüzey alanlarının yanı sıra çeşitli formlarda uygun şekilde tasarlanabilen bazı olağanüstü özelliklerden dolayı giderek genişlemektedir.

7.1. Filtrasyon amaçlı elektrospun nanolifler

Filtrasyon, katı maddelerin havadan veya sıvıdan uzaklaştırılması için hem evde hem de endüstride yaygın olarak kullanılan bir işlemdir. Yüksek yüzey alanı/hacim oranı, yüksek gözeneklilik ve birbirine bağlı geniş gözenekler gibi özellikleri nedeniyle nanolifler avantajlı filtreleme özelliği sağlar. Ayrıca, su arıtmadan hava filtreleme ortamına kadar çok çeşitli uygulamalarda kullanılabilirler.

7.1.1. Hava filtreleme

Günümüzde hava filtrelemede nanofiber paspaslar kullanılmaktadır. Filtrelemede kullanılan nanoliflerin gözenekleri, geleneksel filtrelerden 800 kata kadar daha küçüktür. Fiziksel yakalama ve adsorpsiyon yoluyla, elektrospun membranlar çapı 1 ila 5 µm arasında olan havadaki tüm parçacıkları filtreleyebilir. Nanofiber membranlar, iç mekan hava filtrelemesi için potansiyel bir çözümdür. Geniş yüzey alanları ve yüksek gözenekliliklerinden dolayı hem tozu yakalarlar hem de daha fazla havanın geçmesine izin vererek iyi bir hava sirkülasyonuna olanak sağlarlar. Hastaneler gibi hassas mekanlarda bakteri ve virüslerin yayılmasını önlerler (Bian, vd. 2020).

7.1.2. Sıvı filtreleme

Yüksek gözeneklilik ve birbirine bağlı gözenekler nedeniyle oldukça geçirgen olan nanofibröz membran, geleneksel filtrasyon malzemelerine kıyasla daha düşük enerji maliyetleriyle daha iyi su filtrasyonu sağlar. Mikrofiltrasyon ve ultrafiltrasyon gibi membran işlemleri, mikron boyutundaki ve diğer askıdaki katı parçacıkların sudan daha yüksek düzeyde uzaklaştırılmasını

sağlamak için çok yaygındır. Ticari bir mikrofiltrasyon membranı ile aynı polimerik malzemeden yapılmış elektrospon nanofiber membran arasındaki filtreleme performansının karşılaştırıldığı bir çalışmada uygulanan aynı basınçta elektrospon nanofiber membranda birkaç kat daha yüksek su akışı gözlenmiştir (Gopal, vd., 2006). Bu nedenle elektrospon nanofiber membran enerji tasarruflu membran olarak kullanılabilir. Başka bir çalışmada ise polisülfondan yapılmış nanofiber membran, mikron boyutundaki parçacıkların uzaklaştırılmasında etkili olmuştur (Goncalves, vd., 2022).

7.2. Biyomedikal mühendisliğinde elektrospon nanofiberler

7.2.1. Doku mühendisliği iskeleleri

Yüksek yüzey alanına ve gözenekliliğe sahip nanolifler, mekanik olarak stabil ve biyolojik olarak işlevsel doku iskelelerinin mühendisliğinde çok büyük uygulamalara sahiptir. Doku iskelesi malzemesinin vücut hücreleriyle biyoyuumluluğunun sağlanması için dikkatli seçilmesi gerekir. Biyoyuumluluk, malzeme özelliklerinden etkilenen iskelelerin yüzey kimyasına bağlıdır. Büyüme faktörlerinden biyolojik sinyaller, hücre dışı matris ve çevredeki hücreler biyolojik fonksiyonları düzenler ve hücre dışı molekülleri hücreleri çevreleyerek gerekli mekanik desteği sağlar. Doğal tip I ve tip III kollajen polimerler, hücre dışı matrisin doku rekonstrüksiyonunu destekleyen birincil yapısal elemanlarıdır. Nanofiberin yüksek yüzey/hacim oranı, hücre bağlanması için diğer normal liflere göre daha fazla alan sağlar. Elektrospon sırasında doku mühendisliğinde yaygın olarak kullanılan biyobozunur bir polimer olan poli (D, L-laktit-ko-glikolit) ile üretilen hücre iskelelerinin boyutlarının, doğal hücre dışı matrisinkilerle aynı ölçekte olduğu tespit edilmiştir. Bunlar, yüksek gözenekliliğe, gözenek çapına ve gözenek hacmine sahip son derece uygun doku iskeleleridir. Elektrospon nanofiber iskelelerin yüksek gözenekliliği, hücre konaklaması için yeterli alan ve besin alımı ve metabolik atık değişimi için kolay bir geçiş sağlar (Chen, vd., 2022).

7.2.2. Kan damarları

Günümüzde, biyolojik olarak parçalanabilirlik, mükemmel mekanik özellikler (gerilme sertliği, sıkıştırılabilirlik, elastikiyet), gelişmiş hücre yapışması, çoğalma, farklılaşma gibi özelliklere sahip biyomateryaller, küçük kan damarlarının değiştirilmesine yardımcı olmak amacıyla elektrospon işlemi ile üretilmektedir. Kan damarlarının değiştirilmesi için elektrospon nanoliflerin kullanılmasının ana nedeni, boyutu (200 nm ila 2 µm arasında değişen), şekli ve geometrik dağılımı ve liflerin düzeni, vücutta ekstraselüler matriste bulunan doğal kolajen fibrillerine oldukça benzemesidir. Kollajen iskelesine dayanan ilk yapay kan damarı 1986'da üretilmiştir. O günden bu yana her yıl damar doku mühendisliğine olan ilgi artmaktadır (Rickel, vd., 2021).

7.2.3. Kemikler

Kusurlu kemik dokularının başarılı bir şekilde değiştirilmesi veya onarılması için uygun kemik greftleri sağlamak amacıyla, elektrospun iskeleler yaygın olarak kullanılmaktadır. Çünkü bunlar, bir doku mühendisliği iskelesi için çoğunlukla önemli gereksinimler olan biyobozunurluk, osteoindüktivite, yüksek gözeneklilik ve mekanik stabilite gibi bazı benzersiz özellikler sunarlar. Kemik dokusu iskelesi olarak polilaktit ve poliglikolit içeren sentetik bozunabilir polyesterler genellikle tek başına veya inorganik minerallerle kombinasyon halinde kullanılır. Ancak son zamanlarda poli(laktit-ko-glikolit) ve hidroksiapatit, daha iyi biyoyumluluk, toksik olmama ve iltihaplanmama özellikleri nedeniyle çoğunlukla kemik onarımı için iskele malzemeleri olarak kullanılmaktadır (Lin, vd., 2020).

7.2.4. Kaslar

Düz kas hücresinin kültürlenmesi için ilk olarak kollajen nanolifleri kullanılmıştır. Bu kollajen nanofiberler üzerinde hücre büyümesi artmış ve 7 günlük ekimden sonra nanofiber ağına iyi bir şekilde entegre olmuşlardır. Diğer polimer nanofiber matlar kolajenle harmanlandığında üzerlerine düz kas hücreleri de yapışarak çoğalmıştır. Ayrıca bu polimer nanofiberlere kollajen ilavesi, lif elastikiyetinin, gerilme mukavemetinin ve hücre yapışmasının iyileşmesini sağlamıştır. Wang ve arkadaşları düz kas hücresi büyümesini düzenlemek için poli(l-laktit) ve polidimetilsiloksandan biyoyumlu bir polimer tüp üretmişlerdir (Wang, vd., 2014). Yıldırım ve arkadaşları ve arkadaşları ise iskelet kası iskelesi için elektrospun lifler üretmek amacıyla poliüretan kullanmışlardır (Yıldırım, vd., 2023).

7.2.5. Sinir dokuları

Yaralanma nedeniyle sinir dokuları sıklıkla hasar görür. Hasar gören sinir dokularının yenilenmesinin uzun bir zaman aldığı ve bazen daha büyük sinirlerin asla iyileşmediği bilinmektedir. Hastaların yalnızca %50'sinin hasarlı nöral dokuların yararlı fonksiyonlarını yeniden kazanabildiği rapor edilmiştir (Lee & Wolfe, 2000). Dolayısıyla sinir rejenerasyonu için, yapay bir hücre dışı matris sağlayan ve periferik sinirin yeniden büyümesini etkileyen boru şeklindeki elektrospun yapı iskeleleri üretilmektedir. Poli L -laktik asit, polyesterler, poli glikolik asit ve poli ε-kaprolaktondan oluşan elektrospun matlar, sinir dokusu mühendisliğinde yaygın olarak kullanılır (Amores de Sousa, vd., 2020). Bu liflerden, nöronlar, astrositler ve oligodendrositler elde etmek için fare embriyonik kök hücre farklılaşmasının kültürlenmesinde yararlanılmıştır.

7.3. Yara pansumanı ve tedavisinde elektrospun nanofiberler

Elektrospinning teknolojisi ile hazırlanan nanolifler, yara iyileşmesini desteklemede mükemmel özellikler göstermektedir. Mikro yapıları, hücre büyümesine, çoğalmasına ve yapışmasına yardımcı olan insan vücudunun ekstraselüler matris yapısına son derece uygundur (Wang, vd., 2020). Aynı zamanda yüksek geçirgenlik ve emme oranı, yara yüzeyinde oluşan eksüdayı emebilir ve nemli bir iyileşme ortamı sağlayabilir. Ek olarak geniş yüzey alanı, ilaçlar ve büyüme faktörleri gibi biyoaktif bileşenlerin yüklenmesine ve taşınmasına fayda sağlar. Bu nedenle elektrospun nanofiber malzemelerin yara pansumanları için ideal seçim olduğu düşünülmektedir (Augustine, vd., 2020).

7.4. İlaç taşıyıcısı olarak elektrospun nanofiberler

Yüksek spesifik yüzey alanı ve kısa difüzyon geçiş uzunluğu nedeniyle, elektrospun nanofiberler antibiyotikler, antikanser ilaçları, proteinler ve DNA dahil olmak üzere bir dizi ilacın verilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. İlaç dağıtımını sırasında, elektrospun nanofiberler, ilaç moleküllerinin bütünlüğünü ve biyoaktivitesini korumak için tıbbi maddeyi çevreler ve yara tedavisinde ilacın sistemik emilimini önemli ölçüde azaltır. Tıbbi maddeler polimerlerle karıştırılıp birlikte elektrospun edilerek elektrospun lifler ile kapsüllenebilir. Ayrıca ağ boyutu ve lif çapı gibi elektrospunleme parametreleri değiştirilerek ilaç salınımı, AIDS gibi hastalıklarda ve bazı kanser türlerinde kullanılmak üzere kontrol edilebilir (Kajdič, vd., 2019).

7.5. Kozmetikte elektrospun nanolifler

Elektrospun nanofiber membranlar yüz maskeleri, parfümler, deodorantlar ve terlemeyi önleyiciler gibi çeşitli kozmetik uygulamalara sahiptir. Cilt iyileşmesi, cilt temizliği veya diğer terapötik veya tıbbi özelliklerin tedavisi için çeşitli katkı maddeleri içeren veya içermeyen kozmetik cilt bakım maskeleri üretilmektedir. Bu cilt maskeleri, katkı maddelerinin cilde hızlı transferini sağlayan yüksek yüzey alanına sahiptir. İyileşme veya bakım tedavisi için, elektrospun kozmetik cilt maskesi nazikçe ve ağrısız bir şekilde ve ayrıca doğrudan cildin üç boyutlu topografyasına uygulanabilir (Fadil, vd., 2021). Örneğin, mangosten ekstaktı ve PVA karışımı, ilaçlı sabunlar ve yaşlanma karşıtı ürünler gibi birçok kozmetik uygulamaya uygun nanofiber membran oluşturmak üzere birlikte elektrospun edilmişlerdir (Opanasopit, vd., 2008).

7.6. Elektrospun nanofiberlerin koruyucu giysilerde kullanımı

Geniş yüzey alanı ve kolay birleşme özelliği nedeniyle polimer nanofiberler koruyucu giysiler için önemli bir unsur haline gelmiştir. Geniş iç yüzey,

koruyucu ortam ile öldürücü gaz ve bulaşıcı hastalık sporlarının aerosollerinden oluşan tehlikeli ortam arasında daha iyi bir temas sağlar. Ayrıca nanofiberler, aerosol formundaki kimyasal maddelerin nüfuzuna karşı direnç sağlayan çok küçük gözenek boyutuna ve yüksek gözenekliliğe sahiptir. Tehlikeli bileşikler etkisiz hale getirebilen kimyasal maddeler, havanın ve su buharının giysiye geçirgenliğine engel olmadan polimer çözeltilerine ve polimer nanoliflerine kolayca dahil edilebilir ve böylece personeli koruyabilir. Gaz maskeleri, deaktivasyon ajanları içeren bu tür nanofiberlerin kullanımına bir örnek olabilir (Baji, vd., 2020).

7.7. Metal iyon adsorpsiyonunda elektrospun nanolifler

Bu yüzyılda sanayileşmenin de etkisiyle, sanayi atığı ağır metaller su kaynaklarında ciddi kirleticiler haline gelmiş ve insan sağlığını ciddi şekilde tehdit etmektedir. Bu kirleticilerin uzaklaştırılması için en yaygın kullanılan yöntemler adsorpsiyon ve filtrasyondur. Elektrospun nanolifler, ağır metallerin adsorpsiyon yoluyla uzaklaştırılmasında başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Bu elektrospun membranlar, metal iyon adsorpsiyonu için çok önemli olan yüksek yüzey-hacim oranına ve geniş yüzey alanına, yüksek gaz geçirgenliğine ve küçük lifler arası gözenek boyutuna sahiptir. Amino, karboksil, fosforik, imidazolin ve amidoksim gibi fonksiyonel grupların eklenmesi, elektrospun nanofiber membranın adsorpsiyon kapasitesini artırmıştır. Kitosan/PEO nanoliflerine Aktif karbonun eklenmesi de krom, demir, bakır, çinko ve kurşun iyonunun kitosan/PEO/AC nanofiber tarafından adsorpsiyonunu büyük ölçüde iyileştirmiştir (Pareao, vd., 2019).

SONUÇ

Bu incelemede sunulduğu gibi, elektroğirme, mikro-nano ölçekli liflerin üretimi için çok yönlü ve uygun maliyetli bir yöntemdir. Konsantrasyon, moleküler ağırlık, viskozite, yüzey gerilimi, voltaj, akış hızı, şırıngadan kolektör mesafesi vb. parametreleri değiştirerek istenilen özellikte elektrospun nanolifler üretmek mümkündür. Bu elektrospun nanofiberler, iyi mekanik özellikler, yüksek yüzey/hacim oranı ve yüksek gözeneklilik gibi avantajlar sunar. Bu da onları doku mühendisliği, çevresel filtreler, yara pansumanı, ilaç taşıyıcı, enerji uygulamaları, koruyucu tekstiller dahil olmak üzere çok çeşitli fonksiyonel uygulamalar için ideal kılar.

KAYNAKLAR

- Abdel-Hady, F., Alzahrany, A., & Hamed, M. (2011). Experimental validation of upward electrospinning process. *International Scholarly Research Notices*, 2011.
- Akshat, T. M., Misra, S., Gudiyawar, M. Y., Salacova, J., & Petru, M. (2019). Effect of electrospun nanofiber deposition on thermo-physiology of functional clothing. *Fibers and Polymers*, 20, 991-1002.
- De Vrieze, S., Daels, N., Lambert, K., Decostere, B., Hens, Z., Van Hulle, S., & De Clerck, K. (2012). Filtration performance of electrospun polyamide nanofibres loaded with bactericides. *Textile Research Journal*, 82(1), 37-44.
- Allafchian, A. R., Kalani, S., Golkar, P., Mohammadi, H., & Jalali, S. A. H. (2020). A comprehensive study on *Plantago ovata*/PVA biocompatible nanofibers: Fabrication, characterization, and biological assessment. *Journal of Applied Polymer Science*, 137(47), 49560.
- Amores de Sousa, M. C., Rodrigues, C. A., Ferreira, I. A., Diogo, M. M., Linhardt, R. J., Cabral, J. M., & Ferreira, F. C. (2020). Functionalization of electrospun nanofibers and fiber alignment enhance neural stem cell proliferation and neuronal differentiation. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8, 580135.
- Angamma, C. J., & Jayaram, S. H. (2011). Analysis of the effects of solution conductivity on electrospinning process and fiber morphology. *IEEE Transactions on industry applications*, 47(3), 1109-1117.
- Angel, N., Li, S., Yan, F., & Kong, L. (2022). Recent advances in electrospinning of nanofibers from bio-based carbohydrate polymers and their applications. *Trends in Food Science & Technology*, 120, 308-324.
- Arrosyid, B. H., Zulfi, A., Nur'aini, S., Hartati, S., Rafryanto, A. F., Noviyanto, A., ... & Khairurrijal, K. (2023). High-Efficiency Water Filtration by Electrospun Expanded Polystyrene Waste Nanofibers. *ACS Omega*.
- Atchison, J. S., & Schauer, C. L. (2012). Fabrication and characterization of electrospun pristine and fluorescent composite poly (acrylic acid) ultra-fine fibers. *Journal of Engineered Fibers and Fabrics*, 7(2_suppl), 155892501200702S08.
- Augustine, R., Rehman, S. R. U., Ahmed, R., Zahid, A. A., Sharifi, M., Falahati, M., & Hasan, A. (2020). Electrospun chitosan membranes containing bioactive and therapeutic agents for enhanced wound healing. *International journal of biological macromolecules*, 156, 153-170.
- Aydin-Aytekin, D., Gezmis-Yavuz, E., Buyukada-Kesici, E., Cansoy, C. E., Alp, K., & Koseoglu-Imer, D. Y. (2022). Fabrication and characterization of multifunctional nanoclay and TiO₂ embedded polyamide electrospun nanofibers and their applications at indoor air filtration. *Materials Science and Engineering: B*, 279, 115675.
- Azmer, M. I., Zafar, Q., Ahmad, Z., & Sulaiman, K. (2016). Humidity sensor based on electrospun MEH-PPV: PVP microstructured composite. *RSC advan-*

ces, 6(42), 35387-35393..

- Baji, A., Agarwal, K., & Oopath, S. V. (2020). Emerging developments in the use of electrospun fibers and membranes for protective clothing applications. *Polymers*, 12(2), 492.
- Bakshi, P. S., Selvakumar, D., Kadirvelu, K., & Kumar, N. S. (2020). Chitosan as an environment friendly biomaterial—a review on recent modifications and applications. *International journal of biological macromolecules*, 150, 1072-1083.
- Bhardwaj, N., & Kundu, S. C. (2010). Electrospinning: A fascinating fiber fabrication technique. *Biotechnology advances*, 28(3), 325-347.
- Bian, Y., Wang, S., Zhang, L., & Chen, C. (2020). Influence of fiber diameter, filter thickness, and packing density on PM2. 5 removal efficiency of electrospun nanofiber air filters for indoor applications. *Building and Environment*, 170, 106628.
- Bishop-Haynes, A., & Gouma, P. (2007). Electrospun polyaniline composites for NO2 detection. *Materials and manufacturing processes*, 22(6), 764-767.
- Casper, C. L., Stephens, J. S., Tassi, N. G., Chase, D. B., & Rabolt, J. F. (2003). Controlling surface morphology of electrospun polystyrene fibers: effect of humidity and molecular weight in the electrospinning process. *Macromolecules*, 37(2), 573-578.
- Chen, H., Su, J., Brennan, C. S., Van der Meeren, P., Zhang, N., Tong, Y., & Wang, P. (2022). Recent developments of electrospun zein nanofibres: Strategies, fabrication and therapeutic applications. *Materials Today Advances*, 16, 100307.
- Chen, S., Tian, H., Mao, J., Ma, F., Zhang, M., Chen, F., & Yang, P. (2023). Preparation and application of chitosan-based medical electrospun nanofibers. *International Journal of Biological Macromolecules*, 226, 410-422.
- Chen, Y., Dong, X., Shafiq, M., Myles, G., Radacsi, N., & Mo, X. (2022). Recent advancements on three-dimensional electrospun nanofiber scaffolds for tissue engineering. *Advanced Fiber Materials*, 4(5), 959-986.
- Chou, S. F., & Woodrow, K. A. (2017). Relationships between mechanical properties and drug release from electrospun fibers of PCL and PLGA blends. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 65, 724-733.
- De Schoenmaker, B., Van der Schueren, L., Ceylan, Ö., & De Clerck, K. (2012). Electrospun polyamide 4.6 nanofibrous nonwovens: parameter study and characterization. *Journal of Nanomaterials*, 2012, 1-9.
- De Vrieze, S., Van Camp, T., Nelvig, A., Hagström, B., Westbroek, P., & De Clerck, K. (2009). The effect of temperature and humidity on electrospinning. *Journal of materials science*, 44, 1357-1362.
- De Vrieze, S., Van Camp, T., Nelvig, A., Hagström, B., Westbroek, P., & De Clerck, K. (2009). The effect of temperature and humidity on electrospinning. *Journal of materials science*, 44, 1357-1362.
- Deitzel, J. M., Kleinmeyer, J., Harris, D. E. A., & Tan, N. B. (2001). The effect of pro-

- cessing variables on the morphology of electrospun nanofibers and textiles. *Polymer*, 42(1), 261-272.
- Duan, B., Dong, C., Yuan, X., & Yao, K. (2004). Electrospinning of chitosan solutions in acetic acid with poly (ethylene oxide). *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 15(6), 797-811.
- Fadil, F., Affandi, N. D. N., Misnon, M. I., Bonnia, N. N., Harun, A. M., & Alam, M. K. (2021). Review on electrospun nanofiber-applied products. *Polymers*, 13(13), 2087.
- Garg, K., & Bowlin, G. L. (2011). Electrospinning jets and nanofibrous structures. *Biomicrofluidics*, 5(1).
- Geng, X., Kwon, O. H., & Jang, J. (2005). Electrospinning of chitosan dissolved in concentrated acetic acid solution. *Biomaterials*, 26(27), 5427-5432.
- Gonçalves, I. S., Costa, J. A. V., & de Moraes, M. G. (2022). Microfiltration membranes developed from nanofibers via an electrospinning process. *Materials Chemistry and Physics*, 277, 125509.
- Gopal, R., Kaur, S., Ma, Z., Chan, C., Ramakrishna, S., & Matsuura, T. (2006). Electrospun nanofibrous filtration membrane. *Journal of Membrane Science*, 281(1-2), 581-586.
- Gore, P. M., Gawali, P., Naebe, M., Wang, X., & Kandasubramanian, B. (2020). Polycarbonate and activated charcoal-engineered electrospun nanofibers for selective recovery of oil/solvent from oily wastewater. *SN Applied Sciences*, 2, 1-13.
- Greiner, A., & Wendorff, J. H. (2007). Electrospinning: a fascinating method for the preparation of ultrathin fibers. *Angewandte Chemie International Edition*, 46(30), 5670-5703.
- Gupta, P., Elkins, C., Long, T. E., & Wilkes, G. L. (2005). Electrospinning of linear homopolymers of poly (methyl methacrylate): exploring relationships between fiber formation, viscosity, molecular weight and concentration in a good solvent. *Polymer*, 46(13), 4799-4810.
- Hekmati, A. H., Rashidi, A., Ghazisaeidi, R., & Drean, J. Y. (2013). Effect of needle length, electrospinning distance, and solution concentration on morphological properties of polyamide-6 electrospun nanowebs. *Textile Research Journal*, 83(14), 1452-1466.
- Hernández-Rangel, A., & Martin-Martinez, E. S. (2021). Collagen based electrospun materials for skin wounds treatment. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 109(9), 1751-1764.
- Hsu, C. M., & Shivkumar, S. (2004). N, N-Dimethylformamide Additions to the Solution for the Electrospinning of Poly (ϵ -caprolactone) Nanofibers. *Macromolecular Materials and Engineering*, 289(4), 334-340.
- Huang, X. J., Ge, D., & Xu, Z. K. (2007). Preparation and characterization of stable chitosan nanofibrous membrane for lipase immobilization. *European Poly-*

mer Journal, 43(9), 3710-3718.

- Islam, M. S., Ang, B. C., Andriyana, A., & Afifi, A. M. (2019). A review on fabrication of nanofibers via electrospinning and their applications. *SN Applied Sciences*, 1, 1-16.
- Kajdič, S., Planinšek, O., Gašperlin, M., & Kocbek, P. (2019). Electrospun nanofibers for customized drug-delivery systems. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 51, 672-681.
- Kim, J. H., Kim, K. P., Kim, D. H., & Hwang, D. K. (2015). Electrospun ZnO nanofibers as a photoelectrode in dye-sensitized solar cells. *Journal of nanoscience and nanotechnology*, 15(3), 2346-2350.
- Kurakula, M., & Rao, G. K. (2020). Pharmaceutical assessment of polyvinylpyrrolidone (PVP): As excipient from conventional to controlled delivery systems with a spotlight on COVID-19 inhibition. *Journal of drug delivery science and technology*, 60, 102046.
- Lee, J. C., In, S. H., Park, C. H., & Kim, C. S. (2023). Development of multi-layer membrane manufacturing technology for stent coating using electrospinning technology. *Materials Letters*, 331, 133415.
- Lee, S. K., & Wolfe, S. W. (2000). Peripheral nerve injury and repair. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 8(4), 243-252.
- Li, Q., Liang, W., Lv, L., Fang, Z., Xu, D., Liao, J., & Liu, Y. (2023). Preparation of PCL/lecithin/bacteriocin CAMT6 antimicrobial and antioxidant nanofiber films using emulsion electrospinning: characteristics and application in chilled salmon preservation. *Food Research International*, 113747.
- Lin, W., Chen, M., Qu, T., Li, J., & Man, Y. (2020). Three-dimensional electrospun nanofibrous scaffolds for bone tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 108(4), 1311-1321.
- MacDiarmid, A. G., Jones Jr, W. E., Norris, I. D., Gao, J., Johnson Jr, A. T., Pinto, N. J., ... & Llaguno, M. (2001). Electrostatically-generated nanofibers of electronic polymers. *Synthetic metals*, 119(1-3), 27-30.
- Megelski, S., Stephens, J. S., Chase, D. B., & Rabolt, J. F. (2002). Micro-and nanostructured surface morphology on electrospun polymer fibers. *Macromolecules*, 35(22), 8456-8466.
- Mohammad Khanlou, H., Chin Ang, B., Talebian, S., Muhammad Afifi, A., & Andriyana, A. (2015). Electrospinning of polymethyl methacrylate nanofibers: optimization of processing parameters using the Taguchi design of experiments. *Textile Research Journal*, 85(4), 356-368.
- Moslehi, M., & Mahdavi, H. (2020). Preparation and characterization of electrospun polyurethane nanofibrous microfiltration membrane. *Journal of Polymers and the Environment*, 28, 2691-2701.
- Muniyandi, P., Palaninathan, V., Veerananarayanan, S., Ukai, T., Maekawa, T., Hanajiri, T., & Mohamed, M. S. (2020). ECM mimetic electrospun porous poly

- (l-lactic acid)(PLLA) scaffolds as potential substrates for cardiac tissue engineering. *Polymers*, 12(2), 451.
- Naomi, R., Bahari, H., Ridzuan, P. M., & Othman, F. (2021). Natural-based bio-material for skin wound healing (Gelatin vs. collagen): Expert review. *Polymers*, 13(14), 2319.
- Opanasopit, P., Ruktanonchai, U., Suwantong, O., Panomsuk, S., Ngawhirunpat, T., Sittisombut, C., ... & Supaphol, P. (2008). Electrospun poly (vinyl alcohol) fiber mats as carriers for extracts from the fruit hull of mangosteen. *Journal of cosmetic science*, 59(3), 233-242.
- Pakravan, M., Heuzey, M. C., & Ajji, A. (2011). A fundamental study of chitosan/PEO electrospinning. *Polymer*, 52(21), 4813-4824.
- Partheniadis, I., Nikolakakis, I., Laidmäe, I., & Heinämäki, J. (2020). A mini-review: Needleless electrospinning of nanofibers for pharmaceutical and biomedical applications. *Processes*, 8(6), 673.
- Partheniadis, I., Nikolakakis, I., Laidmäe, I., & Heinämäki, J. (2020). A mini-review: Needleless electrospinning of nanofibers for pharmaceutical and biomedical applications. *Processes*, 8(6), 673.
- Patil, P. P., Reagan, M. R., & Bohara, R. A. (2020). Silk fibroin and silk-based biomaterial derivatives for ideal wound dressings. *International journal of biological macromolecules*, 164, 4613-4627.
- Pereao, O., Bode-Aluko, C., Laatikainen, K., Nechaev, A., & Petrik, L. (2019). Morphology, modification and characterisation of electrospun polymer nanofiber adsorbent material used in metal ion removal. *Journal of Polymers and the Environment*, 27, 1843-1860.
- Raina, N., Pahwa, R., Khosla, J. K., Gupta, P. N., & Gupta, M. (2021). Polycaprolactone-based materials in wound healing applications. *Polymer Bulletin*, 1-23.
- Rasouli, R., Barhoum, A., Bechelany, M., & Dufresne, A. (2019). Nanofibers for biomedical and healthcare applications. *Macromolecular bioscience*, 19(2), 1800256.
- Rickel, A. P., Deng, X., Engebretson, D., & Hong, Z. (2021). Electrospun nanofiber scaffold for vascular tissue engineering. *Materials Science and Engineering: C*, 129, 112373.
- Rodoplu, D., & Mutlu, M. (2012). Effects of electrospinning setup and process parameters on nanofiber morphology intended for the modification of quartz crystal microbalance surfaces. *Journal of Engineered Fibers and Fabrics*, 7(2), 155892501200700217.
- Rutledge, G. C., & Fridrikh, S. V. (2007). Formation of fibers by electrospinning. *Advanced drug delivery reviews*, 59(14), 1384-1391.
- SalehHudin, H. S., Mohamad, E. N., Mahadi, W. N. L., & Muhammad Afifi, A. (2018). Multiple-jet electrospinning methods for nanofiber processing: A review. *Materials and Manufacturing Processes*, 33(5), 479-498.

- Serbezeanu, D., Popa, A. M., Stelzig, T., Sava, I., Rossi, R. M., & Fortunato, G. (2015). Preparation and characterization of thermally stable polyimide membranes by electrospinning for protective clothing applications. *Textile research journal*, 85(17), 1763-1775.
- Shabunin, A. S., Yudin, V. E., Dobrovolskaya, I. P., Zinovyev, E. V., Zubov, V., Ivan'kova, E. M., & Morganti, P. (2019). Composite wound dressing based on chitin/chitosan nanofibers: Processing and biomedical applications. *Cosmetics*, 6(1), 16.
- Shields, K. J., Beckman, M. J., Bowlin, G. L., & Wayne, J. S. (2004). Mechanical properties and cellular proliferation of electrospun collagen type II. *Tissue engineering*, 10(9-10), 1510-1517.
- Son, W. K., Youk, J. H., Lee, T. S., & Park, W. H. (2004). The effects of solution properties and polyelectrolyte on electrospinning of ultrafine poly (ethylene oxide) fibers. *polymer*, 45(9), 2959-2966.
- Sundaray, B., Subramanian, V., Natarajan, T. S., Xiang, R. Z., Chang, C. C., & Fann, W. S. (2004). Electrospinning of continuous aligned polymer fibers. *Applied physics letters*, 84(7), 1222-1224.
- Tarus, B. K., Fadel, N., Al-Oufy, A., & El-Messiry, M. (2020). Investigation of mechanical properties of electrospun poly (vinyl chloride) polymer nanoengineered composite. *Journal of Engineered Fibers and Fabrics*, 15, 1558925020982569.
- Taylor, G. I. (1969). Electrically driven jets. *Proceedings of the Royal Society of London. A. Mathematical and Physical Sciences*, 313(1515), 453-475.
- Teixeira, M. A., Amorim, M. T. P., & Felgueiras, H. P. (2019). Poly (vinyl alcohol)-based nanofibrous electrospun scaffolds for tissue engineering applications. *Polymers*, 12(1), 7.
- Tekin, M. D., Celikozlu, S., & Aydin, H. (2023). Electrospun rocket seed (*Eruca sativa* Mill) mucilage/polyvinyl alcohol nanofibers: fabrication and characterization. *Iranian Polymer Journal*, 32(2), 203-211.
- Tekin, M. D., Celikozlu, S., & Aydin, H. (2023). Electrospun rocket seed (*Eruca sativa* Mill) mucilage/polyvinyl alcohol nanofibers: fabrication and characterization. *Iranian Polymer Journal*, 32(2), 203-211.
- Tsai, P. P., Schreuder-Gibson, H., & Gibson, P. (2002). Different electrostatic methods for making electret filters. *Journal of electrostatics*, 54(3-4), 333-341.
- Van-Pham, D. T., Thi Bich Quyen, T., Van Toan, P., Nguyen, C. N., Ho, M. H., & Van Hong Thien, D. (2020). Temperature effects on electrospun chitosan nanofibers. *Green Processing and Synthesis*, 9(1), 488-495.
- Venugopal, J., Ma, L. L., Yong, T., & Ramakrishna, S. (2005). In vitro study of smooth muscle cells on polycaprolactone and collagen nanofibrous matrices. *Cell biology international*, 29(10), 861-867.
- Wan, Y. H., Sun, J., Jiang, H. R., Fan, X. Z., & Zhao, T. S. (2021). A highly-efficient composite polybenzimidazole membrane for vanadium redox flow bat-

- tery. *Journal of Power Sources*, 489, 229502.
- Wang, C., Chien, H. S., Hsu, C. H., Wang, Y. C., Wang, C. T., & Lu, H. A. (2007). Electrospinning of polyacrylonitrile solutions at elevated temperatures. *Macromolecules*, 40(22), 7973-7983.
- Wang, F., Hu, S., Jia, Q., & Zhang, L. (2020). Advances in electrospinning of natural biomaterials for wound dressing. *Journal of Nanomaterials*, 2020, 1-14.
- Wang, Y., Shi, H., Qiao, J., Tian, Y., Wu, M., Zhang, W., ... & Huang, Y. (2014). Electrospun tubular scaffold with circumferentially aligned nanofibers for regulating smooth muscle cell growth. *ACS applied materials & interfaces*, 6(4), 2958-2962.
- Wu, X., Wang, L., Yu, H., & Huang, Y. (2005). Effect of solvent on morphology of electrospinning ethyl cellulose fibers. *Journal of Applied Polymer Science*, 97(3), 1292-1297.
- Xie, J., Lv, R., Peng, H., Fan, J., Tao, Q., Dai, Y., ... & Liu, Y. (2020). Phosphate functionalized poly (vinyl alcohol)/poly (acrylic acid)(PVA/PAA): an electrospinning nanofiber for uranium separation. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 326(1), 475-486.
- Xue, J., Wu, T., Dai, Y., & Xia, Y. (2019). Electrospinning and electrospun nanofibers: Methods, materials, and applications. *Chemical reviews*, 119(8), 5298-5415.
- Yang, Q., Li, Z., Hong, Y., Zhao, Y., Qiu, S., Wang, C. E., & Wei, Y. (2004). Influence of solvents on the formation of ultrathin uniform poly (vinyl pyrrolidone) nanofibers with electrospinning. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, 42(20), 3721-3726.
- Yang, X., Yang, D., Zhu, X., Nie, J., & Ma, G. (2019). Electrospun and photocross-linked gelatin/dextran-maleic anhydride composite fibers for tissue engineering. *European Polymer Journal*, 113, 142-147.
- Yıldırım, M. A., Sanlı, A., Türkoğlu, N., & Denктаş, C. (2023). Fabrication of electrospun nanofibrous clinoptilolite doped thermoplastic polyurethane scaffolds for skeletal muscle tissue engineering. *Journal of Applied Polymer Science*, 140(31), e54233.
- Yuan, X., Zhang, Y., Dong, C., & Sheng, J. (2004). Morphology of ultrafine polysulfone fibers prepared by electrospinning. *Polymer international*, 53(11), 1704-1710.
- Zafar, M., Najeeb, S., Khurshid, Z., Vazirzadeh, M., Zohaib, S., Najeeb, B., & Sefat, F. (2016). Potential of electrospun nanofibers for biomedical and dental applications. *Materials*, 9(2), 73.
- Zarei, M., Samimi, A., Khorram, M., Abdi, M. M., & Golestaneh, S. I. (2021). Fabrication and characterization of conductive polypyrrole/chitosan/collagen electrospun nanofiber scaffold for tissue engineering application. *International Journal of Biological Macromolecules*, 168, 175-186.
- Zeng, J., Haoqing, H., Schaper, A., Wendorff, J. H., & Greiner, A. (2003). Poly-L-lac-

tide nanofibers by electrospinning–Influence of solution viscosity and electrical conductivity on fiber diameter and fiber morphology. *e-Polymers*, 3(1), 009.

Zhang, X., Li, N., Hu, Z., Yu, J., Wang, Y., & Zhu, J. (2019). Poly (p-phenylene terephthalamide) modified PE separators for lithium ion batteries. *Journal of Membrane Science*, 581, 355-361.

Zhao, S., Wu, X., Wang, L., & Huang, Y. (2004). Electrospinning of ethyl-cyanoethyl cellulose/tetrahydrofuran solutions. *Journal of Applied Polymer Science*, 91(1), 242-246.



Bölüm 7

TOR GRYPUS KAS DOKUSU YAĞ ASİDİ İÇERİĞİNİN MEVSİMSEL DEĞİŞİMİ¹

*Semra KAÇAR²
Mehmet BAŞHAN³*

1 Bu çalışma Semra KAÇAR'ın doktora tezinin bir kısmını içermektedir.

Tez Adı: Atatürk Baraj gölündeki bazı tatlısu balıklarının total lipit ve yağ asitlerinin mevsimsel değişimi. 2010. Doktora Tezi/ 276 s.

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet BAŞHAN

Tez No:300022

2 Mardin Artuklu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Mardin, Türkiye

<https://orcid.org/0000-0002-9869-90452>

Sorumlu Yazar e-posta: semrakacar21@gmail.com

3 Dicle Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, Diyarbakır

<https://orcid.org/0000-0002-1228-9548>

Giriş

Balık etinin kalitesini etkileyen en önemli faktör, lipitlerde bulunan n-3 yağ asitlerinden EPA ve DHA yüzdesidir. Bu bileşenler, öğrenme yeteneğini arttıran, görmede fonksiyonu olan bileşenlerdir. Eikosapentaenoik asit; fizyolojik olarak aktif maddeler olan, damar genişletici ve trombosit yığılmasını önleyici etki yapan eikosanoidlerin öncül maddeleridir (Reilly ve ark. 1998).

Eikosapentaenoik asit ve DHA'nın kalp-damar hastalıkları, artrit, nefrit, deri hastalıkları ve kanser gibi hastalıklar üzerinde olumlu etkileri bulunmaktadır (Steffens ve Wirth 2005).

Balığın büyüklüğü, eşeyi, besini, üreme döngüsü, yaşı, balığın yakalandığı coğrafik bölge ve mevsim, su sıcaklığı gibi faktörler, balık dokularındaki yağ asidi içeriği ile total lipit miktarını etkilerler (Shirai ve ark. 2001; Luzia ve ark. 2003). Steffens ve Wirth (1997), sazanlar içersinde görülen yağ asidi farklılıklarının türe, besine ve çevresel faktörlere göre değiştiğini belirtmişlerdir.

Üreme, adaptasyon, büyüme ve gelişme gibi besleme ve balık biyolojisi ile ilgili konular üzerine çalışırken balığın yağ asidi bileşimini bilmek oldukça önemlidir. Bu çalışmada Atatürk Baraj Gölü'nden toplanan *Tor grypus*'un kas dokusu total lipit, fosfolipit (PL) ve triaçilgliserol (TAG) yağ asitleri içeriğinin mevsimsel değişimlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOT

Balık Örneklerinin Toplanması:

Bu çalışmada, *Tor grypus*, balık türlerine ait örnekler, Atatürk Baraj Gölü'nden gözenekli fanyalı ağlar kullanılarak yakalanmıştır. Örneklemeler; Bozova, Arıkök, Yaslıca, Bağpınar, Belören, Samsat ve Kahta yerleşim birimleri civarındaki Adıyaman avlak sahalarında yörede bulunan balıkçılar yardımıyla yapılmıştır. Yakalanan balık örnekleri, aynı gün, içinde buz bulunan ısı yalıtımlı koruyucu kaplara konularak laboratuvara getirilmiştir. Balık örneklerinin karınları açılarak büyük çoğunluğunun eşeyleri makroskobik, küçük bireylerin eşeyleri ise steoroskopik binoküler mikroskop altında saptanmıştır. Yeterli miktarda kas örnekleri alınmıştır. Alınan kas örneklerinin yaş ağırlıkları saptandıktan sonra tüplere konularak analiz edilinceye kadar -80 °C'de kloroform-metanol (2:1v/v) karışımında muhafaza edilmiştir.

Lipit Ekstraksiyonu ve Yağ Asitlerinin Metil Esterlerine Dönüştürülmesi

Kas örnekleri; kloroform-metanol (2:1 v/v) karışımında yüksek devirli IKA marka homojenizatörde homojenize edilmiştir (Folch ve ark., 1957). Homojenat, Whatman No: 1 süzgeç kağıdı ile süzülmüştür. Aşırı doymamış yağ asitlerinin otooksidasyonunu önlemek için ekstraksiyon sistemine, kloroformda %2 oranında hazırlanan bütillenmiş hidroksitoluen (BHT) maddesinden 50 µl ilave edilmiştir. Sulu fazın ayrılması için, süzüntü, bir ayırma hunisine alınmıştır. Süzüntüye total hacminin 1/4 'i kadar % 0.88'lik KCl çözeltisi ilave edilerek iyice karıştırılmıştır. Berrak iki faz oluşuncaya kadar beklenmiştir. Faz ayırımından sonra alt tabakadaki kloroform fazı ikinci bir ayırma hunisine alınarak hacminin 1/4'i kadar metanol-su ile (1:1 v/v) yıkanmış ve faz ayırımı için tekrar bekletilmiştir. İkinci faz ayırımından sonra alttaki kloroform tabakası temiz bir erlen içine alınarak susuz sodyum sülfat ile muamele edilerek, kloroform içinde bulunan eser miktardaki su uzaklaştırılmıştır. Saf lipit bileşenlerinden oluşan kloroform fazı, darası alınmış bir tartı kabı içerisine Whatman No: 1 süzgeç kağıdı ile süzülmüştür. Tartı kabı içerisindeki ekstraktın çözücüsü, evaporatörde tamamen uçurulmuştur. Daha sonra hassas terazide tartılarak total lipit miktarı gr olarak bulunarak % lipit miktarı hesaplanmıştır. Örneklerdeki total lipitlerin fraksiyonlanmasında ince tabaka kromatografi tekniği kullanılmıştır. Bunun için 30 gr silikajel ile 50 ml saf su karıştırılarak hamur haline getirildikten sonra, 20 cm X 20 cm ebatındaki pleylere ince bir tabaka halinde sürülüp etüvde 100 °C'de bir saat boyunca kurutulmuş, bu süre sonunda etüvden çıkarılan pleylter havada soğumaya bırakılmıştır. Örneklerin total lipit ekstraktları, pleylterin üzerine tek sıra halinde spot edilmiştir. Total lipitler; petrol eteri-dietil eter-asetik asit (80:20:1) karışımında yürütülmüştür. Pleylter havada kurutulduktan sonra, 2'7' dikloroflorosein püskürtülerek, lipit fraksiyonları UV lambası altında görülür hale getirilmiştir. Standartlar yardımıyla saptanan fosfolipit ve triaçilgliserol fraksiyonuna ait bantlar kazılarak reaksiyon tüplerine aktarılmıştır. Her fraksiyona, ayrı ayrı 3 ml metanol ve 3-5 damla sülfürik asit damlatılarak 2 saat süreyle geri soğutucu altında 85 °C'de ısıtılmıştır. Böylece yağ asitlerinin, yağ asidi metil esterlerine dönüşümü sağlanmıştır. Çözelti soğuduktan sonra, hekzan kullanılarak metil esterleri ekstrakte edilmiştir. Yağ asidi metil esterlerinin analizi için FID dedektörüne sahip gaz kromatografi aleti kullanılmıştır.

Gaz Kromatografi Koşulları

Metil esterlerine dönüştürülen yağ örneklerinin yağ asitleri analizleri HP 6890 model Gaz Kromatografisi (GC) cihazında, alev iyonizasyon dedektörü (FID) ve BPX 70 (70 % Cyanopropyl polysilphenylene-siloxane) kapiler kolon (30 m x 0.25 mm x 0.25 µm film kalınlığı) kullanılarak yapılmıştır. Dedektör

sıcaklığı: 280 °C; enjektör sıcaklığı: 270 °C; enjeksiyon: Split-model 1/20. Gaz akış hızları: Taşıyıcı gaz: 30 m'lik kolon için helyum 1.4 ml/dk; 60 m'lik kolon için 2.8 ml/dk (sabit akış modeli); hidrojen: 30 ml/ dk; hava: 300 ml/dk. Kolon (fırın) sıcaklığı: 130 °C'de, bekleme süresi, 1 dakika; 170 °C'ye 6.5 °C/dakika; 215 °C'ye 2.75 °C/dakika, bekleme süresi 12 dakika; 230 °C'ye 40 °C/dakika, bekleme süresi 3 dakika; toplam analiz süresi: 38.8 dakika. Örnek, alete 1 mikrolitre enjekte edilmiştir. Yağ asitlerinin teşhisinde, standart olarak yağ asitlerinin metil esterleri karışımı (Sigma-Aldrich Chemicals) kullanılmıştır. Yağ asitleri metil esterlerinin kromatogramları ve toplam yağ asitleri miktarları bilgisayarda HP 3365 Chem Station bilgisayar programı ile elde edilmiştir. Analiz edilen örneklerin kromatogramındaki pikler, standarttaki bütün yağ asitlerinin metil esterlerinin alı- konma zamanları ile karşılaştırılarak teşhis edilmiştir.

Verilerin değerlendirilmesi

Yağ asitleri yüzdelerinin karşılaştırılmasında SPSS 16 bilgisayar programı uygulanmıştır. Çalışmamızdan elde edilen bütün veriler üç tekrarın ortalamasından elde edilmiştir. Yağ asidi metil esterlerinin gaz kromatografik analizlerinde, her döneme ait üçer numune ayrı ayrı enjekte edilerek aynı yağ asidine ait üç değer ortalaması alınmıştır. Yağ asidi yüzdelerinin karşılaştırılması, tek yönlü varyans analizi (Anova) ile yapılmıştır. Farklılıklar TUKEY HSD testi ile belirlenmiştir. Yapılan istatistikler sonucu, veriler $p < 0.05$ düzeyinde olduğu zaman farkların önemli olduğu kabul edilmiştir.

Bulgular

T. grypus'un kas dokusu yağ asidi içeriği

Dişilerde Σ SFA ve 16:0 oranı, mayıs ve temmuz aylarında birbirine yakın, eylül ayında ise yüksek bulunmuştur. Daha sonra yüzdelerde düşme görülmüştür (Tablo 1). Erkeklerde ise Σ SFA ve 16:0, Temmuz ayında yüksek yüzdede saptanmıştır (Tablo 2). Total tekli doymamış yağ asitleri ve 18:1n-9 oranı, dişi bireylerde temmuz ayında artmış, mart ayında ise düşüş göstermiştir. Bu bileşenlerin oranı mayıs, kasım ve ocak aylarında birbirine yakın bulunmuştur. Erkeklerde mayıs ve mart aylarında artan Σ MUFA ve 18:1n-9, eylül ayında azalmıştır. Total aşırı doymamış yağ asitleri, dişilerde kasım, ocak ve mart aylarında, erkeklerde de eylül ve ocak ayında yüksek bulunmuştur. Dişi balıklarda mayıs, temmuz, kasım ve ocak aylarında en çok Σ MUFA en az Σ PUFA, eylül ayında en çok Σ SFA, mart ayında ise en fazla Σ PUFA saptanmıştır. Erkek balıklarda da mayıs, temmuz, kasım ve mart aylarında en çok Σ MUFA, eylül ayında ise en çok Σ PUFA belirlenmiştir.

Total PUFA'lardan temel yağ asitleri olan 18:2n-6 ile 18:3n-3'ün dişi balıklardaki oranları, diğer dönemlere oranla mayıs ve ocak ayında,

erkeklerde ise mayıs ayında artmıştır. N-6 PUFA'lardan AA, dişilerde mart (% 7.95) ayında diğer aylara göre daha fazla, erkeklerde de ocak (% 5.66) ayında yüksek olarak saptanmıştır. N-3 PUFA'lardan EPA, her iki bireyde (dişilerde % 6.00, erkeklerde % 6.36) eylül ayında, DHA dişilerde (% 16.74) kasım ayında, erkeklerde (% 16.40) ocak ayında maksimum seviyede tespit edilmiştir. Dişilerde 20:5n-3 ve 22:6n-3 yüzdesi, mayıs ve temmuz aylarında en düşük olarak belirlenmiştir.

Yapılan çalışmalar incelendiğinde çeşitli tatlısu balıklarında benzer sonuçların elde edildiği görülür. Çoğu çalışmalara bakıldığında, SFA'lardan 16:0, MUFA'lardan 18:1n-9, PUFA'lardan 20:5n-3 ve 22:6n-3 yüzde dağılımında en fazla bulunduğu görülür. Doymuş yağ asitlerinden 14:0 ile 18:0, MUFA'lardan 16:1n-7, PUFA'lardan 18:2n-6, 18:3n-3, eikosanoidlerin öncül maddeleri olan 20:3n-6 ve 20:4n-6 asitler, daha az yüzde de bulunurlar (Haliloğlu ve ark. 2004, Çelik ve ark. 2005, Uysal ve Aksoylar 2005, Güler ve ark. 2007, Akpınar ve ark. 2009, Cengiz ve ark. 2010).

T. grypus dişilerinde n-3/n-6 oranı 2.38 (mart)-4.01 (kasım) arasında değişmiştir. Mart ayında 2.38, mayısta 2.57, temmuzda 3.57, eylülde 3.61, kasımda 4.01, ocakta 3.03 olarak bulunmuştur. Erkek bireylerde 2.20 (mayıs)-4.05 (kasım) arasında tespit edilmiştir. Mart ayında 2.51, mayısta 2.20, temmuzda 3.79, eylülde 2.37, kasımda 4.05, ocakta 2.65 olarak belirlenmiştir.

İnsan vücudundaki birçok metabolik fonksiyonlar göz önünde bulundurulduğunda, bireysel yağ asitlerinin alınımlarından ziyade, n-6 ve n-3 PUFA'lerin alınımı arasındaki denge daha önemlidir. Yapılan deneysel çalışmalar, besinsel olarak n-6'nın fazla, n-3'ün ise az oranda alınmasının; kanser, koroner kalp hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklar için başlıca risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (Kris-Etherton ve ark. 2002, Calder 2004). Simopoulos (1989), n-3/n-6 oranınının 1:1 olmasını önermektedir.

Tablo 1: Dişi *T. grypus*'un kas total yağ asidi yüzdelерinin aylara göre değişimi

Yağ asidi	Mayıs(2008) (ORT±S.H)'	Temmuz(2008) (ORT±S.H)'	Eylül(2008) (ORT±S.H)'	Kasım(2008) (ORT±S.H)'	Ocak(2009) (ORT±S.H)'	Mart(2009) (ORT±S.H)'
12:0 ^s	-	0.03±0.02a	0.01±0.01b	-	0.04±0.02a	0.02±0.01ab
13:0	0.17±0.06a	0.20±0.05a	-	0.18±0.03a	-	-
14:0	2.78±0.22a	3.01±0.31a	2.68±0.27a	2.09±0.26a	2.44±0.28a	2.13±0.29a
15:0	0.66±0.05a	0.58±0.04a	0.51±0.04a	0.57±0.03a	0.51±0.04a	0.64±0.05a
16:0	23.24±1.15a	24.07±1.10a	27.86±1.18b	20.59±1.10a	20.46±1.11a	21.83±1.18a
17:0	0.43±0.04a	0.44±0.03a	0.45±0.02a	0.76±0.06b	0.21±0.01c	0.68±0.05b
18:0	5.95±0.55a	5.06±0.53a	5.13±0.50a	5.44±0.56a	5.81±0.57a	6.55±0.61a
ΣS.FA	33.25±1.20a	33.43±1.22a	36.64±1.25a	29.69±1.18b	29.48±1.19b	31.85±1.22b
16:1n-7	7.56±0.75a	7.34±0.74a	5.11±0.51a	5.65±0.50a	6.80±0.67a	5.20±0.51a
18:1n-9	27.30±1.17a	30.70±1.29a	27.87±1.18a	29.56±1.21a	28.81±1.20a	25.05±1.25a

20:1n-9	1.29±0.12a	1.33±0.14a	0.44±0.03b	2.30±0.23c	1.08±0.10a	1.32±0.11a
ΣM.U.F.A	36.15±1.26a	39.37±1.26a	33.42±1.20b	37.51±1.28a	36.69±1.23a	31.57±1.30b
18:2n-6	3.58±0.32a	1.85±0.11b	1.37±0.15b	2.12±0.20b	3.85±0.31a	2.21±0.29b
18:3n-3	2.12±0.21a	1.30±0.17b	0.88±0.07b	1.82±0.19a	2.27±0.20a	1.17±0.17b
20:2n-6	0.38±0.02a	0.28±0.01a	0.20±0.02a	0.28±0.03a	0.31±0.02a	0.34±0.02a
20:3n-6	0.44±0.03a	0.28±0.02b	0.23±0.01b	0.30±0.03b	0.33±0.03b	0.29±0.02b
20:4n-6	4.14±0.41a	3.52±0.35a	4.67±0.42a	3.83±0.38a	4.88±0.44a	7.95±0.75b
20:5n-3	3.94±0.38a	4.05±0.40a	6.00±0.61b	4.12±0.41a	4.39±0.42a	4.65±0.46a
22:5n-3	3.01±0.30a	2.92±0.29a	2.28±0.27a	3.57±0.34a	3.18±0.38a	3.83±0.37a
22:6n-3	12.89±1.02a	12.95±1.03a	14.21±1.04a	16.74±1.09a	14.53±1.05a	16.08±1.06a
ΣP.U.F.A	30.50±1.25a	27.15±1.18a	29.84±1.19a	32.78±1.20a	33.74±1.23a	36.52±1.36b
ω3	21.96±1.19a	21.22±1.18a	23.37±1.16a	26.25±1.15a	25.37±1.15a	25.73±1.14a
ω6	8.54±0.81a	5.93±0.52b	6.47±0.63b	6.53±0.61b	8.37±0.80a	10.79±0.99a
ω3/ω6	2.57	3.57	3.61	4.01	3.03	2.38

**Her veri 3 tekrarın ortalamasıdır. Her tekrarda 3 enjeksiyon yapılmıştır.*

§ her satırda aynı harflerle belirlenen veriler P>0.05 olasılık düzeyinde birbirinden farklı değildir.

S.H.: Standart hata, S.F.A.: Doymuş Yağ Asitleri, M.U.F.A.: Tekli Doymamış Yağ Asitleri, P.U.F.A.: Aşırı Doymamış Yağ Asitleri

Tablo 2: Erkek *T. grypus*'un kas total yağ asidi yüzdelerinin aylara göre değişimi

Yağ asidi	Mayıs(2008) (ORT±S.H)*	Temmuz(2008) (ORT±S.H)*	Eylül(2008) (ORT±S.H)*	Kasım(2008) (ORT±S.H)*	Ocak(2009) (ORT±S.H)*	Mart(2009) (ORT±S.H)*
10:0 [§]	0.01±0.01a	-	0.01±0.01a	-	-	0.02±0.01b
12:0	0.04±0.02a	0.02±0.02b	0.15±0.03c	-	0.01±0.01d	-
13:0	0.13±0.04a	0.10±0.04a	0.33±0.05b	-	-	-
14:0	3.99±0.29a	2.87±0.25a	3.26±0.30a	2.68±0.25a	2.23±0.21a	2.63±0.22a
15:0	0.60±0.05a	0.52±0.03a	1.26±0.13b	0.46±0.04a	0.71±0.06a	0.78±0.05a
16:0	22.80±1.11a	26.28±1.18a	17.80±1.07b	24.84±1.14a	22.41±1.13a	23.69±1.15a
17:0	0.64±0.05a	0.47±0.04b	1.02±0.13c	1.56±0.15c	0.64±0.04a	0.78±0.07a
18:0	3.39±0.26a	5.18±0.56b	6.26±0.63b	4.94±0.46b	5.80±0.58b	4.95±0.45b
ΣS.F.A	31.60±1.22a	35.44±1.27a	30.09±1.20a	34.48±1.29a	31.80±1.13a	32.85±1.19a
16:1n-7	7.29±0.05a	7.16±0.06a	6.57±0.05a	6.05±0.06a	5.50±0.04a	5.90±0.04a
18:1n-9	31.50±1.22a	27.52±1.14b	23.30±1.15c	28.59±1.20b	26.81±1.23b	32.00±1.25a
20:1n-9	1.80±0.11a	0.78±0.06b	1.60±0.12a	0.43±0.04c	1.52±0.17a	1.39±0.13a
ΣM.U.F.A	40.59±1.54a	35.46±1.28b	31.47±1.24b	35.07±1.27b	33.83±1.21b	39.29±1.29a
18:2n-6	4.49±0.41a	1.58±0.15b	3.25±0.34a	2.22±0.21ab	3.02±0.31a	2.82±0.27ab
18:3n-3	3.53±0.37a	0.92±0.08b	3.51±0.30a	3.54±0.32a	1.16±0.15b	1.04±0.10b
20:2n-6	0.39±0.03a	0.31±0.02a	1.77±0.12b	0.12±0.01c	0.36±0.03a	0.38±0.02a
20:3n-6	0.31±0.02a	0.39±0.03a	1.01±0.14b	0.14±0.01c	0.35±0.03a	0.34±0.03a
20:4n-6	3.47±0.34a	3.77±0.31a	5.34±0.54b	3.53±0.34a	5.66±0.55b	4.36±0.44ab
20:5n-3	5.09±0.51a	5.26±0.56a	6.36±0.65a	3.95±0.34b	4.17±0.41b	3.89±0.39b
22:5n-3	2.72±0.23a	2.92±0.29a	4.67±0.42b	3.06±0.35a	3.18±0.37a	2.99±0.23a

22:6n-3	7.72±0.71a	13.85±1.03b	12.51±1.04b	13.81±1.05b	16.40±1.06c	11.96±1.01b
ΣP.U.F.A	27.72±1.31a	29.00±1.45a	38.42±1.44b	30.37±1.30a	34.30±1.33b	27.78±1.29a
ω3	19.06±1.08a	22.95±1.12a	27.05±1.28b	24.36±1.25b	24.91±1.29b	19.88±1.20a
ω6	8.66±0.81a	6.05±0.63a	11.37±1.01b	6.01±0.63a	9.39±0.91b	7.90±0.70a
ω3/ω6	2.20	3.79	2.37	4.05	2.65	2.51

*Her veri 3 tekrarın ortalamasıdır. Her tekrarda 3 enjeksiyon yapılmıştır.

§ her satırda aynı harflerle belirlenen veriler $P>0.05$ olasılık düzeyinde birbirinden farklı değildir.

S.H.: Standart hata, S.F.A.: Doymuş Yağ Asitleri, M.U.F.A.: Tekli Doymamış Yağ Asitleri, P.U.F.A.: Aşırı Doymamış Yağ Asitleri

T. grypus'un kas lipitlerinin fosfolipit ve triaçilgliserol yağ asidi içeriği

T. grypus'un kas PL fraksiyonunda mevsime bağlı olarak ΣSFA oranı dişi bireylerde %29.89-34.80, erkeklerde %29.67-35.21; ΣMUFA dişilerde % 21.99-26.99; erkeklerde % 18.44-25.14; ΣPUFA dişilerde % 38.75-46.06; erkeklerde ise % 43.80-51.80 arasında değişmiştir (Tablo 3 ve 4). Her iki bireyde ΣSFA oranı mart ve mayıs dönemlerinde azalmış, üremeden sonraki dönem olan temmuz, eylül ve kasım aylarında ise artmıştır. Total MUFA oranında eylül ve ocak dönemlerinde azalma saptanmıştır. Dişilerde en yüksek ΣPUFA oranı ocak ve eylülde, erkeklerde ise ocak ve martta tespit edilmiştir. Her iki bireyde analiz yapılan tüm dönemlerde ΣSFA, ΣMUFA ve ΣPUFA arasında yüzde olarak en çok ΣPUFA bulunmuştur. Bunu ΣSFA izlemiş, en az ise ΣMUFA belirlenmiştir. Doymuş yağ asitleri içinde en fazla bulunan 16:0, her iki bireyde mart ve mayısta azalma göstermiştir. Tekli doymamış yağ asitleri içinde en fazla bulunan 18:1n-9, her iki eşeyde dönemler arasında çok farklı bulunmamıştır. Bu bileşenin dişi bireylerde eylül, kasım ve ocakta; erkek bireylerde de ocak ve mart aylarında oranları birbirine çok yakın saptanmıştır. Her iki bireyde 18C PUFA'larından 18:2n-6 ve 18:3n-3 eylül ayında en düşük değerde bulunmuştur. Her iki bileşen mayıs ayında artma göstermiştir. Arakidonik asit ise dönemler arasında benzer oranlarda belirlenmiştir. Eikosapentaenoik asit, her iki bireyde ocak ve mart aylarında artmıştır. Her iki eşeyde saptanan yağ asitleri içinde en yüksek yüzdeye sahip ve önemli n-3 yağ asitlerinden olan 22:6n-3, dönemler arasında farklılıklar göstermiştir.

Balığın kas TAG fraksiyonunda mevsime bağlı olarak ΣSFA oranı dişi bireylerde %30.78-36.50, erkek bireylerde %31.30-36.60; ΣMUFA dişilerde % 39.16-47.29; erkeklerde % 37.60-42.93; ΣPUFA dişilerde % 19.31-30.04; erkeklerde ise % 22.39-28.08 arasında değişmiştir (Tablo 5 ve 6). Her iki bireyde mayıs ayında ΣSFA, dişilerde de ΣMUFA oranı mayıs ayında azalmıştır. Erkek ve dişi balıklarda ΣSFA üremeden sonraki dönem olan temmuz ayında, ΣMUFA oranı ise mart ayında artış göstermiştir. Aşırı doymamış yağ asitleri oranı her iki bireyde mayıs ayında artmıştır. Balıklarda, analiz yapılan tüm

dönemlerde Σ SFA, Σ MUFA ve Σ PUFA arasında en çok Σ MUFA daha sonra Σ SFA en az Σ PUFA saptanmıştır. Her iki eşeyde 16:0 ve 18:1n-9 mayıs ayında azalmıştır. Diğer dönemlerde bu bileşenin oranı birbirine yakın bulunmuştur. Oleik asit mart ayında artmıştır. Her iki bireyde 18:2n-6 ve 18:3n-3 yağ asitleri mayıs ayında artmış, erkek bireylerde ise mart ayında azalma saptanmıştır. Arakidonik asit, 20:5n-3 ve 22:5n-3 ise dönemler arasında benzerlik göstermiş olup oranları fazla değişmemiştir. Dokosaheksaenoik asit dişi bireylerde mayıs ve eylül, erkeklerde kasım ve mart dönemlerinde artma göstermiştir.

Balığın kas PL ve TAG fraksiyonunda ortak olan bulgu, her iki fraksiyonda 16:0 ve dolayısıyla Σ SFA'ların üreme dönemi olan mayıs ayında azalmasıdır. Her iki bireyin TAG fraksiyonunda 18:1n-9 ve bundan dolayı Σ MUFA'da aynı dönemde azalmıştır. Bize göre, bunun nedeni, doymuş ve tekli doymamış yağ asitlerinin üremede kullanılması olabilir. Bir diğer ortak bulgu, her iki fraksiyonda 18:2n-6 ve 18:3n-3 asitlerin mayıs ayında artması, 20:4n-6'in ise dönemler arasında benzer oranda bulunmasıdır. Fosfolipit ve TAG fraksiyondaki farklılıklara gelince, çoktan aza sıralama PL fraksiyonunda Σ PUFA, Σ SFA ve Σ MUFA iken TAG'de Σ MUFA, Σ SFA ve Σ PUFA şeklinde oluşmuştur. Triaçilgliserolde 14:0, 16:0, 16:1n-7, 18:1n-9, 18:2n-6, 18:3n-3; PL de ise 18:0, 20:4n-6, 20:5n-3, 22:6n-3 daha fazla miktarda bulunmuştur. *T. grypus*'ta beklenenin aksine TAG fraksiyonunda n-3/n-6 oranı her iki bireyde PL'ten fazla saptanmıştır. Bunun nedeni n-6 yağ asitlerinden AA'in PL fraksiyonunda TAG'e oranla yaklaşık beş kat fazla bulunmasından kaynaklanmıştır. Bu bileşenin PL fraksiyonunda çok fazla bulunması n-6 bileşenlerinin yüzdesini arttırmıştır.

Kasın yağ içeriğindeki değişimleri anlamak ve balığın besinsel değerini tespit etmek için başlıca lipid sınıfları olan PL ve TAG fraksiyonlarının yağ asidi kompozisyonunu ortaya çıkarmak gerekir (Shirai ve ark. 2002).

Fosfolipit ve TAG'ün balık metabolizmasında farklı rolleri vardır. Fosfolipitlerin yapısındaki özellikle aşırı doymamış yağ asitleri, hücre membranı ve yapısının temel bileşeni ve eikosanoitlerin öncül maddeleri olarak görev yapar. Buna karşılık TAG'ler de başlıca adipoz dokuda depo edilirler ve enerji rezervi görevi görürler (Kiessling ve ark. 2001).

Tablo 3: Dişi *T. grypus*'un kas fosfolipit fraksiyonundaki yağ asidi yüzdelilerinin aylara göre değişimi

Yağ asidi	Mayıs(2008) (ORT±S.H)*	Temmuz(2008) (ORT±S.H)*	Eylül(2008) (ORT±S.H)*	Kasım(2008) (ORT±S.H)*	Ocak(2009) (ORT±S.H)*	Mart(2009) (ORT±S.H)*
14:0 [§]	1.23±0.11a	1.43±0.12a	0.48±0.03b	0.90±0.07ab	0.45±0.03b	0.80±0.07ab
15:0	0.46±0.03a	0.46±0.03a	0.36±0.02a	0.61±0.05b	0.37±0.02a	0.60±0.05b
16:0	18.50±1.08a	24.11±1.14b	20.20±1.10a	21.63±1.11ab	19.71±1.09a	18.71±1.08a
17:0	0.64±0.05a	0.13±0.01b	0.34±0.03c	0.44±0.04c	0.58±0.04a	0.71±0.06a
18:0	9.06±0.99a	8.67±0.81a	10.49±0.95a	9.82±0.98a	10.11±0.99a	10.99±0.95a

ΣS.F.A	29.89±1.20a	34.80±1.22b	31.87±1.21a	33.40±1.22b	31.22±1.23a	31.81±1.25a
16:1n-7	5.07±0.51a	3.40±0.32b	1.55±0.11c	2.73±0.21b	1.65±0.10c	3.67±0.30b
18:1n-9	19.41±1.09a	22.30±1.13a	20.28±1.12a	20.79±1.12a	20.21±1.14a	22.63±1.16a
20:1n-9	1.04±0.09a	0.65±0.05b	0.16±0.01c	0.98±0.09a	0.78±0.07b	0.69±0.05b
ΣM.U.F.A	25.52±1.23a	26.35±1.13a	21.99±1.15b	24.50±1.22a	22.64±1.21b	26.99±1.27a
18:2n-6	2.53±0.21a	2.31±0.22a	0.81±0.07b	2.05±0.20a	1.28±0.13b	1.39±0.14b
18:3n-3	1.04±0.91a	0.99±0.08a	0.04±0.02b	1.90±0.93c	0.36±0.02d	0.38±0.02d
20:2n-6	0.41±0.03a	0.28±0.02b	0.50±0.04a	0.47±0.03a	0.26±0.02b	0.13±0.01c
20:3n-6	0.52±0.04a	0.81±0.07b	0.26±0.01c	0.40±0.04a	0.30±0.03c	0.33±0.03c
20:4n-6	10.29±0.94a	8.40±0.84a	11.22±0.99a	9.01±0.95a	11.49±0.98a	10.97±0.93a
20:5n-3	4.28±0.45a	4.01±0.42a	3.84±0.35a	4.08±0.51a	5.02±0.53a	5.35±0.57a
22:5n-3	2.94±0.23a	2.68±0.21a	2.38±0.27a	2.43±0.26a	2.94±0.25a	2.48±0.29a
22:6n-3	22.50±1.12a	19.27±1.10a	27.01±1.33b	21.73±1.11a	24.40±1.14b	20.08±1.09a
ΣP.U.F.A	44.51±1.49a	38.75±1.25b	46.06±1.53a	42.07±1.43a	46.05±1.49a	41.11±1.40ab
ω3	30.76±1.23a	26.95±1.25b	33.27±1.29a	30.14±1.23a	32.72±1.28a	28.29±1.29b
ω6	13.75±0.94a	11.80±0.95a	12.79±0.99a	11.93±0.91a	13.33±1.05a	12.82±1.01a
ω3/ω6	2.23	2.28	2.60	2.52	2.45	2.20

*Her veri 3 tekrarın ortalamasıdır. Her tekrarda 3 enjeksiyon yapılmıştır.

§ her satırda aynı harflerle belirlenen veriler $P>0.05$ olasılık düzeyinde birbirinden farklı değildir.

S.H.: Standart hata, S.F.A.: Doymuş Yağ Asitleri, M.U.F.A.: Tekli Doymamış Yağ Asitleri, P.U.F.A.: Aşırı Doymamış Yağ Asitleri

Tablo 4: Erkek *T. grypus*'un kas fosfolipit fraksiyonundaki yağ asidi yüzdelerinin aylara göre değişimi

Yağ asidi	Mayıs(2008) (ORT±S.H)*	Temmuz(2008) (ORT±S.H)*	Eylül(2008) (ORT±S.H)*	Kasım(2008) (ORT±S.H)*	Ocak(2009) (ORT±S.H)*	Mart(2009) (ORT±S.H)*
14:0 ^s	0.81±0.07a	0.62±0.06a	0.65±0.05a	0.48±0.04b	0.50±0.04b	0.37±0.03b
15:0	0.54±0.04a	0.27±0.02b	0.45±0.04a	0.37±0.02b	0.49±0.03a	0.41±0.04a
16:0	17.25±1.08a	20.39±1.10b	18.48±1.08a	22.35±1.13b	21.40±1.14b	18.62±1.08a
17:0	0.08±0.01a	0.16±0.02b	0.05±0.01c	0.19±0.01b	0.70±0.03d	0.87±0.07d
18:0	11.39±0.99a	11.80±0.99a	15.58±1.05b	10.72±0.91a	10.51±0.93a	9.40±0.95a
ΣS.F.A	30.07±1.21a	33.24±1.25a	35.21±1.28a	34.11±1.22a	33.60±1.29a	29.67±1.23a
16:1n-7	3.95±0.18a	1.57±0.11b	2.93±0.12ab	3.19±0.15a	1.35±0.10b	1.34±0.10b
18:1n-9	20.26±1.12a	19.10±1.09a	17.73±1.13b	18.31±1.15b	16.48±1.07b	16.18±1.09b
20:1n-9	0.93±0.08a	0.63±0.05b	0.25±0.02c	0.29±0.02c	1.04±0.13a	0.92±0.09a
ΣM.U.F.A	25.14±1.23a	21.30±1.10b	20.91±1.14b	21.79±1.16b	18.87±1.16b	18.44±1.14b
18:2n-6	2.86±0.23a	2.02±0.25a	0.99±0.08b	1.48±1.14b	1.87±0.05b	2.84±0.23a
18:3n-3	1.19±0.15a	0.85±0.07a	0.34±0.03b	0.68±0.05c	0.41±0.04b	0.45±0.04b
20:2n-6	0.43±0.04a	0.35±0.03a	0.25±0.02b	0.31±0.02a	0.22±0.02b	0.30±0.03a
20:3n-6	0.48±0.04a	0.38±0.03a	0.39±0.02a	0.33±0.02a	0.48±0.03a	0.48±0.03a
20:4n-6	9.74±0.98a	10.94±0.98a	9.48±0.95a	9.74±0.96a	10.48±1.03a	13.32±0.95a
20:5n-3	4.96±0.31a	5.19±0.51a	3.78±0.03b	3.69±0.05b	6.19±0.61a	5.73±0.52a
22:5n-3	3.88±0.15a	3.15±0.16a	5.59±0.53b	2.61±0.21a	3.79±0.15a	3.90±0.11a
22:6n-3	21.15±1.12a	22.50±1.13a	22.98±1.15a	25.17±1.21a	24.03±1.23a	24.78±1.25a
ΣP.U.F.A	44.69±1.41a	45.38±1.42a	43.80±1.45a	44.01±1.40a	47.47±1.149b	51.80±1.92c

ω_3	31.18±1.33a	31.69±1.38a	32.69±1.37a	32.15±1.35a	34.42±1.32a	34.86±1.30a
ω_6	13.51±1.03a	13.69±1.05a	11.11±0.92a	11.86±0.93a	13.05±1.03a	16.94±1.06b
ω_3/ω_6	2.30	2.31	2.94	2.71	2.63	2.05

*Her veri 3 tekrarın ortalamasıdır. Her tekrarda 3 enjeksiyon yapılmıştır.

Ş her satırda aynı harflerle belirlenen veriler $P>0.05$ olasılık düzeyinde birbirinden farklı değildir.

S.H.: Standart hata, S.F.A.: Doymuş Yağ Asitleri, M.U.F.A.: Tekli Doymamış Yağ Asitleri, P.U.F.A.: Aşırı Doymamış Yağ Asitleri

Tablo 5: Dişi *T. grypus*'un kas triaçilgliserol fraksiyonundaki yağ asidi yüzdelерinin aylara göre değişimi

Yağ asidi	Mayıs(2008) (ORT±S.H)*	Temmuz(2008) (ORT±S.H)*	Eylül(2008) (ORT±S.H)*	Kasım(2008) (ORT±S.H)*	Ocak(2009) (ORT±S.H)*	Mart(2009) (ORT±S.H)*
10:0 ⁸	-	0.03±0.01a	-	0.01±0.01b	-	-
12:0	0.03±0.01a	0.04±0.02a	0.02±0.01b	-	-	0.03±0.01a
13:0	0.09±0.03a	0.05±0.04b	-	0.47±0.05c	0.01±0.01d	-
14:0	3.22±0.17a	3.48±0.19a	3.04±0.13a	3.05±0.15a	2.79±0.21a	3.01±0.18a
15:0	0.64±0.06a	0.67±0.05a	0.53±0.04a	0.82±0.04b	0.56±0.03a	0.85±0.08b
16:0	21.76±1.12a	26.94±1.13a	26.82±1.15a	25.71±1.17a	24.57±1.18a	23.83±1.13a
17:0	0.52±0.04a	0.51±0.03a	0.24±0.01b	0.84±0.07c	0.23±0.01b	0.80±0.07c
18:0	4.52±0.33a	4.78±0.34a	4.12±0.35a	4.80±0.39a	5.29±0.41a	4.79±0.38a
ΣS.F.A	30.78±1.21a	36.50±1.25b	34.77±1.23b	35.70±1.22b	33.45±1.28ab	33.31±1.20ab
16:1n-7	7.96±0.71a	8.56±0.82a	6.18±0.63a	7.49±0.74a	7.34±0.75a	5.83±0.51a
18:1n-9	29.67±1.23a	34.30±1.25b	33.52±1.29b	32.98±1.20b	33.80±1.24b	38.14±1.25c
20:1n-9	1.53±0.09a	1.32±0.11a	1.29±0.98a	1.54±0.97a	1.01±0.13a	3.32±0.28b
ΣM.U.F.A	39.16±1.54a	44.18±1.55b	40.99±1.56a	42.01±1.53b	42.15±1.50b	47.29±1.59c
18:2n-6	3.09±0.30a	2.15±0.25b	1.57±0.17ab	2.47±0.24b	1.91±0.12b	2.30±0.22b
18:3n-3	2.16±0.25a	1.37±0.15b	1.07±0.14b	1.91±0.19a	1.36±0.14b	1.43±0.19b
20:2n-6	0.59±0.05a	0.29±0.01b	0.15±0.01c	0.42±0.03a	0.32±0.03b	0.28±0.02b
20:3n-6	0.54±0.04a	0.27±0.02b	0.16±0.01b	0.25±0.02b	0.35±0.03ab	0.25±0.03b
20:4n-6	2.80±0.20a	2.33±0.23a	2.41±0.24a	2.11±0.22a	2.27±0.29a	1.80±0.11a
20:5n-3	3.92±0.33a	3.33±0.30a	3.32±0.31a	3.08±0.39a	4.08±0.42a	2.27±0.35b
22:5n-3	3.60±0.34a	2.16±0.29a	2.76±0.27a	2.56±0.25a	3.33±0.30a	2.99±0.26a
22:6n-3	13.34±1.03a	7.41±0.72b	12.72±1.04a	9.44±0.98b	10.71±1.06b	8.03±0.85b
ΣP.U.F.A	30.04±1.25a	19.31±1.08b	24.16±1.15c	22.24±1.13c	24.33±1.14c	19.35±1.05b
ω_3	23.02±1.16a	14.27±1.07b	19.87±1.08c	16.99±1.05b	19.48±1.21c	14.72±1.08b
ω_6	7.02±0.71a	5.04±0.53b	4.29±0.46b	5.25±0.52b	4.85±0.49b	4.63±0.44b
ω_3/ω_6	3.27	2.83	4.63	3.23	4.00	3.17

*Her veri 3 tekrarın ortalamasıdır. Her tekrarda 3 enjeksiyon yapılmıştır.

Ş her satırda aynı harflerle belirlenen veriler $P>0.05$ olasılık düzeyinde birbirinden farklı değildir.

S.H.: Standart hata, S.F.A.: Doymuş Yağ Asitleri, M.U.F.A.: Tekli Doymamış Yağ Asitleri, P.U.F.A.: Aşırı Doymamış Yağ Asitleri

Tablo 6: Erkek *T. grypus*'un kas triaçilgliserol fraksiyonundaki yağ asidi yüzdelерinin aylara göre değışimi

Yağ asidi	Mayıs(2008) (ORT±S.H)'	Temmuz(2008) (ORT±S.H)'	Eylül(2008) (ORT±S.H)'	Kasım(2008) (ORT±S.H)'	Ocak(2009) (ORT±S.H)'	Mart(2009) (ORT±S.H)'
10:0 ^s	0.01±0.01a	0.03±0.02b	0.11±0.08c	0.04±0.02b	-	-
12:0	0.12±0.05a	0.09±0.04a	0.10±0.05a	-	0.11±0.06a	0.23±0.04b
13:0	0.15±0.03a	0.13±0.02a	0.14±0.01a	-	-	-
14:0	2.60±0.23a	3.69±0.31a	3.29±0.38a	2.87±0.26a	3.27±0.39a	2.98±0.21a
15:0	0.65±0.05a	0.64±0.04a	0.59±0.06a	0.42±0.04a	0.93±0.17b	0.88±0.14b
16:0	24.93±1.15a	26.58±1.19a	25.96±1.12a	26.28±1.17a	26.98±1.15a	25.22±1.16a
17:0	0.26±0.02a	0.15±0.01b	0.42±0.03c	1.76±0.12d	0.75±0.05e	0.84±0.07e
18:0	2.63±0.21a	5.32±0.53b	5.40±0.54b	3.90±0.34b	5.71±0.45b	4.43±0.43b
ΣS.F.A	31.35±1.23a	36.63±1.25b	36.01±1.24b	35.27±1.29b	37.75±1.28b	34.58±1.26b
16:1n-7	9.32±0.91a	7.72±0.75a	9.63±0.95a	7.52±0.73a	7.52±0.75a	6.18±0.68a
18:1n-9	29.90±1.20a	28.90±1.25a	29.22±1.21a	30.51±1.31a	30.25±1.30a	34.14±1.33b
20:1n-9	1.33±0.12a	0.99±0.83a	1.23±0.14a	1.36±0.13a	1.69±0.65a	2.61±0.34b
ΣM.U.F.A	40.55±1.46a	37.61±1.35a	40.08±1.40a	39.39±1.38a	39.46±1.35a	42.93±1.45a
18:2n-6	5.10±0.52a	4.00±0.43a	3.91±0.31a	2.62±0.26b	3.49±0.37a	2.95±0.45b
18:3n-3	4.08±0.43a	3.22±0.34a	1.20±0.23b	4.29±0.49a	1.25±0.24b	1.08±0.22b
20:2n-6	0.35±0.03a	0.33±0.01a	0.34±0.02a	0.35±0.03a	0.33±0.03a	0.45±0.04a
20:3n-6	0.33±0.03a	0.33±0.03a	0.16±0.01b	0.32±0.02a	0.30±0.01a	0.33±0.03a
20:4n-6	3.38±0.35a	2.89±0.29a	3.34±0.30a	2.10±0.20a	2.21±0.25a	2.70±0.27a
20:5n-3	5.45±0.53a	3.99±0.36a	4.36±0.47a	3.62±0.38a	4.63±0.45a	3.02±0.30a
22:5n-3	2.65±0.28a	2.54±0.23a	2.12±0.31a	2.71±0.29a	2.96±0.27a	2.50±0.25a
22:6n-3	6.74±0.64a	8.40±0.85a	8.46±0.83a	9.32±0.92a	7.54±0.75a	9.36±0.91a
ΣP.U.F.A	28.08±1.23a	25.70±1.15a	23.89±1.21b	25.33±1.20a	22.71±1.25b	22.39±1.24b
ω3	18.92±1.08a	18.15±1.09a	16.14±1.05a	19.94±1.09a	16.38±1.05a	15.96±1.04a
ω6	9.16±0.98a	7.55±0.75a	7.75±0.76a	5.39±0.54b	6.33±0.65b	6.43±0.63b
ω3/ω6	2.06	2.40	2.08	3.69	2.58	2.48

**Her veri 3 tekrarın ortalamasıdır. Her tekrarda 3 enjeksiyon yapılmıştır.*

Ş her satırda aynı harflerle belirlenen veriler P>0.05 olasılık düzeyinde birbirinden farklı değildir.

S.H.: Standart hata, S.F.A.: Doymuş Yağ Asitleri, M.U.F.A.: Tekli Doymamış Yağ Asitleri, P.U.F.A.: Aşırı Doymamış Yağ Asitleri

Sonuç

Balık kas dokusundaki yağ asidi içerikleri; mevsime, üreme periyoduna, sıcaklığa ve eşeye bağlı olarak değışiklik göstermiştir. Balık kas dokusu analizlerinde, on dokuz farklı yağ asidi belirlenmiştir. Doymuş yağ asitleri (SFA) içinde yüzde olarak en çok 16:0 (palmitik asit) ve 18:0 (stearik asit), tekli doymamış yağ asitleri (MUFA) içinde 18:1n-9 (oleik asit) ve 16:1n-7 (palmitoleik asit), aşırı doymamış yağ asitleri içinde (PUFA) 22:6n-3 (dokosaheksaenoik asit) ve 20:5n-3 (eikosapentaenoik asit) belirlenmiştir.

KAYNAKÇA

- Akpınar, M.A., Görgün, S., Akpınar, A.E. 2009. A comparative analysis of the fatty acid profiles in the liver and muscles of male and female *Salmo trutta macrostigma*. Food Chem., 112: 6-8.
- Calder, P.C. 2004. Long-chain n-3 fatty acids and cardiovascular disease: Further evidence and insights. Nutr. Res., 24 (10): 761-772.
- Cengiz, E.İ., Ünlü, E., Başhan, M. 2010. Fatty acid composition of total lipids in muscle tissues of nine freshwater fish from the River Tigris (Turkey). Turk. J. Biol. 34: 433-438.
- Çelik, M., Diler, A., Küçükgülmez, A. 2005. A comparison of the proximate compositions and fatty acid profiles of zander (*Sander lucioperca*) from two different regions and climatic conditions. Food Chem., 92: 637-641.
- Folch, J., Lees, M., Sladane-Stanley, G. H. A. 1957. Simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. The Journal of Biological Chemistry, 226, 497-509.
- Güler, G.O., Aktümsek, A., Çitil, O.B., Arslan, A., Torlak, E. 2007. Seasonal variations on total fatty acid composition of fillets of zander (*Sander lucioperca*) in Beyşehir Lake (Turkey). Food Chem., 103: 1241-1246.
- Haliloğlu, H.I., Bayır, A., Sirkecioğlu, A.N., Aras, N.M., Atamanalp, M. 2004. Comparison of fatty acid composition in some tissues of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) living in seawater and freshwater. Food Chem., 86: 55-59.
- Kiessling, A., Pickova, J., Johansson, L., Asgard, T., Storebakken, T., Kiessling, K.H. 2001. Changes in fatty acid composition in muscle and adipose tissue of farmed rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) in relation to ration and age. Food Chem., 73: 271-284.
- Kris-Etherton, P.M., Harris, W.S., Appel, L.J. 2002. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids and cardiovascular disease, Circulation. 106: 2747-2757.
- Luzia, L.A., Sampaio, G.R., Castellucci, C.M.N., Torres, E.A.F.S. 2003. The influence of season on the lipid profiles of five commercially important species of Brazilian Fish. Food Chem., 83: 93-97.
- Reilly, M.P., Lawson, J.A., Fitzgerald, G.A. 1998. Eicosanoids and isoicosanoids: Indices of cellular function and oxidant stress. J. Nutr., 128: 434-438.
- Sargent, J.R., Henderson, R.J. 1995. Marine n-3.polyunsaturated fatty acids. In: Hamilton, R.J.-Eds. Developments in Oils and Fats. Blackie Academic and Professional, London, p. 32-65.
- Shirai, N., Suzuki, H., Toukairin, S., Wada, S. 2001. Spawning and season affect lipid content and fatty acid composition of ovary and liver in Japanese catfish (*Silurus asotus*). Comp. Biochem. Physiol., 129 B: 185-195.
- Shirai, N., Suzuki, H., Toukairin, S., Ehara, H., Wada, S. 2002. Dietary and seasonal effects on the dorsal meat lipid composition of Japanese (*Silurus asotus*) and

Thai catfish (*Clarias macrocephalus* and hybrid *Clarias macrocephalus* and *Clarias galipinus*). Comp. Biochem. Physiol., 132 A: 609-619.

Simopoulos, A.P. 1989. Summary of NATO advanced research workshop on dietary n3 and n6 fatty acids: Biological effects and nutritional essentiality. J. Nutr., 199: 512-528.

Steffens, W., Wirth, M. 1997. Cyprinids as a valuable source of essential fatty acids for human health: A Review. Asian Fish. Sci., 10: 83-90.

Steffens, W., Wirth, M. 2005. Freshwater fish-an important source of n-3 polyunsaturated fatty acids. Arch. Pol. Fish., 13 (1): 5-16.

Uysal, K., Aksoylar, M.Y. 2005. Seasonal variations in fatty acid composition and the n-6/n-3 fatty acid ratio of pikeperch (*Sander lucioperca*) muscle lipids. Ecol. Food Nutr., 44: 23-35.



Bölüm 8

BIYOTEKNOLOJİK ÖNEME SAHİP AKTİNOBAKTERİYAL ÜRÜNLER

Fadime ÖZDEMİR KOÇAK¹

Yeliz GENÇ BEKİROĞLU²

1 Doç. Dr. Fadime ÖZDEMİR KOÇAK

Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü <https://orcid.org/0000-0002-8557-5166>

2 Dr. Öğr. Üyesi Yeliz GENÇ BEKİROĞLU Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bafra Meslek Yüksekokulu, Bitkisel ve Hayvansal Üretim Bölümü <https://orcid.org/0000-0003-0666-1857>

Giriş

Aktinobakteriler, bakteri grupları içinde en büyük filumlarından biri olup yüksek G+C DNA içeriğine sahip Gram-pozitif bakterilerdir. Bu grup üyeleri yaygın olarak hem su hem de kara ekosistemlerinde bulunmaktadır. Birçok Aktinobakteri geniş bir ikincil metabolizmaya sahiptir ve antikanser, antitümör, antelmintik, immünsüpresif ve antifungal, antiviral bileşiklerin yanı sıra mevcut klinik kullanımda doğal olarak türetilmiş tüm antibiyotiklerin yaklaşık üçte ikisini üretirler. Sonuç olarak, bu bakteriler biyoteknoloji, tıp ve tarım için büyük önem taşımaktadır (Ozdemir Koçak vd., 2023). Aktinobakteri üyeleri farklı yaşam tarzlarına sahip olması nedeniyle farklı organizmalarla ilişkilerinde farklı roller oynamaktadırlar. Bazen patojen özellik gösterirken (özellikle *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, *Nocardia*, *Mycobacterium* ve *Tropheryma* türleri), bazen de bitki kommensali (*Frankia* spp.) yada gastrointestinal kommensali (*Bifidobacterium* spp.) olarak karşımıza çıkmaktadır (Ngamcharungchit vd., 2023). Toprakta yaşayan en önemli gruplardan biri olmasının yanında (*Micromonospora* ve *Streptomyces*) akuatik ortamlarda da baskın gruplardan birini (*Rhodococcus*, *Salinispora*, *Micromonospora*) oluşturmaktadır (Lo Giudice ve Rizzo, 2022; MacNair vd., 2023). Aktinobakteriler aynı zamanda bitkilerle ilişkili mikrobiyal topluluklarda simbiyontlar ve patojenler olarak da önemli bir rol oynamaktadır (Ozdemir Koçak, 2019). Bu çalışma, bu önemli bakteri filumunun ürettiği ve biyoteknolojik öneme sahip doğal ürünleri ve güncel yaklaşımları sunmaktadır.

1. Aktinobakteriler ve Genel Özellikleri

Aktinobakteriler doğadaki en çeşitli mikroorganizma gruplarından birini temsil eder. Bu Gram-pozitif bakteriler, yüksek G+C içeriğine sahiptir ve koklar, çubuklar (*Micrococcus* ve *Mycobacterium*) veya morfolojik olarak karmaşık cinsler (*Amycolatopsis*, *Frankia* ve *Streptomyces*) dahil olmak üzere dikkate değer bir morfoloji aralığına sahiptir. Aktinobakteriler, hem karasal hem de su ekosistemlerinin (*Micromonospora*, *Rhodococcus*, *Streptomyces* ve *Salinispora*), yanı sıra bitkilerle ortak yaşayanlar (*Frankia* spp.), bitki veya hayvan patojenleri (*Nocardia*, *Corynebacterium* ve *Mycobacterium*) ile yüksek ökaryotların mikrobiyomlarında da özellikle gastrointestinal ortaklar (*Bifidobacterium* spp.) olarak dağılım göstermektedir (Özdemir Kocak vd., 2016; Çiğdem vd., 2021; Ngamcharungchit vd., 2023). Aktinobakteriler biyoaktif doğal ürünlerin çok yönlü üreticileri olduğundan, bu ekolojik çeşitlilik onların metabolik potansiyellerine de yansır. Fizyolojik ve ekolojik olarak çoğu Aktinobakteri aerobiktir ancak istisnalar da vardır. Ayrıca, heterotrofik veya kemoototrofik olabilirler, ancak çoğu kemoheterotroftir ve çeşitli kompleks polisakkaritler de dahil olmak üzere çok çeşitli besin kaynaklarını kullanabilirler (Barka vd., 2015; Ngamcharungchit vd., 2023).

Aktinobakterilerin çoğu (özellikle streptomisetler), yaşam döngülerinin çoğunu özellikle besin açısından sınırlı koşullar altında yarı uykuda sporlar olarak geçiren saprofitik, toprakta yaşayan organizmalardır (Barka vd., 2015). Toprak bu filumun ana habitatu olup özellikle mikrobiyal popülasyonun önemli bir bölümünü oluşturdukları alkali topraklarda ve organik madde bakımından zengin topraklarda diğer ortamlara göre daha fazla bulunurlar. Sıcaklık, pH ve toprak nemi gibi diğer faktörler de Aktinobakterilerin büyümesini etkiler. Diğer toprak bakterileri gibi Aktinobakteriler de çoğunlukla mezofiliktir ve 25 ila 30 °C arasındaki sıcaklıklarda optimum büyüme gösterir. Ancak termofilik Aktinobakteriler, 50 ila 60 °C arasındaki sıcaklıklarda büyüebilmektedirler (Özdemir Kocak vd., 2023). Aktinobakterilerin çoğu nötr pH'lı topraklarda büyür. En iyi şekilde 6 ila 9 arasındaki pH'ta büyürler ve maksimum büyüme nötrallik civarındadır.

Aktinobakteriler, 5 alt sınıf, 6 takım ve 14 alt takım dahil olmak üzere, şu anda Bakteriler alanında tanınan 18 ana soy arasında en büyük taksonomik birimlerden birini temsil etmektedir (Nouioui vd., 2018). Actinobacteria filumu, 16S rRNA gen ağaçlarındaki dallanma pozisyonuna göre tanımlanır. Bununla birlikte, rRNA dizileri yakın ilişkili türler ve hatta cinsler arasında iyi bir ayırım yapamadığı ve bu durumda bazı belirsizliklere neden olduğu görülmektedir. Örneğin, *Streptomycetaceae* familyası içindeki *Kitasatospora* cinsinin taksonomik durumu uzun yıllardır tartışılmaktadır ve yapılan ayrıntılı analizlerle ayrı bir cins olarak kabul edilmesi gerektiğine dair güçlü kanıtlar elde edilmiştir (Barka vd., 2015, Nouioui vd., 2018). Bu filumun cinsleri morfolojileri, fizyolojileri ve metabolik yetenekleri açısından muazzam çeşitlilik sergiler.

Doğada, Actinomycetales takımına ait, özellikle *Streptomyces* cinsine ait bakteriler, tıbbi ve endüstriyel önemi büyük olan sekonder metabolitlerin ana üreticileridir. *Streptomyces*, keşfedilen sekonder metabolitlerin çoğunun, antibiyotik, antitümör veya immünosüpresif ajanlar vb. aktiviteye sahip üretiminden sorumludur. Özellikle son yıllarda keşfedilen *Streptomyces* türlerindeki aynı bileşiklerin sık sık yeniden keşfedilmesi onları son yıllarda tarama programları için daha az çekici hale getirmiştir. Bu nedenle yeni farmasötik bileşiklerin araştırılmasında özellikle nadir Aktinobakterilere olan yönelim ve yeni eğilimlerin ortaya çıkmasına neden olmuş ve böylece keşfedilmemiş habitatlardan yapılan araştırmalara odaklanma artmıştır (Ngamcharungchit vd., 2023; Sarmiento-Vizcaíno vd., 2023). Özellikle ekstrem ortamlardan yapılan izolasyon çalışmaları ile elde edilen metabolitlerin eşsiz çeşitliliği bu alanlardaki araştırmaların artmasına neden olmuştur (Sarmiento-Vizcaíno vd., 2022).

2. Doğal Ürün Kaynağı Olarak Aktinobakteriler

Aktinobakteri üyeleri, tıbbi, endüstriyel ve tarımsal uygulamalarda biyoaktif sekonder metabolitlerin üreticileri olarak biyoteknoloji alanında en önemli mikroorganizma grubu olarak nitelendirilmektedir. Ancak şimdiye kadar aktinomisetlerin yalnızca %1'inden azı tanımlanmış, araştırılmış ve belgelenmiştir (Berdy, 2012). Dünya çapında biyolojik kaynaklardan rapor edilen 500.000 doğal bileşimin yaklaşık 70.000'i mikrobiyal olarak türetilmiş bileşiklerdir (hem bakterilerden hem de mantarlardan), bunların %29'u aktinobakterilerden türetilmiştir (Subramani ve Sipkema, 2019).

2.1. Antibiyotik Kaynağı Olarak Aktinobakteriler

Doğal ürünler biyotıp ve biyoteknolojide birincil kaynak olmaya devam etmektedir. İnsan patojenleriyle mücadeleye yönelik antibiyotikler gibi yeni farmasötik bileşiklerin araştırılmasındaki yeni eğilimler, keşfedilmemiş habitatlardan yapılan araştırmalara odaklanmaktadır (Sarmiento-Vizcaino vd., 2022). Deniz ortamları doğal ürün keşfi için yeni ortaya çıkan bir kaynak olarak kabul edilmektedir (Braña vd., 2015; Sarmiento-Vizcaino vd., 2017). Ortaya çıkan bulaşıcı hastalıklar ve çoklu ilaca dirençli insan patojenleri, küresel sağlık için büyük bir tehdit haline getirmektedir (Rammali vd., 2022; Ngamcharungchit vd., 2023). Bu nedenle gelişen bakteriyel enfeksiyonlarla mücadele etmek için yeni antibiyotiklere acil ihtiyaç vardır. Yeni ilaçlar geliştirmek için büyük sentetik molekül kütüphanelerinin kullanılmasına rağmen, özellikle doğal ürünler ve mikrobiyal metabolitler, antibiyotiklerin geliştirilmesinin temelini oluşturan biyoaktif yapı iskelelerinin kaynağı olmaya devam etmektedir (Subramani ve Sipkema, 2019).

Mikroorganizmalarla yapılan çalışmalar sayesinde günümüze kadar yaklaşık 23.000 antibiyotik keşfedilmiştir. Bunlardan yaklaşık 10.000 tanesinin aktinobakterilerden izole edildiği tahmin edilmektedir. Aktinobakteriler, özellikle *Streptomyces* cinsi, antibiyotikler de dahil olmak üzere biyoaktif bileşikler olarak çok çeşitli ikincil metabolitler üretme yeteneğine sahiptir (Manivasagan vd., 2014). Uygulanan antibiyotiklerin yaklaşık %60'ı 1950 ile 1970 yılları arasında aktinomisetlerden, özellikle de *Streptomyces* cinsinden izole edilmiştir (Berdy, 2012). Bu grup, diğer mikrobiyal gruplar arasında muazzam bir biyosentetik potansiyele sahiptir. Bununla birlikte, daha yakın tarihte, *Streptomyces* türlerinden bileşiklerin keşfinin yüksek düzeyde kopyalandığı rapor edilmiştir, bu da dikkatlerin *Streptomyces* olmayan cinslere yönelmesine neden olmuştur. Aktinobakteri ve mikroorganizmalardan antibiyotik geliştirmede kayda değer bir gelişme, az araştırılmış ortamlardan daha önce yeterince değerlendirilmemiş mikroorganizmaların keşfedilmesiyle ortaya çıkmıştır. Deniz ekosistemleri de dahil olmak üzere keşfedilmemiş ve yeterince araştırılmamış ortamlar,

yeni bileşiklerin zengin kaynakları olduğuna inanılan nadir aktinomisetlerin ümit verici kaynaklarını oluşturmaktadır (Sarmiento-Vizcaíno vd., 2017; Dhakal vd., 2017). ‘Nadir aktinomisetler’, çevrede aslında nadir olmasalar bile ‘yaygın olarak’ izole edilen *Streptomyces* spp.’den daha az sıklıkla izole edilmeleri nedeniyle nadir aktinomiset türleri olarak tanımlanmaktadır.

Aktinomisetler bilinen tüm antibiyotiklerin yaklaşık üçte ikisini üretir ve bunların çoğunluğu *Streptomyces* cins üyeleri tarafından üretilir. Sonuç olarak, bu mikroorganizmalar ortaya çıkan çoklu ilaca dirençli patojenlere karşı mücadelede çok önemlidir (İliçS vd., 2007; Sarmiento-Vizcaíno vd., 2023). *Streptomyces coelicolor*, antibiyotik üretiminin (kontrolünün) incelenmesine yönelik bir model organizma olup çok sayıda farklı antibiyotik bileşiği üretme yeteneğine sahiptir. *S. coelicolor* tarafından üretilenler antibiyotikler arasında aktinorhodin (Act; Rudd ve Hopwood, 1979), undesilprodigiosin (Red; Feitelson vd., 1985), kalsiyuma bağımlı antibiyotik (CDA; Hopwood ve Wright, 1983) ve metilenomisin (Mmy; Wright ve Hopwood, 1976) yer alır. Bununla birlikte, *S. coelicolor*’un genom dizisi yayınlandığında, bu türün doğal ürün üreticisi olarak gerçek potansiyelinin aslında hafife alındığı ortaya çıkarmış ve ikincil metabolitler için 20’den fazla biyosentetik gen kümesi tanımlanmıştır (Challis ve Hopwood, 2003). *Streptomyces* türleri günümüzde de farklı antibiyotiklerin üreticisi olarak hala araştırılmaya devam etmektedir (Sarmiento-Vizcaíno vd., 2023). *Streptomyces* cins üyeleri yaygın olarak toprakta bulunsa da sucul ekosistemlerde de baskın gruplardan biri olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Deniz aktinobakterileri deniz suyu ve çökeltilerin yanı sıra balıklar, yumuşakçalar, süngerler, deniz yosunları, mangrovlar gibi biyolojik kaynaklarda da yaygın olarak bulunur (Manivasagan vd., 2014). Deniz aktinobakterileri, ikincil metabolit üreticilerinin en etkili gruplarından biridir ve endüstriyel açıdan oldukça önemlidir. Braña ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada makroalglerle ilişkili antibiyotik, antiinflamatuvar ve antitümör aktiviteye sahip sekonder metabolit üreticisi iki *Streptomyces* türü elde edilmiştir (Braña vd., 2015). Göl gibi sucul ortamlardan da izolasyon ve antimikrobiyal aktivite çalışmaları yapılmaktadır (Yalçın, 2023). Dhakal ve arkadaşarı yaptıkları derleme çalışmalarında denizel nadir aktinobakterilerin eldesini ve ürettikleri sekonder metabolitleri ayrıntılı olarak ele almışlardır. Denizel nadir aktinobakterilerden elde edilmiş olan onlarca metabolit bu çalışmada incelenmiştir (Dhakal vd., 2017). Nadir Aktinobakterilerde sekonder metabolit taramalarında sıklıkla izolasyon çalışmaları yapılan gruplardan biri olup sucul ve ekstrem ortamlardan elde çalışmaları güncel olarak devam etmektedir (Back vd., 2021; Subramani ve Siphkema, 2019; Özdemir Koçak, 2022). Ayrıca kuş kanadı (Sarmiento-Vizcaíno vd., 2023), artrik (Sarmiento-Vizcaíno vd., 2022) ve maden ocağı (Karakuş, 2016) gibi farklı ortamlardan da izole edilen ve yüksek antimikrobiyal özellik gösterdiği belirlenen

Streptomyces suşlarının varlığı da belirlenmiştir.

Aktinomisetlerin sentezlediği bilinen klinik antibiyotik sınıfları; aminoglikozidler (neomisin, kanamisin, streptomisin (Busscher vd., 2005; Park vd., 2013), ansamisinler (rifamisin, geldanamisin) (Kang vd., 2012), angusiklinler (Kharel vd., 2012), antrasiklinler (Nitiss, 2009), β -laktamlar (sefamisinler) (Liras, 1999) ve klavulanik asit (Saudagar vd., 2008), kloramfenikol (Vining ve Stuttard, 1994), glutarimidler (sikloheksimit) (Kominek, 1975), glikopeptitler (vankomisin, teikoplanin) (Butler vd., 2014), lipopeptitler (daptomisin) (Baltz, 2010), lantibiyotikler (mersacidin, aktagardin) (Wiley ve van der Donk, 2007), makrolidler (klaritromisin, eritromisin, tilosin, klaritromisin) (Gaynor ve Mankin, 2003) ve tetrasiklinlerdir (Johnston vd., 2002).

2.2. Antifungal Ajanların Kaynağı Olarak Aktinobakteriler

Aktinobakterilerin ürettiği metabolitlerin bir bölümünün antifungal etkiye sahip olduğu yapılan bir çok çalışma ile belirlenmiştir. Özellikle tıp ve tarımsal biyoteknolojide önemli fungal enfeksiyonların önlenmesi ve mücadelesinde bu aktif metabolitler oldukça önemlidir (Dede ve Güven, 2022). *Streptomyces kasugaensis* (Umezawa vd., 1965) tarafından salgılanan kasugamisin, mikroorganizmalarda protein biyosentezini inhibe eden ancak memelilerde olmayan bakterisidal ve fungusidal bir metabolit olarak tanımlanmıştır. Sistemik olarak aktif kasugamisin, çeşitli mahsullerde pirinç patlaması (*Pyricularia oryzae cavara*) ve bakteriyel *Pseudomonas* hastalıklarını kontrol etmek için günümüzde de pazarlanmaktadır. 1965'te Isono ve arkadaşları, *Streptomyces cacaoi* sp. *limoneus*'in metabolitlerinden yeni bir doğal fungusit sınıfı olan polioksin B ve D'nin ilk üyelerini izole etmiştir (Isono vd., 1965). Bu maddeler, mantar hücre duvarı sentezine müdahale ederek etki göstermektedir. Polioksin B, meyveler, sebzeler ve süs bitkilerindeki bir dizi mantar patojenine karşı uygulanırken, polioksin D, pirinç kabuğu yanıklığının etken maddesi olan *Rhizoctonia solani*'yi kontrol etmek için kullanılmaktadır.

Farklı ortamlardan yapılan izolasyon çalışmalarından elde edilen Aktinobakteri izolatlarının antifungal aktiviteleri incelenmiştir. Güney Hindistan'ın doğu kıyı bölgesinden elde edilen 27 izolattan ACT7 kodlu izolatan *F. oxysporum* ve *Alternaria* sp. patojenlerine karşı antifungal aktiviteye sahip olduğu belirlenmişlerdir (Thirumurugan vd., 2015). Zeytin ve ceviz ağacından elde edilen Aktinobakterilerin bitki gelişim özellikleri ile birlikte farklı bitki fungal patojenlerine etkileri incelenmiş ve fungusidal aktivite açısından yüksek etkiye sahip suşlar olduğu belirlenmiştir (Dede ve Güven, 2022). Han ve arkadaşları (2018), sarmaşık (*Mikania micrantha*) bitkisinin rizosferinden izole ettikleri *Streptomyces sundarbansensis* ve

Streptomyces rochei izolatlarının buğday veriminde önemli büyük sorun olan *Fusarium graminearum*'un gelişmesini önemli ölçüde inhibe ettiklerini tespit etmişlerdir. Bunun yanı sıra rizosfer toprağı (Janatıningrum ve Lestarı, 2022), Antartik bölge toprağı (Santos vd., 2020), bitki kökleri (Cao vd., 2020), deniz (Vijayakumar vd., 2012) ve böceklerden (Wang vd., 2020) izole edilen farklı Aktinobakteri izolatlarının antifungal aktivite çalışmaları yapılmıştır.

2.3. Biyoherbisit ve Biyoinektisit Ajanların Kaynağı Olarak Aktinobakteriler

Bir çok *Streptomyces* türü tarafından üretilen makrotetrolidler akarlara, böceklere (Oishi vd., 1970; Sagawa vd., 1972; Jizba vd., 1991), coccidia'ya ve helmintlere (Sakamoto, 1978) karşı etkilidirler ve ayrıca immün baskılayıcı özellik de gösterirler (Shichi, 1989). *Streptomyces aureus* tarafından üretilen siklosporine benzer moleküler yapıya sahip siklik bir antibiyotik olan tetranaktin, meyve ve çaydaki karmin akarları ile mücadelede kullanılmaktadır. Ayrıca *Streptomyces aureus* S-3466; tetranaktin ile dinaktin ve trinaktin (Ando, 1971) karışımını üretme özelliğindeki tek bakteridir ve bu karışım ticari amaçlarla kullanılmıştır (Misato, 1982). Antihelmintik özellikteki avermektinin bir dehidro türevi olan ivermektin; *Streptomyces avermitilis* tarafından üretilen ve iç ve dış nematodlarla eklembacaklılara karşı güçlü ve geniş spektrumlu aktiviteye sahip bir endektositir (Omura ve Crump, 2014).

2.4. Biyolojik kontrol ajanları olarak Aktinobakteriler

Doğadaki önemli biyoaktif bileşik üreticileri olarak Aktinobakteriler; biyokontroldeki potansiyelleri nedeniyle oldukça ilgi görmektedirler (Gomes vd., 2000; Kim vd., 2000; Ouhdouch vd., 2001; El-Tarabily ve Sivasithamparam, 2006; Kanini vd., 2013; Wang vd., 2015). Aktinobakterilerin antibiyozis, besin rekabeti, parçalayıcı enzimlerin üretimi ve nitröz oksit üretimi gibi topraktaki patojenleri engelleme özellikleri üzerine birçok çalışma yapılmıştır (Doubou vd., 2001; Cohen ve Mazzola, 2006; Mahmoudi vd., 2011). Aktinobakterilerin bazıları, demiri şelatlayabilen ve diğer organizmaları bu önemli mikro besin maddesinden mahrum bırakabilen siderofor üretimiyle bilinir (Cao vd., 2005; Getha vd., 2005). *S. griseorubiginose*' un siderophore üretimi, *Fusarium oxysporum f. sp. cubense*' nin neden olduğu muzdaki *Fusarium* solgunluğuna karşı mücadelede etkilidir (Getha vd., 2005). Ayrıca çeşitli çalışmalarda Aktinobakterilerin gibi mantar parazitlerinin misel hücre duvarlarını bozan enzimler salgıladığı da rapor edilmiştir (Xiao vd., 2002; El-Tarabily ve Sivasithamparam, 2006; Errakhi vd., 2007; Jain ve Jain, 2007). *S. antibioticus*, *S. aureofaciens* (Taechowisan vd., 2003), *S. lividens* (Miyashita, 1991), *S. plicatus* (Abd-Allah, 2001), *S. halsteii* AJ-7 (Joo, 2005) ve *S. lydicus* WYEC108 (Mahadevan ve Crawford, 1997) gibi bazı Aktinobakteri türlerinde,

birçok kitinolitik enzim tanımlanmıştır. 2004 yılında birçok yaygın yaprak ve toprak kaynaklı hastalıklara karşı etkin koruma ve kontrol sağlayan ve *Streptomyces lydicus* WYEC 108 tarafından üretilen bir biyofungisit, AG (Natural Industries Inc., TX, ABD) tarafından onaylanmış ve Actinovate (EPA kayıt numarası 73314-1) olarak tescil edilmiştir.

Aktinobakteriler ayrıca bitki patojenlerini inhibe etmelerine olanak tanıyan antibiyotik üretme yetenekleriyle de yaygın olarak bilinmektedir (Emmert ve Handelsman, 1999; Barakate, 2002; Taechowisan vd., 2003). Trejo-Estrada ve arkadaşları (1998), topraktaki Aktinobakterilerde antibiyotik üretimi ile bitki patojenlerine karşı mücadeledeki etkinlik arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Örneğin, *Streptomyces violaceusniger* YCED9 bakterisi bitki patojenlerine karşı, nigresin, geltanamisin ve guanidilfingon olarak bilinen üç antifungal bileşik üretir (Trejo-Estrada vd., 1998). Dias ve arkadaşları (2017); *Streptomyces* spp. izolatlarının domatestte bakteriyel yumuşak çürüklük hastalığına sebep olan *Erwinia carotovora*' a karşı etkili olarak hastalık şiddetini azalttığını belirtmişlerdir.

Aktinomisetlerin kompostta bulunan organik maddeyi tamamen sindirebildikleri için kompost kalitesini ve besin içeriğini arttırdığı da bilinmektedir (Ohta ve Ikeda, 1978). Termofilik *Streptomyces* sp. 101 ve *Micromonospora* sp. No. 604'ün maya artıklarını tamamen parçalayabildiği ve kompostu sterilize edebildiği gösterilmiştir (Tanaka vd., 1995; Mansour ve Mohamedin, 2001). Kompost kalitesinin artırılmasına yönelik yapılan çalışmalarda yaygın olarak *Streptomyces* cins üyeleri kullanılmıştır (Özdemir Kocak vd., 2023).

2.5. Bitki büyümesini teşvik eden Aktinobakteriler

Bitki gelişimini destekleyen mekanizmalara sahip oldukları bilinen Aktinobakterilerin, topraklardaki besin maddelerinin çözünürlüğünü etkiledikleri ve ürettikleri indol asetik asit (IAA), sitokin ve giberellin benzeri metabolitleri ile bitki gelişimini teşvik ettikleri bilinmektedir (Shutsrirung vd., 2013; Vijayabharathi vd., 2016; Bhatti vd., 2017; Özdemir Koçak, 2019). Özellikle IAA üretimi aktinomisetler üzerinde yaygın olarak çalışılmıştır (Ruanpanun vd., 2010; Anwar vd., 2016; Zakalyukina vd., 2017). *Streptomyces* sp., *Frankia* spp., *Nocardia* sp., *Kitasatospora* sp. bakterileri de IAA üreticisi olarak tanımlanmıştır (Sreevidya vd., 2016; Çiğdem vd., 2021). Shutsrirung ve arkadaşları (2013) tarafından yapılan çalışmada ise endofitik aktinomisetlerden *Streptomyces*, *Nocardia*, *Nocardiosis*, *Spirillospora*, *Microbispora* ve *Micromonospora*'nın da IAA ürettiğini tespit edilmiştir.

Aktinobakterileri kullanarak ticari biyokontrol ve bitki büyümesini teşvik eden ürünler geliştirme çalışmalarında karşılaşılan en büyük zorluk, bu bakteri türleri ile bitkilerin simbiyotik yaşamları arasındaki

etkileşimin oldukça spesifik olmasıdır. Büyüme teşviki için taranan bir tür bir ürün üzerinde olumlu etkiler ortaya koyabilirken, diğerinin büyümesini etkilemeyebilir veya hatta geciktirebilir (Barka, 2015; Özdemir Koçak, 2019).

1990'lardan bu yana, nitrojeni sabitleyen birçok Aktinobakter tanınmış ve bitkilerle ilişkili olduğu görülmüştür. *Corynebacterium* sp. Bitki ormanı filosferinden izole edilen AN1, asetileni azaltır ve mısır büyümesini teşvik etme aracı olarak azotlu gübrenin yerine geçebileceği belirtilmiştir (Giri ve Pati, 2004). Tek karbon ve enerji kaynağı olarak 1,4-dioksan üzerinde gelişebilen *Pseudonocardia dioxanivorans* CB1190 izolatlarının da dinitrojeni sabitlediği gösterilmiştir (Mahendra ve Alvarez-Cohen, 2005).

Merriman ve arkadaşları (1974) *Streptomyces griseus* (Krainsky) izolatlarının arpa, yulaf, buğday ve havuç tohumlarının büyümesini arttırmak amacıyla işlenmesinde kullanılabilme potansiyelini araştırdıkları çalışmalarında, yaptıkları iki ayrı saha denemesinde özellikle havuçta verimin kontrollere göre %15-17 oranında arttığını bildirmişlerdir. Yaklaşık 20 yıl sonra ise El-Abyad ve arkadaşları (1993) *Streptomyces* spp.'nin domates büyümesini önemli ölçüde arttırdığını, *Fusarium* ve *Verticillium* solgunluklarının, erken yanıklığın ve domatesteki bakteriyel kanserin kontrolünde etkili olduğunu belirtmişlerdir.

2.6. Simbiyontlar olarak Aktinobakteriler

Aktinobakterilerden *Streptomyces* spp., ürettiği antibiyotiklerle konağını patojenlerden koruduğu ortak yaşamlar oluştururken (Kaltenpoth, 2009), *Frankia* ve *Micromonospora* ise ağaçlar ve çalılardaki nitrojen sabitleyiciler olarak aktinonodüller yoluyla daha yüksek organizmalarla karşılıklı ortak yaşamlar oluşturur (Kučo vd., 2010; Trujillo vd., 2010; Trujillo vd., 2015; Ngom vd., 2016).

Yapılan çok sayıda moleküler çalışma, endofitik simbiyont olarak yaşayan diazotrofik Aktinobakterilerin atmosferdeki azotun fiksasyonunda görevli olan enzimleri kodlayan *nifH* genlerini içerdiğini ortaya çıkarmıştır (Valdes vd., 2005; Zakhia vd., 2006; Buckley vd., 2007; Gtari vd., 2007; Trujillo vd., 2010). Bu Aktinobakterilerden *Frankia* spp., baklagil olmayan bazı bitkilerle (*Alnus*, *Casuarina* ve *Elaeagnus* gibi) simbiyotik yaşamları süresince nitrojen sabitleyici olarak görev yapar ve bu bitkilerin nitrojen açısından fakir topraklarda iyi büyümesine olanak tanır (Roy vd., 2007). Simbiyotik bazı yüksek bitki türlerinin de aktinorhizal nitrojen fiksasyonunu sağlamak için aktinomisetlerle endofitik ilişkiler oluşturduğu bildirilmiştir (Pawlowski ve Demchenko, 2012; Wang vd., 2017; Pankiewicz vd., 2019; Kumar vd., 2023).

2.7. Endofit olarak Aktinobakteriler

Endofitik Aktinobakteriler çok çeşitli bitkilerden izole edilmiştir. En sık gözlenen türler *Microbispora*, *Nocardia*, *Micromonospora* ve en bol bulunan *Streptomyces* cinsine aittir (Sardi vd., 1992; Taechowisan vd., 2003; Passari vd., 2017; Singh vd., 2018). Fitopatojenik streptomisetlerden farklı olarak endofitik türler, gözlemlenebilir semptomlara neden olmadan bitki konakçısı içinde uzun süre varlığını sürdürür ve virülans özellikleri göstermez (Bulgarelli vd., 2013). Endofitik streptomisetler, kök büyümesini ve gelişimini destekleyen oksinler üreterek konakçı bitkinin büyümesini iyileştirebilir (Coombs vd., 2004; Overvoorde vd., 2010; Ödemiş ve Kucuk, 2021). Ayrıca, endofit *Streptomyces*'ler, farklı bitkilerin kök nodülasyonu sıklığını iyileştirerek demir ve molibden asimilasyonunun artmasına ve güçlü bitki büyümesine neden olmaktadır (Tokala vd., 2002; Liu vd., 2019; Gupta vd., 2022).

2.8. Bitki savunmasının uyarıcıları olarak Aktinobakteriler

Couillerot ve arkadaşları (2014); *Streptomyces*'in mikroorganizmalara doğrudan toksik etkilerine ek olarak, nitro oksit üretimi sayesinde bitki savunmasını harekete geçirdiğini ve bitkinin patojenlere karşı korumasını arttırdığını ileri sürmüşlerdir. Streptomisetlerin, *Pectobacterium carotovorum*'da patojenite için gerekli genlerin ekspresyonunu koordine eden sinyal bileşiklerini bozabildiği ve bunun da hastalığın baskılanması için geliştirilmiş bir mekanizma olduğu bildirilmiştir (Mahmoudi vd., 2011; Wang vd., 2021). Ayrıca, kitinazların veya bitki büyümesini teşvik eden bileşiklerin üretimini, diğer bazı *Streptomyces* izolatları tarafından hastalığın bastırılmasına katkıda bulunduğu rapor edilmiştir (El-Tarabily vd., 2000; Berg vd., 2001; Quecine vd., 2008; Verma vd., 2011; Vurukonda vd., 2018).

2.9. İmmünsüpresif Ajan olarak Aktinobakteriler

İmmünosüpresanlar, nakledilen bir organın reddedilme riskini önemli ölçüde azaltan temel ilaçlardır. Ayrıca Crohn hastalığı (sindirim sisteminin kronik iltihabı), romatoid artrit ve düzensiz saç dökülmesi (Alopesi areata) gibi birçok otoimmün bozukluğun tedavisinde de kullanılır. *Streptomyces hygroscopicus*'tan üretilen askomisin ve *Streptomyces tsukubaensis*'ten üretilen takrolimus maddeleri immünsüpresan etken madde olarak ticari ilaçlarda kullanılmaktadır (Barreiro vd., 2012; Lee vd., 2020).

2.10. Antitümör Bileşikleri olarak Aktinobakteriler

Minimal yan etkiler bakımından Salinosporamid A gibi geleneksel kemoterapi ilaçları ile karşılaştırıldığında Aktinomisetlerin doğal

ürünlerinin terapötik anti-kanser potansiyeline sahip oldukları bildirilmiştir (Lee ve Jeong, 2020). Örneğin, *Streptomyces peucetius*'tan izole edilen ve DNA replikasyonunu inhibe eden Adriamisin yıllardır bilinen bir antikanser ilaçtır (Arcamone vd., 1969). Son yıllarda ise *Streptomyces peucetius*, *Streptomyces verticillus*, *S. caespitosus* ve diğer izolatlardan elde edilen aktinomisin D, bleomisin, antrasiklinler (daunorubisin) ve mitozanlar (mitomisin C) gibi kanser kemoterapötikleri de ilgi görmektedir. Deniz kaynaklı aktinomisetler yeni antitümör ilaçların gelişmesinde umut verici bir bakteri grubudur. 2007'den 2017'ye kadar *Micromonospora*, *Salinispora* ve *Verrucosipora* en iyi yeni ikincil metabolit üreticileri arasında yer aldığı rapor edilmiştir (Subramani vd., 2019). Son yıllarda *Streptomyces*'lerin yeni antikanser metabolitleri tanımlanmıştır. *Actinosynnema*, *Actinoalloteichus*, *Actinomadura*, *Actinokineospora*, *Amycolatopsis*, *Catenuloplanes*, *Dietzia*, *Micromonospora*, *Microbacterium*, *Nocardiosis*, *Nonomuraea*, *Saccharomonospora*, *Umezawaea*, *Tsukamurella*, ve *Verrucosipora* cinslerinden nadir aktinomisetlerin anti tümör özellikteki metabolitleri ise yıllardır bilinmektedir (Ngamcharungchit vd., 2023). Farklı deniz Aktinomisetlerinden elde edilen ve antitümör potansiyeline sahip streptochlorin, aureovercillactam, actinofuranone, cyanosporasidler, chalocomycin B, komodoquinonlar, tiyokoralin, nonactin, resitoflavine, tetracenomycin D, sporolidler, thiocoraline, t-muurolol, linamisinler, echinosporinler, butenolidler, rakicidin D, marizomib ve streptokordin bileşikleri de bulunmaktadır (Igarashi vd., 2010; Jagannathan, vd., 2021).

Yeni antikanser metabolitlerinin iki örneği, Lagos, Nijerya'da bulunan *Streptomyces* türlerinden türetilen ULDF4 ve ULDF5 bileşik ekstraktlarıdır. Bu metabolitler, akut miyelositik lösemi, servikal karsinom, mide karsinomu, meme adenokarsinomu ve akut promiyelositik lösemiye karşı sitotoksosite gösterir. ULDF4 ve ULDF5 yapısal olarak sırasıyla apoptozu ve nekrozu indüklediği bilinen staurosporin ve kigamisine benzer. Ketomisin ise meme karsinomu hücre göçünü ve istilasını baskılayan başka bir potansiyel antitümör bileşiktir (Lin vd., 2018).

2.11. Antiviral ajanlar olarak Aktinobakteriler

Son yıllarda sayısı artan viral salgınlar (İnfluenza A virüsü (IAV)), şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü SARS-CoV ve SARS-CoV-2) RNA virüsüne karşı etkili antiviral ilaçların keşfedilmesine yönelik çalışmalara ivme kazandırmıştır. Mikrobiyal kaynaklardan elde edilen doğal ürünler ise antiviral ajanlar da dahil olmak üzere yeni terapötiklerin keşif çalışmalarında hala ilk sırada yer almaktadır.

ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onaylı doğal ürün bazlı ilaçların yaklaşık %50'si (başta antiviraller) mikrobiyal kökenlidir (Patridge vd., 2016).

Streptomyces antibiotikus'tan izole edilen ve *Herpes simplex* ve *Varicella zoster* virüslerine karşı antiviral bir ilaç olan Vidarabin (Ara-A) ise en eski antiviral ajanlardan biridir (Farmer ve Suhadolnik, 1972). Bir çok ansamisin antibiyotiğinin çeşitli enfeksiyonlara karşı antiviral özellikler gösterdiği belirlenmiştir (Sayed vd., 2020). Raveh ve arkadaşları (2013) *Streptomyces kaviengensis*'ten önemli antiviral aktiviteye sahip Antimisin A türevi yeni bir metaboliti saflaştırmış, Jakubiec-Krzesniak ve arkadaşları (2018) ise bu bileşiğin mitokondriyal elektron taşınmasını ve pirimidin biyosentezini bozarak etkili olduğunu ortaya çıkarmışlardır. *Streptomyces citricolor*'un güçlü anti-IAV aktivitesi gösteren aristomisin ürettiği (Rawal vd., 2016), *Streptomyces chromofuscus*'un kültür süpernatantından elde edilen proteaz inhibitörü PISC-2002'nin, influenza virüsü A/Rostock/34'e (H7N7) karşı antiviral aktivite gösterdiği (Selim vd., 2021), *Streptomyces avermitilis*'ten türetilen ivermektinin ise SARS-CoV-2 replikasyonunun etkili bir in vitro inhibitörü olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Abdelmohsen vd., 2014; Caly vd., 2020).

3. Geleceğin Umudu Aktinobakteriler

Karave deniz ekosistemleri de dahil olmak üzere çeşitli habitatlarda dağılmış olan ve topraktan, sudan, çökeltilerden, bitkilerden ve böceklerden izole edilebilen Aktinomisetler, terapötik etkili biyoaktif metabolitler üretebilen bakterilerdir. Mevcut ticari piyasadaki çeşitli terapötik ilaçları sağlasalar da, bu bakteri grubunun birçok üyesi ve daha da önemlisi bunların olası büyük terapötik değerlere sahip potansiyel ikincil metabolitlerinin araştırılması oldukça önemlidir (Gadelhak vd., 2005; Lam, 2006; Vijayabharathi vd., 2014; Jose ve Jha, 2016; Betancur vd., 2017; Mast, 2019; De Simeis ve Serra, 2021). Yeni cins ve türler genellikle yeni biyoaktif sekonder metabolitlerin umut verici kaynaklarıdır. Bu nedenle, suşların biyolojik çeşitliliğini anlamak, yeni cins veya türleri daha fazla araştırmak, tanımlamak ve bileşik üretim süreçlerini optimize etmek çok önemlidir (Tiwari ve Gupta, 2012; Ding vd., 2019).

Kaynaklar

- Abd-Allah, E. F. (2001). *Streptomyces plicatus* as a model biocontrol agent. *Folia Microbiologica*, 46, 309–314.
- Abdelmohsen, U. R., Bayer, K. and Hentschel, U. (2014). Diversity, abundance and natural products of marine sponge-associated actinomycetes. *Natural product reports*, 31, 381–399.
- Ando, K., Oishi, H., Hirano, S., Okutomi, T. and Suzuki, K. (1971). Tetranactin, a new miticidal antibiotic. I. Isolation, characterization and properties of tetranactin. *The Journal of Antibiotics*, 24, 347–352.
- Anwar, S., Ali, B. and Sajid, I. (2016). Screening of rhizospheric *actinomycetes* for various in-vitro and in-vivo plant growth promoting (PGP) traits and for agro-active compounds. *Frontiers in microbiology*, 7, 1334.
- Arcamone, F., Cassinelli, G., Fantini, G., Grein, A., Orezzi, P., Pol, C. and Spalla, C. (1969). Adriamycin, 14-hydroxydaimomycin, a new antitumor antibiotic from *S. peucetius* var. *caesi*us. *Biotechnology and bioengineering*, 11, 1101–1110.
- Back, C. R., Stennett, H. L., Williams, S. E., Wang, L., Ojeda Gomez, J., Abdulle, O. M., . . . and Jepson, M. A. (2021). A new *Micromonospora* strain with antibiotic activity isolated from the microbiome of a mid-Atlantic deep-sea sponge. *Marine drugs*, 19(2), 105.
- Baltz, R. H. (2010). Genomics and the ancient origins of the daptomycin biosynthetic gene cluster. *The Journal of antibiotics*, 63, 506–511.
- Barakate, M., Ouhdouch, Y., Oufdou, K. and Beaulieu, C. (2002). Characterization of rhizospheric soil *streptomycetes* from moroccan habitat and their antimicrobial activities. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 18, 49–54.
- Barka, E. A., Vatsa, P., Sanchez, L., Gaveau-Vaillant, N., Jacquard, C., Klenk, H. P., Clément, C., Ouhdouch, Y. and P. van Wezel, G. (2016). Taxonomy, Physiology, and Natural Products of Actinobacteria. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 80 (1), 1-43
- Barreiro, C., Prieto, C., Sola-Landa, A., Solera, E., Martínez-Castro, M., Pérez-Redondo, R., García-Estrada, C., Aparicio, J.F., Fernández-Martínez, L.T., Santos-Aberturas, J., et al. (2012). Draft genome of *Streptomyces tsukubaensis* NRRL 18488, the producer of the clinically important immunosuppressant Tacrolimus (FK506). *Journal of Bacteriology*, 194, 3756–3757.
- Berdy, J. (2012). Thoughts and facts about antibiotics: Where we are now and where we are heading. *The Journal of antibiotics*, 65, 385–395.
- Berg, G., Marten, P., Minkwitz, A. and Bruckner, S. (2001). Efficient biological control of fungal plant diseases by *Streptomyces* sp. DSMZ 12424. *Journal of Plant Diseases and Protection*, 108, 1–10.
- Betancur, L. A., Naranjo-Gaybor, S. J., Vinchira-Villarraga, D. M., Moreno-Sarmiento, N. C., Maldonado, L. A., Suarez-Moreno, Z. R., Acosta-González, A., Padilla-Gonzalez, G. F., Puyana, M., Castellanos, L., et al. (2017). Mari-

- ne *Actinobacteria* as a source of compounds for phytopathogen control: An integrative metabolic-profiling/bioactivity and taxonomical approach. PLoS ONE, 12, e0170148.
- Bhatti, A. A., Haq, S. and Bhat, R. A. (2017). *Actinomycetes* benefaction role in soil and plant health. Microbial Pathogenesis. 111, 458-467
- Braña, A. F., Fiedler, H. P., Nava, H., González, V., Sarmiento-Vizcaíno, A., Molina, A., ... and Blanco, G. (2015). Two *Streptomyces* species producing antibiotic, antitumor, and anti-inflammatory compounds are widespread among intertidal macroalgae and deep-sea coral reef invertebrates from the central Cantabrian Sea. Microbial ecology, 69, 512-524.
- Buckley, D. H., Huangyutitham, V., Hsu, S. F. and Nelson, T. A. (2007). Stable isotope probing with $^{15}\text{N}_2$ reveals novel noncultivated diazotrophs in soil. Applied and Environmental Microbiology, 73, 3196-3204.
- Bulgarelli, D., Schlaeppli, K., Spaepen, S., Ver Loren van Themaat, E. And Schulze-Lefert, P. (2013). Structure and functions of the bacterial microbiota of plants. Annual review of plant biology, 64, 807-838.
- Busscher, G. F., Rutjes, F. P., van Delft, F. L. (2005). 2-Deoxystreptamine: central scaffold of aminoglycoside antibiotics. Chemical reviews, 105, 775-791.
- Butler, M. S., Hansford, K. A., Blaskovich, M. A., Halai, R., Cooper, M. A. (2014). Glycopeptide antibiotics: back to the future. The Journal of Antibiotics, 67, 631-644.
- Caly, L., Druce, J. D., Catton, M. G., Jans, D. A. and Wagstaff, K. M. (2020). The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral research, 178, 104787.
- Cao, L., Qiu, Z., You, J., Tan, H. And Zhou, S. (2005). Isolation and characterization of endophytic *Streptomyces* antagonists of *Fusarium* wilt pathogen from surface-sterilized banana roots. FEMS Microbiology Letters, 247, 147-152.
- Cao, P., Li, C., Wang, H., Yu, Z., Xu, X., Wang, X., ... and Xiang, W. (2020). Community structures and antifungal activity of root-associated endophytic actinobacteria in healthy and diseased cucumber plants and *Streptomyces* sp. HAAG3-15 as a promising biocontrol agent. Microorganisms, 8(2), 236.
- Challis, G. L., Hopwood, D. A. (2003). Synergy and contingency as driving forces for the evolution of multiple secondary metabolite production by *Streptomyces* species. Proceedings of the National Academy of Sciences, U S A, 100(Suppl 2), S14555-S14561.
- Cohen, M. F. and Mazzola, M. (2006). Resident bacteria, nitric oxide emission and particle size modulate the effect of *Brassica napus* seed meal on disease incited by *Rhizoctonia solani* and *Pythium* spp. Plant and Soil, 286, 75-86.
- Coombs, J. T., Michelsen, P. and Franco, C. M. M. (2004). Evaluation of endophytic actinobacteria as antagonists of *Gaeumannomyces graminis* var. *tritici* in wheat. Biological Control, 29, 359-366.

- Couillerot, O., Loqman, S., Toribio, A., Hubert, J., Gandner, L., Nuzillard, J. M., Ouhdouch, Y., Clement, C., Barka, E. A. and Renault, J. H. (2014). Purification of antibiotics from the biocontrol agent *Streptomyces anulatus* S37 by centrifugal partition chromatography. *Journal of Chromatography B*, 944, 30–34.
- Çiğdem, U., Kumaş, A. and Koçak, F. Ö. (2021). Sakarya Nehir Sedimentinden İzole Edilen Aktinobakterilerin Antimikrobiyal ve Bitki Gelişim Teşvik Edici Özelliklerinin Belirlenmesi. *Karadeniz Fen Bilimleri Dergisi*, 11(1), 239-256.
- Dede, A. and Güven, K. (2023). Plant growth-promoting of olive and walnut Actinobacteria: Isolation, screening PGP traits, antifungal activities, identification, and hydroponic production of wheat. *Archives of Agronomy and Soil Science*, 69(8), 1343-1358.
- De Simeis, D. and Serra, S. (2021). *Actinomycetes*: A Never-Ending Source of Bioactive Compounds-An Overview on Antibiotics Production. *Antibiotics*, 10, 483.
- Dias, L. R. L., Bastos, D. K. L., Lima, N. S., Silva, M. R. C. and Miranda, R. C. M. (2017). Bioprospecting of Microorganisms with Biotechnological Interest Isolated in Mangrove Ecosystem. *Review Investigation Biomed*, 9, 24-30.
- Ding, T., Yang, L. J., Zhang, W. D. and Shen, Y. H. (2019). The secondary metabolites of rare actinomycetes: Chemistry and bioactivity. *RSC Advances*, 9, 21964–21988.
- Dhakal, D., Pokhrel, A. R., Shrestha, B. and Sohng, J. K. (2017) Marine rare actinobacteria: Isolation, characterization, and strategies for harnessing bioactive compounds. *Frontiers in microbiology*, 8, 1106.
- Doumbou, C. L., Salove, M. K. H., Crawford, D. L. and Beaulieu, C. (2001). *Actinomycetes*, promising tools to control plant diseases and to promote plant growth. *Phytoprotection*, 82, 85–102.
- El-Abyad, M., El-Sayed, M., El-Shanshoury, A. and El-Sabbagh, S. M. (1993). Towards the biological control of fungal and bacterial diseases of tomato using antagonistic *Streptomyces* spp. *Plant Soil* 149:185–195. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00016608>.
- El-Tarabily, K. A., Soliman, M. H., Nassar, A. H., Al-Hassani, H. A., Sivasithamparam, K., McKenna, F. and Hardy, G. E. S. (2000). Biological control of *Sclerotinia minor* using a chitinolytic bacterium and *actinomycetes*. *Plant pathology*, 49, 573–583.
- El-Tarabily, K. A. and Sivasithamparam, K. (2006). Non-streptomycete *Actinomycetes* as biocontrol agents of soil-borne fungal plant pathogens and as plant growth promoters. *Soil Biology and Biochemistry*, 38, 1505–1520.
- Emmert EA, Handelsman J. 1999. Biocontrol of plant disease: a (Gram-) positive perspective. *FEMS Microbiol Lett* 171:1–9.
- Errakhi, R., Bouteau, F., Lebrihi, A. and Barakate, M. (2007). Evidences of biological control capacities of *Streptomyces* spp. against *Sclerotium rolfsii* responsible for damping-off disease in sugar beet (*Beta vulgaris* L.). *World Journal of Mic-*

robiology and Biotechnology, 23, 1503–1509.

- Farmer, P. B. and Suhadolnik, R. J. (1972). Nucleoside antibiotics. Biosynthesis of arabinofuranosyladenine by *Streptomyces antibioticus*. *Biochemistry*, 11, 911–916.
- Feitelson, J. S., Malpartida, F., Hopwood, D. A. (1985). Genetic and biochemical characterization of the red gene cluster of *Streptomyces coelicolor* A3(2). *Journal of General Microbiology*, 131, 2431–2441.
- Gadelhak, G. G., El-Tarabily, K. A. and Al-Kaabi, F. K. (2005). Insect Control Using Chitinolytic Soil *Actinomycetes* as Bio control Agents. *International Journal of Agriculture & Biology*, 7, 627–633.
- Gaynor, M., Mankin, A. S. (2003). Macrolide antibiotics: binding site, mechanism of action, resistance. *Current topics in medicinal chemistry*, 3, 949–961.
- Getha, K., Vikineswary, S., Wong, W., Seki, T., Ward, A. and Goodfellow, M. (2005). Evaluation of *Streptomyces* sp. strain g10 for suppression of *Fusarium* wilt and rhizosphere colonization in pot-grown banana plantlets. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 32, 24–32.
- Giri, S. and Pati, B. (2004). A comparative study on phyllosphere nitrogen fixation by newly isolated *Corynebacterium* sp. and *Flavobacterium* sp. and their potentialities as biofertilizer. *Acta microbiologica et immunologica Hungarica*, 51, 47–56
- Gomes, R., Semedo, L., Soares, R., Alviano, C., Linhares, L. and Coelho, R. (2000). Chitinolytic activity of *actinomycetes* from a cerrado soil and their potential in biocontrol. *Letters in Applied Microbiology*, 30, 146–150.
- Gtari, M., Brusetti, L., Hassen, A., Mora, D., Daffonchio, D. and Boudabous, A. (2007). Genetic diversity among *Elaeagnus* compatible *Frankia* strains and sympatric-related nitrogen-fixing actinobacteria revealed by nifH sequence analysis. *Soil Biology and Biochemistry*, 39, 372–377.
- Han, Z. Y., Xu, O., McConnell, L., Liu, Y., Li, S., Qi, S., Huang, X. and Qian, P. (2018). Two antimycin A analogues from marine derived actinomycete *Streptomyces lusitanus*. *Marine drugs*, 10, 668–676.
- Hopwood, D. A., Wright, H. M. (1983). CDA is a new chromosomally-determined antibiotic from *Streptomyces coelicolor* A3(2). *Journal of General Microbiology*, 129, 3575–3579.
- Igarashi, Y., Shimasaki, R., Miyanaga, S., Oku, N., Onaka, H., Sakurai, H., Saiki, I., Kitani, S., Nihira, T., Wimonsiravude, W., et al. (2010). Rakicidin D, an inhibitor of tumor cell invasion from marine-derived *Streptomyces* sp. *The Journal of antibiotics*, 63, 563–565.
- Ilić, S., Konstantinović, S., Todorović, Z., Lazić, M., Veljković, V., Joković, N., Radovanović, B. (2007). Characterization and antimicrobial activity of the bioactive metabolites in *Streptomyces* isolates. *Mikrobiologija* 76, 480–487.
- Isono, K., Nagatsu, J., Kawashima, Y. and Suzuki, S. (1965). Studies on polyoxins, an-

tifungal antibiotics. Part I. Isolation and characterization of polyoxins. *Agricultural and Biological Chemistry*, 29, 848–854.

- Jagannathan, S.V., Manemann, E. M., Rowe, S. E., Callender, M. C. and Soto, W. (2021). Marine *Actinomycetes*, New Sources of Biotechnological Products. *Marine Drugs*, 19, 365.
- Jain, P. K. and Jain, P. (2007). Isolation, characterization and antifungal activity of *Streptomyces sampsonii* GS 1322. *Indian Journal of Experimental Biology*, 45, 203–206.
- Jakubiec-Krzesniak, K., Rajnisz-Mateusiak, A., Guspiel, A., Ziemaska, J., Solecka, J. (2018). Secondary Metabolites of *Actinomycetes* and their Antibacterial, Antifungal and Antiviral Properties. *Polish journal of microbiology*, 67, 259–272.
- Janatiningrum, I. and Lestari, Y. (2022). Enzyme production, antibacterial and antifungal activities of Actinobacteria isolated from *Ficus deltoidea* rhizosphere. *Biodiversitas Journal of Biological Diversity*, 23(4).
- Jizba, J., Sedmera, P., Zima, J., Beran, M., Blumauerová, M., Kandybin, N. and Samoukina, G. (1991). Macrotetrolide antibiotics produced by *Streptomyces globisporus*. *Folia Microbiologica* 36, 437–443.
- Johnston, N. J., Mukhtar, T. A., Wright, G. D. (2002). Streptogramin antibiotics: mode of action and resistance. *Current Drug Targets*, 3, 335–344.
- Joo, G. J. (2005). Production of an anti-fungal substance for biological control of *Phytophthora capsici* causing phytophthora blight in redpeppers by *Streptomyces halstedii*. *Biotechnology letters*, 27, 201–205.
- Jose, P. A. and Jha, B. (2016). New Dimensions of Research on *Actinomycetes*: Quest for Next Generation Antibiotics. *Frontiers in Microbiology*, 7, 1295.
- Kaltenpoth, M. (2009). Actinobacteria as mutualists: general healthcare for insects? *Trends in Microbiology*, 17, 529–535.
- Kanini, G.S., Katsifas, E. A., Savvides, A. L. and Karagouni, A. D. (2013). *Streptomyces rochei* ACTA 1551, an indigenous Greek isolate studied as a potential bio-control agent against *Fusarium oxysporum* sp. *lycopersici*. *BioMed research international*, 12, 387230.
- Kang, Q., Shen, Y., Bai, L. (2012). Biosynthesis of 3,5-AHBA-derived natural products. *Natural product reports* 29, 243–263.
- Karakuş, İ. G. (2016). Türkiyedeki bor madenlerinden aktinomisetlerin izolasyonu, tanımlanması ve antibiyotiklerin üretim kapasitelerinin belirlenmesi (Yüksek Lisans Tezi), Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- Kharel, M. K., Pahari, P., Shepherd, M. D., Tibrewal, N., Nybo, S. E., Shaaban, K. A., Rohr, J. (2012). Angucyclines: biosynthesis, mode-of-action, new natural products, and synthesis. *Natural product reports*, 29, 264–325.
- Kim, B. S., Moon, S. S. and Hwang, B. K. (2000). Structure elucidation and antifungal activity of an anthracycline antibiotic, daunomycin, isolated from *Actinomadura roseola*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48, 1875–1881.

- Kominek, L. (1975). Cycloheximide production by *Streptomyces griseus*: control mechanisms of cycloheximide biosynthesis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 7, 856–860.
- Kucho, K., Hay, A. E. and Normand, P. (2010). The determinants of the actinorhizal symbiosis. *Microbes and Environments*, 25, 241–252.
- Lam, K. S. (2006). Discovery of novel metabolites from marine actinomycetes. *Current opinion in microbiology*, 9, 245–251.
- Lin, Y., Chen, Y., Ukaji, T., Okada, S. and Umezawa, K. (2018). Isolation of ketomycin from *Actinomycetes* as an inhibitor of 2D and 3D cancer cell invasion. *The Journal of Antibiotics*, 72, 148–154.
- Liras, P. (1999). Biosynthesis and molecular genetics of cephamycins. Cephamycins produced by actinomycetes. *Antonie Van Leeuwenhoek* 75, 109–124.
- Lee, H. S. and Jeong, G. S. (2020). Salinosporamide A, a Marine-Derived Proteasome Inhibitor, Inhibits T Cell Activation through Regulating Proliferation and the Cell Cycle. *Molecules*, 25, 5031.
- Lo Giudice, A. and Rizzo, C. (2022). Bacteria associated with benthic invertebrates from extreme marine environments: promising but underexplored sources of biotechnologically relevant molecules. *Marine Drugs*, 20(10), 617.
- MacNair, C. R., Tsai, C. N., Rutherford, S. T., and Tan, M. W. (2023). Returning to Nature for the Next Generation of Antimicrobial Therapeutics. *Antibiotics*, 12(8), 1267.
- Mahadevan, B. and Crawford, D. L. (1997). Properties of the chitinase of the antifungal biocontrol agent *Streptomyces lydicus* WYEC108. *Enzyme and Microbial Technology*, 20, 489–493.
- Mahendra, S. and Alvarez-Cohen, L. (2005). *Pseudonocardia dioxanivoran* sp. nov., a novel actinomycete that grows on 1,4-dioxane. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 55, 593–598.
- Mahmoudi, E., Tabatabaei, B. E. S. and Venturi, V. (2011). Virulence attenuation of *Pectobacterium carotovorum* using N-acyl-homoserine lactone degrading bacteria isolated from potato rhizosphere. *The Plant Pathology Journal*, 27, 242–248.
- Mansour, F.A. and Mohamedin, A.H. (2001). Enzymes of *Candida albicans* cell-wall lytic system produced by *Streptomyces thermodiastaticus*. *Acta microbiologica et immunologica*, 48, 53–65.
- Mast, Y. and Stegmann, E. (2019). *Actinomycetes*: The Antibiotics Producers. *Antibiotics*, 8, 105.
- Merriman, P. R., Price, R. D., Kollmorgen, J. F., Piggott, T. and Ridge, E. H. (1974). Effect of seed inoculation with *Bacillus subtilis* and *Streptomyces griseus* on the growth of cereals and carrots. *Australian Journal of Agricultural Research*, 25, 219–226.
- Misato, T. (1982). Present status and future prospects of agricultural antibiotics.

Journal of Pesticide Science, 7, 301–305.

- Miyashita, K., Fujii, T. and Sawada, Y. (1991). Molecular cloning and characterization of chitinase genes from *Streptomyces lividans* 66. Journal of General Microbiology, 137, 2065–2072.
- Ngamcharungchit, C., Chaimusik, N., Panbangred, W., Euanorasetr, J., and Intra, B. (2023). Bioactive metabolites from terrestrial and marine actinomycetes. Molecules, 28(15), 5915.
- Nitiss, J. L. (2009). Targeting DNA topoisomerase II in cancer chemotherapy. Nature Reviews Cancer, 9, 338–350.
- Nouioui, I., Carro, L., García-López, M., Meier-Kolthoff, J. P., Woyke, T., Kyripides, N. C., ... and Göker, M. (2018). Genome-based taxonomic classification of the phylum Actinobacteria. Frontiers in microbiology, 9, 2007.
- Oishi, H., Sugawa, T., Okutomi, T., Suzuki, K. and Hayashi, T. (1970). Insecticidal activity of macrotetrolide antibiotics. The Journal of antibiotics, 23, 105–106.
- Ohta, Y. and Ikeda, M. (1978). Deodorization of pig feces by actinomycetes. Applied and Environmental Microbiology, 36, 487–491.
- Omura, S. and Crump, A. (2014). Ivermectin: panacea for resource-poor communities?. Trends in parasitology, 30, 445–455.
- Ouhdouch, Y., Barakate, M. and Finace, C. (2001). *Actinomycetes* from Moroccan habitats: screening for antifungal activities. European Journal of Soil Biology, 37, 69–74.
- Overvoorde, P., Fukaki, H. and Beekman, T. (2010). Auxin control of root development. Cold Spring Harbor perspectives in biology, 2:a001537.
- Ozdemir-Kocak, F., Saygin, H., Saricaoglu, S., Cetin, D., Pötter, G., Spröer, C., ... and Sahin, N. (2016). *Nocardia zapadnayensis* sp. nov. isolated from soil. Antonie van Leeuwenhoek, 109, 95–103.
- Ozdemir Koçak, F. (2019). Identification of *Streptomyces* strains isolated from *Humus lupulus* rhizosphere and determination of plant growth promotion potential of selected strains. Turkish Journal of Biology, 43(6), 391–403.
- Ozdemir Koçak, F. (2022). *Micromonospora* ve *Nonomuraea* İzolatlarının Moleküler Tanımlamaları ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin Belirlenmesi. Journal of the Institute of Science and Technology, 12(4), 2004–2013.
- Ozdemir Kocak, F., Tanir, S. G. E., Cetin, A. K. and Degirmenci, L. (2023). Simultaneous evaluation of composting experiments and metagenome analyses to illuminate the effect of *Streptomyces* spp. on organic matter degradation. World Journal of Microbiology and Biotechnology, 39(3), 70.
- Park, S.R., Park, J. W., Ban, Y. H., Sohng, J. K., Yoon, Y. J. (2013). 2-Deoxystreptamine-containing aminoglycoside antibiotics: recent advances in the characterization and manipulation of their biosynthetic pathways. Natural product reports, 30, 11–20.

- Patridge, E., Gareiss, P., Kinch, M. S. and Hoyer, D. (2016). An analysis of FDA-approved drugs: Natural products and their derivatives. *Drug discovery today*, 21, 204–207.
- Pawlowski, K. and Demchenko, K. N. (2012). The diversity of actinorhizal symbiosis. *Protoplasma*, 249, 967–979.
- Quecine, M. C., Araujo, W. L., Marcon, J., Gai, C. S., Azevedo, J. L. and Pizzirani-Kleiner, A. A. (2008). Chitinolytic activity of endophytic *Streptomyces* and potential for biocontrol. *Letters in applied microbiology*, 47, 486–491.
- Rammali, S., Hilali, L., Dari, K., Bencharki, B., Rahim, A., Timinouni, M., ... and Khattabi, A. (2022). Antimicrobial and antioxidant activities of *Streptomyces* species from soils of three different cold sites in the Fez-Meknes region Morocco. *Scientific Reports*, 12(1), 17233.
- Raveh, A., Delekta, P. C; Dobry, C. J., Peng, W., Schultz, P. J., Blakely, P. K., Tai, A.W., Matainaho, T., Irani, D. N., Sherman, D. H., et al. (2013). Discovery of potent broad spectrum antivirals derived from marine actinobacteria. *PLoS ONE*, 8 (12), e82318.
- Rawal, K. R., Bariwal, J., Singh, V. (2016). Chemistry and Bioactivities of Aristeromycins: An Overview. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 16, 3258–3273.
- Roy, S., Khasa, D. P. and Greer, C. W. (2007). Combining alders, frankiae, and mycorrhizae for the revegetation and remediation of contaminated ecosystems. *Canadian Journal of Botany*, 85, 237–251.
- Ruanpanun, P., Ruanpanun, P., Tangchitsomkid, N., Hyde, K. D., and Lumyong, S. (2010). *Actinomycetes* and fungi isolated from plant-parasitic nematode infested soils: screening of the effective biocontrol potential, indole-3-acetic acid and siderophore production. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 26, 1569–1578.
- Rudd, B. A., Hopwood, D. A. (1979). Genetics of actinorhodin biosynthesis by *Streptomyces coelicolor* A3(2). *Journal of General Microbiology*, 114, 35–43.
- Sagawa, T., Hirano, S., Takahashi, H., Tanaka, N. and Oishi, H. (1972). Tetractin, a new miticidal antibiotic. 3. Miticidal and other biological properties. *Journal of economic entomology*, 65, 372–375.
- Sakamoto, K., Asano, T., Mizuochi, K., Sasaki, K. and Hasegawa, K. (1978). Makrotetrolid-Antibiotikum zur Bekämpfung der Geflügelkokzidiose. *Chem Abstr* 89, 152 732
- Santos, A., Núñez-Montero, K., Lamilla, C., Pavez, M., Quezada-Solís, D. and Barrientos, L. (2020). Antifungal activity screening of antarctic Actinobacteria against phytopathogenic fungi. *Acta biológica colombiana*, 25(2), 353-358.
- Sardi, P., Saracchi, M., Quaroni, S., Petrolini, B., Borgonovi, G. E. and Merli, S. (1992). Isolation of endophytic *Streptomyces* strains from surface-sterilized roots. *Applied and Environmental Microbiology*, 58, 2691–2693.
- Sarmiento-Vizcaíno, A., González, V., Braña, A. F., Palacios, J. J., Otero, L., Fernán-

- dez, J., ... and Blanco, G. (2017). Pharmacological potential of phylogenetically diverse Actinobacteria isolated from deep-sea coral ecosystems of the submarine Avilés Canyon in the Cantabrian Sea. *Microbial ecology*, 73, 338-352.
- Sarmiento-Vizcaíno, A., Martín, J., Ortiz-López, F. J., Reyes, F., García, L. A. and Blanco, G. (2022). Natural products, including a new caboxamycin, from *Streptomyces* and other Actinobacteria isolated in Spain from storm clouds transported by Northern winds of Arctic origin. *Frontiers in chemistry*, 10, 948795.
- Sarmiento-Vizcaíno, A., García, L. A. and Blanco, G. (2023). *Streptomyces* isolated from bird feathers as a potential source for novel antibiotics. *Archives of Microbiology*, 205(3), 81.
- Saudagar, P. S., Survase, S. A., Singhal, R. S. (2008). Clavulanic acid: a review. *Biotechnology advances*, 26, 335–351.
- Sayed, A. M., Alhadrami, H. A., El-Gendy, A. O., Shamikh, Y. I., Belbahri, L., Hassan, H. M., Abdelmohsen, U. R., Rateb, M. E. (2020). Microbial Natural Products as Potential Inhibitors of SARS-CoV-2 Main Protease (Mpro). *Microorganisms*, 8, 970.
- Selim, M. S. M., Abdelhamid, S. A., Mohamed, S. S. (2021). Secondary metabolites and biodiversity of actinomycetes. *Journal of Genetic Engineering and biotechnology*, 19, 72.
- Shutsrirung, A., Chromkaew, Y., Pathom-Aree, W., Choonluchanon, S. and Boonkerd, N. (2013). Diversity of endophytic *actinomycetes* in mandarin grown in northern Thailand, their phytohormone production potential and plant growth promoting activity. *Soil Science and Plant Nutrition*, 59, 322–330.
- Sreevidya, M., Gopalakrishnan, S., Kudapa, H. and Varshney, R. K. (2016). Exploring plant growth promotion *actinomycetes* from vermicompost and rhizosphere soil for yield enhancement in chickpea. *Brazilian journal of microbiology*, 47(1), 85–95.
- Subramani, R. and Sipkema, D. (2019). Marine Rare *Actinomycetes*: A Promising Source of Structurally Diverse and Unique Novel Natural Products. *Marine Drugs*, 17, 249.
- Taechowisan, T., Perberdy, J. F. and Lumyong, S. (2003). Isolation of endophytic actinomycetes from selected plants and their antifungal activity. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 19, 381–385.
- Tanaka, Y., Murata, A. and Shinsaku, H. (1995). Accelerated composting of cereal shochu-distillery wastes by actinomycetes. *Journal of Fermentation Bioengineering*, 80, 421.
- Thirumurugan, D., Sankari, D. and Vijayakumar, R. (2015). Screening of chitinase production and antifungal activity of *Streptomyces* sp. Act7 from east coast region, South India. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 7(5), 38-41.

- Tiwari, K. and Gupta, R. K.(2012). Rare *actinomycetes*: A potential storehouse for novel antibiotics. *Critical reviews in biotechnology*, 32, 108–132.
- Tokala, R. K., Strap, J. L., Jung, C. M., Crawford, D. L., Salove, M. H., Deobald, L. A., Bailey, J. F. and Morra, M. J. (2002). Novel plant-microbe rhizosphere interaction involving *Streptomyces lydicus* WYEC108 and the pea plant (*Pisum sativum*). *Applied and Environmental Microbiology*, 68, 2161–2171.
- Trejo-Estrada, S., Paszczynski, A. and Crawford, D. (1998). Antibiotics and enzymes produced by the biocontrol agent *Streptomyces violaceusnuger* YCED-9. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 21, 81–90.
- Trujillo, M. E., Alonso-Vega, P., Rodriguez, R., Carro, L., Cerda, E., Alonso, P. and Martinez-Molina, E. (2010). The genus *Micromonospora* is widespread in legume root nodules: the example of *Lupinus angustifolius*. *International Society for Microbial Ecology Journal*, 4, 1265–1281.
- Umezawa, H., Okami, Y., Hashimoto, T., Suhara, Y., Hamada, M. and Takeuchi, T. (1965). A new antibiotic, kasugamycin. *The Journal of Antibiotics*, 18, 101–103.
- Valdes, M., Perez, N. O., Estrada-de Los Santos, P., Caballero-Mellado, J., Pena-Cabriales, J. J., Normand, P. and Hirsch, A. M. (2005). Non-*Frankia* actinomycetes isolated from surface-sterilized roots of *Casuarina equisetifolia* fix nitrogen. *Applied and environmental microbiology*, 71, 460–466.
- Verma, V. C., Singh, S. K. and Prakash, S. (2011). Bio-control and plant growth promotion potential of siderophore producing endophytic *Streptomyces* from *Azadirachta indica* A Juss. *Journal of basic microbiology*, 51, 550–556.
- Vijayabharathi, R., Kumari, B. R., Sathya, A., Srinivas, V., Abhishek, R., Sharma, H. and Gopalakrishnan, S. (2014). Biological activity of entomopathogenic actinomycetes against lepidopteran insects (Noctuidae: Lepidoptera). *Canadian Journal of Plant Science*, 94, 759–769.
- Vijayabharathi, R., A. Sathya, and S. Gopalakrishnan, A. (2016) Renaissance in plant growth-promoting and biocontrol agents by endophytes. In *Microbial Inoculants in Sustainable Agricultural Productivity*, eds D. P. Singh, H. B. Singh, and R. Prabha (New Delhi: Springer), 37– 61.
- Vijayakumar, R., Gopika, G., Dhanasekaran, D. and Saravanamuthu, R. (2012). Isolation, characterisation and antifungal activity of marine Actinobacteria from Goa and Kerala, the west coast of India. *Archives of Phytopathology and Plant Protection*, 45(9), 1010-1025.
- Vining, L. C., Stuttard, C. (1994). *Genetics and biochemistry of antibiotic production*. Butterworth-Heinemann, Boston, MA.
- Wang, Q., Duan, B., Duan, B., Yang, R., Zhao, Y. and Zhang, L. (2015). Screening and identification of chitinolytic *actinomycetes* and study on the inhibitory activity against turfgrass root rot disease fungi. *Journal of Biosciences and Medicines*, 3, 56.
- Wang, Z., Yu, Z., Zhao, J., Zhuang, X., Cao, P., Guo, X., ... and Xiang, W. (2020). Com-

munity composition, antifungal activity and chemical analyses of ant-derived Actinobacteria. *Frontiers in Microbiology*, 11, 201.

- Willey, J. M., van der Donk, W. A. (2007). Lantibiotics: peptides of diverse structure and function. *Annu Rev Microbiol* 61, 477–501.
- Wright, L. F., Hopwood, D. A. (1976). Identification of the antibiotic determined by the SCP1 plasmid of *Streptomyces coelicolor* A3(2). *Journal of General Microbiology*, 95, 96–106.
- Xiao, K., Samac, D. A. and Kinkel, L. L. (2002). Biological control of *Phytophthora* root rots on alfalfa and soybean with *Streptomyces*. *Biological Control*, 23, 285–295.
- Yalçın, A. E. (2023). Göl aktinomisetlerinden yeni antimikrobiyal ve antiproliferatif bileşiklerin araştırılması, (Yüksek Lisans Tezi), Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Edirne.
- Zakalyukina, Y., Biryukov, M. V., Golichenkov, M. V. and Netrusov, A. I. (2017). Phenotypic and Phylogenetic Characterization of *actinomycetes* isolated from *Lasius niger* and *Formica cunicularia* ants. *Moscow University Biological Sciences Bulletin*, 72(1), 13–19
- Zakhia, F., Jeder, H., Willems, A., Gillis, M., Dreyfus, B. and de Lajudie, P. (2006). Diverse bacteria associated with root nodules of spontaneous legumes in Tunisia and first report for nifH-like gene within the genera *Microbacterium* and *Starkeya*. *Microbial ecology*, 51, 375–393.



Bölüm 9

LİKEN BAZLI GÜMÜŞ-NANOPARTİKÜL (AGNP) SENTEZLENMESİ VE ANTİMİKROBİYAL AJAN OLARAK UYGULAMALARI

Ferdağ VİCDANLI¹

Zekiye KOCAKAYA²

¹ Kurum Bilgisi: Kayseri Üniversitesi, Safiye Çıkrıkçıoğlu MYO ORCID: 0009-0003-1665-9416

² Kurum Bilgisi: Kayseri Üniversitesi, Safiye Çıkrıkçıoğlu MYO ORCID: 0000-0001-5248-0462

Genel Bilgiler

Nanoteknoloji terimi, küçük anlamına gelen Yunanca “nano” kelimesinden türemiştir. Nanopartiküller, oldukça küçük parçacıklar olup, boyutları 1 ila 100 nanometre arasında değişmektedir. Nanoteknoloji, biyolojik, kimyasal ve fiziksel özellikleri ile malzemelerin incelendiği bir bilim dalıdır. Temelde, nanoteknoloji, malzemelerin atom veya moleküller tarafından ayrılması, birleştirilmesi ve deforme edilmesi süreçlerini içeren bir bilim olarak tanımlanabilir. Günümüzde, nanoteknoloji faaliyetleri özellikle endüstri ve tıp alanlarında yaygın olarak kullanılmakta olup, insan hayatını iyileştirmeye yönelik çeşitli uygulamalara olanak sağlamaktadır (Ağaçbozan ve ark., 2023).

Çeşitli sentez yöntemleri kullanılarak nanomalzemeler elde edilmektedir. Bu yöntemler genellikle üç ana kategori altında sınıflandırılır: biyolojik, fiziksel ve kimyasal yöntemler. Bu kategoriler arasında, en çevre dostu, basit ve uygulanabilir yöntem genellikle biyolojik sentez olarak kabul edilir. Bu sentez yöntemi mikroorganizmalarla sınırlı olmamakla birlikte, bitki parçalarının kullanılmasıyla da gerçekleştirilebilir. Nanomalzeme sentez yöntemleri genellikle iki ana kategoriye ayrılır: geleneksel ve yeşil yöntemler. Geleneksel yöntemlerin potansiyel çevresel zararları, faydalarını aşması nedeniyle, günümüzde yeşil sentez yöntemlerinin daha yaygın olarak tercih edildiği gözlemlenmektedir. Yeşil sentez yöntemlerinde ise temiz, güvenli ve çevre dostu bir süreç kullanılmaktadır. Bu yöntemde mikroorganizmalar, özellikle bakteriler, mayalar, mantarlar ve algler, substrat olarak görev alır. Yeşil sentezin avantajları arasında antimikrobiyal, doğal indirgeyici ve stabilizasyon özellikleri bulunmaktadır. Bu sentezde, yeşil materyallerin içinde bulunan özel enzimler, amino asit grupları, proteinler veya kimyasal yapılar da rol oynayabilir (Okoli ve ark., 2018; Huston ve ark., 2021).

Likenler, literatüre göre, bir mantar olan mikobiyontun genellikle Ascomycetes veya nadiren Bazidiomycetes türlerine ait olduğu ve fotosentetik bir ortak olan yeşil alg veya siyanobakteriyle yaptığı simbiyotik ilişki sonucu oluşan organizmalardır (Bates ve diğerleri, 2011; Selbmann ve diğerleri, 2010). Ayrıca, son dönem araştırmaları, bakterilerin de likenlerin ayrılmaz üçüncü bir ortağı olduğunu ortaya koymuştur (Parrot ve diğerleri, 2016).

Likenler, çeşitli habitatlarda yaşama adapte olabilme yetenekleri, yavaş büyümeleri ve uzun ömürleri sayesinde, farklı fiziksel ve biyolojik etkenlere karşı savunma amaçlı çeşitli sekonder metabolitler üretebilirler (Denton ve Karlen, 1973). Genel olarak, likenlerin metabolik ürünleri, birincil (primer veya hücre içi) ve ikincil (sekonder veya hücre dışı) metabolitler olarak iki kategoriye ayrılır (Molnar ve Farkas, 2010). Bu metabolitler sıklıkla “likensitleri” olarak adlandırılır (Saygıdeğer, 1999). Bugüne kadar literatürde

yaklaşık 1050'den fazla ikincil metabolitin belirtilmiş olduğu bildirilmiştir (Wörgötter, 2008). Likenler, tallus kuru ağırlığının %0,1 ila %30'a kadar değişen, genellikle önemli miktarlarda ikincil metabolit içerebilirler (Kosanić ve Ranković, 2015).

Likenlerin sekonder metabolitleri, geçmişten günümüze yapılan araştırmalara göre, antibiyotik, antimikobakteriyel, antiviral, anti-enflamatuar, analjezik, antipiretik, bitki büyümesini inhibe edici, enzim inhibitörü, antiproliferatif ve sitotoksik etkilere sahip olabileceğini göstermektedir (Moreira, 2015; Upreti, 2007; Kosanić ve diğerleri, 2013; Shukla ve diğerleri, 2010; Kosanić ve Ranković, 2015).

Likenler antimikrobiyal ajanlar olarak kullanılabilir. Birçok liken türü antimikrobiyal bileşenler üretebilir ve bu bileşenler bakterilere, mantarlara ve diğer mikroorganizmalara karşı etkili olabilir. Bu antimikrobiyal etkiler, likenlerin doğal bir savunma mekanizması olarak ortaya çıkar (Shukla ve diğerleri, 2010). Likenlerin antimikrobiyal ajanlar olarak kullanımı tarihsel olarak bazı yerel halk ilaçlarında ve geleneksel tıpta yaygın olmuştur (Zeybek ve John, 1992). Ayrıca, modern tıpta ve farmakolojide, likenlerden elde edilen antimikrobiyal bileşenlerin potansiyelini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Bu bileşenler, antibiyotiklerin geliştirilmesi ve doğal antimikrobiyal ilaçlar için bir temel olarak değerlendirilebilir (Kosanić ve Ranković, 2015).

Liken ekstreleri, nanometre ölçeğindeki partiküllerin etkili bir şekilde indirgenmesi ve kapatılması için yapılan çalışmalarda değerlendirilmiştir; bu değerlendirme, bu organizmaların yaygınlığı ve çevresel sürdürülebilirliği nedeniyle özellikle dikkat çekicidir. Liken ekstraktlarından türetilen sekonder metabolitlerin fonksiyonel gruplarının, nano partiküllerin agregasyonunu önleme kapasitesi ile ilişkilendirildiği ve bu sayede nano partikül üretimini ve stabilizasyonunu desteklediği belirtilmiştir. Bu bağlamda, liken temelli nano partiküllerin, terapötik ajanlar olarak hizmet eden antimikrobiyaller, antidiyabetikler ve antioksidanlar gibi önemli potansiyellere sahip olduğu gösterilmiştir (Hamida ve Abdelmeguid, 2021).

Likenler, zengin biyoaktif bileşiklere sahip olmalarıyla dikkat çeker ve bu nedenle kapsamlı bir şekilde araştırılmaktadır; bu organizmaların birçok patojene karşı gösterdiği biyoaktiviteler bilinmektedir. Son zamanlarda, araştırmacılar, nanopartikül sentezi için likenleri kullanma ve bu nanopartikülleri antimikrobiyal ajanlar olarak değerlendirme potansiyellerini araştırmaktadırlar (Rohit Rattan, 2021).

Liken aracılı nanopartiküller üzerine yapılan çalışmalar, likenlerin stabil, maliyet açısından avantajlı ve biyo-uyumlu özelliklere sahip olduğunu göstermektedir. Bu özellikler, likenleri antimikrobiyal ajanlar için ideal bir

aday haline getirmektedir. 2021 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, bu liken aracılı nanopartiküllerin geniş bir patojenik mikroorganizma yelpazesine, özellikle gram pozitif ve gram negatif bakteri türleri ile bazı mantar türleri karşı antimikrobiyal etkinlik gösterdiği, bu etkinliğin fiziksel ve kimyasal özelliklerinden kaynaklandığı belirlenmiştir (Rohit Rattan, 2021).

Literatüre göre, bitki materyali tarafından sentezlenen en yaygın nanopartikül türü gümüş nanopartikülleridir (Göl ve ark., 2020). Gümüş nanopartikül sentezi işlemi, özütlerdeki indirgeme, stabilizasyon ve kaplama maddeleri için farklı bitki materyalleri ile gerçekleştirilir (Kocak ve ark., 2022).

Gümüş, altın, titanyum, kadmiyum, demir, çinko ve bakır gibi metallerin ve bunların oksitlerinden türetilen nanopartiküllerin, birçok liken türü kullanılarak başarıyla sentezlendiği rapor edilmiştir. Liken kaynaklı nanopartiküllerin çoğunun, çeşitli bakteri ve mantar türlerine karşı mikrobiyal membranın parçalanma yeteneğine, çeşitli hücrel bileşenlerin oksidasyonuna ve hidroksil radikallerinin oluşumuna neden olarak antimikrobiyal biyoaktivite sergilediği belirtilmiştir (Rohit Rattan, 2021).

Belirli liken türlerinin, altın (Au)-NP'ler, gümüş (Ag)-NP'ler, demir oksit ve çinko oksit gibi metal oksit NP'ler, ayrıca bimetalik alaşımlar gibi çeşitli nanomalzemelerin üretimi için indirgenebilir bir yeteneğe sahip olduğu rapor edilmiştir. Özellikle, Au-Ag NP'ler gibi nanokompozitlerin, hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilere ve mantarlara karşı önemli antimikrobiyal aktiviteler sergilediği belirlenmiştir (Hamida ve Abdelmeguid, 2021).

Yeşil bilim ve teknoloji yolları, geniş bir alanı kapsayarak kirliliğin önlenmesi, kontrolü, iyileştirme ve restorasyonunu içermektedir. Gerçekten de, çevreye zararlı maddelerin üretiminden kaçınma veya insan faaliyetlerinin çevresel etkilerini en aza indirme amacıyla bu kirliliklerin izlenmesi gerekliliği vurgulanmıştır. Nanoteknolojide, hem nanomalzemelerin çevreye salınmadan önceki potansiyel tehlikelerini kontrol altına almak hem de ekosistemin durumunu iyileştirmek amacıyla çevre dostu teknolojilerin önemli bir dalı olarak eko-nanoteknoloji kavramı ortaya çıkmıştır (Nasrollahzadeh, Sajadi ve Hatamifar, 2016; Oomen ve diğerleri, 2015; Scott-Fordsmann ve diğerleri, 2017; Sun ve diğerleri, 2015; Vijayaraghavan ve Ashokkumar, 2017).

Likenlerin metal nanoparçacıklara dönüştürme potansiyelinin önemli olduğu keşfi üzerine odaklanan bu çalışmada, Liken Bazlı Gümüş-Nanopartikül (AgNP) sentezi hedeflenmiştir. Nanokompozitlerin yeşil sentezinde biyoaktif metabolit kaynağı olarak kullanılan *Umbilicaria crustulosa* (Ach.) Lamy türü ile sentezlenen gümüş nanopartiküllerin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri değerlendirilmiştir. Ayrıca, sentezlenen liken bazlı gümüş nanopartikülün karakterizasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Materyal ve Yöntem

Liken Materyali

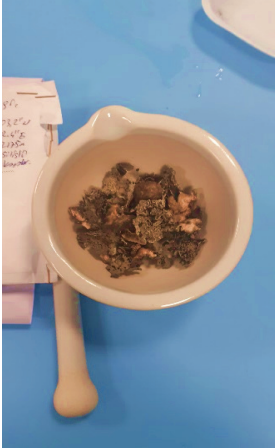
Hasan Dağı'nda (Aksaray-Niğde) 2022 yılı Haziran ayında toplanan liken örneğinin (*Umbilicaria crustulosa*) teşhisi yapılmış (Şekil 1), çalışmada kullanılmak üzere tartılarak saklanmıştır.



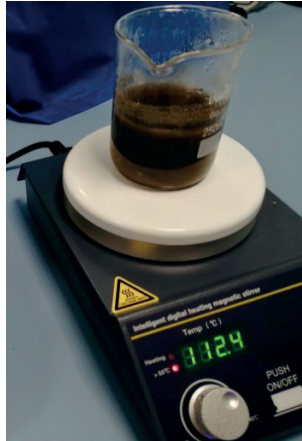
Şekil 1. *Umbilicaria crustulosa* tallusu

Liken Ekstraksiyonu

Toplanan liken örnekleri yıkanarak petri kutularına yerleştirilmiş ve 1 gün boyunca 60°C'de etüvde bekletilmiştir. Kurutulmuş liken örnekleri 5 gr tartılarak 80 ml distile suda 80 °C'de 1 saat tutulmuş, daha sonra Whatman filtre kâğıdı ile süzölmüştür (Şekil 2).



Şekil 2. Kurutma



Ekstraksiyon



Süzme

Ag Np'lerin Biyosentezi

30 ml $AgNO_3$ (0.01 M) çözeltisine, 30 ml liken özütü ilave edilmiş ve 60°C'de 2 saat karıştırılmıştır. Gümüş iyonları, liken özütü ile gümüş

nanoparçacıklara indirgenmiştir. Çözeltide gözlenen renk değişikliğinden sonra çözelti, 4000 rpm'de 30 dakika boyunca iki kez santrifüjlenmiş ve süpernatant, gece boyunca 60°C'de etüvde kurutulmuştur. (Sorbiun ve ark., 2018). Toz halindeki partiküller, karakterizasyon çalışmaları için cam şişelerde saklanmıştır (Şekil 3).



Şekil 3. Biyosentez aşamaları

Karakterizasyon Çalışmaları

Morfolojik görüntüleme için FE-SEM (Alan Emisyon Taramalı Elektron Mikroskobu) kullanılmış ve fonksiyonel bileşenlerin varlığı FT-IR (Fourier-Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopi) ile belirlenmiştir. Ayrıca, elementlerin varlığı EDX (Enerji Dağılımı X-ışını Spektroskopi) ile ve kristal düzlem analizleri XRD (X Işını Kırınım) analizi ile belirlenmiştir. Bu analizler, araştırma uygulama merkezlerinde hizmet alımı yoluyla gerçekleştirilmiştir.

Antimikrobiyal Analiz

Umblicaria crustulosa'dan yeşil sentez yöntemiyle elde edilen nanomalzemelerin antimikrobiyal aktivitesini belirlemek amacıyla, beş farklı mikroorganizma türü kullanılmıştır: Gram negatif bakteriler (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Enterobacter aerogenes* ATCC 13048), Gram pozitif bakteriler (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus subtilis* ATCC 6633) ve bir fungus (*Candida albicans* ATCC 10231).

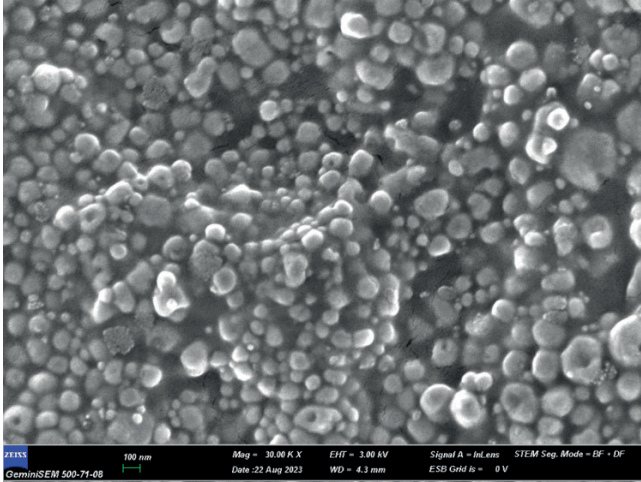
Antimikrobiyal aktivitenin değerlendirilmesi için agar disk difüzyon testi uygulanmıştır. Bu yöntemde, test mikroorganizmasından elde edilen solüsyonun agar plâkelerin yüzeyine yayıldığı zon içerisine belirli sayılarda antimikrobiyal madde içeren diskler yerleştirilir. Bu disklerdeki antimikrobiyal madde besiyeri içine yayılır, etkili olduğu düzeylerde bakteri gelişmesini engeller ve diskin çevresinde bakteri gelişmeyen bir inhibisyon zonu oluşturur.

Çalışmada kullanılan numuneler, 20 µl'lik miktarları 6 mm çaplı boş steril disklerle emdirilmiştir. Pozitif kontrol olarak bakteriler için ampicillin (10 µg/disk), fungus için nystatin (10 µg/disk), negatif kontrol olarak ise ekstre

içermeyen boş diskler kullanılmıştır. Mikroorganizmaların 18-24 saatlik saf kültürlerinden alınan koloniler fosfat tamponlu tuz çözeltisi içinde süspanse edilmiş, McFarland 0.5 standardı ile karşılaştırılarak bulanıklık ayarlanmış ve 5×10^5 CFU/mL olacak şekilde solüsyonlar hazırlanmıştır. Bu solüsyonlardan 100 µl'lik miktar bakteri için Muller Hinton Agar, fungus için Sabouroud Dextrose Agar içeren petrilere yayma ekim yapılmıştır. Numune emdirilen diskler daha sonra petrilere dikkatlice yerleştirilmiştir. Bakteriler 37 °C'de 18-24 saat, fungus ise 30 °C'de 48-72 saat süreyle inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonucunda oluşan inhibisyon zonlarının çapları ölçülmüş ve çalışma iki tekrarla yürütülmüş, sonuçların aritmetik ortalamaları alınmıştır.

Bulgular ve Tartışma

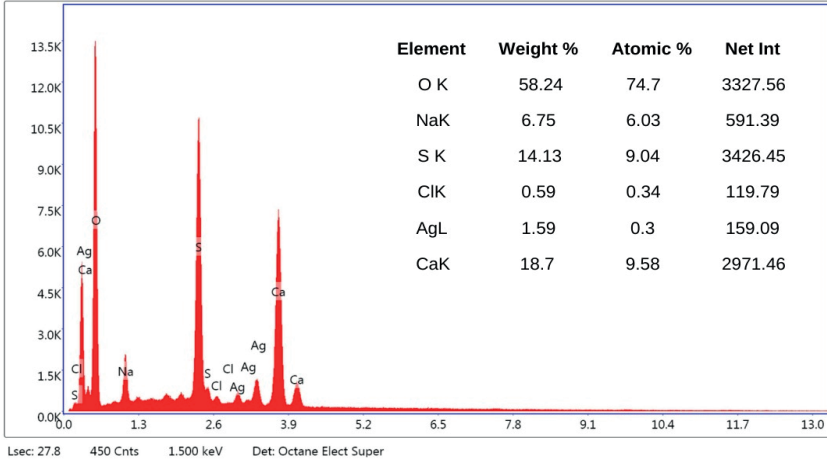
FESEM (Alan Emisyonlu Taramalı Elektron Mikroskobu), yüzeyleri yüksek çözünürlüklü bir şekilde incelemek için kullanılan önemli bir mikroskop türüdür. Bu analizde, liken temelli nanokompozit malzemelerin yüzey morfolojisi ve yapıları detaylı bir şekilde incelenmiştir. Elde edilen FESEM görüntülerinden (Şekil 4), nanokompozit malzemelerin ortalama parçacık boyutunun 100-200 nm aralığında olduğu belirlenmiştir. Bu çözünürlük, malzemenin nano ölçekteki yapılarını ayrıntılı bir şekilde gözleme imkânı sağlamaktadır.



Şekil 4. FESEM mikrop görüntüsü

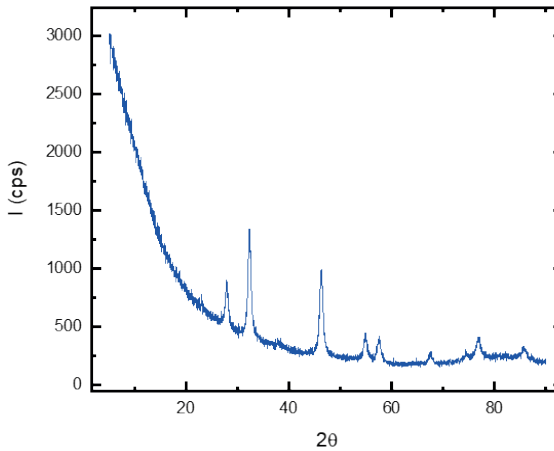
Elemental Analiz, bir malzemenin kimyasal bileşenlerini belirlemek için kullanılan bir tekniktir. Bu analiz, malzemenin içeriğinde bulunan elementlerin nicel ve nitel olarak belirlenmesini sağlar. Yüksek hassasiyetle gerçekleştirilen bu analiz, özellikle nanokompozit malzemelerin bileşenlerinin doğru oranlarda olduğunu gösterme konusunda kritik bir rol oynamaktadır. Bu sonuçlar (Şekil 5), malzemenin üretim sürecinin kontrolünde ve nanoteknoloji alanındaki araştırmalarda güvenilirliği artırmak adına önemli

bir katkı sağlamaktadır.



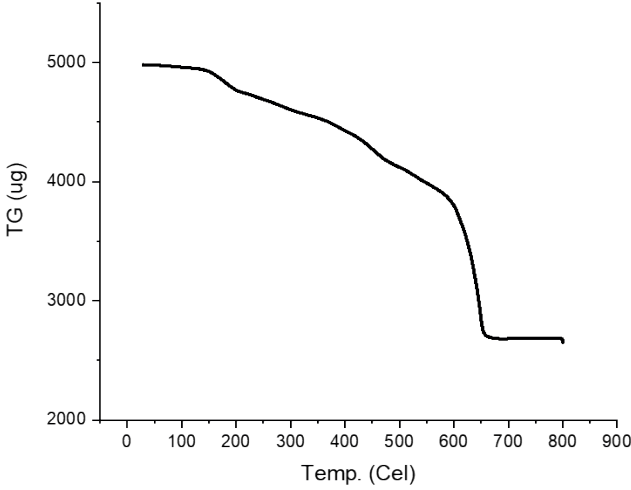
Şekil 5. Edx analiz sonuçları

X-ışını Kırınımı (XRD), malzemenin kristal yapısını ve farklı fazlarını belirlemek amacıyla yaygın olarak kullanılan bir analitik tekniktir. Bu yöntem, malzemenin kristal yapılarının ışığı belirli bir şekilde saçmasını kullanarak kristal yapının özelliklerini aydınlatır. Yapılan ölçümler, XRD cihazındaki sonuçlarla karşılaştırılarak Ag (gümüş) nanoparçacıklarının varlığının tespit edilmiştir (Şekil 6). Bu sonuç, malzemenin içindeki nano ölçekli gümüş parçacıklarının varlığını ve malzemenin fiziksel özelliklerinin nanoparçacıklarının belirlenmesini sağlar. Bu bulgu, malzemenin özellikle nanoteknoloji, kataliz ve malzeme bilimi alanındaki uygulamalarında önemli olan nanoparçacıkların mevcudiyetini akademik açıdan değerli kılar.



Şekil 6. XRD analizi grafiği

Termogravimetrik Analiz (TGA), malzemenin ısı kararlılığını belirlemek amacıyla kullanılan bir tekniktir. Yapılan bu analizler sonucunda, Ag (gümüş) nanokompozitlerin termal olarak diğer malzemelerden daha geç ayrışmaya başladığı gözlemlenmiştir. Özellikle, kompozitin ayrışma sıcaklığının 650°C'ye kadar yükseldiği belirlenmiştir (Şekil 7). Bu gözlem, Ag nanokompozit malzemelerin termal kararlılığının yüksek olduğunu ve yüksek sıcaklıklara dayanıklı olduklarını göstermektedir. Bu durum, özellikle endüstriyel uygulamalarda ve yüksek sıcaklık koşullarında kullanıldığında Ag nanokompozit malzemelerin tercih edilebileceğini akademik olarak vurgular. Ayrıca, bu tür analizler malzeme mühendisliği ve nanoteknoloji alanındaki araştırmalara önemli katkılar sağlamaktadır, çünkü termal kararlılık, bir malzemenin dayanıklılığı ve performansı açısından kritik bir özelliktir.

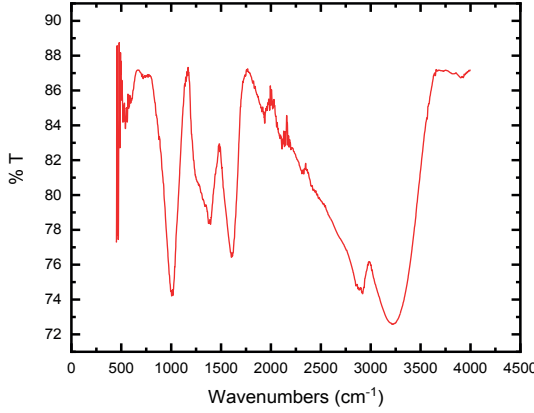


Şekil 7. Termogravimetrik Analiz Grafiği

FT-IR (Fourier Transform Infrared Spectroscopy), malzemenin kimyasal yapısını belirlemek ve moleküler düzeyde analiz yapmak için kullanılan güçlü bir spektroskopik tekniktir. Bu analiz, sentezlenen Ag (gümüş) bazlı nanokompozitin belirli işlevsel gruplarını ortaya çıkarmak amacıyla gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar arasında, özellikle belirli dalga sayılarında gözlemlenen absorpsiyon pikleri dikkat çekmektedir.

Örneğin, 3200'lü dalga sayılarındaki absorpsiyon pikinin O-H gerilmeye karşılık geldiği belirlenmiştir. Bu durum, Ag nanoparçacıklarının sentezinde güçlü aromatik halka ve karboksilik asitlerin rol oynadığını göstermektedir (Şekil 8). Aromatik halka ve karboksilik asitler, nanokompozit malzemenin yapısal özelliklerini etkileyerek kimyasal özelliklerine katkıda bulunmuş

olabilir. Bu tür ayrıntılı moleküler analizler, nanokompozit malzemelerin sentezinde kullanılan bileşenlerin ve yapı taşlarının belirlenmesinde, malzemenin özelliklerini anlamak ve optimize etmek için önemlidir. Bu bulgular, Ag bazlı nanokompozitlerin sentez sürecinin daha iyi anlaşılmasına ve bu malzemelerin özelliklerinin kontrollü bir şekilde ayarlanmasına katkıda bulunabilir



Şekil 8. FT-IR analizi

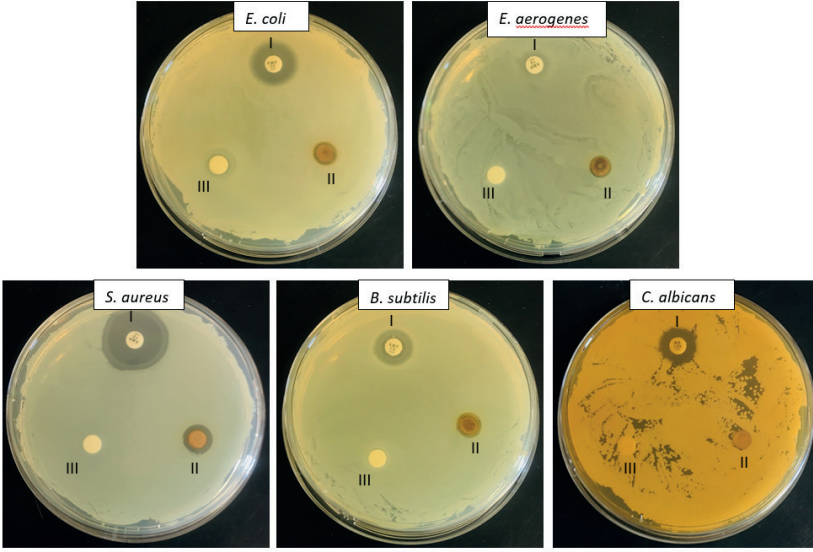
Bu çalışmada, *U. crustulosa* türünden elde edilen nanomalzemelerin, çeşitli test mikroorganizmaları üzerindeki antimikrobiyal aktiviteleri değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar Tablo 1’de sunulmuştur. Analizlere göre, numunelerin test edilen tüm mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etki gösterdiği belirlenmiştir. *U. crustulosa* kaynaklı nanomalzemelerin yapıları, test edilen mikroorganizmalar üzerinde değişen antibakteriyel etkilere sahiptir. En yüksek antibakteriyel etki değeri 9.9 mm iken, en düşük antibakteriyel etki değeri 7.0 mm olarak tespit edilmiştir.

Mikroorganizma duyarlılığı açısından, *S. aureus* suşunun en duyarlı, *B. subtilis* suşunun ise en dirençli olduğu belirlenmiştir. Antifungal etki ise *U. crustulosa*’dan elde edilen nanomalzemelerin yapılarında gözlemlenmemiştir. Pozitif kontrol en yüksek antifungal aktiviteye (14.0 mm) sahipken, negatif kontrolde herhangi bir etki gözlenmemiştir (Şekil 9).

Bu bulgular, *U. crustulosa* kaynaklı nanomalzemelerin geniş bir antimikrobiyal etki spektrumuna sahip olduğunu ve özellikle bakterilere karşı güçlü bir etkileşim sergilediğini göstermektedir. Ayrıca, mikroorganizma türüne bağlı olarak değişen etki seviyeleri, bu nanomalzemelerin uygulama alanlarını belirleme ve optimize etme açısından önemli bilgiler sağlamaktadır.

Tablo1. Liken ekstelerinin ve Green sentez nanomalzemelerin mikroorganizmalara karşı oluşturdukları inhibisyon zon çapları (mm). Bakteriler için pozitif kontrol: Ampisilin (Amp), mayalar için pozitif kontrol: Nystatin (Nys). Negatif kontrol: boş disk.

Mikro-organizm	İnhibisyon zonu		
	U2	(-)Control	(+)Control
<i>E. coli</i> G (-)	8.1 mm	-	16.2 mm
<i>E. aerogenes</i> G (-)	7.1 mm	-	9.0 mm
<i>S. aureus</i> G (+)	9.9 mm	-	22.5 mm
<i>B.subtilis</i> G (+)	7.0 mm	-	13.6 mm
<i>C.albicans</i>	-	-	14.0 mm



Şekil 9. Green sentezle *U. crustulosa*'dan elde edilen nanomalzemelerin test edilen mikroorganizmalar üzerine antimikrobiyal etkisi (I: Pozitif kontrol Amp/NS, II: Liken ekstre, III: Negatif kontrol)

Sonuçlar

FE-SEM analizi, nanomalzemelerin yüzey morfolojisini incelemek amacıyla başarıyla kullanılmıştır. Elde edilen görüntüler, nanomalzemelerin ortalama parçacık boyutunun 100-200 nm aralığında olduğunu açıkça göstermektedir. Ayrıca, elemental analiz (EDX) sonuçları, nanomalzemelerin içeriğinde gümüş elementinin bulunduğunu güvenilir bir şekilde doğrulamaktadır.

XRD analizi, nanomalzemelerin kristal yapısını belirlemek için etkili bir araç olarak kullanılmıştır. Bu analiz, gümüş nanoparçacıklarının varlığını doğrulamış ve malzemenin kristalinliğini ortaya koymuştur. TGA sonuçları, elde edilen Ag nanokompozitlerin termal kararlılığının yüksek olduğunu ve yüksek sıcaklıklara dayanıklı olduklarını göstermiştir.

FT-IR analizi, Ag nanoparçacıklarının sentezinde kullanılan bileşenlerin ve yapı taşlarının belirlenmesine katkı sağlamıştır. Bu süreçte aromatik halka ve karboksilik asitlerin önemli rol oynadığı belirlenmiştir.

Antimikrobiyal analiz, nanomalzemelerin çeşitli mikroorganizmalara karşı etkili bir şekilde etkileşim gösterdiğini ortaya koymaktadır. *S. aureus* suşunun nanomalzemelere en duyarlı, *B. subtilis* suşunun ise daha dirençli olduğu belirlenmiştir. Öte yandan, antifungal etki gözlemlenmemiştir.

Sonuç olarak, *U. crustulosa* türünden elde edilen nanomalzemelerin yeşil sentez yöntemiyle başarılı bir şekilde sentezlendiği ve çeşitli mikroorganizmalara karşı güçlü antimikrobiyal özelliklere sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Bu nanomalzemelerin, özellikle antibakteriyel özelliklere ihtiyaç duyulan alanlarda çeşitli uygulamalarda kullanılabilir potansiyele sahip olabileceği düşünülmektedir.

Teřekkür: Bu alıřma Tübitak 2209A nlisans đrenci projesi ile desteklenmiştir.

Referanslar

- Ağaçbozan, T., Çobas, İ., Şahin, G., Taşkın, D., Özuluoğlu, N., Ferhat, Ü. Z. E. N., ... & Fatih, Ş. E. N. (2023). The Synthesis Of Nanoparticles And The Current Application In Different Domains. *Journal of Scientific Reports-C*, (004), 33-53.
- Bates, S.T., et al. 2011. Bacterial Communities Associated With The Lichen Symbiosis, *Applied and Environmental Microbiology*, 77(4), 1309–1314.
- Denton, G. H., Karlen, W. 1973. Lichenometry: Its Application to Holocene Moraine Studies in Southern Alaska And Swedish Lapland, *Artic Alpine Res.*, 5, 347-372.
- Göl, F., Aygün, A., Seyrankaya, A., Gür, T., Yenikaya, C., & Şen, F. (2020). Green synthesis and characterization of *Camellia sinensis* mediated silver nanoparticles for antibacterial ceramic applications. *Materials Chemistry and Physics*, 250, 123037.
- Hamida, R. S., Abdelmeguid, N. E. 2021. Lichens-Potential Source for Nanoparticles Fabrication: A Review on Nanoparticles Biosynthesis and Their Prospective Applications, *Journal of Fungi*, 1-42.
- Huston, M., DeBella, M., DiBella, M., & Gupta, A. (2021). Green synthesis of nanomaterials. *Nanomaterials*, 11(8), 2130.
- Kocak, Y., Oto, G., Meydan, I., Seckin, H., Gur, T., Aygun, A., & Sen, F. (2022). Assessment of therapeutic potential of silver nanoparticles synthesized by *Ferula Pseudalliacea* rech. F. plant. *Inorganic Chemistry Communications*, 140, 109417.
- Kosanić, M., et al. 2013. *Evernia punastri* And *Pseudoevernia furfuraceae* Lichens and Their Major Metabolites as Antioxidant, Antimicrobial and Anticancer Agents, *Food and Chemical Toxicology*, 53, 112-18.
- Kosanić, M., Ranković, B. 2015. Lichen Secondary Metabolites as Potential Antibiotic Agents, In, Ranković, B., Editor, *Lichen Secondary Metabolites Bioactive Properties and Pharmaceutical Potential*, Springer International publishing.
- Molnar, K., Farkas, E. 2010. Current Results on Biological Activities of Lichen Secondary Metabolites: a Review, *Verlag der Zeitschrift für Naturforschung*, 65, 157-173.
- Moreira, A. S. N., et al. 2015. Chemistry And Biological Activity of *Ramalina* Lichenized Fungi, *Molecules*, 20(5), 8952-8987, CrossRef PMID:2599620.
- Nasrollahzadeh, M., Sajadi, S. M., Hatamifar, A. 2016. Waste chicken eggshell as a natural valuable resource and environmentally benign support for biosynthesis of catalytically active Cu/eggshell, Fe₃O₄/ eggshell and Cu/Fe₃O₄/eggshell nanocomposites. *Applied Catalysis B: Environmental*, 191, 209.
- Okoli, C. U., Kuttiyiel, K. A., Cole, J., McCutchen, J., Tawfik, H., Adzic, R. R., & Mahajan, D. (2018). Solvent effect in sonochemical synthesis of metal-alloy nanoparticles for use as electrocatalysts. *Ultrasonics sonochemistry*, 41, 427-434.

- Oomen, A. G., Bleeker, E. A., Bos, P. M., van Broekhuizen, F., Gottardo, S., Groenewold, M., ... Landsiedel, R. 2015. Grouping and read-across approaches for risk assessment of nanomaterials, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12, 13415–13434.
- Parrot, D., et al., Review Lichen Associated Bacteria As A Hot Spot Of Chemodiversity, Focus On Uncialamycin, A Promising Compound For Future Medicinal Applications, *Planta Medica*, 82, 1143–1152, 2016.
- Rohit Rattan, S. S. 2021. A Mini-Review on Lichen-Based Nanoparticles and Their Applications as Antimicrobial Agents, *Frontiers in Microbiology*, 1-7.
- Saygıdeğer, S. 1999. Tohumuz Bitkiler II, Çukurova Üniversitesi Yayınları no:213, Adana.
- Scott-Fordsmand, J. J., Peijnenburg, W. J. G. M., Semenzin, E., Nowack, B., Hunt, N., Hristozov, D., ... Hund-Rinke, K. 2017. Environmental risk assessment strategy for nanomaterials. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14, 1251.
- Selbmann, L., et al. 2010. Culturable Bacteria Associated With Antarctic Lichens, Affiliation And Psychrotolerance, *Polar Biology*, 33, 71–83.
- Shukla, V., Joshi, G.P., Rawat, M.S.M. 2010. Lichens As a Potential Natural Source of Bioactive Compounds A Review, *Phytochemistry Reviews* 9, 303–314.
- Sorbiun, M., Shayegan Mehr, E., Ramazani, A. 2018. Fardood, S. T. Biosynthesis of Ag, ZnO and Bimetallic Ag/ZnO Alloy Nanoparticles by Aqueous Extract of Oak Fruit Hull (Jaft) and _ Investigation of Photocatalytic Activity of ZnO and Bimetallic Ag/ZnO for Degradation of Basic Violet 3 Dye. *J. Mater Sci: Mater. Electron*, 29, 2806–2814.
- Sun, T. Y., Conroy, G., Donner, E., Hungerbühler, K., Lombi, E., Nowack, B. 2015. Probabilistic modelling of engineered nanomaterial emissions to the environment: A spatio-temporal approach, *Environmental Science: Nano*, 2, 340–351.
- Upreti, D.K., Chatterjee, S. 2007. Significance of Lichens And Their Secondary Metabolites, A Review, *Fungi*, 2, 169-188.
- Vijayaraghavan, K., Ashokkumar, T. 2017. Plant-mediated biosynthesis of metallic nanoparticles: A review of literature, factors affecting synthesis, characterization techniques and applications, *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 5, 4866–4883.
- Wörgötter, S. E. 2008. Metabolic diversity of lichen-forming ascomycetous fungi: culturing, polyketide and shikimate metabolite production, and PKS genes, *Natural Product Reports*, 25, 188-200.
- Zeybek, U., & John, V. (1992). Likenler, kimyasal bileşikleri ve tıbbi kullanımları. *Pharmacia JTPA*, 32(1), 37-48.