

LİKEN EKSTRAKTLARI VE SEKONDER METABOLİTLERİNİN BAZI BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ



Özge Tufan Çetin^{1,a}, Hüseyin Çetin^{2,b,*}

¹Akdeniz Üniversitesi, Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu, Çevre Koruma Teknolojileri
Bölümü, Antalya, Türkiye

² Akdeniz Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Antalya, Türkiye

*Corresponding Author:
E-mail: hcetin@akdeniz.edu.tr

(Received 01st October 2020; accepted 30th May 2021)

a:  ORCID 0000-0002-3145-5716, b:  ORCID 0000-0002-9758-6356

ÖZET

Likenler mantarların, mavi-yeşil bakteriler ve/veya alglerle oluşturdukları simbiyotik organizmalardır. Bu canlılar, çeşitli biyolojik aktivitelere sahip birçok ikincil (sekonder) metabolit üretirler. Yapılan son araştırmalara göre likenlerden binden fazla metabolit izole edilmiş ve tanımlanmıştır. Bu derleme çalışması bazı likenlerin karakteristik özelliklerinin yanı sıra, sekonder metabolitlerinin tespiti ve antioksidan, antimikrobiyal, antikanser ve insektisidal etkilerini kapsamaktadır.

Anahtar kelimeler: *antioksidan, antimikrobiyal, antikanser, insektisidal, likenler, sekonder metabolitler*

SOME BIOLOGICAL ACTIVITIES OF LICHENS AND THEIR SECONDARY METABOLITES

ABSTRACT

Lichens are symbiotic organisms of fungi and cyanobacteria and/or algae. They produce many secondary metabolites that have various biological activities. According the recent studies more than one thousand metabolites have been isolated and identified from lichens. This review study covers the detection of antioxidant, antimicrobial, anticancer and insecticidal activities of some lichens as well as some features of theirs and secondary metabolites.

Keywords: *antioxidant, antimicrobial, anticancer, insecticidal, lichens, secondary metabolites*

GİRİŞ

Likenler mantarların yeşil algler ve/veya mavi-yeşil bakteriler ile oluşturdukları bir canlı birlikteliği olup, bitkiler gibi yaşamları fotosentez yapabilmeye bağımlıdır. Dünya üzerinde kutuplarda dâhil olmak üzere hemen hemen tüm ekosistemlerde yayılış göstermektedirler. Güncel araştırmalara göre dünya üzerinde yaklaşık 20000 farklı liken türünün bulunduğu, ülkemizde ise bu sayının yaklaşık 3000 kadar olduğu bilinmektedir [1]. Bu durumun temel nedeni ekstrem ortam koşullarına dayanabilme özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Öyle ki çok kuru, sıcak veya soğuk, direkt güneş ışığına maruz kalan ve ultraviyole ışınlardan etkilenen kayalar üzerinde dahi yaşayabilen türleri olduğu gibi,

çevresel faktörlere oldukça duyarlı, hava kirliliği, kuraklık ve benzeri faktörlerden hızlı bir şekilde etkilenen türleri de bulunmaktadır [2].

Oldukça yavaş büyüyen hatta birçok türü bir yılda 1 mm'den daha az oranda büyüyen bu canlıların hayatta kalabilmek için kullandıkları primer metabolitleri alg tarafından üretilmektedir. Temel metabolizma faaliyetleri için kullanılan arabinitol, sükroz ve trehaloz gibi şekerlerin yanı sıra likenler zorlu ortam koşullarında hayatta kalabilmelerine avantaj sağlayan çok sayıda sekonder metabolit üretmektedirler. Likenler tarafından üretilen sekonder metabolitlerin büyük çoğunluğu mantar tarafından üretilmekte olup, hücre içinden ziyade hücrenin yüzeyinde depolanmaktadır. Likenler kuru ağırlıklarının % 0.1 ile %10'u arasında değişen hatta bazen % 30'a ulaşabilen oranda sekonder metabolit içerebilmektedir [3] Liken sekonder metabolitlerinin büyük çoğunluğu hücre içerisinde malonat veya setil-polimalonil yolu yanı sıra mevalonik asit ve şikimik asit yolu üzerinden sentezlenmektedir [4]. Genel olarak mevalonik asit yolu üzerinden terpenler, karatonoidler ve steroller; malonat yolu üzerinden bazı karboksilik asitler ve şikimik asit yolu üzerinden diğer metabolitler üretilmektedir. Likenler tarafından üretilen sekonder metabolitlerinin büyük çoğunluğu asit karakterinde olduğu için bunlara karakteristik olarak "liken asitleri" denilmektedir [5]. Bu ürünler genellikle suda çözünmez/ya da çok az çözünür ve sadece organik çözücülerle ekstrakte edilebilirler. Likenler çeşitli çevresel stress faktörleri altında (Örneğin; UV-B ışınları) daha fazla sekonder metabolit üretebilmektedirler.

Son yıllarda yapılan araştırmalar likenler tarafından üretilen sekonder metabolitlerin neler olduğu, liken bünyesindeki miktarları, bu metabolitlerin likenlerden farklı yöntemler kullanılarak saflaştırılmaları ve farklı biyolojik aktivitelerinin (Örn; Antioksidan, antimikrobiyal, insektisidal vb.) tespit edilmesine yönelik olup, gün geçtikçe bu türdeki araştırmaların sayıları da artmaktadır [6].

Küresel iklim değişiklikleri ve çevre kirliliği gibi birçok faktör insan sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir [7] İnsanlar beslenme, solunum ve deri gibi yollarla vücutlarına aldıkları birçok toksik madde sebebiyle daha sık hastalanmakta ve bazı durumlarda kanser gibi istenmeyen durumlar gelişebilmektedir [8]. İnsan sağlığını tehlike altına sokan birçok virus, bakteri ve mantar türü kendilerine karşı kullanılan biyositlere (bakterisit, fungusit vb) karşı direnç kazanmakta ve tedavi süreçlerinde zorluklar, çeşitli yan etkiler ve bazı durumlarda başarısızlıklarla karşılaşmaktadır. Modern tıbbın sunduğu antimikrobisidallerin (özellikle antibiyotiklerin ve fungusitlerin) birçoğuna karşı çok yüksek seviyede direnç gelişmiştir [9].

Henüz direnç gelişmemiş ve/veya daha etkili biyositlerin keşfedilmesi amacıyla araştırmacılar yoğun bir şekilde yeni aktif maddeler keşfetmeye ve bunların canlı sistemler üzerinde etkilerini araştırmaya yönelmişlerdir. Likenler ilginç karakteristik özellikleri ve ürettikleri çok sayıda sekonder metabolit nedeni ile bu alanda üzerinde durulan önemli bir canlı grubudur [10]. Yapılan araştırmalar ve analizler sonucunda likenlerden günümüze dek binden fazla alifatik, sikloalifatik, aromatik ve terpenik karakterli sekonder metabolit çeşidi tespit edilmiştir [4].

Bu çalışmada yeni biyositlerin keşfedilmesi amacıyla geçtiğimiz 12 yıl (2007-2019 yılları arasında) içerisinde liken ekstraktları ve sekonder metabolitleri kullanılarak yapılan çok sayıda çalışma incelenmiştir. Farklı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda azımsanmayacak sayıda liken türünden farklı çözümler kullanılarak elde edilen ekstraktların ve ekstraktlardan izole edilen sekonder bileşenlerin oldukça yüksek biyolojik aktivitelere sahip olduğunu gösterilmiştir. Bu etkileri arasında yüksek antioksidan, antikanser, antimikrobiyal ve insektisidal aktivite yer almaktadır.

ANTIOKSİDAN AKTİVİTE

Vücut hücrelerimizin anabolik ve katabolik metabolizmaları sırasında oluşan ve hücrelere zarar verebilen serbest radikallerle reaksiyona girerek hücrelere zarar vermelerini engelleyen, okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidan maddeler denilmektedir. Birçok antioksidan madde gıda katkı maddesi olarak gıda endüstrisinde kullanılmaktadır. Likenler ve/veya ekstraktlarının geçmişten günümüze ekme gibi bazı gıdaların yapımında kullanıldığı bilinmektedir. Liken ekstraktlarının antioksidan aktivitesi yapılarındaki sekonder metabolitlerinin miktarı ve çeşitliliği ile yakından ilişkilidir (Tablo 1).

Liken bünyesinde bulunan toplam fenolik bileşenler ve flavinoidlerin miktarı ile antioksidan aktivite arasında güçlü bir ilişki tespit edilmiştir. In-vitro antioksidan aktivite testi için en çok kullanılan testlerden biri DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) testidir [11]. Ekstrakt ve bileşenlerin antioksidan aktiviteleri serbest radikal süpürme, süperoksit anyon radikal süpürme, güç azaltma, toplam fenolik bileşiklerin tayini ve toplam flavonoid içeriğinin belirlenmesi yöntemleri ile belirlenmektedir. Bu sebeplerle, likenler ve likenlerden izole edilen bileşiklerin kullanımı oksidatif stresin yönetimi ve kronik hastalıkların tedavisinde faydalı olabilir.

ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTE

İnsan sağlığı açısından risk oluşturan virus, mantar ve bakterilerin birçoğuna yönelik farklı tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Ancak bu zararlıların sebep olduğu hastalıkların tedavisinde kullanılan antiviral, fungusit ve antibiyotik gibi maddelerin son yıllardaki aşırı ve bilinçsiz kullanımı antimikrobiyallere direnç gelişimini tetiklemiştir [12]. Direnç bölgeden bölgeye veya kişiden kişiye değişmekle birlikte geniş alan ve kitlelere yayılması büyük bir problemdir. Yeni biyosit etken maddelerinin keşfi bu anlamda gün geçtikçe daha da önem kazanmaktadır. Genel olarak mikrodilüzyon yöntemi ve disk difüzyon testleri ile yapılan antimikrobiyal aktivite testlerinde liken ekstraktları, sekonder metabolitleri ve özellikle elde edilen asitler çok sayıda bakteri, virus ve mantar türüne karşı güçlü antimikrobiyal aktivite göstermiştir (Tablo 1).

ANTİKANSER AKTİVİTE

Dünya Sağlık Örgütü yayınlarına göre 2015 yılında dünya genelinde 8.8 milyon kişi kanser sebebi ile hayatını kaybetmiştir. Bu oran dünya genelindeki ölümlerin yaklaşık altıda birini (yaklaşık %16.6) oluşturmaktadır. Kanser için yeterli ve etkili tedavi için doğru şekilde teşhis edilmesi, ameliyat, radyoterapi ve kemoterapi gibi yöntemler kullanılmaktadır. Kemoterapi, kanser hücrelerini yok etmek veya bu hücrelerin büyümesini kontrol altına almak için antikanser özelliği olan ilaçlar kullanılarak yapılan tedavidir. Ayrıca mikroorganizmaların (bakteri, mantar vb.), helmintlerin veya virüslerin oluşturduğu enfeksiyon veya tümoral hastalıkların ilaçla tedavisine kemoterapi denilmektedir. Kemoterapide kullanılan ilaçların hedef hücreleri üzerinde etkili olmaları beklenmektedir. Yapılan birçok çalışmada kanser kemoterapisinde kullanılan ilaçlara karşı kanser hücrelerinin direnç kazandığı gösterilmiştir. Hatta bazı durumlarda çoklu ilaç direnci ortaya çıkmakta ve bu durum kanser farmakoterapisinde başarıyı olumsuz yönde etkilemektedir [13]. Son yıllarda likenlerden elde edilen çok sayıda sekonder metabolitin (örn; usnik asit) farklı kanser hücreleri üzerinde çeşitli metabolik yollarda toksik etkisinin

tespit edilmiş olması, kanser hücrelerinin çoğalmasını azaltması kemoterapide kullanılabilecek yeni aktif maddelerin keşfi ve etki mekanizmalarının araştırılması yönünde bir veri tabanı oluşturmaktadır (Tablo 1).

İNSEKTİSİDAL AKTİVİTE

Böcekler dünya üzerinde tür çeşitliliği ve sayısı bakımından önde gelen gruplardan biridir. Polinasyondaki görevleri, organik maddeleri ayrıştırmaları ve bal gibi besinleri üretmeleri gibi çok sayıda faydanın yanı sıra bu canlıların insanlarla olan en önemli ilişkileri insan ve hayvanlarda hastalığa sebep olan bakteri, mantar ve parazit gibi canlılara vektörlük yapmaları, tarım ürünlerine verdikleri zarardan kaynaklanmaktadır. Böcekler kendilerine karşı kullanılan çok sayıda insektisite yüksek seviyede direnç kazanmış durumdadır. Ayrıca kimyasal insektisitlerin çevre ve insan sağlığı açısından yan etkileri azımsanmayacak seviyededir. Son yıllarda likenlerden elde edilen ekstraktlar ve liken sekonder metabolitlerinin bazı halk sağlığı ve tarım zararlıları üzerinde öldürücü etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Bu türdeki çalışmalarda çok sayıda liken metabolitinin oldukça toksik özellikte olduğu ve yeni insektisit etken maddelerinin geliştirilmesinde kullanılabileceği belirtilmiştir (**Tablo 1**).

Tablo 1. Bazı liken ve liken sekonder metabolitlerinin biyolojik aktiviteleri

Kay.	Liken türü Sekonder bileşik/ler	Aktivite	Ekstrakt	Sonuçlar
[14]	<i>Parmelia sulcata</i> likeni ve likenden elde edilen salazinik asit	Antimikrobiyal	Aseton Metanol Kloroform Dietil eter Petrol eteri	Petrol eteri ekstrağı hariç diğer likeni ekstraktları antimikrobiyal aktivite göstermiştir. Salazinik asit bazı bakterilere karşı etkin bulunmuştur.
[15]	<i>Cladonia furcata</i> <i>Parmelia caperata</i> <i>Parmelia pertusa</i> <i>Hypogymnia</i> <i>physodes</i> <i>Umbilicaria</i> <i>polyphylla</i>	Antimikrobiyal	Aseton Metanol Su	Su ekstraktı antimikrobiyal aktivite göstermiyor iken, aseton ve metanol ekstraktları antimikrobiyal aktivite göstermişlerdir. Genel olarak metanol ekstaktı aseton ekstraktından daha güçlü aktiviteye sahiptir.
[16]	<i>Lasallia pustulata</i> , <i>Parmelia sulcata</i> , <i>Umbilicaria</i> <i>crustulosa</i> , <i>Umbilicaria</i> <i>cylindrica</i>	Antimikrobiyal	Aseton Metanol Su	<i>Parmelia pertusa</i> en düşük MIC değerine sahiptir (0.78 mg/mL). <i>Lasallia pustulata</i> aseton ekstraktı en düşük MIC değerine sahiptir (0.78 mg/mL).
[17]	(-)-usnic acid (+)-usnic acid	İnsektisidal		Halk sağlığı açısından önemli bir sivrisinek türü olan <i>Culex</i> <i>pipiens</i> larvalarına karşı 5 ve 10 ppm gibi düşük dozlarda %100 toksik etki göstermişlerdir.

- | | | | | |
|------|--|---|-----------------------------|---|
| [18] | <i>Alectoria sarmentosa</i>
<i>Bryoria fuscescens</i>
<i>Evernia divaricata</i>
<i>Platismatia glauca</i>
<i>Ramalina farinacea</i> | Antimikrobiyal | Aseton
Kloroform | <i>A. sarmentosa</i> en yüksek aktiviteye sahip olarak bulunmuştur. |
| [19] | <i>Cetraria pinastri</i>
<i>Cladonia digitata</i>
<i>Cladonia fimbriata</i>
<i>Fulgensia fulgens</i>
<i>Ochrolechia parella</i>
<i>Parmelia crinita</i> | Antioksidan
Antimikrobiyal | Metanol | <i>Cetraria pinastri</i> en güçlü antioksidan aktiviteye sahiptir.

<i>Cetraria pinastri</i> ve <i>Parmelia crinita</i> en güçlü antibakteriyal ve anti fungal aktiviteye sahiptir.
Dokuz farklı insan kanser hücresi (A2780, HeLa, MCF-7, SK-BR-3, HT-29, HCT-116 p53(++), HCT-116 p53(-/-), HL-60 ve Jurkat) üzerinde hücre tipine göre değişen toksisite tespit edilmiştir. |
| [20] | Parietin
Atranorin
Usnik asit
Graforik asit | Antikanser | | Dokuz farklı insan kanser hücresi (A2780, HeLa, MCF-7, SK-BR-3, HT-29, HCT-116 p53(++), HCT-116 p53(-/-), HL-60 ve Jurkat) üzerinde hücre tipine göre değişen toksisite tespit edilmiştir. |
| [21] | <i>Cladonia furcata</i>
<i>Hypogymnia physodes</i>
<i>Umbilicaria polyphylla</i>

Fumarprotosetrik asit
Graforik asit
Fizodik asit | Antioksidan
Antimikrobiyal | Aseton
Metanol
Su | <i>U. polyphylla</i> %90.08 oranında serbest radikal süpürücü etki göstermiştir.

Tüm test edilen ekstraktlar güçlü süperoksit anyonu radikal süpürme özelliğine sahiptir. |
| [22] | <i>Cladonia furcata</i> ,
<i>Lecanora atra</i>
<i>Lecanora muralis</i> | Antioksidan
Antimikrobiyal
Antikanser | Aseton | <i>L. atra</i> %94.7 oranında serbest radikal süpürücü etki göstermiştir. |
| [23] | <i>Squamarina lentigera</i> likeninden elde edilen usnik asit | Antimikrobiyal | | Usnik asit konsantrasyonunun artması ile antimikrobiyal aktivite artmıştır. |
| [24] | (+)-Usnik asit
Atranorin
3-hydroxyphysodic asit
Gyroforik asit | İnsektisidal | | Bir sivrisinek türü olan <i>Culis. longiareolata</i> üzerindeki toksik etkileri çalışılmış ve LC ₅₀ değerlerine göre toksisite sıralaması gyroforik acid (0.41 ppm) > (+)-usnik asit (0.48 ppm) > atranorin (0.52 ppm) > 3-hydroxyphysodic acid (0.97 ppm) şeklinde bulunmuştur. |
| [25] | Difraktik asit
Usnik Asit | İnsektisidal | | Kolerado patates böceğinin (<i>Leptinotarsa decemlineata</i>) larva ve erginlerine karşı laboratuvar koşullarında yüksek aktivite göstermiştir. |
| [26] | <i>Ramalina farinacea</i> ,
<i>Ramalina. fastigiata</i>
<i>Ramalina fraxinea</i> | Antioksidan
Antimikrobiyal | Aseton
Metanol
Etanol | <i>Ramalina</i> türleri yüksek antioksidan aktivite ve antimikrobiyal aktivite göstermiştir. |

[27]	<i>Bryoria capillaris</i> likeninden elde edilen barbatolik asit	Antimikrobiyal	Aseton Metanol Kloroform	Tüberküloz etmeni <i>Mycobacterium tuberculosis</i> 'a karşı yüksek aktivite tespit edilmiştir.
[28]	<i>Umbilicaria crustulosa</i> <i>Umbilicaria cylindrica</i> <i>Umbilicaria polyphylla</i>	Antioksidan Antimikrobiyal Antikanser	Aseton	Serbest radikal süpürücü, Süperoksit anyon radikal süpürme özelliği 1 mg/mL konsantrasyonunda <i>U. polyphylla</i> %72.79 oranında serbest radikal süpürücü etki göstermiştir. MTT metodu kullanılarak yapılan yönelik yapılan testlerde tüm ekstraktlar FemX (insan melanoma) ve LS174 (İnsan kolon karsinoması) hücre dizilerine yüksek antikanser aktivite göstermiştir.
[29]	<i>Parmelia caperata</i> , <i>Parmelia sulcata</i> <i>Parmelia saxatilis</i>	Antioksidan Antimikrobiyal Antikanser	Aseton	<i>P. saxatilis</i> %55.3 oranında serbest radikal süpürücü etki göstermiştir.
[30]	<i>Anaptychia ciliaris</i> subsp. <i>ciliaris</i>	Antimikrobiyal İnsektisidal	Hekzan Metanol	Her iki ekstrakt antimikrobiyal aktivite göstermez iken bir sivrisinek türü olan <i>Culiseta longiareolata</i> 'ya karşı hekzan ekstarğı daha etkili bulunmuştur.
[31]	<i>Lecanora muralis</i> <i>Letharia vulpina</i> <i>Peltigera rufescens</i>	İnsektisidal	n-Hekzan Dietil eter	Önemli bir depo zararlısı tür olan <i>Sitophilus granarius</i> türüne karşı yapılan çalışmalarda temas süresi ve doz arttıkça ölüm oranlarının arttığı belirtilmiştir.
[32]	<i>Pseudocyphellaria coriacea</i> likeninden elde edilen Phyciosporin	Antikanser	Aseton	Kanser hücreleri üzerinde farklı etki mekanizmaları ile akciğer kanseri hücrelerinin hareketliliğini inhibe etmektedir.
[33]	Difraktik asit Evernic asit Lobarik asit Lekanorik asit Vulpinik asit	Antikanser		Liken asitlerinin tümü, enzim sistemleri üzerinde antikanser ajanlara göre çok daha iyi inhibisyon etkisi sergilemiştir. Özellikle, lekararik asit ve vulpinik asit, TrxR üzerinde çok güçlü inhibisyon etkisi göstermiştir.
[34]	<i>Ramalina canariensis</i> <i>Ramalina chondrina</i> <i>Ramalina fastigiata</i> <i>Ramalina fraxinea</i>	Antimikrobiyal	Aseton Kloroform	<i>Ramalina canariensis</i> liken ekstarğı <i>Candida albicans</i> 'a karşı en etkili olarak belirlenmiştir.

[35]	<i>Hypogymnia physodes</i>	Antikanser	Aseton	Fizodik asitin ve liken ekstreğının meme kanseri hücre hatlarında sitotoksik etkisi gösterilmiştir.
[36]	<i>Caloplaca pusilla</i> , <i>Protoparmeliopsis muralis</i> <i>Xanthoria parietina</i>	Antibakteriyel Antiproliferatif	Aseton	Aseton ekstraktları yüksek antimikrobiyal ve antikanser etki göstermiştir.
[37]	<i>Acarospora socialis</i> <i>Xanthoparmelia mexicana</i> <i>Lobothallia alphoplaca</i>	Antioksidan Antimikrobiyal Antikanser	Etanol Etil asetat Aseton	Liken türü ve ekstrakt çeşidine göre biyolojik aktivitelerde farklılıklar görülmüştür.
[38]	Atranorin Gyroforik asit Fizodik asit	Antikanser		Physodic acid diğer iki liken sekonder metabolitine göre A375 melonoma hücreleri üzerinde daha yüksek seviyede aktivite göstermiştir.
[39]	<i>Cladonia pocillumon</i>	Antimikrobiyal Antioksidan Apoptotik Antikanser	Kloroform Metanol	Yüksek seviyede apoptotik etki ve antimikrobiyal etki göstermiştir.
[40]	<i>Everniastrum vexans</i> likeni ve likenden elde edilen atranorin	Antikanser	Aseton	Antrononin moleküler düzeyde antikanser aktivitesi ortaya konulmuştur.
[41]	<i>Pseudevernia furfuracea</i> likeninden elde edilen Oliverotik asit ve Fizodik asit	Antioksidan		Özellikle Fizodik asitin insan vücudunu oksidatif strese karşı koruyucu olarak geliştirilebileceğini belirtmişlerdir.
[42]	<i>Protoparmeliopsis muralis</i> <i>Parmotrema perlatum</i>	Antimikrobiyal	Etanol Kloroform Su	Su ekstraktları dışındaki ekstraktların antimikrobiyal aktivite gösterdiği ve <i>Protoparmeliopsis muralis</i> türü <i>Parmotrema perlatum</i> türüne göre daha etkin bulunmuştur.
[43]	<i>Cladonia</i> türlerinin metabolitleri Atranorin Barbatik asit Fumarprotosettrarik asit Perlatolik asit Squamatik asit Thamnolik asit Usnik asit	Antioksidan		Thamnolik asit <i>Cladonia</i> türlerinden elde edilen en güçlü antioksidan madde olarak bildirilmiştir.

SONUÇ

Likenlerin farklı ekstraktları ve sekonder metabolitleri gıda, kozmetik, tıp ve eczacılık sektörlerinde değişik amaçlarla kullanılmaktadır. Bu çalışmada da açıkça görülmektedir ki çok sayıda liken sekonder metaboliti ve liken ekstraktı in vitro yüksek antioksidan, antikanser, antimikrobiyal ve insektisidal aktiviyete sahiptir. Oldukça yavaş büyüyen bu

canlıların bünyelerinde sentezledikleri sekonder metabolitlerin belirlenmesi, çeşitliliklerinin saptanması ve farklı biyolojik aktivitelerinin araştırılması yoluna gidilmelidir. Biyolojik aktivitesi yüksek metabolitlerin likenlerden izole edilmesi veya saflaştırılması ve bunların sentetiklerinin yapılması birçok alanda biyolojik aktivitesi yüksek etken maddelerin geliştirilmesine yardımcı olacaktır. Ekstrakt yapılan likenin türü, ekstraksiyonda kullanılan çözgenin özellikleri, hedef canlının türü, testlerde kullanılan yöntemlere göre biyolojik aktiviteler değişebilmektedir. Bu araştırma alanında çok sayıda yayın yapılmış olması oldukça memnuniyet verici bir durum olmakla birlikte in vivo olarak yapılacak çalışmalarla ürünlerin geliştirilmesi gerekmektedir. Liken sekonder metabolitleri birçok alanda yeni aktif madde olabilecek potansiyeldedir.

KAYNAKLAR

- [1] John, V., Turk, A.O. (2017): A Checklist of the Lichens of Turkey. Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi Yayını, İstanbul.
- [2] Nash, T. (2008): Introduction. In: Nash T. (ed.) Lichen Biology, Cambridge University Press, Cambridge, UK.
- [3] Solhaug, K.A., Lind, M., Nybakken, L., Gauslaa, Y. (2009): Possible functional roles of cortical depsides and medullary depsidones in the foliose lichen *Hypogymnia physodes*. Flora 204: 40–48.
- [4] Molnár, K., Farkas, E. (2010): Current results on biological activities of lichen secondary metabolites: A review. Zeitschrift Fur Naturforschung 65: 157–173.
- [5] Elix, J., Stocker-Wörgötter, E. (2008): Biochemistry and secondary metabolites. In: Nash, T. (ed.), Lichen Biology, Cambridge University Press, Cambridge, UK.
- [6] Varol, M., Türk, A., Candan, M., Tay, T., Koparal, A.T. (2016): Photoprotective activity of vulpinic and gyrophoric acids toward ultraviolet B-induced damage in human keratinocytes. Phytotherapy Research 30: 9-15.
- [7] Polat, Y., Yanikoglu, A., Cetin, H. (2017): Effects of climate change on mosquito-borne diseases (İklim değişikliğinin sivrisinek kaynaklı hastalıklar üzerine etkisi). Anadolu University Journal of Science and Technology–C Life Sciences and Biotechnology 6: 55–63.
- [8] Gharibvand, L., Shavlik, D., Ghamsary, M., Beeson, W.L., Soret, S., Knutsen, R., Knutsen S.F. (2017): The Association between Ambient Fine Particulate Air Pollution and Lung Cancer Incidence: Results from the AHSMOG-2 Study. Environ Health Perspectives 125: 378–384.
- [9] WHO (2014): Antimicrobial resistance. Global report on surveillance, World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- [10] Gazzano, C., Favero-Longo, S.E., Iacomussi, P., Piervittori, R. (2013): Biocidal effect of lichen secondary metabolites against rock-dwelling microcolonial fungi, cyanobacteria and green algae. International Biodeterioration and Biodegradation 84: 300–306.
- [11] Shimamura, T., Sumikura, Y., Yamazaki, T., Tada, A., Kashiwagi, T., Ishikawa, H., Matsui, T., Sugimoto, N., Akiyama, H., Ukeda, H. (2014): Applicability of the DPPH assay for evaluating the antioxidant capacity of food additives-inter-laboratory evaluation study. Analytical Sciences 30: 717–721.
- [12] Akyar, I. (2010): Süper Bakteriler için Antibiyotik Arayışı. Acıbadem Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Dergisi 1: 62–67.
- [13] Housman, G., Byler, S., Heerboth, S., Lapinska, K., Longacre, M., Snyder, N., Sarkar S. (2014): Drug resistance in cancer: An overview. Cancers 6: 1769–1792.
- [14] Candan, M., Yilmaz, M., Tay, T., Erdem, M., Türk, A.Ö. (2007): Antimicrobial activity of extracts of the lichen *Parmelia sulcata* and its salazinic acid constituent. Zeitschrift Fur Naturforschung - Section C Journal of Biosciences 62: 619–621.

- [15] Ranković, B., Mišić, M., Sukdolak, S. (2007): Antimicrobial activity of extracts of the lichens *Cladonia furcata*, *Parmelia caperata*, *Parmelia pertusa*, *Hypogymnia physodes* and *Umbilicaria polyphylla*. *British Journal of Biomedical Science* 64(4):143–148.
- [16] Ranković, B., Misić, M., Sukdolak, S. (2007): Evaluation of antimicrobial activity of the lichens *Lasallia pustulata*, *Parmelia sulcata*, *Umbilicaria crustulosa*, and *Umbilicaria cylindrica*. *Mikrobiologija* 76: 817–821.
- [17] Cetin, H., Tufan-Cetin, O., Turk, A.O., Tay, T., Candan, M., Yanikoglu, A., Sumbul, H. (2008): Insecticidal activity of major lichen compounds, (-)- and (+)-usnic acid, against the larvae of house mosquito, *Culex pipiens* L., *Parasitology Research*. 102: 1277–1279.
- [18] Çobanoğlu, G., Sesal, C., Gökmen, B., Çakar, S. (2010): Evaluation of the antimicrobial properties of some lichens. *South Western Journal of Horticulture, Biology and Environment* 1: 153–158.
- [19] Ranković, B., Rankovic, D., Maric, D. (2010): Antioxidant and antimicrobial activity of some lichen species, *Microbiology* 79: 812-818.
- [20] Bačkorová, M., Bačkor, M., Mikeš, J., Jendželovský, R., Fedoročko, P. (2011): Variable responses of different human cancer cells to the lichen compounds parietin, atranorin, usnic acid and gyrophoric acid. *Toxicology in Vitro* 25:37–44.
- [21] Kosanić, M., Ranković, B. (2011): Antioxidant and antimicrobial properties of some lichens and their constituents. *Journal of Medicinal Food* 14:1624–1630
- [22] Ranković, B.R., Kosanić, M.M., Stanojković, T.P. (2011): Antioxidant, antimicrobial and anticancer activity of the lichens *Cladonia furcata*, *Lecanora atra* and *Lecanora muralis*. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 11: 97.
- [23] Cansaran-Duman, D., Halici, M.G. (2012): Antimicrobial activity of usnic acid on *Squamarina lentigera* lichen species. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi* 69(3): 127-134.
- [24] Cetin, H., Tufan-Cetin, O., Turk, A.O., Tay, T., Candan, M., Yanikoglu, A., Sumbul, H. (2012): Larvicidal activity of some secondary lichen metabolites against the mosquito *Culiseta longiareolata* Macquart (Diptera: Culicidae). *Natural Product Research* 26 (4): 350–355.
- [25] Emsen, B., Bulak, Y., Yildirim, E., Aslan, A., Ercisli, S. (2012): Activities of two major lichen compounds, diffractaic acid and usnic acid against *Leptinotarsa decemlineata* Say, 1824 (Coleoptera: Chrysomelidae). *Egyptian Journal of Biological Pest Control* 22: 5 – 10.
- [26] Şahin, S., Oran, S., Şahintürk, P., Demir, C., Öztürk, Ş. (2015): *Ramalina* lichens and their major metabolites as possible natural antioxidant and antimicrobial Agents. *Journal of Food Biochemistry* 39: 471–477.
- [27] Sarıözlü, N.Y., Cankılıç, M.Y., Candan, M., Tay, T. (2016): Antimicrobial activity of lichen *Bryoria capillaris* and its compound barbatolic acid, *Biomedical Research (India)* 419– 423.
- [28] Kosanić, M., Ranković, B., Stanojković, T. (2012): Antioxidant, antimicrobial, and anticancer activity of 3 *Umbilicaria* species. *Journal of Food Science* 77: 209–225.
- [29] Kosanić, M.M., Ranković, B.R., Stanojković, T.P. (2012): Antioxidant, antimicrobial and anticancer activities of three *Parmelia* species. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 92(9):19099–1916.
- [30] Tufan-Cetin, O., Akarsu, M., Burunkaya, E., Kesmez, O., Arpac, E., Cetin, H. (2013): Mosquito larvicidal and antibacterial activities of different solvent extracts of *Anaptychia ciliaris* subsp. *ciliaris*. *Egyptian Journal of Biological Pest Control* 23 (2): 287–290.
- [31] Emsen, B., Yildirim, E., Aslan, A. (2015): Insecticidal activities of extracts of three lichen species on *Sitophilus granarius* (L.) (Coleoptera: Curculionidae), *Plant Protection Science* 51: 156–161.
- [32] Yang, Y., Park, S.Y., Nguyen, T.T., Yu, Y.H., Nguyen, T. Van, Sun, E.G., Udeni, J., Jeong, M.H., Pereira, I., Moon, C., Ha, H.H., Kim, K.K., Hur, J.S., Kim, H. (2015): Lichen secondary metabolite, physciosporin, inhibits lung cancer cell motility. *PLoS ONE* 10: e0137889.

- [33] Ozgencli, I., Budak, H., Ciftci, M., Anar, M. (2018): Lichen acids may be used as a potential drug for cancer therapy; by inhibiting mitochondrial thioredoxin reductase purified from rat lung. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry* 8: 1599–1605.
- [34] Sesal, C. (2016): In Vitro antimicrobial potentials of four *Ramalina* lichen species from Turkey. *Current Research in Environmental and Applied Mycology* 6: 202–209.
- [35] Studzińska-Sroka, E., Piotrowska, H., Kucińska, M., Murias, M., Bylka, W. (2016): Cytotoxic activity of physodic acid and acetone extract from *Hypogymnia physodes* against breast cancer cell lines. *Pharmaceutical Biology* 54: 2480–2485.
- [36] Felczykowska, A., Pastuszek-Skrzypczak, A., Pawlik, A., Bogucka, K., Herman-Antosiewicz, A., Guzow-Krzeminska, B. (2017): Antibacterial and anticancer activities of acetone extracts from in vitro cultured lichen-forming fungi. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 17:300.
- [37] Yeash, E.A., Letwin, L., Malek, L., Suntres, Z., Knudsen, K., Christopher, L.P. (2017): Biological activities of undescribed North American lichen species. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 97:4721–4726.
- [38] Cardile, V., Graziano, A.C.E., Avola, R., Piovano, M., Russo, A. (2017): Potential anticancer activity of lichen secondary metabolite physodic acid. *Chemico-Biological Interactions* 263:36–45.
- [39] Ersoz, M., Coskun, Z.M., Acikgoz, B., Karalti, I., Cobanoglu, G., Sesal, C. (2017): In vitro evaluation of cytotoxic, anti-proliferative, anti-oxidant, apoptotic, and anti-microbial activities of *Cladonia pocillum*. *Cellular and Molecular Biology* 63: 69–75.
- [40] Zhou, R., Yang, Y., Park, S.Y., Nguyen, T.T., Seo, Y.W., Lee, K.H., et al. (2017): The lichen secondary metabolite atranorin suppresses lung cancer cell motility and tumorigenesis. *Scientific Reports* 7: 8136.
- [41] Emsen, B., Turkez, H., Togar, B., Aslan, A. (2017): Evaluation of antioxidant and cytotoxic effects of olivetoric and physodic acid in cultured human amnion fibroblasts. *Human and Experimental Toxicology* 36:376–385.
- [42] Aydın, S., Kınalıoğlu, K. (2018): Comparative antimicrobial activity of crude extracts of *Prototermeliopsis muralis* (Schreb) M. Choisy (Lecanoraceae) and *Parmotrema perlatum* (Hudson) M. Choisy (Parmeliaceae) lichens. *Gazi University Journal of Science, Gazi University Journal of Science* 31: 687–698.
- [43] Prokop'ev, I.A., Filippova, G.V. (2019): Antioxidant activity of secondary metabolites from *Cladonia* lichens. *Chemistry of Natural Compounds* 55: 945–947.