Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi
Dicle University Journal of Faculty of Veterinary Medicine
e-ISSN:1308-0679
https://dergipark.org.tr/tr/pub/duvetfd

RESEARCH ARTICLE

Türkiye'nin Farklı Bölgelerinden Toplanan Bal Örneklerinin *Candida albicans* ve *Saccharomyces cerevisiae* Üzerine *İn vitro* Antimikrobiyal Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Yasin ÖZKAYA[1,a,✉], Nurhan ERTAŞ ONMAZ[2,b]

[1]Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Besin Hijyeni ve Teknolojisi, Kayseri, TÜRKİYE
[2]Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Veteriner Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Kayseri, TÜRKİYE

ORCID: [a]0000-0002-4746-5492, [b]0000-0002-4679-6548

✉ Sorumlu Yazar

Yasin ÖZKAYA

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Besin Hijyeni ve Teknolojisi, Kayseri, TÜRKİYE

vetyasin38@gmail.com

Received
12.11.2025

Accepted
30.03.2026

Published
30.06.2026

DOI

10.47027/duvetfd.1822426

How to cite: Özkaya Y, Onmaz NE (2026). Türkiye'nin farklı bölgelerinden toplanan bal örneklerinin *Candida albicans* ve *Saccharomyces cerevisiae* üzerine *in vitro* antimikrobiyal etkinliğinin değerlendirilmesi. *Dicle Univ Vet Fak Derg.*, 19(1):44-50.

This journal is licensed under a Creative Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

Öz

Bu çalışmada, Türkiye'nin farklı coğrafi bölgelerinden ve farklı botanik kökenlerden elde edilen bal örneklerinin (n=29) gıdalardan izole edilen *Candida albicans* ve *Saccharomyces cerevisiae* üzerindeki antifungal etkinliklerinin araştırılması amaçlandı. Çalışmada maya izolatlarının biyofilm oluşturma kapasiteleri kristal violet yöntemiyle, antifungal dirençleri ise disk difüzyon yöntemiyle belirlendi. Bal örneklerinin antifungal aktiviteleri ise broth mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak %1.95–%250 (a/h) aralığında hazırlanan farklı konsantrasyonlarda değerlendirildi. Çalışmada, test edilen maya türlerinin her ikisinin de orta düzeyde biyofilm oluşturma kapasitesine sahip olduğu belirlenirken, *C. albicans* izolatı amfoterisin B ve itrakonazole, *S. cerevisiae* ise flukonazol ve itrakonazole dirençli bulundu. Analiz edilen tüm bal örnekleri, her iki maya izolatına karşı doza bağlı antifungal etki gösterdi ve MİK değerleri *C. albicans* için %125–250 (a/h), *S. cerevisiae* için ise %250 (a/h) olarak belirlendi. Bu çalışmada ayrıca balın coğrafi ve olası botanik kökenine bağlı olarak antifungal etkinlikte farklılıklar gözlemlenmiştir. Özellikle kestane balı her iki maya türüne karşı daha yüksek antifungal aktivite göstermiş (P<0.05), Bingöl ve Muş illerinden elde edilen örneklerin antifungal etkileri de diğer bölgelerden temin edilen ballara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak, çalışmada kullanılan bal örneklerinin özellikle yüksek konsantrasyonlarda *C. albicans* ve *S. cerevisiae* üzerinde anlamlı düzeyde antifungal aktivite gösterebildiği ve bu etkinin balın botanik ve coğrafi kökeni ile test edilen maya türüne bağlı olarak değiştiği ortaya konmuştur. Bu veriler, balın seçilmiş maya türlerine karşı yardımcı veya tamamlayıcı bir doğal ajan olarak değerlendirilebileceğini düşündürmekte, ancak bu etkinin standardizasyonu ve mekanizmasının açıklanması için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Antifungal aktivite, bal, biyofilm, *C. albicans*, *S. cerevisiae*

Evaluation of the *In vitro* Antimicrobial Activity of Honey Samples Collected from Different Regions of Türkiye on *Candida albicans* and *Saccharomyces cerevisiae*

Abstract

In this study, it was aimed to investigate the antifungal activities of honey samples (n=29) obtained from different geographical regions and botanical origins of Türkiye against *Candida albicans* and *Saccharomyces cerevisiae* isolated from food sources. The biofilm-forming capacities of the yeast isolates were determined using the crystal violet assay, while their antifungal resistance profiles were assessed by the disk diffusion method. The antifungal activities of the honey samples were evaluated at different concentrations ranging from 1.95% to 250% (w/v) using the broth microdilution method. In the study, both tested yeast species exhibited moderate biofilm-forming capacity, while the *C. albicans* isolate was resistant to amphotericin B and itraconazole, and *S. cerevisiae* showed resistance to fluconazole and itraconazole. All analyzed honey samples exhibited dose-dependent antifungal activity against both yeast isolates, with minimum inhibitory concentration (MIC) values determined as 125–250% (w/v) for *C. albicans* and 250% (w/v) for *S. cerevisiae*. In this study, variations in antifungal activity were also observed depending on the geographical and possible botanical origin of the honey samples. In particular, chestnut honey exhibited stronger antifungal activity against both yeast species (P<0.05), while the samples obtained from Bingöl and Muş provinces showed higher antifungal effects compared to those from other regions. Overall, the results demonstrated that the honey samples used in this study were able to exert significant antifungal activity against *C. albicans* and *S. cerevisiae*, especially at higher concentrations, and that this activity varied according to the botanical and geographical origin of the honey as well as the tested yeast species. These findings suggest that honey may serve as a natural supportive or complementary agent against selected yeast species; however, further studies are required to standardize this activity and elucidate its underlying mechanisms.

Key Words: Antifungal activity, biofilm, *C. albicans*, honey, *S. cerevisiae*

GİRİŞ

Bal, 5500 yılı aşkın bir süredir Mısırlılar, Yunanlılar, Romalılar, Çinliler, Mayalar ve Babilliler gibi eski uygarlıkların çoğu tarafından hem beslenme hem de tedavi amacıyla kullanımına değer verilen ve bu özelliklerinden dolayı fonksiyonel bir gıda olarak nitelendirilen doğal ürünlerden biridir (1,2). Antik Çağ'da bal, neredeyse her hastalığın tedavisinde kullanılmış ve pek çok ilkel reçetede önemli bir bileşen olmuştur. Özellikle yara ve yanıkların iyileştirilmesi, apse ve cilt lezyonlarının tedavisi, iltihapların azaltılması, öksürük ve solunum yolu rahatsızlıklarının hafifletilmesi, diş ve diş eti sağlığının korunması, uykusuzluk, anemi, kardiyak ve sinir sistemi bozuklukları gibi pek çok hastalığın tedavisinde terapötik bir ajan olarak değerlendirilmiştir (3,4). Modern Çağ'a gelindiğinde antibiyotik ve antifungal ilaçların yaygın olarak kullanılmaya başlanmasıyla balın tedavi amaçlı kullanımı azalmış olsa da, mikroorganizmaların antimikrobiyal ajanlara karşı direnç geliştirmesiyle birlikte balın antimikrobiyal etkinliği yeniden önem kazanmıştır (5).

Günümüzde mayalar genellikle fırsatçı patojenler olarak kabul edilmekte olup, konak savunma sisteminin zayıfladığı durumlarda insanlarda çeşitli enfeksiyonlara yol açabilmektedir (6). *C. albicans*, sağlıklı bireylerin gastrointestinal mikrobiyotasında çoğunlukla komensal bir tür olarak bulunmasına karşın, konak bağışıklık sisteminin baskılanması durumunda bağırsak epitelinden translokasyon yoluyla sistemik enfeksiyonlara neden olabilen fırsatçı bir patojen olarak önem kazanmaktadır. Ayrıca *Candida* türleri, sağlık kuruluşlarında görülen kan dolaşımı enfeksiyonlarının başlıca etkenleri arasında yer almaktadır (7). Benzer şekilde, genellikle fermente gıdalarda yaygın olarak bulunan *S. cerevisiae*, bağışıklık sistemi zayıflamış bireylerde enfeksiyon oluşturabilen ve bu yönüyle zararsız bir mikroorganizmadan fırsatçı bir patojene dönüşebilen bir örnek teşkil etmektedir. Son yıllarda, *S. cerevisiae* kaynaklı enfeksiyonların hastane ortamlarında giderek daha yaygın hale geldiği bildirilmektedir (8). Maya enfeksiyonlarındaki bu artış, antifungal ajanların kullanım sıklığını da beraberinde getirmiş ve bunun sonucunda daha dirençli maya izolatlarının ortaya çıkmasına neden olmuştur (9). Ayrıca, gıda kaynaklı *C. albicans* ve *S. cerevisiae* türlerinde de virülans ve antifungal direnç özellikleri gösterebildiği çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir (8,10,11). Bu durum, mevcut antifungal ajanların etkinliğinin azalmasına ve alternatif doğal bileşiklerin araştırılmasına olan ilgiyi artırmıştır. Bu bağlamda, bal gibi doğal kökenli ürünlerin antifungal potansiyelinin değerlendirilmesi, antifungal dirençle mücadelede umut verici bir yaklaşım olarak görülmektedir. Balın antifungal özellikleri kimyasal, fiziksel ve biyolojik faktörlere bağlıdır. Fiziksel olarak balın sahip olduğu yüksek şeker konsantrasyonunun bala sağladığı düşük pH ve yüksek ozmotik basınç, çoğu mikroorganizmanın ortadan kaldırılmasını ve büyümesinin engellenmesini sağlar (12). Kimyasal olarak glukoz oksidaz enzimi aracılığıyla balda üretilen hidrojen peroksit mikroorganizmaların hücre duvarlarını oksidatif stresle tahrip eder (13). Ayrıca, balda bulunan fenolik bileşikler, antibakteriyel ve antifungal özellikleriyle bilinir. Örneğin, kafeik asit gibi fenolik asitler, *Aspergillus niger* gibi mantar türlerine karşı antifungal aktivite gösterir (12,14). Genel olarak balın maya (*Trichosoporon* spp.) ve küf türlerine (*Fusarium oxysporum*, *Cladosporium herbarum*, *A. flavus*) karşı antifungal aktiviteye de sahip olduğu bildirilmiştir (15). Ancak balın *C. albicans* ve *S. cerevisiae* üzerindeki antifungal etkisi literatürde sınırlı ve değişken olarak rapor edilmiştir. Yapılan çalışmalar, *C. albicans* ve *S. cerevisiae*'nin bala karşı dirençli olduğunu veya yalnızca çok yüksek konsantrasyonlarda kısmi inhibisyon gözlemlendiğini göstermektedir (16,17). Coğrafi konumu, iklim koşulları ve yılın üç mevsiminin bal üretimine uygun olması gibi özellikler nedeniyle Türkiye, bal üretimi ve çeşitliliği açısından dünyanın en zengin bölgelerinden biridir (18). Ancak, bu balların özellikle maya türlerine karşı antifungal potansiyeli ile ilgili mevcut çalışmalar, incelenen bal çeşitliliği ve örnek sayısı bakımından Türkiye'deki bal üretim çeşitliliğini yeterince yansıtmamakta ve bu nedenle ülke geneline genelleme yapmayı sınırlamaktadır. Dolayısıyla, Türkiye'nin çeşitli bölgelerinden toplanan bal örneklerinin maya izolatlarına karşı antifungal aktivitelerinin belirlenmesi, literatürdeki önemli bir boşluğu dolduracaktır.

Bu bilgiler ışığında, bu çalışmada, Türkiye'nin farklı bölgelerinden temin edilen 29 bal örneğinin *C. albicans* ve *S. cerevisiae* üzerindeki *in vitro* antifungal etkilerinin araştırılarak, farklı coğrafi ve botanik kökenlere sahip bal örnekleri arasındaki antifungal aktivite farklılıklarının ve bu etkinin balın türü ile konsantrasyonu arasındaki ilişkisinin ortaya konulması amaçlandı.

MATERYAL VE METOT

Bal Örneklerinin Elde Edilmesi

Çalışma kapsamında, Temmuz- Kasım 2024 tarih aralığında Türkiye'nin farklı coğrafi bölgelerinden 2024 yılı hasat dönemine ait toplam 29 bal örneği toplandı. Temin edilen bal örnekleri, üreticiler tarafından kovandan bal süzme makineleri kullanılarak, herhangi bir ısıl işlem uygulanmadan ve katkı maddesi eklenmeden doğal formda hasat edildi. Her bir örnekten yaklaşık 500 gram olacak şekilde tek numune alındı ve analiz aşamasına kadar metal kapaklı cam kavanozlarda, ışık almayan bir ortamda ve oda sıcaklığında muhafaza edildi. Toplanan bal örneklerinin türü ve toplandıkları coğrafik bölgeler Tablo 1' de gösterilmiştir.

Tablo 1. Çalışma kapsamında incelenen bal örneklerinin coğrafi dağılımı ve botanik orijinleri

Bal Kodu	Bal adı / Temin edildiği il	Bal Kodu	Bal adı / Temin edildiği il
B1	Kestane balı /Yalova	**B16**	Çiçek balı /Artvin
B2	Çiçek balı / Niğde	**B17**	Kestane balı/ Samsun
B3	Çiçek balı/ Malatya	**B18**	Kestane balı/ Düzce
B4	Çiçek balı/ Ardahan	**B19**	Ihlamur balı/ Karabük
B5	Çiçek balı/ Karaman	**B20**	Çiçek balı/ Zonguldak
B6	Çiçek balı/ Tunceli Munzur	**B21**	Çiçek balı/ Erzincan
B7	Çiçek balı/ Bayburt	**B22**	Çiçek balı/ Sivas- Zara
B8	Zahter balı/ Gaziantep	**B23**	Geven balı/ Elazığ
B9	Çiçek balı/ Bingöl	**B24**	Çiçek balı/ Tunceli
B10	Kestane balı/ Sakarya	**B25**	Kekik balı/ Denizli
B11	Kestane balı/ Kırklareli	**B26**	Çam balı/ Muğla
B12	Çiçek balı/ Siirt	**B27**	Çiçek balı/ Muş ova
B13	Çiçek balı/ İzmir	**B28**	Çiçek balı / Muş karlı yayla
B14	Kestane balı/ İstanbul-Şile	**B29**	Çiçek balı/ Muş yayla
B15	Çiçek balı/ Kayseri-Özvatan		

Maya İzolatları

Balların mayalar üzerindeki antimikrobiyal etkinliği, Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Veteriner Halk Sağlığı Anabilim Dalı Laboratuvarı kültür koleksiyonuna ait gıda kaynaklı *C. albicans* ve *S. cerevisiae* izolatları kullanılarak değerlendirildi. Çalışmalarda, *C. albicans* ATCC 10231 referans suş olarak kullanıldı. Deneylerden önce maya izolatları Sabouraud Dextrose Broth (SDB; Neogen, NCM0147A, Birleşik Krallık) içerisinde 30 °C'de 24–48 saat inkübe edilerek aktive edildi. Elde edilen kültürler, saflığın doğrulanması amacıyla Sabouraud Dextrose Agar (SDA; Neogen, NCM008A, Birleşik Krallık) üzerine ekildi ve hücre morfolojisi Gram boyama sonrası ışık mikroskobunda incelenerek değerlendirildi.

Maya İzolatlarının Biyofilm Özelliklerinin Değerlendirilmesi:

İzolatların biyofilm oluşturma yetenekleri, mayalar için uyarlanmış kristal violet yöntemiyle belirlenmiştir (19-21). Özetle, izolatlar, %2 glikoz içeren SDB içerisinde 30 °C'de 24–48 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda maya kültürlerinin yoğunlukları 0,5 McFarland standardı (~1–5 × 10^6 kob/mL) esas alınarak ayarlandı. Hazırlanan her bir maya süspansiyonundan 100 µL alınarak, %2 glikoz ilaveli SDB içeren 96 kuyucuklu, düztabanlı ve steril polistiren mikro titre plakasına eklendi ve 30 °C'de 72 saat inkübe edildi. *C. albicans* ATCC 10231 izolatı pozitif kontrol olarak kullanılırken, sadece steril %2 glikozlu SDB içeren kuyucuklar negatif kontrol olarak kullanıldı. İnkübasyonun ardından her bir kuyu boşaltılarak 250 µL fizyolojik tuzlu su ile üç kez yıkandı. Oluşan biyofilm yapısının fiksasyonu için her bir kuyucuğa 200 µL %99'luk metanol (Merck, Almanya) eklendi ve 15 dakika bekletildi. Kuyucuklar boşaltıldıktan sonra 30 dakika boyunca kurutulan kuyucuklara 200 µL %1'lik kristal violet (Merck, Almanya) eklenerek 5 dakika boyunca boyandı. Ardından, tutunmayan boya steril distile su ile yıkanarak 30 dakika kurumaya bırakıldı. Plakanın kurutulmasını takiben, boyanın çözülmesi amacıyla kuyucuklara 160 µL %33'lük glasiyal asetik asit eklendi. Plakaların optik dansitesi (OD) 570 nm dalga boyunda, ELISA okuyucu (Multiskan FC-51119000, Thermo, ABD) kullanılarak ölçüldü. Her izolat ve kontrollerin analizleri üç kez tekrarlanmış ve tekrarların ortalama OD değerleri alınarak, negatif kuyucukların cut-off (ODc) değeri ile kıyaslandı. Mikrotitre plaka testi için kesme OD (ODc), negatif kontrolün ortalama OD'sinin üç standart sapma üzerinde olarak tanımlandı ve biyofilm özellikleri Stepanović ve ark. (19) tarafından tarif edildiği gibi sınıflandırıldı:

OD ≤ ODc: biyofilm (-)
ODc < OD ≤ 2 × ODc: zayıf biyofilm (+)
2 × ODc < OD ≤ 4 × ODc: orta biyofilm (++)
4 × ODc < OD: güçlü biyofilm (+++)

Maya İzolatlarının Antifungal Duyarlılıklarının Değerlendirilmesi

Maya izolatlarının antifungal ajanlara karşı duyarlılıklarının belirlenmesi, Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) tarafından yayımlanan M44 protokolüne uygun olarak disk difüzyon yöntemiyle gerçekleştirildi (22). Bu amaçla, flukonazol (25 µg), itrakonazol (10 µg), amfoterisin B (100 µg) ve posakonazol (5 µg) içeren ticari antifungal diskler kullanıldı (Bioanalyse, Ankara, Türkiye). Test ortamı olarak, %2 glukoz ve 0.5 µg/mL metilen mavisi ilavesiyle hazırlanan ticari Mueller-Hinton Agar (Merck, Almanya) besiyeri kullanıldı. İzolatların ön inkübasyonu için SDA tercih edildi ve izolatlar 35–37 °C'de 24–48 saat inkübe edildi. Elde edilen kültürlerden hazırlanan hücre süspansiyonları, steril fizyolojik tuzlu su (%0.85 NaCl) ile seyreltilerek 0.5 McFarland (~1-5 x 10^6 kob/mL) bulanıklık standardına ayarlandı. Hazırlanan süspansiyonlar, yayma plak yöntemiyle modifiye edilmiş Mueller-Hinton Agar yüzeyine inoküle edildi. Aseptik koşullar altında antifungal diskler agar yüzeyine yerleştirildikten sonra, plaklar 35–37 °C'de 24–48 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda disklerin etrafında oluşan inhibisyon zon çapları milimetre cinsinden ölçülerek kaydedildi. Duyarlılık değerlendirmesi, CLSI tarafından tanımlanan sınır değerler esas alınarak yapıldı (22). Ayrıca, izolatların antifungal direnç düzeylerinin belirlenmesi amacıyla Çoklu Antifungal Direnç İndeksi (ÇADİ) hesaplandı. Bu indeks, her bir izolatın dirençli olduğu antifungal ajan sayısının, çalışmada kullanılan toplam antifungal ajan sayısına oranı olarak tanımlanmıştır (23).

Çalışmada İncelenen Balların Test Edilen Maya İzolatları Üzerindeki Antifungal Etkisinin Belirlenmesi

Çalışmada test edilen tüm balların, test edilen maya izolatları üzerindeki antimikrobiyal etkinliği, steril 96 kuyucuklu polistiren plakalar kullanılarak Lin ve ark. (24) tarafından önerilen yönteme göre belirlendi. Bu amaçla, mikroplakanın birinci kuyucuklarına her bal örneği stok çözeltisinden (%250 a/h) 200 µL, diğer 7 kuyucuğa ise 100 µL SDB konuldu. Birinci kuyucuktaki stok bal çözeltisinden 100 µL alınarak SDB içeren kuyucuklar kullanılarak seri dilüsyonlar yapıldı (%125–1.95 a/h). Ardından tüm kuyucuklara, yaklaşık 1–5 × 10^6 kob/mL yoğunluğuna ayarlanmış maya süspansiyonlarından 100 µL eklendi. Pozitif kontrol olarak kuyucuklara 100 µL SDB ve 100 µL maya süspansiyonu, negatif kontrol olarak yalnızca 200 µL SDB eklendi. Mikroplakalar, 30 °C'de 24 saat inkübe edildikten sonra, bulanıklık ELISA okuyucu (Multiskan FC-51119000, Thermo, ABD) kullanılarak 595 nm dalga boyunda optik yoğunluk (OD) ile kantitatif olarak ölçüldü. Bal ile muamele edilmiş maya hücrelerinin OD değerlerindeki azalma, pozitif kontrole kıyasla yüzde olarak hesaplandı (25). MİK değeri, bulanıklıkta negatif kontrole kıyasla önemli bir artışın gözlenmediği en düşük bal konsantrasyonu olarak belirlendi.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler, her bal örneği ve maya türü için üç bağımsız tekrarın ortalaması alınarak değerlendirildi. Bal örneklerinin antifungal etkinliklerini belirlemek amacıyla tanımlayıcı istatistikler, varyans analizleri ve çoklu karşılaştırma testleri uygulandı. Her bir bal örneği için farklı konsantrasyon düzeylerinde (%250–%1.95 a/h) her iki maya türüne ait optik yoğunluk (OD) azalması değerlerinden hesaplanan inhibisyon oranları (% azalma) kullanılarak ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. Antifungal etkinlik üzerine bal türü ve maya türü etkilerini değerlendirmek amacıyla varyans analizleri uygulandı. Bal türü ve maya türünün etkileri iki faktörlü varyans analizi (Two-way ANOVA) ile incelendi. Anlamlı fark saptanan gruplar arasında çoklu karşılaştırma amacıyla Tukey HSD (Honestly Significant Difference) testi kullanıldı. Tüm analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

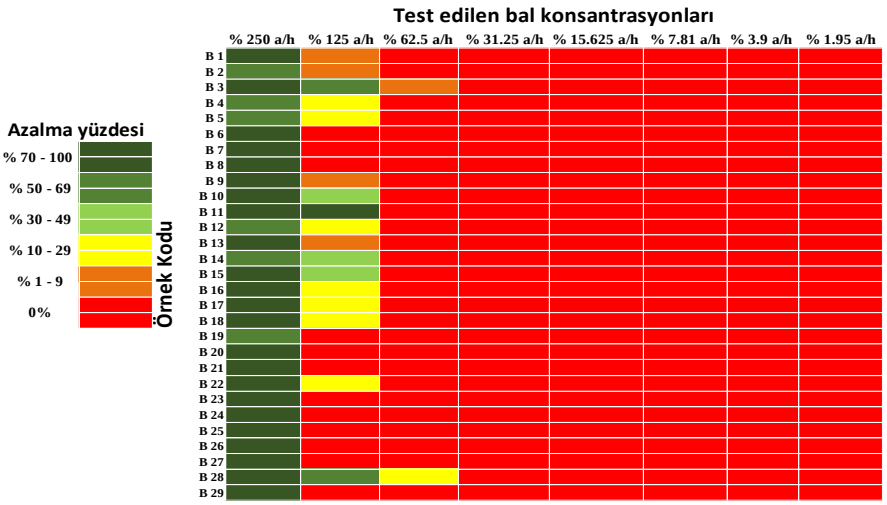
BULGULAR

Çalışmada test edilen maya izolatlarının biyofilm oluşturma ve antifungal direnç özellikleri değerlendirildi. Sonuçlara göre, hem *C. albicans* hem de *S. cerevisiae* izolatlarının orta düzeyde biyofilm oluşturma kapasitesine sahip olduğu belirlendi. Antifungal duyarlılık testlerinde, *C. albicans* izolatının amfoterisin B ve itrakonazole, *S. cerevisiae* izolatının ise fluconazole ve itrakonazole karşı dirençli olduğu saptandı. Her iki türün de posaconazole'a karşı duyarlı olduğu belirlendi (Tablo 2).

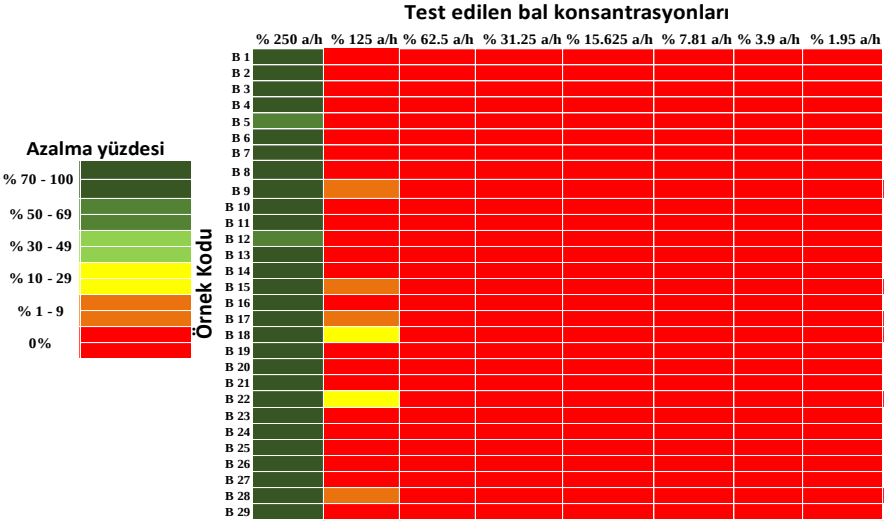
Tablo 2. Maya izolatlarının biyofilm yeteneği ve antifungal direnç profili

İzolat	Biyofilm yeteneği	Antifungal ajan	Direnç Profili	ÇADİ
C. albicans	Orta	Fluconazol	Duyarlı	0.5
		Amfoterisin B	Dirençli	
		Itrakonazol	Dirençli	
		Posakonazol	Duyarlı	
S. cerevisiae	Orta	Fluconazol	Dirençli	0.5
		Amfoterisin B	Duyarlı	
		Itrakonazol	Dirençli	
		Posakonazol	Duyarlı	

Bu çalışmada, bal örneklerinin test edilen maya izolatlarına karşı doza bağlı olarak değişken antifungal etki gösterdiği belirlendi. Test edilen bal örneklerinin MİK aralığı, *C. albicans* için %125–250 a/h, *S. cerevisiae* için ise %250 a/h olarak tespit edildi. En yüksek bal konsantrasyonu (%250 a/h), tüm örneklerde hem *C. albicans* (%52–91) hem de *S. cerevisiae* (%58–86) üzerinde belirgin bir fungisidal etki gösterdi. Bu konsantrasyonda en yüksek antifungal aktivite, *C. albicans* için Bingöl (B9) ilinden elde edilen çiçek balında (%91), *S. cerevisiae* için ise Erzincan (B21) ve Sivas (B22) kökenli çiçek balı örneklerinde (%86) gözlendi. *C. albicans* üzerinde en düşük MİK değeri, Kırklareli (B11) iline ait kestane balı örneğinde %125 (a/h) olarak belirlendi. Buna karşılık, Malatya (B3) ilinden elde edilen çiçek balı ve Muş (B28) kökenli yayla çiçek balı örnekleri %62.5 (a/h) konsantrasyonunda düşük düzeyde fungistatik etki gösterdi. *S. cerevisiae* üzerinde ise en yüksek antifungal aktivite, Düzce (B18) iline ait kestane balı ve Sivas (B22) kökenli Zara çiçek balı örneklerinde gözlemlendi. Bu türde MİK %250 (a/h) olarak saptanırken, %125 (a/h) konsantrasyonunda yalnızca sınırlı bir fungistatik etki (%9–18) gözlendi. Antifungal aktivitenin genellikle %250 (a/h) konsantrasyonunda belirginleştiği, %31.25 (a/h) ve altındaki konsantrasyonlarda ise her iki maya türü için de hiçbir bal örneğinin etkili olmadığı belirlendi. En düşük antifungal aktivite, her iki maya türü için Siirt iline ait çiçek balı örneğinde gözlendi (Şekil 1–2).



Şekil 1. Farklı bal konsantrasyonlarının *C. albicans* üzerindeki antifungal etkilerinin (%) ısı haritası ile gösterimi. Renk skalası: koyu yeşil (%70–100) = yüksek etki, yeşil (%50–69), açık yeşil (%30–49), sarı (%10–29), turuncu (%1–9) = düşük etki, kırmızı (%0) = etki yok.



Şekil 2. Farklı bal konsantrasyonlarının *S. cerevisiae* üzerindeki antifungal etkilerinin (%) ısı haritası ile gösterimi. Renk skalası: koyu yeşil (%70–100) = yüksek etki, yeşil (%50–69), açık yeşil (%30–49), sarı (%10–29), turuncu (%1–9) = düşük etki, kırmızı (%0) = etki yok.

İki faktörlü varyans analizi sonuçlarına göre, hem bal türü (F=4.87, P=0.0021) hem de maya türü (F=6.34, P=0.0147) antifungal etkinlik üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir ana etkiye sahipti. Buna karşılık, bu iki faktör arasındaki etkileşim (bal türü × maya türü) anlamlı bulunmadı (F=1.12, p=0.36). Tukey HSD çoklu karşılaştırma testine göre, kestane balının hem *C. albicans* (P=0.018) hem de *S. cerevisiae* (p = 0.026) üzerinde çiçek balına kıyasla anlamlı derecede daha yüksek inhibisyon sağladığı belirlendi.

Bal örnekleri coğrafi kökenlerine göre karşılaştırıldığında, Bingöl (%91), Muş (%82) ve Kayseri (%87) illerinden elde edilen ballar *C. albicans* üzerinde; Muş (%82.7) ve Bingöl (%84) illerinden elde edilenler ise *S. cerevisiae* üzerinde, diğer illere kıyasla daha yüksek antifungal etki gösterdi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

İnsan mikrobiyotasının doğal bir üyesi olan *C. albicans* ile gıda fermantasyonunda yaygın olarak kullanılan *S. cerevisiae'*nin, bağışıklığı baskılanmış bireylerde fırsatçı enfeksiyonlara yol açabildiği bildirilmiştir (26,27). Fungal enfeksiyonlar, yüksek ölüm oranları ve mevcut antifungal tedavi eksiklikleri nedeniyle ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Birçok maya türü biyofilm oluşturma yeteneğine sahiptir; bu durum, planktonik hücrelere kıyasla yok edilmelerini zorlaştırmaktadır (28). Bu çalışmada incelenen her iki tür de orta derecede biyofilm oluşturma yeteneği gösterdi. *S. cerevisiae* 'nın biyofilm oluşturma yeteneği, genellikle şarap, fermente zeytin ve süt ürünleri gibi gıda ürünlerinin olgunlaşması sırasında faydalı biyofilmlerle ilişkilendirilse de, aşırı büyümesi gıda kalitesi ve güvenliği açısından sorunlara yol açabilir (29). Benzer şekilde *C. albicans* tarafından neden olunan hastalıkların çoğu konak veya abiyotik yüzeylerde biyofilm oluşumuyla ilişkilidir. Dahası biyofilm yapıları, antifungal ilaçlara karşı direncin artışı ile de ilişkilendirilmiştir (30).

Amfoterisin B, çoğu fungal enfeksiyonun tedavisinde hala altın standart olarak kabul edilmektedir (31). Ancak memeli hücreleri için toksik olması ve özellikle nefrotoksisiteye yol açması, alternatif tedavi arayışlarını gündeme getirmiştir (32). Literatürde *C. albicans* izolatları arasında amfoterisin B direncinin nadir olduğu bildirilmektedir; buna karşın yapılan çalışmada *C. albicans* izolatı Ampoterisin B'ye direnç göstermiştir. Amfoterisin B'ye direnç, ERG3 genindeki mutasyonların ergosterol düzeyini düşürmesiyle açıklanabilir (33).

Triazoller (flukonazol, itrakonazol ve posakonazol) klinik uygulamalarda en yaygın kullanılan antifungal ajanlardır (33) ve bu yaygın kullanım, özellikle *Candida* türlerinde antifungal direnç gelişimine katkıda bulunmuştur (34). Bu çalışmada, literatürde bildirilen önceki çalışmalarla (35,36) uyumlu olarak, test edilen *C. albicans* izolatı itrakonazole, *S. cerevisiae* ise flukonazole ve itrakonazole karşı direnç göstermiştir. Bu bulgular, triazol grubu antifungallere karşı gelişen direncin yalnızca bölgesel değil, küresel bir eğilim olduğunu göstermektedir. Önceki çalışmalarla tutarlılık, benzer direnç mekanizmalarının farklı *Candida* ve *Saccharomyces* türlerinde ortaya çıktığını ve antifungal tedavilerin etkinliğinin giderek azaldığını düşündürmektedir. Son yıllarda artan antifungal direnç, balın doğal bir alternatif antifungal ajan olarak değerlendirilmesine yönelik ilgiyi artırmıştır (37).

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, *C. albicans* ve *S. cerevisiae* üzerinde yüksek bal konsantrasyonlarının fungisidal etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Benzer şekilde, Fikselová ve ark. (38), orman ballarının *S. cerevisiae* ve *C. albicans* üzerinde %50 (a/h) konsantrasyonda düşük düzeyde etki gösterdiğini bildirmiştir. Çakır ve Dervişoğlu (17), inceledikleri tüm bal örneklerinin yalnızca %50 (a/h) konsantrasyonlarda *S. cerevisiae* üzerinde antimikrobiyal etki oluşturduğunu, daha düşük konsantrasyonlarda ise etkinin gözlenmediğini rapor etmiştir. Koc ve ark. (39), flukonazole dirençli maya suşlarında %80 (h/h) bal konsantrasyonlarının antifungal aktivite gösterdiğini bildirmiştir. Benzer şekilde, Ansari ve ark. (40), %50 (a/h) konsantrasyondaki hünnap balının *C. albicans*'ı ortadan kaldırmada minimum fungisidal konsantrasyon olduğunu belirtmiştir. Buna karşılık, Banaeian-Borujeni ve ark. (16), bal örneklerinin *C. albicans* üremesini yalnızca %80 (h/h) konsantrasyonda belirgin biçimde engellediğini, ancak tamamen ortadan kaldırmadığını rapor etmiştir. Fernandes ve ark. (41) ise çeşitli balların %50 (a/h) ve üzerindeki konsantrasyonlarda *C. albicans* üzerinde inhibisyon oluşturduğunu bildirmiştir. Öte yandan, Hermanns ve ark. (42), %40 (h/h) bal konsantrasyonunun *C. albicans* üzerinde belirgin bir inhibitör ya da fungisidal aktivite göstermediğini belirtmiştir. Bu çalışmalar, *C. albicans* ve *S. cerevisiae*'nın genellikle bala karşı yüksek tolerans gösterdiğini düşündürmektedir. Çalışmalar arasında bildirilen antifungal duyarlılık farklılıkları, izolatların genetik çeşitliliği, kaynakları ve kültür geçmişleri gibi faktörlerle ilişkilendirilebilir.

Bu çalışmada test edilen farklı bal ve maya türleri arasında antifungal etkinlik bakımından anlamlı istatistiksel farklılıklar saptanmıştır. Test edilen ballara *C. albicans*, *S. cerevisiae*'ye kıyasla daha duyarlı bulunurken, ayrıca kestane balı ve bazı çiçek ballarının her iki maya türü üzerinde de daha yüksek düzeyde inhibisyon oluşturduğu belirlenmiştir. Bal örneklerinin antifungal etkinliği coğrafi kökene göre de değişiklik göstermiştir. Özellikle Bingöl, Muş ve kısmen Kayseri illerinden elde edilen balların, her iki maya türüne karşı daha yüksek aktivite sergilemesi, balın antifungal potansiyelinin bölgesel çevresel koşullar ve bitki örtüsüyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu farklılıklar, balın kimyasal bileşimi, biyolojik özellikleri ve coğrafi kökeni gibi değişkenlerin antifungal etkinlik üzerindeki etkisini desteklemektedir. Literatürde, pH, su aktivitesi, glukoz oksidaz aracılığıyla oluşan hidrojen peroksit miktarı, metilglioksal içeriği, fenolik ve flavonoid bileşiklerin düzeyi ile arı kaynaklı defensin-1 gibi peptitlerin bu varyasyonların başlıca belirleyicileri olabileceği bildirilmiştir (12,37,43).

Sonuç olarak, bu çalışma, balın antifungal etkisinin yalnızca yüksek konsantrasyonlarda belirgin olduğunu ve bu etkinin hem maya türüne hem de balın botanik ve coğrafi kökenine bağlı olarak değiştiğini ortaya koymuştur. Elde edilen bulgular, balın doğal bir antifungal ajan olarak değerlendirilebileceğini düşündürmekte; ancak yüksek konsantrasyon gereksinimi, bu etkinin artırılması için balın diğer antimikrobiyal bileşiklerle olası sinerjik etkilerinin araştırılmasına yönelik çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Ayrıca, balın kimyasal ve fitokimyasal bileşenleri ile antifungal aktivite arasındaki ilişkinin gelecekte yapılacak kapsamlı araştırmalarla daha ayrıntılı olarak incelenmesi yararlı olacaktır.

TEŞEKKÜR

Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimine katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

FİNANSAL BEYAN

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından TDK-2024-13681 no'lu doktora proje kodu ile desteklenmiştir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar tarafından beyan edilecek bir çıkar çatışması yoktur.

YAZAR KATKILARI

YÖ ve NEO çalışmanın planlanması ve örnek toplanmasında görev aldı. Deneysel çalışmalar YÖ tarafından yürütüldü. Çalışmanın yazılması YÖ tarafından ve son kontroller YÖ ve NEO katkılarıyla gerçekleştirildi.

ETİK BEYAN

Bu çalışma, etik kurul onayı gerektiren bir araştırma kapsamında değildir. Yazarlar, araştırmanın etik ilkelere uygun olarak yürütüldüğünü beyan eder.

KAYNAKLAR

1. **Romário-Silva D, Alencar SM, Bueno-Silva B, ve ark. (2022).** Antimicrobial Activity of Honey against Oral Microorganisms: Current Reality, Methodological Challenges and Solutions. *Microorganisms*., 10(12): 2325.
2. **Al-Kafaween MA, Al-Groom RM, Hilmi ABM (2023).** Comparison of the antimicrobial and antivirulence activities of Sidr and Tualang honeys with Manuka honey against *Staphylococcus aureus*. *Iran J Microbiol*., 15(1): 89.
3. **Jones R (2009).** Honey and healing through the ages. *J ApiProduct ApiMedical Sci.,* 1(1): 2-5.
4. **Eteraf-Oskouei T, Najafi M (2013).** Traditional and modern uses of natural honey in human diseases: a review. *Iran J Basic Med Sci*., 16(6): 731.
5. **Şahin Ş, Akdeniz G (2012).** BAL: Besin ve şifa kaynağı olarak. *Arıcılık Araştırma Dergisi*., *7*: 14-15.
6. **Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, ve ark. (2014).** Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect*., 20(4): O245-O254.
7. **Kumamoto CA, Gresnigt MS, Hube B (2020).** The gut, the bad and the harmless: *Candida albicans* as a commensal and opportunistic pathogen in the intestine. *Curr Opin Microbiol*., 56: 7-15.
8. **Morard M, Pérez-Través L, Perpiñá C, ve ark. (2023).** Comparative genomics of infective *Saccharomyces cerevisiae* strains reveals their food origin. *Sci Rep*., 13(1): 10435.
9. **Logan A, Wolfe A, Williamson JC (2022).** Antifungal resistance and the role of new therapeutic agents. *Curr Infect Dis Rep*., 24(9): 105-116.
10. **Dishan A, Ozkaya Y, Temizkan MC, Barel M, Gonulalan Z (2025).** *Candida* species covered from traditional cheeses: Characterization of *C. albicans* regarding virulence factors, biofilm formation, caseinase activity, antifungal resistance and phylogeny. *Food Microbiol*., 127: 104679.
11. **Özkaya Y, Dışhan A, Hızlısoy H, ve ark. (2025).** A study of *Candida albicans* from raw bovine milk: Phenotypic and molecular characterisation, evaluation of the thermotolerance and the effects on pH. *Int J Dairy Technol*., 78(1): e70000.
12. **Kunat-Budzyńska M, Rysiak A, Wiater A, ve ark. (2023).** Chemical composition and antimicrobial activity of new honey varietals. *Int J Environ Res Public Health*., 20(3): 2458.
13. **Brudzynski K, Abubaker K, St-Martin L, Castle A (2011).** Re-examining the role of hydrogen peroxide in bacteriostatic and bactericidal activities of honey. *Front microbiol*., 2: 213.
14. **Samad A, Khalid A, Sattar S, ve ark. (2016).** Fungicidal activity of honey originating from different phytogeographic regions against *Aspergillus niger* and *Penicillium chrysogenum*. *J Entomol Zool Stud*., 4: 339-342.
15. **Çınar A (2020).** Farklı çiçek ballarının antimikrobiyal aktivitelerinin belirlenmesi. *Uluaricilik*., 20(1): 38-50.
16. **Banaeian-Borujeni S, Mobini GR, Pourgheysari B, Validi M (2013).** Comparison of the effect of honey and miconazole against *Candida albicans in vitro*. *Adv Biomed Res*., 2: 57.
17. **Çakır Y, Dervişoğlu G (2022).** Antimicrobial effect of honeys collected in Bingol region. *MAS JAS* 7(2): 537-544.
18. **Gül A, Pehlivan T (2018).** Antioxidant activities of some monofloral honey types produced across Turkey. *Saudi J Biol Sci*., 25(6): 1056–1065.
19. **Stepanović S, Vuković D, Dakić I, Savić B, Švabić-Vlahović M (2000).** A modified microtiter-plate test for quantification of staphylococcal biofilm formation. *J Microbiol Methods.,* 40: 175-9.
20. **Yu J, Wang F, Shen Y, ve ark. (2022).** Inhibitory effect of ficin on *Candida albicans* biofilm formation and pre-formed biofilms. *BMC Oral Health*., 22(1): 350.
21. **Wang Z, Fu B, Zhang H, ve ark. (2025).** Biofilm-based continuous secretion of human lysozyme through cell-surface display of FimH on *Saccharomyces cerevisiae*. *Synth Syst Biotechnol*., 11: 28-36
22. **CLSI (2018)**. Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeasts. 3rd ed. (M44-ED3). Gary W. Procop; Clinical and Laboratory Standards Institute.
23. **Titilawo MA, Oyebamiji PO, Olanipekun KK, ve ark. (2024).** Antifungal resistance profile and genetic relatedness of moulds from rural groundwater sources. *Discov Public Health*., 21(1): 109.
24. **Lin T, Huang L, Cheng N, ve ark. (2022).** The *in vitro* and in vivo antibacterial activities of uniflorous honey from a medicinal plant, *Scrophularia ningpoensis* Hemsl., and characterization of its chemical profile with UPLC-MS/MS. *J Ethnopharmacol*., 296; 115499.
25. **Yu L, Palafox-Rosas R, Luna B, She RC (2020).** The bactericidal activity and spore inhibition effect of Manuka honey against *Clostridioides difficile*. *Antibiotics*, 9(10), 684.
26. **Mayer FL, Wilson D, Hube B (2013).** *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence*, 4(2): 119-128.
27. **Pérez-Torrado R, Querol A (2016).** Opportunistic Strains of *Saccharomyces cerevisiae*: A Potential Risk Sold in Food Products. *Front Microbiol*., 6: 1522.
28. **Brugnoni LI, Lozano JE, Cubitto MA (2007).** Potential of yeast isolated from apple juice to adhere to stainless steel surfaces in the apple juice processing industry. *Food Res Int*., 40(3): 332-340.
29. **Zara G, Budroni M, Mannazzu I, Fancello F, Zara S (2020).** Yeast biofilm in food realms: occurrence and control. *World J Microbiol Biotechnol*., 36(9), 134.
30. **Tsui C, Kong EF, Jabra-Rizk MA (2016).** Pathogenesis of *Candida albicans* biofilm. *Pathog Dis.,* 74(4): ftw018.

31. **Lacerda JF, Oliveira CM (2013).** Diagnosis and treatment of invasive fungal infections focus on liposomal amphotericin B. *Clin Drug Investig*., 33(Suppl 1): 5-14.
32. **Wingard JR, White MH, Anaissie E, ve ark. (2000).** A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Infect Dis.,* 31(5). 1155-1163.
33. **Costa-de-Oliveira S, Rodrigues AG (2020).** *Candida albicans* antifungal resistance and tolerance in bloodstream infections: The triad yeast-host-antifungal. *Microorganisms*, 8(2): 154.
34. **Pristov KE, Ghannoum MA (2019).** Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide. *Clin Microbiol Infect*., 25(7): 792-798.
35. **Zarrinfar H, Kord Z, Fata A (2021).** High incidence of azole resistance among *Candida albicans* and *C. glabrata* isolates in Northeastern Iran. *Curr Med Mycol*., 7(3): 18–21.
36. **Letsiou S, Pyrovolou K, Konteles SJ, ve ark., (2024).** Exploring the antifungal activity of various natural extracts in a sustainable *Saccharomyces cerevisiae* model using cell viability, spot assay, and turbidometric microbial assays. *Appl Sci.,* 14(5): 1899.
37. **Ogwu MC, Izah SC (2025).** Honey as a natural antimicrobial. *Antibiotics*, 14(3): 255.
38. **Fikselová M, Kačániová M, Hleba L, Mellen M, Vuković N, Džugan M (2014).** Antimicrobial and antioxidant activity of natural honeys of different origin. *Sci Pap Anim Sci Biotechnol.,* 47(2): 218-218.
39. **Koc AN, Silici S, Ercal BD, Kasap F, Hörmet-Oz HT, Mavus-Buldu H (2009).** Antifungal activity of Turkish honey against *Candida* spp. and *Trichosporon* spp: an *in vitro* evaluation. *Med Mycol*., 47(7): 707–712.
40. **Ansari MJ, Al-Ghamdi A, Usmani S, ve ark. (2013).** Effect of jujube honey on *Candida albicans* growth and biofilm formation. *Arch Med Res*., 44(5): 352–360.
41. **Fernandes L, Ribeiro H, Oliveira A, ve ark. (2020).** Portuguese honeys as antimicrobial agents against *Candida* species. *J Tradit Complement Med*., 11(2): 130–136.
42. **Hermanns R, Cremers NAJ, Leeming JP, van der Werf ET (2019).** Sweet Relief: Determining the Antimicrobial Activity of Medical Grade Honey Against Vaginal Isolates of *Candida albicans*. *J Fungi.,* 5(3): 85.
43. **DeMera JH, Angert ER (2004).** Comparison of the antimicrobial activity of honey produced by *Tetragonisca angustula* (Meliponinae) and *Apis mellifera* from different phytogeographic regions of Costa Rica. *Apidologie*, 35(4): 411-417.