

**T.C.  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
MİKROBİYOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

***Padina pavonica* EKSTRAKTININ ANTİFUNGAL ETKİSİNİN  
SAPTANMASI**

**ÜMİT BABACAN  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Neriman AYDIN**

Bu tez Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından proje VTF- 15076 numarası ile desteklenmiştir

**AYDIN-2017**

## KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Ümit BABACAN tarafından hazırlanan “*Padina pavonica* Ekstraktının Antifungal Etkisinin Saptanması” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 11/07/2017

Üye (Tez Danışmanı) : Prof. Dr. Neriman AYDIN ADÜ

Üye : Prof. Dr. Semra KURUTEPE CBÜ

Üye : Prof. Dr. Şükrü KIRKAN ADÜ



### ONAY:

Bu tez Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün .....tarih ve .....sayılı oturumunda alınan .....nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ahmet CEYLAN  
Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Tez çalıőmamda; öncelikle danıőmanım Profesör Doktor Neriman AYDIN' a teşekkür ederim.

Tez çalıőmamın deney aőamalarının kurulumu ve uygulanmasında her zaman destek olan Profesör Doktor H.Halil BIYIK, Profesör Doktor Sevin KIRDAR, Doçent Doktor Murat TELLİ' ye Yardımcı Doçent Doktor Güneş ÖZÇOLPAN'a teşekkür ederim. Ayrıca Adnan Menderes Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında bana yardımlarını esirgemeyen tüm çalıőanlarına, beni bir kardeő bilen ağabeyim Recai KILIÇKAN' a ve ablam Ebru MADRAN' a teőekkürü bir borç bilirim.

Her türlü zorluklara rağmen her zaman arkamda duran ve benden desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen aileme sonsuz teőekkürler.

# İÇİNDEKİLER

KABUL ONAY .....	i
TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	v
RESİMLER DİZİNİ .....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ÖZET .....	viii
ABSTRACT .....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. <i>Padina pavonica</i> .....	3
2.1.1. <i>Padina pavonica</i> 'nın Genel Özellikleri.....	3
2.1.2. <i>Padina pavonica</i> 'nın Sınıflandırılması.....	4
2.1.3. <i>Padina pavonica</i> 'nın Kullanım Alanları .....	4
2.1.4. <i>Padina pavonica</i> 'dan Elde Edilen Maddeler.....	5
2.2. Mantarların Genel Özellikleri.....	5
2.2.1. Küfler.....	6
2.2.1.1. <i>Aspergillus Fumigatus</i> .....	6
2.2.2. Mayalar.....	7
2.2.2.1. <i>Candida Albicans</i> .....	7
2.2.3. Dimorfik Mantarlar.....	7
2.2.4. Dematofitler.....	8
2.2.4.1. <i>Trichophyton rubrum</i> .....	8
2.3. Antifungallerin Genel Özellikleri.....	8
2.4. Çözücüler.....	9
2.4.1. Hekzan .....	9
2.4.2. Aseton.....	9
2.4.3. Metanol.....	10
2.4.4. Etanol.....	10
2.4.5. Di-etil eter.....	10
2.5. Ekstraksiyon .....	11

2.6. Evaporasyon .....	12
2.7. Liyofilizasyon .....	12
2.8. Antifungal Duyarlılık Testleri .....	12
2.8.1. Antifungal Duyarlılık Testleri için Kullanılan Yöntemler .....	13
2.8.2. Kuyucuk Difüzyon Yöntemi .....	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
3.1. Materyal Toplanması ve Özüt hazırlanması .....	14
3.2. Mikroorganizmaların Üretimi ve Antifungal Duyarlılık Testlerinin Hazırlanması ..	15
3.2.1. Sterilizasyon .....	15
3.2.2. Besiyeri Hazırlanması .....	16
3.2.3. Mikroorganizmaların Üretimi.....	16
3.2.4. <i>Padina pavonica</i> Özütlerinin Antifungal Duyarlılık Testleri.....	16
3.2.4.1. Özütlerin Hazırlığı.....	17
3.2.5. Kuyucuk Difüzyon Yöntemi .....	17
3.2.6. Antifungal İlaçlarla Karşılaştırma .....	18
4. BULGULAR .....	20
5. TARTIŞMA.....	24
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....	31
KAYNAKLAR.....	32
ÖZGEÇMİŞ.....	37

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

µl	: Mikrolitre
µm	: Mikrometre
µg	: Mikrogram
mm	: Milimetre
°C	: Santigrad derece
Cm	: Santimetre
Ml	: Mililitre
K	: Kuzey
G	: Güney
°	: Derece
'	: Dakika
"	: Saniye
Gr	: Gram
L	: Litre
NCCLS	: Klinik Laboratuvar Standartları Ulusal Komitesi
CLSI	: Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
SDA	: Sabouraud Dekstroz Agar
PDA	: Patates Dekstroz Agar
MH	: Müeller Hinton Agar

## RESİMLER DİZİNİ

- Resim 1.** Liyofilizatör cihazından önce ve sonra *Padina pavonica*'nın görünüşü ..... 13
- Resim 2.** Evaporasyon( Döner buharlaştırıcı) cihazı ve elde edilen özüt ..... 14
- Resim 3.** *Aspergillus fumigatus* RSK 4005 'in solda amfoterisin B sağda ise flukanozol test sonucu ..... 17
- Resim 4.** *T.rubrum* 'un RSK 486'nın solda amfoterisin B sağda ise flukanozol test sonucu.. 17
- Resim 5.** *Candida albicans* ATCC 24433 solda Amfoterisin B sağda ise flukanozol test sonucu ..... 18
- Resim 6.** *Padina pavonica*'dan elde edilen özütlerin *Aspergillus.fumigatus* etkileri ..... 20
- Resim 7.** *Padina pavonica*'dan liyofilizasyon yöntemi ile kurutulduktan sonra hekzanın çözücü olarak kullanılarak elde edilen özütün *T.rubrum* 'a etkisi ..... 21
- Resim 8.** *Padina pavonica* 'dan elde edilen özütlerin *C. albicans* üzerindeki etkileri ..... 21
- Resim 9.** *Padina pavonica*'dan oda ısısında kurutma yöntemi ile kurutulduktan sonra Aseton çözücü olarak kullanılarak elde edilen özütün *C. albicans* 1/10(a) sulandırım yapıldıktan sonra inhibisyon gözlenirken 1/20 (b) minimal etki gözlemlenmiştir ..... 23
- Resim 10.** *Padina pavonica*'dan oda ısısında kurutma yöntemi ile kurutulduktan sonra Di-Etil eterçözücü olarak kullanılarak elde edilen özütün *Candida albicans* 1/10(a) sulandırım yapıldıktan sonra minimal etki gözlemlenmiştir ..... 23

## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Çözücülerin çözdüğü maddeler ve kaynama noktaları.....	10
<b>Tablo 2.</b> <i>Padina pavonica</i> ‘dan elde edilen özüt miktarları.....	16
<b>Tablo 3.</b> <i>Padina pavonica</i> özütlerinin antifungal etkinlikleri.....	19
<b>Tablo 4.</b> <i>Padina pavonica</i> ’nın aseton ve di-etil eter çözücüsü ile elde edilen özütlerinin sulandırımına göre <i>Candida albicans</i> üzerindeki antifungal etkinlikleri .....	20



## ÖZET

### ***Padina pavonica* EKSTRAKTININ ANTİFUNGAL ETKİSİNİN SAPTANMASI**

**Babacan Ü. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Programı Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2017.**

*Padina pavonica* kahverengi algler familyasının bir üyesi olup, fitoksantin baskınlığından ötürü rengi koyu olduğundan kahverengi alg ailesine dahil edilmiştir. İçerdiği vitamin, mineral, amino asit ve lipitler açısından birçok canlı için besin kaynağı olmaktadır. Diğer canlılar için habitat sağlaması biyoçeşitlilik için ayrıca önem sağlamaktadır. Gıda başta olmak üzere, kozmetik, yem sanayi ve ilaç sanayisinde kullanılan *Padina pavonica*, yapılan antimikrobiyal etkinlik çalışmalarında hem antibakteriyel hemde antifungal etkisinin olduğu bildirilmiştir.

Son yıllarda immün sistemini baskılayan ilaçların, antibiyotiklerin ve antifungallerin düzensiz kullanımı sonucu mantar enfeksiyonlarında artış görülmektedir. Giderek artan direnç problemi ve sınırlı antifungaller sebebiyle yeni antifungal araştırmalarını hızlandırmaktadır.

İnsanlarda patojen olan *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* ve *Trichophyton rubrum* 'un antifungal duyarlılık testleri yapılarak Amfoterisin B ve Flukanazol'e olan duyarlılığını, elde etmiş olduğumuz 10 farklı özütü in-vitro antimikotik etkileri karşılaştırarak güncel direnç problemlerine alternatif bir çözüm üretmektir.

Kullanılan çözücülerden en etkili olan di-etil eter, kurutma yöntemlerinden etkilenmemiş olup *Padina pavonica*'dan elde edilen özütlerinin hem *Aspergillus fumigatus*'a hemde *Candida albicans*'a antifungal etkinliği bulunmuştur. Diğer bir çözücü olan hekzanın liyofilizasyon yöntemi ile kurutulan *Padina pavonica*'dan elde edilen özütünün *Trichophyton rubrum*'a etkili olan tek özüt olmuştur. Ayrıca hekzanın oda ısısında kurutma yöntemi ile elde edilen *Padina pavonica* özütünün *Candida albicans*'a karşı etkinliği saptanmıştır. Kullanılan diğer çözücülerin aseton ve etanolün oda ısısında kurutma yöntemi ile elde edilen *Padina pavonica* özütünün *Candida albicans*'a karşı etkinliği bulunmuştur.

Bu çalışmada sonuç olarak *Padina pavonica*'nın antifungal etkinliği saptanmış olup alternatif bir antifungal olabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Antifungal, *Padina pavonica*, kahverengi, alg.

## ABSTRACT

### DETERMINATION OF THE ANTIFUNGAL EFFECT OF THE EXTRACTION OF *Padina Pavonica*

**Babacan Ü. Adnan Menderes University Institute of Health Sciences Microbiology Graduate Program, Master Thesis, Aydın, 2017.**

*Padina pavonica* is a member of the brown algae family and has been included in the brown algae family since the color is dark due to the predominance of phytoanthin. It is a source of nutrients for many living things in terms of the vitamins, minerals, amino acids and lipids it contains. For other living things, habitat maintenance also gives importance to biodiversity. It is reported that *Padina pavonica*, which is used mainly in food, cosmetics, feed industry and medicine industry, has antibacterial and antifungal effect in antimicrobial efficacy studies.

In recent years, there has been an increase in fungal infections after the irregular use of drugs, antibiotics and antifungals also the immune system suppressors. It is accelerating new antifungal investigations due to the increasing resistance problem and limited antifungals.

Antifungal susceptibility tests of *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* and *Trichophyton rubrum*, which are pathogenic in humans, are performed to produce an alternative solution to the current resistance problems by comparing the susceptibility to amphotericin B and Flukanazol which is the ortabined 10 *Padina pavonica* extract in vitro antimycotic effects. The most effective di-ethyl ether was not affected by the drying methods, and the extracts from *Padina pavonica* had antifungal activity against both *Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans*. In addition, efficacy against *Candida albicans* was found in *Padina pavonica* isolate obtained by drying in room heat of hexane. The other solvents used were found to be effective against *Candida albicans*, a *Padina pavonica* isolate obtained by drying in acetone and ethanol at room temperature.

As a result of this study, it is thought that *Padina pavonica* has antifungal activity and may be an alternative antifungal.

**Keywords:** Antifungal, *Padina pavonica*, brown, alga.

# 1. GİRİŞ

*Padina pavonica* kahverengi algler ailesine mensup olup, içeriğindeki pigmentlerden fikosantin klorofile baskınlığından nedeniyle koyu renge sahiptir. Bundan dolayı kahverengi alg olarak isimlendirilir (Karamanoğlu, 1977). Vitaminler, çeşitli mineral maddeler, aminoasitler ve proteinler yönünden zengin olup; polisakkaritler, sterinler ve lipoitler içerdiği bilinmektedir. Birçok alanda (gıda, kozmetik ve ilaç sanayi) tercih edilmektedir. Ayrıca bromlu bileşiklerinin ve eterik yağlarının antibakteriyel aktiviteleri belirlenmiş olup; aynı aile içerisinde bulunan bazı kahverengi alglerin ise farklı protein fraksiyonlarının, antitümöral, antikoagülant, ve antiülseratif etkinlikleri saptanmıştır (Güven ve ark, 1987; Aysel ve ark, 1992; Çetingül ve ark, 1994; Haliki ve ark, 1998).

Son yıllarda bağışıklık sistemini baskılayan ilaçların ve antibiyotiklerin düzensiz ve yaygın kullanımı sonucu mantar enfeksiyonlarında artış görülmektedir (Koç ve ark, 2000). Deri üzerinde meydana gelen mantar hastalıklarından sık görüleni, yüzeysel mantar enfeksiyonlarıdır. En çok karşımıza çıkan etkenler; dermatofitler, maya ve seyrek olarak da saprofitik mantarlardır.

Dermatofitler; hayvanlarda, insanda veya toprakta bulunmalarına göre, zoofilik antropofilik, ve jeofilik olarak sınıflandırılır. Zoofilikler, antropofiliklere oranla daha şiddetli inflamasyona neden olurlar. Bu tür enfeksiyonların başlıca olanları; *Trichophyton*, *Microsporum* ve *Epidermophyton*'dur (Kölemen ve ark, 1994; Hainer ve Barry, 2003; Weinstein ve Berman, 2002). Yüzeysel etkenlerde en çok karşılaşılan ise *T.rubrum*'dur (Aydın ve ark, 2001).

Dermatofitler keratinofiliktir. Derinin *Stratum corneum* tabakasına, kıl ve tırnaklara lokalize olarak, keratin bulunan dokularda enfeksiyona sebebiyet verirler. Herkesi hedef alabilen bu defmatofitler, ortalama onda bir kişinin ömrünün en az bir döneminde *T.pedis* enfeksiyonu ile enfekte edildiği bilinmektedir. Atlet ayağı olarak da bilinen bu etkenin; deride kaşıntı, kızarıklık, pullanma ve soyulma gibi bulgularla kendi belli ederek, kişinin; giyim, yaşam tarzı ve iklim koşulları ile de ilişkili olduğu saptanmıştır (Aydın ve ark, 2001). İnsan vücudunda normal flora elemanı olan *Candida* türleri, sağlıklı insanların % 30 ila 50'sinde gastrointestinal kanal ve ağız ayrıca kadın bireylerin % 20 ile 30'unda genital kanal florasında hastalık yapmadan bulunurlar. İmmun sistem eksikliği yaşayan bireylerde mukoza, deri, iç organ ve sistemlerin aniden (akut) veya kronik enfeksiyonlarına sebebiyet verebilirler.

Enfeksiyonları çoğu kez endojen kaynaklı olup invazif olarak tanımlanır. Tanısı ve tedavisi zor olup, her yaşta görülebilen yüksek mortaliteye sahip ciddi bir klinik tablodur. Yaklaşık olarak 200 civarı *Kandida* türü mevcuttur. Hastalık oluşturan kandidalar arasında başta *Candida albicans* gelmektedir (Taşbakan ve ark, 2009).

Tüm dünya genelinde yaygın olan *Aspergillus* ise, çok sayıda türü olmasına karşın insanlarda patojen olanların önde gelenleri *Aspergillus fumigatus* ve *Aspergillus flavus*' dir (Ayberkin ve ark, 2009). İnsanlarda enfeksiyona en yüksek olarak %90 oranla *Aspergillus fumigatus*, invazif türdekindelerde %10 oran ile *Aspergillus flavus* ardından % 2 ile *Aspergillus terreus* ve *Aspergillus niger*' dir (Kontoyiannis ve Bodey, 2002; Blum ve Wiedermann, 2004; Hajjeh ve Warnock, 2003). Aspergillozla tedavide neden olan mantarın tür olarak tanımlanmasıyla birlikte antifungal duyarlılık testleri ile desteklenmelidir (Hajjeh ve Warnock, 2003).

Bu çalışmada *Padina pavonica* isimli kahverengi algin, elde edilen 5 farklı özütünün antifungal etkisinin olup olmadığı araştırılacaktır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. *Padina pavonica*

Kral Shen Nung milattan önce 2700'lü yıllarda algleri kullanan ilk kişi olduğu tahmin edilmektedir (Hoppe ve ark, 1979). Yosunların ilaç olarak kullanımı Yunanlı Dioscorides tarafından uygulanmış olup, Roma imparatorluğunda Heros ile Virjil ise renk elde ederek kozmetik ürünler elde etmiştir (Sukatar ve Şenkardeşler, 2001).

*Padina pavonica*, Atlantik okyanusu ve Akdeniz'de yaygın olarak görülen bir kahverengi algdir. İlk kez 1753 yılında Carl Linnaeus tarafından *Padina pavonia* tanımlanmıştır. *Padina pavonia* ve *Padina pavonica* isimleri sinonim olup, aynı türü nitelendirmektedir. Tavuskuşu kuyruğu olarak da bilinmektedir. (Dickinson 1963). Çalışmamızda *Padina pavonica* olarak isimlendireceğiz.

#### 2.1.1. *Padina pavonica*'nın Genel Özellikleri

Atmosferdeki oksijenin yaklaşık olarak % 70-90'ı alglerin yaptığı fotosentez sayesinde karşılanır. Hayatın temel elementlerinden biri ve en önemlisi olan oksijen üreten canlı fabrikalardır (Güner ve Aysel, 1999). Başlıca fotosentetik üretici olarak tanımlanan algler, tatlı sularda ve denizlerde inorganik maddelerden herbivor canlıların kullandığı organik madde üretmeleri nedeniyle besin zincirinin ilk halkasını oluştururlar. Organik madde ve havada bulunan oksijenin önemli bir bölümünü üreten yosunlar, dünyadaki primer üretimin yaklaşık olarak % 30 ile 50 kadarını meydana getirirler. Bununla birlikte mavi yeşil yosunların atmosferdeki serberst azotu kullanarak, diğer canlıların kullanacağı şekle dönüştürmeleri sebebiyle sucul canlılar için habitat oluştururlar (Güner ve Aysel, 1999). Denizin 35 metre derinliklerde kayalık alanlara kök sistemi ile tutunup yaşamaktadırlar. Kahverengi alglerin bütün türleri çok hücrelidir. Bu sınıf 265 cins ve ortalama 1800-2000 türü barındırır (Taşkın ve Öztürk, 2005). Kayalık Genel olarak kayalıklı sahillerde, hem soğuk hemde ılık sularda yaşayabilirler. Tropikal alanlarda barınan kahverengi yosunların baskınlığı azdır. Çoğunluğu soğuk tuzlu su türleri olup, Kuzey Pasifik (*Nereocystis*, *Macrocystis*) ve Kuzey Atlantik (*Laminaria*, *Alaria*) kıyıları boyunca yayılış göstermişlerdir ( Kodalak, 2008 ).

### **2.1.2. *Padina pavonica* 'nın Sınıflandırılması**

Kahverengi algler Phaeophyceae olarak isimlendirilmiştir. Denizlerde ve tatlı sularda yaşayan, tallusları (gövde) iplik veya şerit şeklinde olan alglerdir. Taşıdığı fukoksantin pigmentinden dolayı (kahverengi renk maddesi) klorofilden fazla olduğu için renkleri koyudur ve bu sebepten ötürü kahverengi algler olarak adlandırılırlar (Karamanoğlu, 1977 ).

### **2.1.3. *Padina pavonica* 'nın Kullanım Alanları**

Alglerden elde edilen polisakkaritlerin miktarı alglerin türüne, büyüme şartlarına ve çevresel faktörlerle birlikte kuru ağırlığının %10-65 arasında olmaktadır. Hızlı gelişen ve düşük maliyetlerle üretilebilen algler birçok ülke ekonomisine katkı sağlamaktadır (Kodalak, 2008). Tuzlu su alglerinde ekonomik değeri olan önemli polisakkaritler bulunmaktadır. Kahverengi alglerin hücre çeperlerinde sodyum ya da kalsiyum tuzları halinde bulunan aljinat elde edilen en önemli polisakkaritlerdendir. Aljinat mineraller, vitaminler ve amino asitler bakımından oldukça zengin olup, geniş bir kullanım alanına sahiptir. Kahverengi alglerde bulunan diğer bir madde olan laminarin ise alglerin stok karbonhidratları olarak bilinmektedir. En fazla bulunan polisakkaritlerden biri de %60 fukoz'dan oluşan fukoksantin maddesidir. İnsanlarda düzenli tüketimi sonucunda metabolizmadaki T hücre sayısını artırarak immün sistem güçlendirdiği bilinmektedir. Diğer bir polisakkarit ürünü de mannitol'dur (Güner ve Aysel, 1999). Hayvan yemi olarak, içerdiği fosfor ve potasyumdan dolayı gübre olarak, atıkların arıtılmasında (biyo absorbent), dişçilikte diş kalıbı olarak, ilaç sanayisinde ve tekstil, kozmetik, boya, kauçuk sanayisinde kullanıldığıda bilinmektedir (Coiffard ve Holtzhauer, 1991). Deniz terapisinde (Thalassoterapi) yeri olan kahverengi alglerden biri olan *Padina pavonica*'nın insan sağlığı ve güzelliği için kullanıldığı tedavi yöntemidir. Thalassoterapi stres, dolaşım bozuklukları ve depresyon gibi birçok kronik rahatsızlıklara karşı tıbbi olarak kullanılmakla beraber özellikle romatizma ve eklem ağrılarına karşı uygulanan çok etkili tedavi yöntemidir (Donadieu ve Basire, 1985; Boisvert, 1988; Coiffard ve Holtzhauer, 1991; McHugh, 2003).

#### **2.1.4. *Padina pavonica* 'dan Elde Edilen Maddeler**

Antioksidanlar, metabolizmada zararlı olarak bulunan serbest radikaller ile mücadelede önemli yer tutar. E ve C vitamini, bioflavonoidler fukoidan, retinoidler, ve karotenoidler tarım ürünlerinde ve yosunlarda bulunabilen antioksidan bileşiklerdir. Bilinen önemli antioksidanlardan biri olan karotenoidler, birçok bitkide, algde ve fotosentez yapabilen bakterilerde bulunan, doğal çözünebilen yağ pigmentleridir. Agar jelleri, parfümlü roll-on, güneş kremleri ve çinko oksit veya penisilin içeren dermatolojik kremler gibi çeşitli ürünlerde de kullanılmaktadır (Turan, 2004). Aljinik asit ve türevleri cilt üzerine sürülerek kullanıldığı gibi oral yolla da alınabilirler. Dermatolojik olarak kullanılan sargının ham maddesini oluştururlar (Akbaba, 2003).

#### **2.2. Mantarların Genel Özellikleri**

Çıplak gözle görülebilen mantarlar (makro mantarlar), küfler, mayalar ve ayrıca mantarlara benzeyen mikroorganizmaları inceleyen bilim dalı mikoloji olarak isimlendirilir. Doğada yaklaşık olarak 250,000 kadar farklı tür mantar literatüre dahil olup, bunların içinden ortalama 150 tür kadarı, hayvanlar ve insanlar için hastalık meydana getirebilirler. Tanıları genellikle dış görünüşlerine göre olmaktadır. Sınıflandırmasının ve yapılarının tesbit edilmesi, hastalık yapan örneklerden soyutlanarak tanınmasını hızlandıracaktır (Mutlu ve ark, 1999). Ökaryotik organizmalar ve mikroorganizmalar olarak bilinen mantarlar canlılar arasında beşinci alemi meydana getirirler. Bakterilerden, bitkilerden ve hayvanlardan belirli özellikler ile ayrılan mantarların, klinik olarakta bazı özellikler tanınmasını kolaylaştırır. Klorofil içermeyerek eşeyli yada eşeysiz üreyebilirler. Hücre duvarında kitin mannan ve estergerol gibi yapılar mevcuttur. Bu tür enfeksiyonların sağaltımında kullanılan ilaçlar, organizmada bulunan diğer ökaryot hücrelerde toksik etkide bulunabilirler. Mantarların yaşam süreçleri ve ekolojisi sporların çevreye yayılması ile sağlanırken, diğer tüm canlılarda muhtemel olarak enfeksiyon yaratmaları yine bu sporların inokülasyonu yada solunumuyla sağlanır. Yapılarına göre iki grupta ele alınırlar. Küf ve maya olarak isimlendirilirler. Klinik olarak tanımlanmaları için başta gelen ilk işlem mantar sporlarının incelenmesidir. Bununla beraber küflerin filamentöz yapıları tanıda önemli rol oynar. Çoğu maya ise filament oluşturmaz (Mutlu ve ark, 1999).

Mantarların bazıları doğada küf, memeli vücut sıcaklığında (yaklaşık 37°C) maya formuna geçebilirler. Sıcaklık etkisi ile yapısında değişiklik yapabilen bu türlere dimorfik mantarlar olarak isimlendirilirler. Maya, küf ve dimorfik mantarların genel özellikleri birbirlerinden farklılık göstermektedir.

### 2.2.1. Küfler

Hif olarak isimlendirilen temel yapı birimleri, bir araya gelerek misel oluştururlar. Besiyerinde görülen haline ise koloni denir. Mikroskop ile incelendiğinde birbirlerine paralel olan hifler , bazı küflerde ise enine olabilir. Enine olarak yerleşen hiflerin bölmeleri septum olarak isimlendirilir. Septumlu yada septumsuz şekilde de tanımlanabilirler. Hiflerde birden fazla çekirdekte bulunabilir. Hiflerin bölmesiz olanlarında protoplazma hif içerisinde dolaşım halindeyken, bölmeli hiflerde ise protoplazma septumlarda bulunan porlar ile sağlanır (Mutlu ve ark, 1999; Blum ve Wiedermann, 2004).

#### 2.2.1.1. *Aspergillus fumigatus*

İnsanlardaki enfeksiyonların %90'ından fazlasından *Aspergillus fumigatus* sorumludur. Bu türlerin özellikle immun sisteminde problem olan hastalarda ciddi enfeksiyonlara neden olur. İmmun supresör ilaçların ve antifungal ilaçların gelişigüzel olarak kullanımı, *Aspergillus* türlerini önemli bir tür haline getirmektedir. Ortalama 900 kadar türü mevcuttur. Paslı metallerde yaygın olarak bulunan çürükçül (saprofit) mantar familyasıdır. Yapıları sadece küf şeklinde olup dallanan septalı (bölümlü) hifleri ve V şeklinde dallanarak sadece bu *Aspergillus*'a özgüdür. Bu hiflerden ayrılan tübüler yapılar (konidiofor) uç kısma doğru genişler ve veziküle benzeyen zarflar oluşturur. Bu zarfların içerisinde sporlar (konidia) meydana getirilir. Hava yoluyla yayılan konidyasporların çapları 2 ile 3 µm olup memelilerin alt solunum yollarına rahatlıkla girebilir. Besiyerinde oluşan koloni renkleri gri, mavi yeşil ve yeşil olup, konidia ve konidioforların mikroskopisi ile de farklı türler ayırt edilir (Blum ve Wiedermann, 2004; Hajjeh ve Warnock, 2003).

Her yerde bulunabilen *Aspergillus* cinsi konağın defans sistemini aşabilen birden fazla virülans faktörleri bulundurur. İmmun sistem düşüklüğü olan hastalarda yaşamlarını tehdit edici bir mikozdur. Kanser hastalığı olan veya kemikiliği transplantasyonu yapılmış



hastalarda başlıca ölüm sebebidir. Aspergilloza karşı tedavinin başarılı olabilmesi için erken tanı, tür düzeyinde tanı, ve patagonezin izlenmesi gerekir. Bunlarla beraber antifungal duyarlılık testleri ile direnç riskinin azaltılması ve daha üstün antifungaller geliştirilmesi yararlı olacaktır (Kantarcioglu ve ark, 2003).

## **2.2.2. Mayalar**

Tek hücreli olan mayalar tomurcuklanarak yada bölünerek ürerler. 2 ile 20 µm çapları 2 ila 50 µm arasında da boyları değişmektedir. Mayanın bir yada birden fazla bölgesinden tomurcuklanma meydana gelen yavru hücre, ana hücreden ayrılır ve yeni hücre oluşmuş olur. Maya hücrelerinin yeni oluşan formlarına blastokonidyum adı verilir. Maya hücreleri hem ikiye bölünerek hem de tomurcuklanarak üretilir. Bu tür hücrelere artrokonidyum denir (Akan, 1993).

### **2.2.2.1. *Candida albicans***

Cryptococcaceae ailesine mensup olup yaklaşık olarak 30 kadar türü bilinmektedir. Bitkilerden, topraktan ve insandan izole edilip, çoğaltılabilir. Kandida türleri iki fazda üreyip, gelişirler. Maya formunda tek hücreli olup bu faza Y (saprofit , yeast phase) fazı denir. Konak içerisinde tomurcuklanma ile blastospor oluşturup çoğalırlar. Konak dokuyla iletişim haline geçtikten kısa bir süre sonra yalancı miselyumlar (pseudomiselyum), oluşturarak patojen fazına geçer. Bu faza M fazı (Miselyum fazı , Hifli faz), ismi verilir. Genel olarak antifungal içermeyen her türlü besiyerinde çoğalabilirler. Ancak kolay ve hızlı olarak dekstrozlu agarda, mısır unu içeren agarda, patates dekstrozlu agarda ürerler. 37 °C'de 1-3 gün içerisinde gelişir. *Candida albicans*'ın oluşturduğu koloniler; nemli, S koloni şekli, krem beyaz renkli, yumuşaktır. Besiyerinde üremiş olan kolonilerin gram boyama tekniği ile boyandıktan sonra gram pozitif boyanarak yaklaşık olarak 3-4 µm çapında yuvarlak maya hücreleri gözükür (Akan, 1993). Meydana getirdiği hastalıklara kandidiyaz, kandidiyoz yada monilyaz denir. Tedavi amaçlı kullanılan antifungal ve / veya antibiyotik kullanımlarının yaygınlaşması ve gereksiz olarak kullanımları, kandidiyoz enfeksiyonlarının direnç probleminin oluşmasına sebep olmaktadır. Giderek artan direnç problemi nedeniyle yeni antifungallerin bulunması tedavi açısından umut olmaktadır (Çıkman ve ark, 2014).

### 2.2.3. Dimorfik mantarlar

Bu türler konak dışında, doğal ortamında ve besiyerlerinde küf, hücre içinde ve yaklaşık 34-37 °C’de maya formuna geçerler. Küf yapısından maya hale geçmesi, ısı, ortamda bulunan şekerler ve organik bir nitrat kaynağının bulunmasına bağlı olarak etkilenir. Mayanın küfe, küfün mayaya dönüşümüne termal dimorfizm denir (Mutlu ve ark, 1999).

### 2.2.4. Dermatofitler

En fazla gözlenen deri üzerindeki enfeksiyonlara ‘dermatofit enfeksiyonu’dur. Ülkemizde yaygın görülen hastalıkların başında gelir. Bu tür mantarlar da küf olarak bilinir ve dokulardaki keratini besin olarak tüketirler. Keratinin bol olduğu dokularda tırnak, epidermis ve kıl ‘da lokalize olup hastalık yaparlar. Genel olarak *Microsporum*, *Epidermophyton* ve *Trichophyton* etkindir. Bu tür hastalıklarda kaynak insan ise Antropofilik, hayvan ise zoofilik, toprak ise jeofiliktir (Rippon, 1988).

#### 2.2.4.1 *Trichophyton rubrum*

Antropofilik olan bu dermatofit, atlet ayağı olarak bilinen *tinea pedis*, kasık kaşıntısı olarak bilinen ( Jock itch) *tinea cruris*, deri üzerinde yuvarlak hale olarak gözlenen *tinea corporis*, onkomikoz olarak bilinen *tinea unguium* ve saç ve kafa derisinde enfekte edebilir. Toplumda sıklıkla görülen dermatofitoz, %20 oranında kronik, erkeklerin yaklaşık %90’ı hayatlarının bir bölümünde en az bir defa enfekte olurlar. Tedavisinde topikal ve sistemik antifungaller etkilidir ancak tekrarlayan enfeksiyonlar ve direnç probleminin oluşması yeni antifungal ilaçların önemini giderek arttırmaktadır (Rippon, 1988; Tümbay 2002; McGinnis ve Rinaldi 1996).

## 2.3. Antifungallerin Genel Özellikleri

Bir oral *Candida albicans* enfeksiyonu belirtisi olan pamukçuk 1665'lerde öldürücü bir hastalık olarak kaydedilmişti. 1835'te Bassi de Lodi, Muscardine'nin yani ipek böceklerinin

hastalık etkeninin bir mantar olduğunu, böceğin içinde ve vücut yüzeyinde ürediğini bildirmiştir. Bassi ipekböceğindeki hastalığın etkeninin patogenezi üzerindeki çalışmaları ile parazit enfeksiyonu kavramının kurucusu olarak kabul edilmiştir. Böylece bilimsel olarak hastalık etkeni kabul edilen ilk mantar olarak tarihe geçmiştir. *Penicillium griseola*'nın bir metabolik yan ürünü olan griseofulvin ilk kez 1939'da izole edilmiştir ancak antifungal aktivitesi 1958'de keşfedilebilmiştir (Donadieu ve Basire, 1985).

Azol antifungal ilaçlar 1969'a kadar klinik kullanıma girememişlerdir. Antibakteriyel ilaçlarla karşılaştırıldığında, antifungal kemoterapi çok yavaş gelişmiştir. Günümüzde sıkça kullanılan Antifungal ajanlar; nükleik asit baskılayıcıları, mantar hücre duvarına parçalayıcıları, mantar sterollerini bozan ajanlar ve mantarların mitoz bölünmesini engelleyen bileşiklerle farklı şekillerde etki gösterirler. Mantarların hücre duvarında bulunan diğer bir sterol ise ergosteroldür. Bu sterole etkili ajanlar; Poliyenler grubuna dahil olan Amfoterisin B, Primarisin ve nistatindir. Azol grubunda ergosterole etkili ajanlar ise imidazol ve triazol grupları olarak tanımlanabilir. Alilaminlerde terbinafin ve naftifin sıklıkla kullanılmaktadır. Son olarak Morfolinlerde amorolfin sınıfı ergosterole karşı bir alternatif olarak kullanılır (Küçükkurt ve Fidan, 2008).

## **2.4.Çözücüler**

Herhangi bir katının sıvı veya gaz içinde çözünebilen maddenin çözülerek çözelti meydana getiren gaz yada sıvı maddedir. Genel olarak ve memeli organizmalar için en iyi çözücü sudur. Sudan başka kullanılan diğer çözücüler ise karbon muhteva eden (organik) kimyasallardır. Bu çözücüler organik çözücü olarak bilinir ve kaynama noktaları düşük olup çabuk buharlaşırlar. Çözücü saflaştırma yöntemi ile (evaporasyon) çözücü ortamdan buharlaşarak uzaklaşırken arkasında çözünen maddeyi bırakır. Çözücüler genellikle berrak ve renksiz sıvılar olup ve çoğu kendine has bir kokusu ile bilinir (Constable ve ark, 2007; Cowan, 1999). Yaptığımız çalışmada kullandığımız çözücüler; hekzan, aseton, metanol, etanol ve di-etil eter olmak üzere 5 çeşittir.

### 2.4.1. Hekzan

Düz zincirli bir alkan olan hekzan C<sub>6</sub>H<sub>14</sub> kapalı formülü ile bilinir. Kaynama sıcaklığı 68 °C'dir. Genel olarak laboratuvarlarda yağ çözücü, sanayide ise organik çözücü olarak kullanılır. Sağlığa zararlı olduğu için heptanın türevi kullanılmaktadır. Çalışmamızda kullanım amacımız *Padina pavonica*'dan yağ asitlerini ortaya çıkartmaktır ( Pérez ve ark 2016; Cowan, 1999).

### 2.4.2. Aseton

Aseton, ketonlar sınıfının ilk üyesi, dimetil keton olarak adlandırılır. Kapalı formülü C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O olup, kaynama noktası 56 °C'dir. Çalışmamızda kullanım amacımız *Padina pavonica* dan fenolik madde olan flavonoidlerin ( Bir çeşit antioksidan) eldesidir (Pérez ve ark 2016; Cowan, 1999).

### 2.4.3. Metanol

En basit yapıli alkol olup CH<sub>3</sub>OH kapalı formülüne sahiptir. Kaynama noktası 64,7 °C olup deneyimizde birçok etken maddenin ortaya çıkmasında rol oynar. Antosiyaninler, bitkilerde bulunan çiçeklerin yapraklarında (petal) kırmızı, mavi, ya da mor renklerinden sorumludur. Suda çözüldüğünde glikozit ortaya çıkar ve bazı bileşiklerinde şeker bulunduğu gibi hiç şekerde ihtiva etmeyebilirler. Terpenoidler çoğu bitki ve çiçekteki esans yağlarının başlıca bileşikleridir. Saponinler, glikozit gruplarına aittirler. Soğukkanlı hayvanlarda zehirli etki gösterirler ayrıca antifungal ve antibiyotik etkiye sahiptirler (Küçükkurt ve Fidan, 2008). Taninler, yada tanenler, tannik asit tıpta damarları ve mukozayı büzücü etkilerinden dolayı bademcik, faranjit, hemoroid ve bazı deri hastalıklarının ilaç bileşimine girer. Totarol, antioksidan ve antibakteriyel özelliğe sahip bir çeşit yağ asididir. Laktonlar, herhangi bir molekülde bulunan karboksil grubu ve hidroksil grubunun kendi içinde oluşan tepkimesiyle ortaya çıkan halkalı yapı ester olarak isimlendirilmiş olup C vitamini, parfüm bileşenlerine dahil olup eritromisin ve karbomisin antibiyotikleri ticari açıdan önemlidirler. Fenonlar ve polifenoller, genel olarak moleküllerde birden fazla fenol içeren bileşiklerin genel adı. Bitkilerin renk pigmentleri olarakta görev yapmaktadırlar (Pérez ve ark 2016; Cowan, 1999).

#### 2.4.4. Etanol

Alkol içeren içeceklerin ham maddesini oluşturan renksiz ve kolay alev alabilen, kimyasal formülü C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH olarak ifade edilen, kaynama noktası 78.4 °C'olan kimyasal bir bileşiktir. Metanolden farklı olarak çözdüğü metabolitler ise; Steroller, bileşenlerinde yağ (lipit) muhteva eden kristali alkollerdir. Doğada yağ asitleri ile birleşik halde bulunurlar. Ayrıca bitkilerde bulunan bazı sterollerin memeliler üzerinde antienflamatuvar etkisi bilinmektedir. Alkaloidler , fotosentetik birincil üreticiler tarafından üretilen kimyasal olarak amin grubuna dahil olan bileşiklerdir. Mantarlar ve hayvanların bir kısmında bu bileşikleri üretebilir. Memeliler üzerinde en etkili özellikleri bağımlılık olarak bilinir. Sıkça bilinen alkaloidlere örnek ise; nikotin, kinin ve morfindir (Pérez ve ark 2016; Cowan, 1999).

#### 2.4.5. Di-etil eter

Geniş kullanım alanı olan bu bileşik, renksiz, berrak, uçucu ve çabuk alev alabilen olarak tanımlanır. Ağrı kesicilerde dahil olmak üzere çoğu motorların ateşlemede kullanılır. Memeliler üzerinde bayıltıcı etkisi olan bu bileşiğin molekül formülü (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>O olan kaynama noktası oldukça düşük 34,6 °C olduğu bilinmektedir (Pérez ve ark 2016; Cowan, 1999). Kumarin , karakteristik kokusu vanilya gibi olan fitokimyasaldır. Genel olarak bitkilerde bulunur. Başlıca kullanılan alan ise kan pıhtılaşmasını azaltıcı ilaçların yapımında kullanılan organik bileşik ve yağ asitleri'dir.

**Tablo 1.** Çözücülerin çözdüğü maddeler ve kaynama noktaları (Cowan, 1999).

ÇÖZÜCÜLER	KAYNAMA NOKTASI	ÇÖZDÜĞÜ MADDELER
Di-etil eter (% 99)	34,6 °C	Alkaloidler, terpenoidler, kumarinler, yağ asitleri
Aseton (% 99)	56 °C	Flavonoller
Metanol (% 95)	64,7 °C	Antosiyeninler, terpenoidler, saponinler, tanenler, ksantoksilenler, totarol, kuassinoidler, laktanlar, flavonoidler, fenonlar, polifenoller
Hekzan (% 95)	68 °C	Terpenoidler, flavonoller
Etanol (%96)	78,3 °C	Alkaloidler, terpenoidler, flavonoller, poliasetlenler, polifenoller, tanenler, steroller

## **2.5. Ekstraksiyon**

Herhangi bir sıvı-sıvı karışımı yada katı-sıvı karışımın içerisinde bulunan organik maddeyi ortaya çıkaran, çözücü ile karışmayarak çeşitli yöntemlerle birbirlerinden ayırarak elde ettiğimiz maddelerin bütünü olarak tanımlanabilir. Çok sayıda ayırıştırma ve saflaştırma yöntemi mevcuttur. Bir ayırma yöntemi olarak kullanılan bu yöntemin başarılı olabilmesi seçilen çözücünün uygun olup olmadığına bağlıdır. Sık olarak kullanılan çözümlerlerin başında; toluen, hekzan, metanol, etanol ve benzen gelir. (Pérez ve ark 2016, Cowan, 1999).

## **2.6. Evaporasyon**

Buharlaştırıcı yada vakumlu kaynatma kazanı olarak bilinen evaporatör cihazı, geri soğutma sistemi bulunduran, çözünen madde ile çözeltilinin ayrıştığı bir yöntemdir. Çözücünün kaynama sıcaklığına ayarlanan su banyosunun içerisinde bulunan çözücü ve çözünen maddeyi içeren balon, belirli bir süre içerisinde çözücünün buharlaşarak geri soğutma sisteminde tekrar sıvı faza dönerek farklı bir balonda toplanır. Su banyosu içerisinde bulunan balon içerisinde geride kalan katı veya sıvı kısım elde etmek istediğimiz özüt kısmını oluşturur (Ertürk ve ark, 2003; Holopainen ve ark, 1988).

## **2.7. Liyofilizasyon**

Katı bir maddeden yada katı-sıvı maddenin içerisinde tüm su emilerek, dondurulup kurutulma işlemine verilen isimdir. Liyofilizatöre konulan materyal daha önceden dondurulmuş olması gerekmektedir. Daha sonra -40 yada -50 °C 'ye kadar düşen liyofilizatör yavaş yavaş bu materyalin içerisinde suyu vakumlamaya başlar. Bu şekilde su materyalden ayrılmış olur. Gerçekleşen bu olayın ismi süblimasyon olarak bilinir. Yapılan araştırmalar liyofilize olduktan sonra elde edilen maddenin daha önceki formundan daha stabil olduğunu bildirmektedir. Ayrıca daha az yer kapladığı için muhafazası daha kolay olmaktadır. Özellikle bu şekilde hazırlanan aşı ve benzeri maddeler etkinliğini kaybetmeden uzun süreler boyunca saklanabilir (Deepak ve ark, 2015).

## **2.8. Antifungal Duyarlılık Testleri**

Mantar enfeksiyonlarının oluşmasının ardından kullanılan antifungaller, patojen olan maya yada küflerde direnç probleminide beraberinde getirmiştir. Bu yüzden alternatif olarak antifungal arayış hızı giderek artmaktadır. Antifungal duyarlılık testleri geliştirilmiş olan yada yeni geliştirilen ilaçların invitro etkisini belirleyerek klinik olarak daha doğru tedavi için öngörude bulumak maksadıyla kullanılır (Koç, 2012). Yapılan bu testlerin standardizasyonu ve geliştirilmesinin amacıyla 1992'den bugüne eski adıyla NCCLS yeni adıyla CLSI kurulmuştur. Maya ve küflerde kullanılan standart metodları yayınlarak, FDA tarafından değerlendirilip tanınmıştır (Demirpek, 2012; McGinnis ve Rinaldi, 1996; Pérez ve ark, 2016).

### **2.8.1. Antifungal Duyarlılık Testi İçin Kullanılan Yöntemler**

Antifungal yada antibakteriyel kullanılan ajanların belirli bir mikroorganizmaya karşı in-vitro etkisini sağlamak amacıyla yapılan testlerdir. Genel olarak iki metod kullanılarak dilüsyon (seyreltme) ve difüzyon (yayılma) yöntemleri esas alınır. Dilüsyon metodunda tüp (makro ve mikro) ve agar dilüsyon yöntemleri kullanılırken, difüzyon testleri içerisinde disk difüzyon (Kirby- Bauer), E Test yöntemi ve kuyucuk difüzyon metodu yer alır. (Demirpek, 2012; Holder ve Boyce, 1994). Çalışmamızda kuyucuk difüzyon yöntemi tercih edilmiştir.

### **2.8.2. Kuyucuk Difüzyon Yöntemi**

Kuyucuk difüzyon yöntemi, kolay uygulanabilen bir test yöntemi olup, özellikle bitkisel kökenli ilaçların antimikrobiyal aktivitelerini araştırılmasında ve sıvı olarak besiyerine inoküle edildiği için uçuşu etken maddelerin stabilizasyonunu sağlar. Genellikle Müller Hinton agar besiyerinde çeşitli yöntemlerle kuyucuklar açılarak, denenecek olan mikroorganizmanın ekimi yapılır. Antimikrobiyal etkisi olduğu bilinen ya da antimikrobiyal etkisi ispatlanmaya çalışan sıvı (flakon) kuyucuk içine enjekte edilerek etüve kaldırılır. Zon çapları ölçülerek deney tamamlanır (Demirpek, 2012; Holder ve Boyce, 1994; Heggens ve ark, 1987; Desta, 1993; Ryder ve ark, 1998; Teddonio ve ark 1990).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Materyal Toplanması ve Özütlerin Hazırlanması

*Padina pavonica* Aydın Akbük kıyı şeridinde bulunan Saplı ada'dan (37°24'34.4"K 27°24'32.7"G) 07/10/2016 tarihinde toplandı ve hemen laboratuara getirilerek önce musluk suyu sonra da %5'lik düşük hipoklorit ile yıkandı. Daha sonra da distile su ile yıkanırken, nekrotik kısımlar ve üzerindeki epifitler uzaklaştırıldı. *Padina pavonica* yaş ağırlığı ile birlikte toplam 1275 gram olarak tartıldı. Bu örnekler 630 gram olacak şekilde iki farklı gruba ayrılarak ilk grup -80°C de 3 gün beklettikten sonra liyofilizatörle kurutma işlemine başlandı ve 5 gün süren kurutma işlemi sonrası 267,12 gram kuru alg ağırlığında *P.pavonica* elde edildi. İkinci grup ise 23-25 °C de ışık almayan odada kurumaya bırakıldı ve gün aşırı kontrol edilerek alg altındaki kurutma kağıtları değiştirildi. Oda ısısında 13 gün sonra algler tam olarak kurutuldu ve kuru ağırlığı, 329,59 gram olarak belirlendi.



**Resim 1:** Liyofilizatör cihazından önce ve sonra *Padina pavonica*'nın görünüşü.

Oda ısısında ve liyofilizasyon yöntemi ile kurutulmuş *Padina pavonica*'dan farklı fraksiyonlarda özüt alabilmek için 5 farklı çözücü (etanol, metanol, hekzan, aseton ve di-etil eter ) kullanıldı. Bunun için 50 gram *Padina pavonica* tartılarak daha önceden steril edilmiş 10 şişeye ayrı ayrı konularak üzerine çözeltiler eklendi. Bu çözeltiler günlük olarak takip edildi, 26. günün sonunda şişlerdeki renk en koyu halini aldığı gözlemlendi ve evaporasyon için hazır hale geldiğine karar verildi. Evaporasyon için çözücünün kaynama noktasına göre



düşükten yükseğe doğru sıralanarak (Tablo 1) her gün en az bir grup evapore edildi (Ertürk ve ark, 2003; Holopainen ve ark, 1988).



**Resim 2:** Evaporasyon( Döner buharlaştırıcı) cihazı ve elde edilen özüt.

Elde edilen özüt steril bir cam pipet yardımıyla balonun içerisinden toplanarak steril olan falkon tüplerinin içerisine aktarılarak +4 °C de, ışık almayacak bir şekilde saklandı. Bu işlemlerin tamamı hem nisan ayında toplanan hem de temmuz ayında toplanan *Padina pavonica* için uygulandı.

### **3.2. Mikroorganizmaların Üretimi ve Antimikrobiyal Duyarlılık Testlerinin Hazırlanması**

#### **3.2.1. Sterilizasyon**

Deneyde kullanılan tüm cam ve metal malzemelerin sterilizasyonu pastör fırını ( marka) 175 °C 30 dakika boyunca, pipet uçları ve mikroorganizmaların üreyeceği SDA, PDA ve Müeller-Hinton besiyerleri için otoklavda 121 °C 15 dakika da (marka) cihazda steril edilmiştir.

### 3.2.2. Besiyerlerinin Hazırlanması

Sabouraud 2 % Dextrose Agar (SDA) (BD Difco) , (Pepton 10,0 g/L D(+) Glikoz 20 gram /Litre Agar içerir 17 gr/L). Toz halinde olan besiyeri 47 gr/L şekilde distile su içinde ısıtılarak çözdürüldü. Otoklavda 121 °C’ da 15 dakika sterilize edildi. Daha önce steril edilen cam tüplere 7 ml olacak şekilde döküldü ve yatık bir şekilde soğumaya bırakılan besiyerleri, kullanım gününe kadar +4 °C ‘de saklandı.

Potato Dextrose Agar (PDA) (BD Difco), (Patates infüzyonu 4 g/L; D(+) Glikoz 20gr/L; Agar 15 gr/L). Toz halinde olan besiyeri, 39 gr/L olacak şekilde distile su içinde ısıtılarak çözdürülerek, otoklavda 121 °C'da 15 dakika sterilize edildi. Daha önce steril edilen cam tüplere 7 ml olacak şekilde döküldü ve yatık bir şekilde soğumaya bırakılan besiyerleri, kullanım gününe kadar +4 °C ‘de saklandı.

Müeller Hinton agar (MH) (BD Difco) (et suyu özütü 2 gr, kazein 17,5 gr, Nişasta 1,5 gr Agar 17 gr) Toz halinde olan besiyeri 38 gr/L olacak şekilde distile su içinde ısıtılarak çözüldü ve otoklavda 121 °C'da 15 dakika sterilize edildi. 110 mm’lik çapı olan Steril petri kutularına kalınlığı 4mm olacak şekilde dökülüp kullanım gününe kadar +4 °C ‘de saklandı.

### 3.2.3. Mikroorganizmaların Üretimi

Türkiye halk sağlığı kurumundan temin edilen *Candida albicans* ATCC 24433 *Aspergillus fumigatus* RSK 4005 ve *Trichophyton rubrum* RSK 486 koruyucu taşıma kabı ile liyofilize halde teslim alındı. Örneklerin içine 1 ml steril distile su eklenerek SDA ve PDA besiyerlerine 3 gün üst üste ekim yapıldı. *Candida albicans* ATCC 24433 için 2 gün, *Aspergillus fumigatus* RSK 4005 için 3 gün *Trichophyton rubrum* RSK 486 içinse 2 hafta inkübasyon süresi geçtikten sonra antifungal duyarlılık testlerinde kullanıma hazır hale gelmiştir.

### 3.2.4. *Padina pavonica* Özütlerinin Antifungal Duyarlılık Testleri

*Candida albicans* ATCC 24433 ürettiği besiyerinden alınan tek koloni, yarısı steril distile su bulunan 8 ml’lik tüplerin içine inoküle edilerek, spektrofotometrik okuma ile 0.5 McFarland sabiti yakalandı. Diğer iki tür içinde aynı şekilde bu işlem yapıldı. Daha önceden

hazırlanmış olan Müeller-Hinton besiyeri buzdolabından çıkarılarak oda sıcaklığına gelmesi için 20 dakika beklenildi. Metal yuvarlak öze ucu 6mm olarak ayarlandı. Beg alevinde steril edildikten sonra Müeller Hinton besiyerinde 6 santim aralıklarla 5 kuyucuk açıldı. Her bir mikroorganizma için 2 adet petri kabı kullanıldı. Steril eküvyon ile *Candida albicans* ATCC 24433, *Aspergillus fumigatus* RSK 4005 ve *Trichophyton rubrum* RSK 486 'in ekimi yapıldı.

### 3.2.4.1. Özütlerin Hazırlığı

*Padina pavonica*'dan elde edilen özütlerinin farklı oranlarda olması sebebiyle tüm özütleri tek bir payda 'da toplamak yerine hepsini ayrı ayrı sulandırılmıştır.

**Tablo 2.** *Padina pavonica* 'dan elde edilen özüt miktarları.

ÇÖZÜCÜLER	KAYNAMA NOKTASI	KURUTMA YÖNTEMİ	ÖZÜT MİKTARI	Bir doz(30µl) /mg
Di-Etil eter	34,6 °C	LİYOFİLİZASYON	1,5mL	1000mg
Di-Etil eter		ODA ISISI	1,3mL	~1154mg
Aseton	56 °C	LİYOFİLİZASYON	10,5mL	~143mg
Aseton		ODA ISISI	6mL	250mg
Metanol	64,7 °C	LİYOFİLİZASYON	1,8mL	833mg
Metanol		ODA ISISI	2,3mL	652mg
Hekzan	68 °C	LİYOFİLİZASYON	0,7mL	2143mg
Hekzan		ODA ISISI	0,6mL	2500mg
Etanol	78,37 °C	LİYOFİLİZASYON	4mL	375mg
Etanol		ODA ISISI	4,2mL	~375mg

### 3.2.5. Kuyucuk difüzyon yöntemi

Daha sonra önceden hazırlanmış olan inokulum değeri, eküvyon yardımı ile tüm besiyeri üzerine homojen bir şekilde yayılmıştır (Eren ve Kalkancı, 2002). Bu işlemde sonra metal bir özenin ucu 6mm çapa sabitlenip, besiyerlerinin üzerinde çukurlar açılmıştır. Sırasıyla kuyucuklara 30 µl özütler pipetlenmiştir. Dikkatli bir biçimde inkübatöre konularak, küfler için petri kabının etrafı parafilm ile sarıp oksijen girişi olması için bir bölümü açık

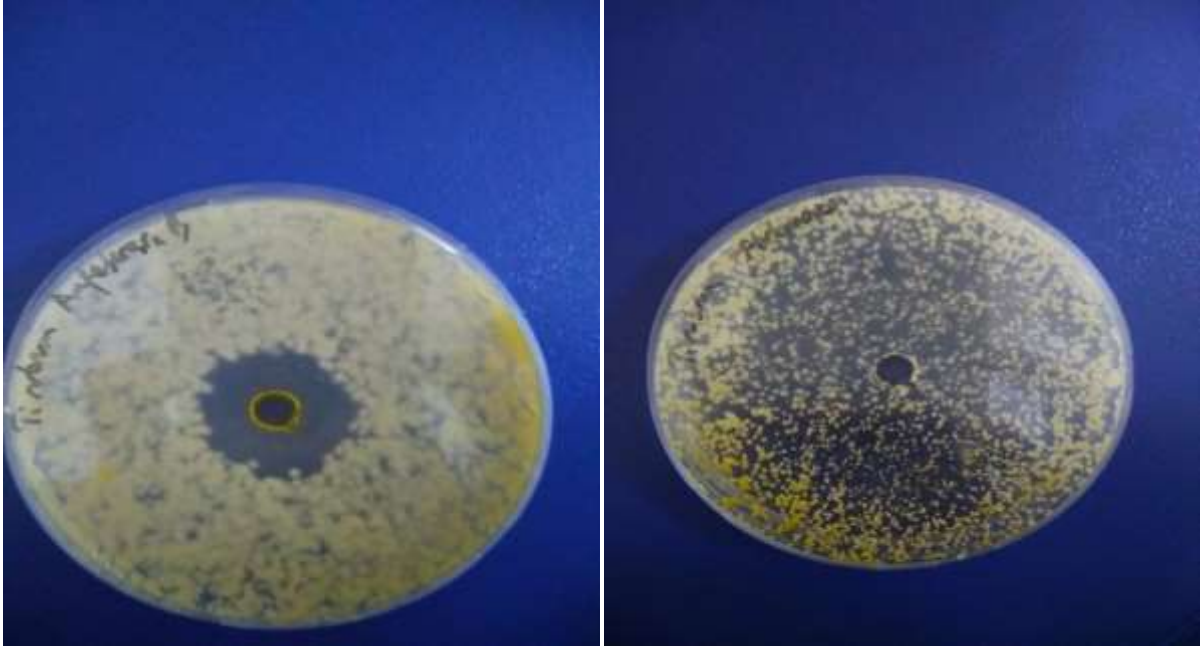
bırakılmıştır. İnhibisyon zonu elde edilen özütlerde 1/10 katlarında dilüsyon yapılarak kuyucuk difüzyon yöntemi yeniden yapıldı.

### 3.2.6. Antifungal ilaçlarla karşılaştırma

Ticari olarak temin edilen (Lumen 100ml (2mg/mL) Flukonazol flakon ve Amfoterisin b'nin (Fungizone 100ml 50mg) flakon formundaki antifungallerin 30 µl inoküle sonucu aşağıdaki gibidir.



**Resim 3.** *Aspergillus fumigatus* RSK 4005 'in solda amfoterisin B sağda ise flukanozol test sonucu.



**Resim 4.** *T.rubrum* 'un RSK 486'nin solda amfoterisin B sağda ise flukanozol test sonucu.



**Resim 5.** *Candida albicans* ATCC 24433 solda Amfoterisin B sağda ise flukanozol test sonucu.

## 4.BULGULAR

*Padina pavonica* 'nın oda ısısında ve liyofilizasyon yöntemi ile kurutulduktan sonra 5 farklı çözücü ile elde edilen özütlerinin (Tablo 2) antifungal etkisinin araştırıldığı bu çalışmada, temmuz ayında toplanan *Padina pavonica* 'dan elden edilen özütler ile kuyucuk difüzyon yöntemi uygulanarak antifungal etkinliği saptanmıştır (Tablo 3). Ancak nisan ayında toplanan *Padina pavonica* 'dan bir sonuç elde edilememiştir. Oda ısısında kurutulduktan sonra çözücü olarak di-etil eterin kullanılarak elde edilen *Padina pavonica* özütünün *Candida albicans*'a 1/10 oranından sulandırıldıktan sonra herhangi bir antifungal aktiviteye rastlanmamıştır. Oda ısısında kurutulduktan sonra çözücü olarak aseton kullanılarak elde edilen *Padina pavonica* özütünün *Candida albicans*'a 1/20 oranından sulandırıldıktan sonra herhangi bir antifungal aktiviteye rastlanmamıştır.(Tablo 4)

**Tablo 3.** *Padina pavonica* özütlerinin antifungal etkinlikleri

FARKLI ÇÖZÜCÜLERDEN ELDE EDİLEN ÖZÜTLER VE KURUTMA YÖNTEMLERİ	ZON ÇAPI OLUŞUMU		
	<i>Aspergillus fumigatus</i> RSK 4005	<i>Trichophyton rubrum</i> RSK 486	<i>Candida albicans</i> ATCC 24433
Di-Etil eter (liyofilizasyon)	VAR	YOK	VAR
Di-Etil eter (oda ısısında kurutma)	VAR	YOK	VAR
Aseton (liyofilizasyon)	YOK	YOK	YOK
Aseton (oda ısısında kurutma)	YOK	YOK	VAR
Metanol (liyofilizasyon)	YOK	YOK	YOK
Metanol (oda ısısında kurutma)	YOK	YOK	YOK
Hekzan (liyofilizasyon)	YOK	VAR	YOK
Hekzan (oda ısısında kurutma)	YOK	YOK	VAR
Etanol (liyofilizasyon)	YOK	YOK	YOK
Etanol (oda ısısında kurutma)	YOK	YOK	VAR

**Tablo 4.** *Padina pavonica*'nın aseton ve di-etil eter çözücüsü ile elde edilen özütlerinin sulandırmalarına göre *Candida albicans* üzerindeki antifungal etkinlikleri

DİLÜSYON ORANLARI	ASETON (ODA ISISI) Zon çapı oluşumu	Dİ-ETİL ETER (ODA ISISI) Zon çapı oluşumu
1/10	VAR	VAR
1/20	VAR	YOK
1/40	YOK	YOK
1/80	YOK	YOK
1/160	YOK	YOK
1/320	YOK	YOK
1/640	YOK	YOK



**Resim 6.** *Padina pavonica*'dan elde edilen özütlerin *Aspergillus.fumigatus* etkileri

a : Di-Etil eter (Liyofilizasyon)

b : Di-Etil eter (oda ısısında kurutma)



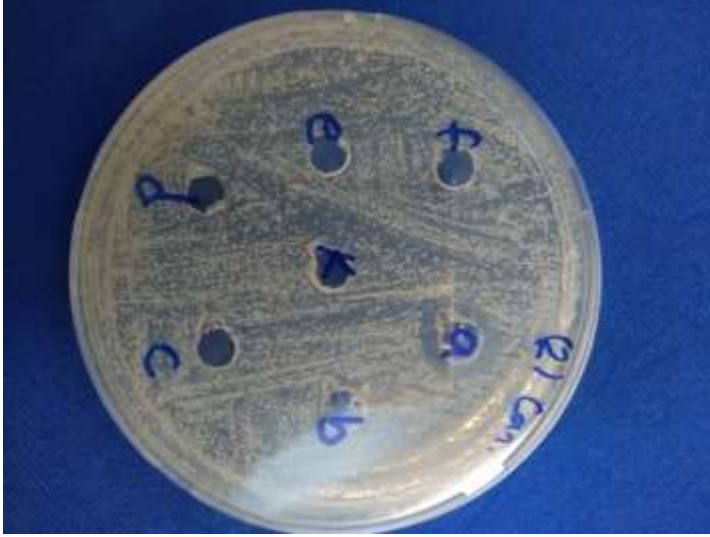
**Resim 7.** *Padina pavonica*'dan liyofilizasyon yöntemi ile kurutulduktan sonra hekzanın çözücü olarak kullanılarak elde edilen özütün *T.rubrum* 'a etkisi.



**Resim 8.** *Padina pavonica* 'dan elde edilen özütlerin *C. Albicans* üzerindeki etkileri.

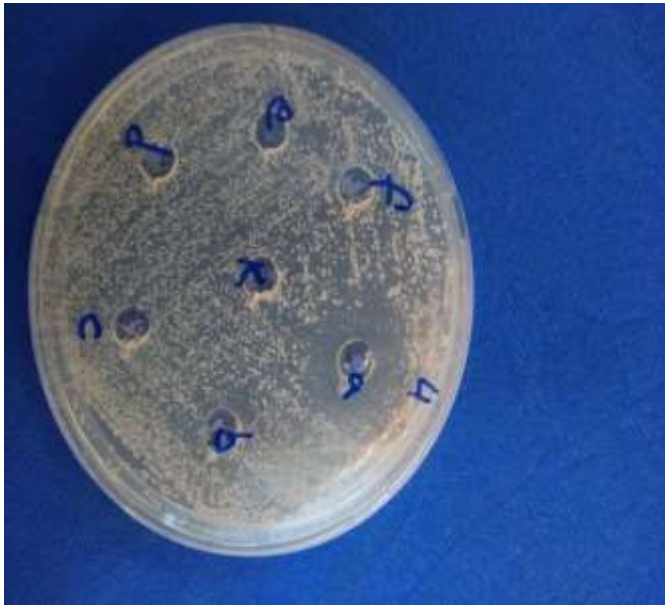
- a: Di-Etil eter (liyofilizasyon)
- b: Di-Etil eter (oda ısısında kurutma)
- c: Hekzan (oda ısısında kurutma)
- d: Etanol (liyofilizasyon)
- e: Etanol (oda ısısında kurutma)
- f: Aseton (liyofilizasyon)
- g: Aseton (oda ısısında kurutma)





- a) 1/10 oranında sulandırım
- b) 1/20 oranında sulandırım
- c) 1/40 oranında sulandırım
- d) 1/80 oranında sulandırım
- e) 1/160 oranında sulandırım
- f) 1/320 oranında sulandırım
- k) 1/640 oranında sulandırım

**Resim 9.** *Padina pavonica*'dan oda ısısında kurutma yöntemi ile kurutulduktan sonra Aseton çözücü olarak kullanılarak elde edilen özütün *C. albicans* 1/10(a) sulandırım yapıldıktan sonra inhibisyon gözlenirken 1/20 (b) minimal etki gözlemlenmiştir.



- a) 1/10 oranında sulandırım
- b) 1/20 oranında sulandırım
- c) 1/40 oranında sulandırım
- d) 1/80 oranında sulandırım
- e) 1/160 oranında sulandırım
- f) 1/320 oranında sulandırım
- k) 1/640 oranında sulandırım

**Resim 10.** *Padina pavonica*'dan oda ısısında kurutma yöntemi ile kurutulduktan sonra Di-Etil eterçözücü olarak kullanılarak elde edilen özütün *Candida albicans* 1/10(a) sulandırım yapıldıktan sonra minimal etki gözlemlenmiştir.

## 5. TARTIŞMA

Mantar hastalıkları toplumda en sık görülen hastalıklardan biri olup tedavisi uzun ve bazı durumlarda maliyeti oldukça yüksektir. Bu hastalıklar hastaların günlük yaşam kalitesini düşürmekte ve ciddi oranda mortalite ve morbiditeye neden olabilmektedir. Mantar hastalıklarında tedavi için kullanılan antifungaller sınırlı olup, yeni antifungallere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada *Padina pavonica* ekstraktları kullanılarak antifungal etkinliği araştırılmıştır.

Bu çalışmada *Padina pavonica*'nın iki farklı kurutma tekniği ile 5 farklı çözücü kullanılarak farklı fraksiyonlarda özütleri elde edilmiştir (Haliki ve ark, 2005; Holopainen ve ark, 1988; Khaled ve ark, 2012; Ömer ve ark, 2011). Çözücülerden elde edilen özütler tek başına kullanılmış veya antifungal etki görülenlerin sulandırılmaları da test edilmiştir. Özütlerin herhangi bir karışımla yada kombinasyonlarının antifungal etkinliği denenmemiştir. Ancak her bir özütün elde edilirken kurutma yöntemi olarak farklı 2 yöntem uygulanmıştır.

María José Pérez ve arkadaşlarının (2016) yaptığı çalışmada, kuyucuk difüzyon yöntemini kullanıp *Padina pavonica*'da dahil olmak üzere birçok alg familyasının antimikrobiyal etkinliğini bildirmiştir. Bilindiği gibi antimikrobiyal maddeler sekonder metabolitlerdir ve ortamda bulunan besin zincirindeki değişikliklerden ve iklim değişiklikleri gibi çevre parametrelerinden de oldukça etkilenmektedirler (Sachithanantan ve Sivapalan, 1975; Caccamese ve ark, 1979; Biard ve ark, 1980; Espeche ve ark, 1984; Ma Jing Wen ve Tan WeiCi, 1984; Pérez ve ark, 1990). Güner ve ark (1987) göre antifungal ve antibakteriyel etkinlik çalışmalarında, aynı mevsimde farklı bölgelerden toplanan örnekler için mevsimsel ve hatta örneğin iz elementler veya ağır metal kirliliklerine bağlı biriktirmelerde de olduğu gibi aylık değişimler de görülmektedir. Araştırmamızda, sonbahar mevsiminde aynı bölgeden toplanan ve aynı çözümler kullanılarak ekstraktları hazırlanan alg örneklerimizin kayda değer antifungal aktiviteleri saptanamamakla beraber; diğer tüm mevsimlerde aynı alg örnekleri toplanarak ve aynı solventlerle ekstraktları hazırlanarak antifungal etki saptanmış bulunmaktayız.

*Padina pavonica*'nın antifungal etkinliği araştırılması için 5 farklı çözücü (metanol, etanol, aseton, di-etil eter ve hekzan) kullanılmış ve Bu çözücülerden 2 farklı kurutma yöntemi uygulanarak 10 farklı özüt elde edilmiştir. Bu alanda yapılan çalışmalarda birçok çözücü kullanılmakta ya da bunların değişik oranda karışımlarından yararlanılmaktadır (Ertürk ve ark, 2011; Holopainen ve ark, 1988; Khaled ve ark, 2012; Sachithanantan ve

Sivapalan, 1975; Caccamese ve ark, 1979; Biard ve ark., 1980; Espeche ve ark, 1984; Ma Jing Wen ve Tan Wei-Ci, 1984; Usmanghani ve ark, 1984; Caccamese ve ark, 1985).

Çözücüler bitki özütlerinin elde edilmesinde önemli bir basamak olup, polarlığı kaynama noktası, donma noktası gibi etkenler özüt alınacak materyalden farklı fraksiyonlarda ve farklı fazlarda özüt elde edilmesini sağlar. Ancak özütün elde edilmesini etkileyen birçok faktör olabilmektedir. Özüt elde edilemesi işlemlerdeki bir basamağını oluşturmaktadır. Özüt alınacak örneğin toplanması ve kurutulması da en az çözücü seçimi kadar önem taşımaktadır (Khaled ve ark 2012, Holopainen ve ark 1988 ). Bunların arasında dietil eter ile elde edilen özütte hem kandidalara hemde aspergilluslara etkili olan madde elde edilirken metanol ile herhangi bir antifungal etki test edilen mantarlara karşı etki gözlemlenmemiştir.

Evaporasyon ile çözücü uzaklaştırma işlemi genel olarak uygulanan bir yöntemdir. Çözücünün ortamdan uzaklaştırılması için uygulanan uçurma yöntemi çözücünün kaynama noktasından etkilenmektedir. Kullandığımız çözücüler arasında di etil eter en düşük kaynama noktasında olup (Tablo1) çözdüğü maddenin uçurma yönteminden daha az etkilendiğini düşündürebilir. Ancak kullandığımız çözücüler arasında etanol en yüksek ısıda uçurulan bir çözücü olup, etanol ile elde edilen özütte sadece kandidalara karşı etkinlik gözlemlenmiştir.

Çalışmada *Padina pavonica*'nın kurutulması için kullandığımız iki kurutma tekniğinden ilki oda ısısında kurutma ikincisi ise liyofilizasyon olarak adlandırılan dondurup kurutma yöntemidir. Bu iki yöntem arasındaki fark birinde  $-80^{\circ}\text{C}$ ' de dondurulup bekletilirken diğerinde ise oda ısısında yaklaşık 2 hafta içerisinde kurutulmuştur. Oda ısısında kurutma sırasında algler ve üzerinde bulunan diğer mikroorganizmalarla olan ilişkileri tam olarak bilinmemektedir (Pérez ve ark 2016). Bu sırada *Padina pavonica*'nın savunma olarak oluşturduğu maddeler veya üzerindeki mikroorganizmaların oluştuğu maddelerin olup olmadığı bilinmemektedir. Diğer taraftan alglerin yaşadığı ortamın tehdit oluşturup oluşturmaması veya ısıya ya da kirlenmeye bağlı floranın değişmesi ile algin oluşturacağı maddeler arasında ilişki olduğu bildirilmektedir (Ertürk ve ark, 2011). Çalışmamızda nisan ayı başında toplanan alglerle yapılan özüt elde etme yönteminde herhangi bir antifungal etkinlik elde edilemezken, temmuz sonunda tekrar aynı coğrafik bölgeden toplanan alglerde bazı antifungal etkinlik bulunmuştur. Bu antifungal etkili maddenin algin floradan kaynaklanan tehtide veya bulaşmaya bağlı kendi savunma sisteminden oluşturduğu maddeler yada bulaşan üzerindeki diğer mikroorganizmalardan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir (Ertürk ve ark, 2011).

Liyofilizasyon yöntemi bitki özütlerinde antimikrobiyal etki araştırılırken kullanılan diğer bir kurutma yöntemidir (Vuthijumnok ve ark, 2013). Ancak *Padina pavonica* ile ilgili

böyle bir çalışma bulunmamaktadır. Yaptığımız çalışmada bu yöntemle elde edilen 5 farklı özütten sadece bir tanesinin *T.rubrum*' için antifungal etkiye sahip olduğu saptanmıştır. ( Tablo 3 ) *Padina pavonica* yıkandıktan sonra -80°C'de 3 gün bekletilerek, daha sonra liyofilizatörle kurutma işlemine başlandı ve 5 gün sürdü. Kullanılan cihazın büyüklüğü, materyalin miktarı liyofilize edilecek örneğin içindeki su miktarı kurutma süresini uzatabilir. Ayrıca liyofilizasyon işlemi ile elde edilen materyalin daha uzun ömürlü daha stabil ve içeriğindeki moleküllerin potens kaybına uğramadığı bildirilmiştir. (Tang ve ark, 2004; Deepak ve ark, 2015).

Bu çalışmada kullanılan çözücülerin konsantrasyonları Di-Etil eter, Aseton, Metanol, Hekzan ve Etanol şeklindedir. Antimikrobiyal aktivite çalışmalarında alglerden farklı fraksiyonlarda özüt alabilmek için tek başına kullanılan çözücülerden ayrıca farklı konsantrasyonlarda kullanılan çözücülerde mevcuttur. Bunların başında aseton, di-etil eter, toulen-metanol yada metanol-su gelmektedir (Cowan, 1999; Khaled ve ark, 2012; Pérez ve ark, 2016).

Bu çalışmada *Padina pavonica*'dan özüt eldesinde kullanılan çözücülerin içerisinde en etkili di-etil eter olmuştur. Di-etil eterden elde edilen özütün *Candida* ve *Aspergillus* türlerinde etkisi bulunurken *T.rubrum*'a bir etkisi bulunmamıştır. *Padina pavonica* ekstraktının oda ısısında kurutma veya liyofilizasyon yöntemi ile elde edilmesine göre incelendiğinde her iki yöntemde de antifungal etkinlik görülsede oda ısısında kurutuma yönteminde zon çaplarının daha geniş olduğu belirlenmiştir. Diğer taraftan di-etil eterde elde edilen özütün dermatofitlere etki etmezken hekzan ile elde edilen özütlerde dermatofitlere karşı antifungal etkinlik görülmüştür. Bu da dermatofitlere karşı antifungal maddenin di-etil eterle ortaya çıkarılamayacağını düşündürmektedir. Di-etil eter alkaloidler, terpenoidler, komarinler ve yağ asitlerini çözen bir çözücüdür (Cowan, 1999). Bu çözücü kullanılarak *P.pavonica*'nın antimikrobiyal etkinliğini araştıran çalışmalar bulunmaktadır. (Tüney ve ark, 2006; Khaled ve ark, 2012; El-Sheekh ve ark, 2006). Khaled ve ark (2012) *Padina pavonica*'nın di-etil eter çözücüsünü kullandığı çalışmasında zayıf da olsa antifungal etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Bunun yanında yapılan diğer bazı çalışmalarda di-etil eterin düşük oranda da olsa antibakteriyel ve antifungal etkisinin olduğunu göstermişlerdir (Tüney ve ark, 2006). El-Sheekh ve arkadaşları (2006) yapmış olduğu çalışmada çözücü olarak dietilasetat, n-butanol, kloroform ve dietileter, kombinasyonlarını kullanmış olup *Nostoc muscorum*'un özütünün birçok bakteriye karşı etkisinin olduğunu bildirmiştir.

*Padina pavonica* 'nın antifungal etkisi ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlı olup, genellikle *Candida* türleri üzerine araştırılmış dermatofitlerle veya küf mantarları ile yapılan çalışmalar

az sayıdadır. Ancak, di-etil eter farklı alg türlerinde özüt alırken çözücü olarak kullanıldığında antifungal etki saptanmıştır (Pérez ve ark, 2016). *Padina pavonica* 'nın çözücü olarak di-etil eterin kullanılmasıyla ortaya çıkan özütün belirlenmesi ve tedavide kullanılacak bir molekül olup olmadığı konusunda daha ileri çalışmaların yapılmasının uygun olacağı düşünülmektedir. Ancak oda ısısında kurutma tekniği ile elde etmiş olduğumuz özütte *Candida albicans* ve *Aspergillus fumigatus* 'a karşı etki sağlanmıştır. *T.rubrum* için bir sonuç alınamamıştır.

Bu çalışmada hekzanın çözücü olarak kullanıldığında *T.rubrum*'a karşı antifungal etkinliğinin olduğu ve bu etkininde liyofilizasyon kurutma tekniğinden ortaya çıktığı görülmüştür. Diğer taraftan hekzanla elde edilen özüt ile *Candida*' ya oda ısısındaki kurutma yöntemi ile antifungal etkinlik gösterilirken, *Aspergillus* türlerine herhangi bir etki gösterilememiştir. Hekzan düz zincirli alkan grubuna dahil olup, yağ çözücü özelliği ile bilinir. Ayrıca sanayide organik çözücü olarak da kullanılır (Tongberg ve Johnston, 1933). Hekzanın *T.rubrum* ve *C.albicans*'a antifungal etkisinin bulunması *P.pavonica*'dan çözdüğü terpenoidlerden ve/ veya flavonoidlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Hekzanın çözücü olarak kullanılan çalışmalarda açık havada kurutma yöntemi ile antimikrobiyal etkisinin olduğu bildirilmiştir (Pérez ve ark, 2016; Abourriche ve ark, 1999). *P.pavonica*'nın antifungal çalışmalarının yanı sıra insektist etkisinde çalışılmıştır. Ayrıca Sahayaraj ve ark (2012) *Padina pavonica* 'da var olduğu düşünülen gümüş nanopartüküllerin antimikrobiyosidal etkisini araştırmıştır. Elde ettikleri özütü kuyucuk difüzyon yöntemi ile uyguladıktan sonra antimikrobiyal etki saptamışlardır.

Bu çalışmada kullanılan diğer bir çözücü olan aseton, sadece oda ısısında kurutma yöntemi ile *Candida albicans*'a karşı antifungal etkinliği bulunurken *T.rubrum* ve *A.fumigatus*'a antifungal bir etki bulunamamıştır. Diğer taraftan liyofilizasyon yöntemi ile kurutmada ise kullanılan funguslara karşı etkinlik gözlemlenmemiştir (Tablo 3). *Padina pavonica*'nın aseton ile elde edilen ekstraktının antifungal etkinliği araştıran bazı çalışmalar bulunmaktadır (Tüney ve ark, 2006; Pérez ve ark, 2016). Bu çalışmalarda açık havada kurutma yönteminden elde ettikleri özütlerle yapılan çalışmalarda antifungal bir etki bildirilmemektedir. Asetonun çözücü olarak kullanıldığında elde edilen sonuçlarda benzerlik bulunmaması asetonla ilgili daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

Asetonun mikroalglerle ve makroalglerle de çözücü olarak kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Katircioğlu ve arkadaşları (2006) mikroalglerle yaptığı çalışmada çözücü olarak aseton, kullanılmış olup birçok mikroorganizmaya karşı antimikrobiyal aktivite bildirmiştir. Diğer bir çalışmada Pérez ve arkadaşları (2016) kahverengi alg familyasında

diğer makroalglerden *Sargassum vulgare* , *Sargassum horneri* *Sargassum flavellum* asetonu çözücü olarak kullanıp elde ettikleri özütlerde *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhi*, *Escherichia coli*, ve *Candida albicans* 'a karşı etki bildirmişlerdir. Dermatofitlere ve küflere asetonun elde edilen özütler ile antifungal etkinliği araştıran çalışma bulunmamıştır.

Çalışmada etanol çözücü olarak kullanıldığında *Padina pavonica*'dan oda ısısında kurutma yöntemi ile elde edilen özüt sadece *Candida albicans*'da etkili olup *T.rubrum*'da ve *A.fumigatus*'da etkili değildir. Kurutma yönteminin liyofilizasyon olarak seçilmesi durumunda herhangi bir antifungal etki gözlemlenmemiştir. Tüney ve arkadaşları (2006) açık havada kurutma yöntemi ile etanolü çözücü olarak kullanıp *Padina pavonica*'dan elde ettikleri özütün *Candida sp.* *E.faecalis*, *P.aeruginosa*, *E.coli*'e karşı etkili olduğunu bildirmişlerdir. Ertürk ve ark (2011) çalışmasında etanol çözücü olarak kullanılarak elde ettikleri *Padina pavonica* özütünün *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium* *Listeria monocytogenesis* *Pseudomonas. aeruginosa*, *Candida. albicans*, *Aspergillus niger*'e karşı antimikrobiyal etkisinin olduğunu bildirmişlerdir. Pérez ve ark (2016) yapmış oldukları çalışmada ise *Padina pavonica*'nın içinde bulunduğu kahverengi algler familyasının farklı türlerinden etanolü çözücü olarak kullanıp elde ettikleri özütlerden *S. aureus*, *S. pyogenes* *E.coli* *P. aeruginosa*, *B. subtilis* *Candida tropicalis*, *C. krusei* 'ye karşı etki bulduklarını bildirmişlerdir. Ancak küf ya da dermatofitlere karşı ise herhangi bir etkisi belirtilmemiştir. Cosoveanu ve arkadaşları (2010) *Padina pavonica*'dan elde ettikleri özütten çözücü olarak etanolü ve etil asetatı kullandıkları deneylerinde *Candida glabrata* için ortalama, *Candida krusei* için düşük etki elde etmişlerdir. Dulger ve Dulger (2014) yapmış olduğu çalışmada ise etanolü çözücü olarak kullanarak açık havada kurutulan *P.pavonica*'nın zayıf da olsa *C.albicans*'a karşı etkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmalar ve bizim çalışmamızda *P.pavonica* 'nın etanol ile elde edilen özütte kandidalara karşı antifungal etkili bir maddenin bulunduğu düşünülmektedir. Ancak küflere karşı etkinliği konusunda yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Bu çalışmada etanol ve asetonun benzer olarak kandidalara etkili olduğu küflere karşı antifungal etkisinin olmadığı belirlenmiştir. Bu iki çözücünün kullanıldığında ortaya çıkacak olan ortak maddeler terpenoidler ve flavonoidlerden olmasından dolayı antifungal etkinin bu maddelerden biri ve/veya ikisine bağlı olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda çözücülerin elde edilirken uygulanan kurutma yöntemi değerlendirildiğinde di- etil eter dışında kalanların kurutma yönteminden etkilendiği, liyofilizasyon yöntemi ile kurutulduğunda kandidalara karşı etkinliğin bulunmadığı gözlemlenmiştir. *Padina pavonica* oda ısısında kurutulduğunda

daha etkili olduğu gözlemlenmiştir. Liyofilizasyon yönteminde *Padina pavonica* önce -80 C de dondurulup daha sonra liyofilize olduğundan bu aşamada bazı etken maddelerin etkinliğini yitirdiği düşünülebilir.

*Padina pavonica*'nın metanol ile elde edilen ekstraktından herhangi bir antifungal etki gözlemlenmemiştir (Tablo 3). Tüney ve arkadaşlarının (2006) çalışmamıza benzer olarak çalışmalarında da açık havada kuruttukları *Padina pavonica*'dan metanolü çözücü olarak kullanarak elde ettikleri özütün *Candida sp.*, *E.faecalis*, *P.aeruginosa* ve *E.coli*'ye karşı antimikrobiyal bir etki gözlenmediğin bildirmişlerdir. Haliki ve arkadaşlarının (1998) metanol ,toluen (1:3) karışımı kullanmış olup, *P. pavonica* ve birçok alg türü dahil olmak üzere hem antibakteriyel hem de antifungal olarak kullandığı özütlerde kayda değer bir etki bulamamışlardır. Pérez ve ark (2016) yapmış oldukları çalışmada ise metanolün çözücü olarak kullanıldığı *P.pavonica* özütünde sadece *E.coli*'ye karşı etki saptadıklarını bildirmişlerdir. Khaled ve arkadaşları (2012) metanolü kullanmış olup olumlu bir sonuç bildirmemiştir. Diğer bir çalışmada ise metanol %70 'lik olarak tercih edilip, özütü alınan kahverengi alg familyasına ait olan türlerde *J.rubens*, *C. elongata* ve *P.Capillacea* 'nin çeşitli mikroorganizmalara *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* *Escherichia coli*, *Salmonella typhi* *Klebsiella pneumoniae*'e antimikrobiyal etki saptadıklarını bildirmişlerdir (Osman ve ark, 2009). Sonuç olarak *Padina pavonica*'dan metanolün açığa çıkardığı moleküllerin antifungal etkisinin olmadığı ve bu durumda evaporasyon işlemindeki sıcaklıkla ilgili olduğu düşünülmektedir.

Kuyucuk difüzyon yöntemi sıklıkla tercih edilen yöntemlerden biri olup, antimikrobiyal duyarlılık testlerinde kullanılmaktadır. Bu yöntemde duyarlılık testi yapılacak olan besiyeri Müeller hinton agar üzerinde çeşitli yöntemlerle steril bir şekilde kuyucuklar açılarak, inokulum değeri daha önceden hazırlanmış olan mikroorganizma 0,5 McFarland bulanıklık değerine göre hazırlanır. Daha sonra eküvyon yardımı ile tüm besiyerine yayılarak, deneyde etkisi denenecek olan etken maddeler kuyucuklara pipetlenir. Kuyucuk etrafında oluşan zonlar (varsa) deneyimizin sonucunu belirler (Pérez ve ark, 2016; Khaled ve ark, 2012). Yapılan bu çalışmada kuyucuk difüzyon yöntemi ile *Padina pavonica*'dan elde edilen özütlerin hem direk etkisi hem de sulandırılmış olarak etkisi çalışılmıştır.

*Padina pavonica*'dan çözücülerle elde edilen özütlerdeki kimyasal maddelerin sulandırmadan direk olarak kullanılması durumunda antifungal etkisinin maddelerin yoğun konsantrasyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bu yüzden çalışmamızda bu özütlerin hem direk hem de sulandırılmış konsantrasyonları kullanılarak antifungal etkileri araştırılmıştır (Tablo 4).

*Candida albicans*'a etkili özütlerin sulandırılmaları sonucu yapılan çalışmalarda *Padina pavonica*'dan oda ısısında kurutma yöntemi ile kurutulduktan sonra Di-Etil eter çözücü olarak kullanılarak elde edilen özütün *Candida albicans*'ın 1/10 sulandırım yapıldıktan sonra minimal etki gözlemlenmiştir. Öte yandan *Padina pavonica*'dan oda ısısında kurutma yöntemi ile kurutulduktan sonra Aseton çözücü olarak kullanılarak elde edilen özütün *Candida albicans*'a 1/10 sulandırım yapıldıktan sonra inhibisyon gözlenirken 1/20 minimal etki gözlemlenmiştir. 1/20 oranında antifungal etkinliğinin kaybolmadığını gözlemlenmesine rağmen küflerde böyle bir sonuç alınamamıştır. Bunun sebebi küflerin inkübasyon süresinin uzun olduğu ve bu süre zarfında özütün antifungal etkinliğinin kaybedebileceği de göz önüne alınmalıdır.



## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

*Padina pavonica* ekstraktının antifungal etkisinin saptanması isimli çalışmamızda beş farklı çözücü ve iki farklı kurutma yöntemi kullanarak, 10 farklı özüt elde edilmiştir. Adnan Menderes Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında antifungal etkisi çalışılmıştır. Bu çalışmada;

1. Liyofilizasyon yönteminin oda ısısında kurutma yöntemine göre antifungal duyarlılık testleri sonucuna göre daha etkisiz kaldığı saptanmış olup *Padina pavonica*'nın dondurulduktan sonra etken maddelerin bozulduğu düşünülmektedir.

2. Çalışmamızda kullandığımız 5 farklı çözücünden biri olan di-etil eterin kurutma yöntemlerinden etkilenmediği bulunmuş ve evaporasyon sıcaklığının önemli bir rolünün olduğu düşünülmektedir.

3. Metanolü çözücü olarak kullandığımız deneyde, kurutma yöntemi farkı olmaksızın *Padina pavonica*'dan elde edilen özütlerin antifungal etkinliğinin olmadığı gözlemlenmiştir.

4. Di-etil eterin, hem oda ısısında kurutulmuş elde edilen hem de liyofilizasyon yöntemi ile elde edilen *Padina pavonica* özütünün *Aspergillus fumigatus*'a antifungal etkinliğinin olduğu saptanmıştır.

5. *Trichophyton rubrum*'a sadece *Padina pavonica*'nın liyofilizasyon yöntemi ile kurutulduktan sonra hekzan ile elde edilen özütünün antifungal etkisinin olduğu bulunmuştur.

6. *Padina pavonica*'nın liyofilizasyon yöntemi ile kurutulup sonra di-etil eter ile elde edilen özütünün *Candida albicans*'a karşı etkili olduğu ayrıca yine di-etil eter kullanılarak oda ısısında kurutma yöntemi ile elde edilen *Padina pavonica* özütünün etkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca kullanılan diğer çözücülerin aseton, hekzan ve etanolün oda ısısında elde edilen *Padina pavonica* özütlerinin antifungal etkinliği saptanmıştır.

7. Bu çalışmada elde edilen özütlerin gaz kromatografisi yapılarak hangi etken maddenin antifungal etkide rol oynadığı bulunup, moleküler teknikler ile antifungal etkinin *Padina pavonica*'dan mı yoksa üzerinde hem parazitik hem de simbiyotik olarak yaşayan bakterilerden mi kaynaklandığı araştırılabilir.

8. Bu çalışmadaki *Padina pavonica*'dan elde edilen özütlerin daha detaylı çalışmalarla araştırılarak antifungaller arasına alternatif olarak düşünülerek, incelenmesinin yararlı olabileceği düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

- Abourriche A, Charrouf M, Berrada M, Bennamara A, Chaib N, Francisco C.** Antimicrobial activities and cytotoxicity of the brown alga *Cystoseira tamariscifolia*. *Fitoterapia* 1999,70: 611-614.
- Akan E.** Kandidalar Tıbbi Mikrobiyoloji. İzmir: Saray Kitapevi 1993, 499-510.
- Akbaba G.** Biyoteknoloji'de Mikroalgler, *TÜBİTAK Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 2003:28-30.
- Ayberkin E, Çiftçi E.** Çocuklarda *Aspergillus* Enfeksiyonları, *Çocuk Enfeksiyon Dergisi* 2009, 3, 118-25.
- Aydın N, Şavk EB, Hilmioğlu S, Korkmazgil B, Gürel M.** Yüzeysel mikozlardan izole edilen etkenler , *İnfeksiyon Dergisi* 2001, 1:15, 47-50.
- Aysel V, Çetingül V, Güner H and Dural B.** Determination of Soluble Carbohydrate and Protein Amounts of Some Brown Algae. *Fac.of Fish* 1992, 114-123.
- Barry L, Hainer MD.** Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina Dermatophyte infections 2003, 67:101-8.
- Biard JF, Verbist JF et al.** Algues Fixees de la Cote Atlantique Francaise Contenant des Substances Antibacteriennes et Antifungiques. *Jour.of Med.Plants Res*, 1980, 136-151.
- Blum MD, Wiedermann BL.** *Aspergillus* infections, Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 5th. edition, Philadelphia, Saunders, 2004,2550-60.
- Boisvert C.** 1988. Les jardins de la Mer. Du bon usage des Algues. Terre Vivante, Paris, Fransa, 1988,157.
- Caccamese S, Toscano RM, Furnari G and Cormaci M.** 1985. Antimicrobial Activities of Red and Brown Algae from Southern Italy Coast, 1985,11, 505-507.
- Çetingül V, Aysel V, Dural B and Güner H.** An Investigation on the Soluble Carbohydrate and Protein Amounts of Some Red Algae Collected from Different Sites of Izmir Bay. *Fac.of Fish*. 1994, 11-18.
- Çıkman A, Parlak M, Ceylan MR, Güdücüoğlu H, Berktaş M.** Çeşitli Klinik Örneklerden Soyutlanan Kandidaların Tür Dağılımı ve Antifungal Direnci, *Van Tıp Dergisi*, 2014, 21(1): 1-5.
- Coiffard L and De Roeck-Holtzhauer Y.** Phyco-cosmétique: des matières premières
- Constable DJC, Gonzalez CJ and Henderson RK.** *Organic Process Research & Development*, 2007,11, 133-137.

- Cosoveanu A, Axine O, Iacomi B. Antifungal Activity Of Macroalgae Extracts UASVM** Bucharest, *Scientific Papers Series A*, 2010, 3: 1222-5339.
- Cowan M.M.** Plant products as antimicrobial agents, *Clinical Microbiology Reviews*, 1999,564-582.
- Deepak B, Iqbal Z.** Lyophilization Process And Optimization For Pharmaceuticals, *International Journal of Drug Regulatory Affairs*, 2015, 3(1), 30-40.
- Demirpek U.** Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri *Klimik Dergisi* 2012, 128201112107-49.
- Destab1.** Ethiopian traditional herbal drugs, Part II: Antimicrobial activity of 63 medicinal plants, *J Ethnopharmacol*, 1993,39(2):129-39.
- Dickinson C.I.** British Seaweeds. Kew Series London: Eyre & Spottiswoode. 1963:1;232, 92
- Donadieu Y ve Basire J.** Les Therapeutiques naturelles: Les Algues. Librairie Maloine S.A, Paris, Fransa, 1985,511.
- Dulger G and Dulger B.** Antibacterial Activity of Two Brown Algae (*Cystoseira compressa* and *Padina pavonica*) Against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, *British Microbiology Research Journal*, 2014, 4, 918-923.
- Eren A, Kalkancı A.** İn-Vitro Antifungal Duyarlılığın Araştırılmasında Kuyucuk Difüzyon Yönteminin Değerlendirilmesi, *Ankem dergi*, 2002, 1, 56-59.
- Espeche ME, Fraile ER and Mayer AMS.** Screening of Argentina Marine Algale for Antimicrobial Activity. *Hydrobiol*, 1984,116/117, 525-528.
- Güner H, Aysel V.** Tohumuz Bitkiler Sistematiği Cilt I, Algler'', Ege Üniversitesi Basımevi, Bornova İzmir, 1999,251.
- Güven K, Güvener C and Güler,E.** Pharmacological Activities of Marine Algae, Introduction to Applied Phycology, ed. By I.Akatsuha, SPB. Acad.Pub.Hague, Netherlands 1987, 67-92.
- Hajjeh RA, Warnock DW.** Aspergillus species, Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 2nd edition ,Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003,1213-20.
- Haliki A, Çetingül V and Denizci AA.** An Investigation on Antibacterial Activities of Some Marine Algae (Phaeophyta, Rhodophyta), *Ege University Journal Of The Faculty Of Science*, 1998, 21, 1-9.
- Heggors JP, Velanovich V, Robson MC, Zoellner SM, Schileru R, Boertman J, Niu XT.**
- Holder IA1, Boyce ST.** Agar well diffusion assay testing of bacterial susceptibility to various antimicrobials in concentrations non-toxic for human cells in culture, 1994,20(5):426-9.
- Hoppe H, A Levring ve Y Tanaka.** Marine Algae in Pharmaceutical Science, 1979. *J Trauma*. 1987: 27(2):176-9.

- Kantarciođlu AS, Yücel A.** Aspergillus Cinsi Mantarlar Ve İnvaziv Aspergilloz, Mikoloji, Patogenez, Laboratuvar Tanımı, Antifungallere Direnç Ve Duyarlılık Deneyleri, *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2003, 34: 140-157.
- Karamanoğlu K.** Farmasötik Botanik İkinci baskı, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ankara, 1977,44.
- Katircioğlu H, Beyatlı Y, Aslim B, Yüksekdağ Z and Atıcı T.** Screening for Antimicrobial Agent Production of Some Microalgae in Freshwater. *The Internet Journal of Microbiology*, 2006, 2.
- Koç AN, Gökahmetođlu S, Ođuzkaya M.** Comparison of E test with the broth microdilution method in susceptibility testing of yeast isolates against four antifungals. *Mycoses* 2000; 43: 294-7.
- Koç NA.** Antifungal Duyarlılık Testleri Ve Klinik Önemi, *Ankem Dergi* 2012,26(Ek 2):270-276.
- Kodalak N.** Sinop kıyılarındaki *Cystoseira barbata* deniz yosunundan alginat üretimi üzerine bir araştırma, Yüksek lisans tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2008.
- Kölemen F.** Derinin mantar hastalıkları, İkinci baskı, 1994, 81-96.
- Kontoyiannis DP, Bodey GP.** Invasive aspergillosis, *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2002,21:161–72.
- Küçük Kurt I, Fidan FA.** Saponinler ve Bazı Biyolojik Etkileri, *Kocatepe Veteriner Dergisi* 2008, 89-98.
- Ma-Jing Wen and Tan Wei-Ci.** Screening for Antimicrobial Activites in Marine Algae from Qingdao Coast, China, *Hydrobiol* 1984, 116/117,517-520.
- McGinnis MR, Rinaldi MG.** Antifungal drugs: mechanism of action, drug resistance, susceptibility testing, and assays of activity in biologic fluids, *Antibiotics in Laboratory Medicine*. 4th ed, Williams & Wilkins, Baltimore, 1996,169-275.
- Mutlu G, İmir T, Cengiz AT, Ustaçelebi Ş, Tümbay, E, Mete Ö.** Mantarların yapıları, üreme özellikleri ve sınıflandırılması, *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*, Birinci baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 1999, 1015-1021.
- Pérez M J, Falque E and Dominguez H.** Antimicrobial Action of Compounds from Marine Seaweed, *MDPI Marine drugs journal*, 2016, 14(3), 52; doi:10.3390/md14030052.
- Rippon JW.** Cutaneous infections: dermatophytosis and dermatomycosis, In: *Medical Mycology, The Pathogenic Fungi and the Pathogenic Actinomycetes*, Üçüncü baskı, WB Saunders, Philadelphia, 1988,169-275.

- Ryder NS1, Wagner S, Leitner I.** In vitro activities of terbinafine against cutaneous isolates of *Candida albicans* and other pathogenic yeasts, *Antimicrob Agents Chemother.* 1998,42(5):1057-61.
- Sachithananthan K and Sivapalan A.** Antibacterial Properties of Some Marine Algae of Sri Lanka. *Bull. Fish. Res. Stn,* 1975, 26, 1-2.
- Sahayaraj K, Sathiyamoorthy R, Rathi JM.** Silver nanoparticles biosynthesis using marine algae *Padina pavonica* (Linn.) and its microbial activity, *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures,* 2012, 7(4):1557-1567.
- Sukatar A ve Şenkardeşler A.** Türkiye'de Makroskobik Alglerin Kültür Olanakları ve *Gracilaria gracilis* (Stackhouse) Steentoft, Irvine Et. Farnham, *Enteromorpha intestinalis* (L.) Nees İle *E. prolifera* (O.F. Müller) J. Ag Türlerinin Kültürü, *Ege Üniversitesi Su Ürünleri Dergisi,* 2001: 18;1, 33-51.
- Tang, X. and Pikal, M.J.** Design of Freeze-Drying Processes for Pharmaceuticals: Practical Advice *Pharm Res* 2004,21:191.
- Taşbakan MS, Çeviker Y, Başoğlu ÖK, Metin D, Çitim Ş, Taşkıranlar P, ,** Örneklerinden *Candida* Türlerinin İzole Edilmesinin Prognoza Etkisi *Türk Toraks dergisi* 2011, 12, 153-7.
- Taşkın E, Öztürk M,** Kahverengi alglerin (phaeophyceae) taksonomisi Türkiye'deki türlerinin değerlendirilmesi, Ulusal Su Günleri Bildiri Özeti, Trabzon, 2005.
- Tümbay E.** Dermatofitler, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 2002. Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara, 2002, 97.
- Tüney I, Çadircı BH, Ünal D, Sukatar A.** Antimicrobial Activities of the Extracts of Marine Algae from the Coast of Urla, *Turkish Journal of Biology,* 2006, 171-175.
- Turan G.** Su Yosunlarının Thallassoterapide Kullanımı, Doktora Tezi, Ege Üniversitesi., İzmir, 2007.
- Usmanghani K, Shameel M, Sualeh M, Khan KH and Mahmood ZA.** Antibacterial and Antifungal Activities of Marine Algae from Karachi Seashore of Pakistan, *Fitoterapia,* 1984, 55,2: 73-78.
- venues de la mer. Parfum, Cosmétiques et Arômes 1992:108, 61-64.
- McHugh, D. J.** A guide to the Seaweed Industry. Food and Agriculture Organisation of the Nations, Roma, İtalya, 2003,103.
- Vuthijumnok J, Molan AL, and Heyes JA.** Perspective on Solvent Use in the Pharmaceutical Industry, *Journal of Pharmacy and Biological Sciences,* 2013, 2278-3008, 2319-7676, 42-48.

**Weinstein A, Berman B.** Topical treatment of common superficial tinea infections, *National Center for Biotechnology Information* 2002, 65:2095-102.

# ÖZGEÇMİŞ

Soyadı, Adı : Babacan, Ümit  
Uyruk : T.C  
Doğum yeri ve tarihi : Fatih 19/09/1989  
Telefon : 506 5418713  
E-mail : [um.babacan@gmail.com](mailto:um.babacan@gmail.com)  
Yabancı Dil : İngilizce

## EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Lisans	Adnan Menderes Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü	2014

## BURSLAR ve ÖDÜLLER:

## İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
-----	-----------	-------

## AKADEMİK YAYINLAR

### 1.MAKALELER

### 2. PROJELER

### 3. BİLDİRİLER

#### A) Uluslararası Kongrelerde Yapılan Bildiriler

#### B) Ulusal Kongrelerde Yapılan Bildiriler