

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

Sedef DULLUÇ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2020-ANTALYA

KİVİ TOHUMU YAĞININ *A.BAUMANNII*
İZOLATLARINA KARŞI TEK BAŞINA VE KOLİSTİN İLE
KOMBİNASYONU ETKİNLİĞİNİN İN VİTRO
ARAŞTIRILMASI

Dyt. Sedef DULLUÇ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2022-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

KİVİ TOHUMU YAĞININ *A.BAUMANNII*
İZOLATLARINA KARŞI TEK BAŞINA VE KOLİSTİN İLE
KOMBİNASYONU ETKİNLİĞİNİN İN VİTRO
ARAŞTIRILMASI

Dyt. Sedef DULLUÇ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. AHMET YILMAZ ÇOBAN

Bu tez Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TYL-2020-5407 proje numarası ile desteklenmiştir.

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

2022-ANTALYA

Sağlık Bilimleri Enstitüsü M¼d¼rl¼ę¼ne;

Bu alışma j¼rimiz tarafından Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı Beslenme ve Diyetetik Programında y¼ksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 25/01/2022

İmza

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ahmet Yılmaz ÇOBAN
Akdeniz niversitesi

.....

ye : Doç. Dr. Mehtap ÜNLÜ SÖĖÜT
Ondokuz Mayıs niversitesi

.....

ye : Doç. Dr. Ece řİMřEK
Akdeniz Üniversitesi

.....

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki j¼ri yeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Enstitü M¼d¼r

ETİK BEYAN

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

Öğrenci
Dyt. Sedef DULLUÇ
İmza

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ahmet Yılmaz Çoban
İmza

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince destek ve bilgisini benden esirgemeyen; deneyimi, ışığı ve akademik bakış açısı ile yolumu aydınlatan aynı zamanda bu çalışmanın planlanması, yürütülmesinde ve yönetiminde baştan sona büyük emeği olan tez danışmanım, sayın hocam Prof. Dr. Ahmet Yılmaz Çoban'a ilgi ve yardımları için en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman bilimin ve bilim insanının yanında olan yüksek lisans eğitimim süresince maddi burs imkanı tanıyan Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)' na teşekkür ederim.

Çalışmamda kullandığımız test bakterisinin klinik izolatlarının temin edilmesinde desteğini ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Meral Dilara Ögünç' e çok teşekkür ederim.

Çalışmanın her aşamasında, yürütülmesinde emeği, bilgisi, donanımı ve deneyimlerini esirgemeyen inancını her zaman hissettiğim Dr. Öğretim Görevlisi Kübra Yıldırım hocama enerjisinden ve desteklerinden ötürü çok teşekkür ederim.

Çalışmanın materyalinin temini ve ekstraksiyon işlemlerinin her aşamasında ayrı ayrı emeği ve desteği olan Araştırma görevlisi Yüksek Ziraat Mühendisi Bünyamin Peker ve Dr. Öğr. Üyesi Rüstem Üstün' e yardımı ve destekleri için çok teşekkür ederim. Çalışmanın ön aşamasında gerek pandemi ve karantina gibi zorlu süreçlerde desteği ve yardımları için Serhat Bozkurt'a teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim, aldığım tüm kararlarımın her zaman destekçisi, her koşulda yanımda olan canım aileme sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Amaç: Dünyada tedavi amaçlı kullanılan bitkilere karşı ilgi giderek artmaktadır. Bakterilerde antibiyotik direncinin artmasına karşın antimikrobiyal özellik gösteren bitkisel ürünlere karşı direnç oluşmadığı görülmektedir. Bu çalışmada tropik bir meyve olmasına rağmen elverişli iklimi sebebiyle son yıllarda ülkemizde yetiştiriciliği artan kivi (*Actinidia deliciosa*) meyvesinin tohumundan elde edilen yağın in vitro antibakteriyel ve kolistin ile kombine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Kivi tohumu yağının antimikrobiyal etkisini değerlendirmek için, gelişen çoklu ilaç direnci nedeniyle hastane enfeksiyonlarının önemli bir kaynağı olan *Acinetobacter baumannii* klinik izolatu test edilmiştir.

Yöntem: Kivi tohumu yağının bakterilere karşı minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerleri sıvı mikrodilüsyon ve in vitro kolistin antibiyotiği ile kombine etkisi dama tahtası (checkboard) mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir. Kivi tohumu yağı ve kolistin antibiyotiği kombinasyonundaki etki, fraksiyonel inhibitör konsantrasyon (FİK) indeksi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Kivi tohumu yağının *A.baumannii* izolatlarına karşı antimikrobiyal etkisi saptanmıştır. Beş kolistin dirençli *A.baumannii* izolatında kolistin ve kivi tohumu yağının kombine etkisi değerlendirildiğinde tüm izolatlarda aditif etki bulunmuştur.

Sonuç: Kivi tohumu yağının *A.baumannii* izolatlarında antimikrobiyal etki ve herhangi bir antibiyotik ile kombine etkisine bakıldığı ilk çalışmadır. Kivi tohumu yağı, *A.baumannii* izolatları üzerinde kolistin etkisini arttırabilmektedir. Tıpta gelişen enfeksiyonları önlemede veya tedavi etmede potansiyel alternatif bir yöntem olabilir. Bu etkinin sebebinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır. İleriki çalışmalarda farklı bakteri suşları veya farklı antibiyotiklerle kombine etki araştırması yapılabilir.

Anahtar Kelimeler: kivi tohumu yağı, kolistin, *A.baumannii*

ABSTRACT

Objective: There is an increasing interest in plants used for therapeutic purposes in the world. Despite the increase in antibiotic resistance in bacteria, it is seen that there is no resistance against herbal products with antimicrobial properties. In this study, it was aimed to investigate the antimicrobial and combined effect of colistin and oil obtained from the seed of the kiwifruit (*Actinidia deliciosa*), which has been grown in our country due to its favorable climate, although it is a tropical fruit. To evaluate the antimicrobial effect of kiwifruit seed oil, the clinical isolate of *Acinetobacter baumannii*, which is an important source of nosocomial infections due to developing multidrug resistance, was tested.

Method: The minimum inhibitory concentration (MIC) values of kiwifruit seed oil were determined by liquid microdilution and the combined effect of in vitro colistin antibiotic by checkboard microdilution method. The effect of the combination of kiwifruit seed oil and colistin antibiotic was evaluated by the fractional inhibitory concentration (FIC) index.

Results: The antimicrobial effect of kiwifruit seed oil against *A.baumannii* isolates was determined. When the combined effect of colistin and kiwifruit seed oil was evaluated in five colistin-resistant *A.baumannii* isolates, an additive effect was found in all isolates.

Conclusion: This is the first study to examine the antimicrobial effect of kiwi seed oil in *A.baumannii* isolates and the combined effect with any antibiotic. Kiwi seed oil can increase the effect of colistin on *A.baumannii* isolates. It can be a potential alternative method to prevent or treat infections that develop in medicine. Further studies are needed to fully understand the reason for this effect. In future studies, different bacterial strains or combined effects can be investigated with different antibiotics.

Key words: kiwifruit seeds oil, colistin, *A.baumannii*

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kivi	3
2.1.1. Kivinin Morfolojisi	4
2.1.2. Kivinin Besin Bileşimi	5
2.1.3. Kivinin Sağlığa Etkileri	9
2.1.4. Türkiye’de Kivi Yetiştiriciliği	12
2.2. <i>Acinetobacter Baumannii</i>	13
2.3. Kolistin	14
2.3.1. Kolistinin Gram Negatif Bakterilerin Hücre Zarı Üzerindeki Etkisi	16
2.3.2. <i>A.baumannii</i> 'de Kolistin Direnci	16
3. GEREÇ ve YÖNTEM	18
3.1 Kivi Tohumu Yağı Ekstraksiyonu ve Yağ Analizi	18
3.2. Bakteri İzolatlarının Çoğaltılması ve Antimikrobiyal Aktivitenin Ölçülmesi	19
3.3. Sinerjik Etkinin Belirlenmesi	20
4. BULGULAR	23
4.1. Kivi Tohumundan Yağ Elde Etmede Kullanılan Çözücü Verimliliği	23
4.2 Kivi Tohumu Yağının İçerik Analizine Ait Bulgular	24
4.3 Minimum İnhibitör Konsantrasyonunun Saptanmasına Ait Bulgular	26

4.4 Dama Tahtası (Checkerboard) Sinerji Testine Ait Bulgular	29
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	38
KAYNAKLAR	39
ÖZGEÇMİŞ	48



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.	<i>A. Deliciosa</i> 'nın (yeşil kivi) besin bileşimi	8
Tablo 4.1.	Yağ elde etmede kullanılan çözücü verimliliği	23
Tablo 4.2.1	Kivi tohumu yağının içerik analizi	24
Tablo 4.2.2	Kivi tohumu yağının yağ asidi içerik analizi	25
Tablo 4.3.	<i>Acinetobacter baumannii</i> suşlarına karşı kivi tohumu yağının ve kolistin MİK değerleri.	26
Tablo 4.4.	Kolistin dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i> suşlarına karşı kivi tohumu yağı ile kolistin kombinasyonu sonucu elde edilen değerler	30

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	<i>Actinidia Deliciosa</i> (Kivi), Hayward	5
Şekil 3.1.	<i>Actinidia deliciosa</i> meyvesinin yan kesiti ve tohumu	18
Şekil 3.2.	Tohumdan yağ eldesi esnasında Soxhlet cihazı	19
Şekil 4.1.	Mikrodilüsyon testine ait örnek bir mikroplak paneli	29



SİMGELER ve KISALTMALAR

CMS	: Kolistimetat Sodyum
Dab	: Diaminobütirik asit
FİK	: Fraksiyonel İnhibitör Konsantrasyon
FİKİ	: Fraksiyonel İnhibitör Konsantrasyon İndeksi
HDL-K	: High Density Lipoprotein Kolesterol
IL-8	: İnterlökin 8
KF	: Kistik Fibroz
LPS	: Lipopolisakkarit
MİK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyon
MUFA	: Tekli Doymamış Yağ Asitleri
PUFA	: Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
ROS	: Reaktif Oksijen Türevleri
SFA	: Doymuş Yağ Asitleri
TK	: Total Kolesterol
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör alfa
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

1. GİRİŞ

Dünyada teröpatik amaçlı kullanılan bitkilere karşı ilgi giderek artmaktadır. Bakterilerde antibiyotik direncinin artmasına karşın antimikrobiyal özellik gösteren bitkisel ürünlere karşı direnç oluşmadığı görülmektedir. Ayrıca bitkisel kaynaklardan elde edilen antimikrobiyal maddelerin gıdalarda koruyucu madde olarak kullanıldığında gıda güvenliğini yüksek oranda korumayı başardıkları gösterilmiştir (Zenginbal ve Özcan, 2005; Abbasoğlu, 1996; Uğur ve ark., 2013). Bu çalışmada tropik bir meyve olmasına rağmen elverişli iklimi dolayısıyla son yıllarda ülkemizde yetiştiriciliği artan kivi (*Actinidia deliciosa Planch*) meyvesinin tohumundan elde edilen yağın in vitro antimikrobiyal ve kombine etkileri araştırılmıştır. Kivi, Çin'in orta ve güney bölgelerinde yetiştirilen, yenilebilen tropikal bir meyvedir. Kivi tohumları üretimin yan ürünüdür ve doğrudan katı atık olarak atılır; ancak bu yöntem ciddi kaynak israfına yol açar. Kivi meyvesinin yaklaşık 33-46 g / kg'lık yenilebilir kısımlarını içeren kivi meyvesi tohumları (Deng ve ark., 2016) yüksek besin değerine sahiptir ve %28,3 yağ içerir (Cravotto ve ark., 2011). Kivi; antioksidan, antiinflamatuvar ve antibakteriyel gibi birçok potansiyel biyolojik aktiviteye sahiptir. Kivinin besleyici özellikleri yanı sıra sağlığa olumlu çeşitli etkilerinin tespit edildiği birçok çalışma mevcuttur. Çalışmalarda kivi meyvesinin çeşitli bölümleri kullanılmıştır. Sağlığa yararlarından bir tanesi de hastalık etkeni olan bakterilere karşı geliştirdiği antimikrobiyal etkidir. Bu çalışmada kivi tohumu yağının antimikrobiyal etkisini değerlendirmek için, gelişen çoklu ilaç direnci nedeniyle hastane enfeksiyonlarının önemli bir kaynağı olan *Acinetobacter baumannii* klinik izolatları kullanılmıştır. Kivi tohumu yağının *Acinetobacter baumannii*' ye karşı antimikrobiyal etkisinin ve herhangi bir antibiyotik ile kombine etkisinin bakıldığı ilk çalışmadır. Kolistin, polimiksin ailesinden bir polipeptit antibiyotiktir (Bring ve ark., 2014). 1970'lerin ortalarında yeni ve etkili antibiyotiklerin keşfedilmesi ve polimiksinlerin nefrotoksisite ve nörotoksisite ile ilgili raporları nedeniyle klinik kullanımı büyük ölçüde azalmıştır. 1990'ların ortalarına gelindiğinde ise; çoklu ve geniş ölçüde ilaç direnci gelişen gram negatif bakterilere karşı son çare tedavi olarak yeniden önem kazanmıştır (Son ve ark., 2019; Kaye ve ark., 2016). Bununla birlikte kolistinin aşırı ve yanlış kullanımı kolistine dirençli patojenlerin küresel

olarak ortaya çıkmasına neden olmuştur. Kolistine karşı dirençli bakterilerin gelişimi, kolistine önceden herhangi bir maruziyet gerçekleşmeden de meydana gelebilir ve bu da hastaların tedavisinde klinisyenleri savunmasız bırakmaktadır (Mlynarcik ve Kolar, 2019). Kivi tohumu yağının içeriğindeki bileşenler yönünden *A.baumannii* suşuna karşı antimikrobiyal aktivite göstereceği öngörülmektedir. Bu antimikrobiyal madde, kolistin ile sinerjik etki gösterip bakterinin ilaç direncini kırarak *A.baumannii* kaynaklı enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde yeni bir yöntem olarak geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kivi

Kivi, *Actinidia Lindley (Lindl.)* cinsinden bitki ve meyveler için yaygın olarak kullanılan isimdir. Actinidia adı, ışın anlamına gelen Yunanca aktinos kelimesinden gelir ve bu isim, bitkinin çiçeklerindeki stil düzenlemesinden esinlenerek Lindley (1836) tarafından verilmiştir (Ferguson, 1984). Actinidia, kuzey-orta Çin'e özgüdür, az sayıda yabancı tür de birkaç çevre ülkede bulunur (Ferguson ve Huang, 2007). İlk örnekleri Nepal'den toplanmış ve 1821'de Batılı bir botanikçi olan Wallich tarafından kataloglanmış olmasına rağmen, Actinidia'nın en eski kayıtları MÖ 1000-500 yıllarına dayanan klasik Çin metinlerinde bulunur (Ferguson, 1984). Çin'de Actinidia'nın meyvesi yaygın olarak 'mihoutao' veya 'maymun şeftali' adıyla bilinir, çünkü bu meyveyi yabancı maymunların tükettiği bilinmektedir (Ferguson ve Huang, 2007). Actinidia'nın ticari bir ürün olarak evcilleştirilmesi ve ardından ekimi, 1800'lerin sonlarında, Çin'de vahşi doğadan toplanan bitki ve tohumların Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve Yeni Zelanda'ya götürülmesiyle başlamıştır. Yeni Zelanda'da *Actinidia deliciosa* (A. Chev.) C.F. Liang & A.R. Ferguson (*A. deliciosa*) ilk olarak 1904'te Isabel Fraser tarafından tohum olarak tanıtılmış ve 1910'da meyve üretmek için başarıyla büyütülmüştür. Bektaşı üzümü aromasından dolayı Çin bektaşı üzümü olarak bilinen bu meyvenin, Çin dışında yetiştirilen ilk Actinidia meyveleri olduğu düşünülmektedir (Nishiyama, 2007). Yaygınlaşarak ticari meyve bahçeleri kurulmuş ve şu anda uluslararası ticarete en yaygın olarak yetiştirilen çeşit olan *A. deliciosa* 'Hayward', 1920'lerde Hayward Wright tarafından seçilmiştir (Ferguson, 1984). 'Hayward', büyük meyve, iyi lezzet ve uzun raf ömrü gibi birçok olumlu özelliğe sahiptir (Padmanabhan ve Paliyath, 2016).

Çin bektaşı üzümünün Yeni Zelanda'dan ilk ihracatı 1952'de Londra'ya yapılmıştır. Sonraki yıllarda kivi endüstrisi hızla büyümüş ve kivi; Şili, Çin, Fransa, Yunanistan, İran, İtalya, Japonya, Türkiye, Amerika Birleşik Devletleri ve Yeni Zelanda'da ticari olarak yetiştirilmektedir (Henare, 2016).

Kivinin çeşitli duyuşal nitelik ve özelliklere sahip 75'ten fazla tür veya çeşidi vardır. Actinidia türlerinin çoğu Çin'e özgüdür. Tüm Actinidia türleri odunsu tırmanan

sarmaşıklardır. Asmalar yaprak döken ve ikievciklidir. Erkek ve dişi çiçekler farklı bitkilerde bulunur ve çapraz tozlaşma ve meyve tutumu sağlamak için her iki cinsiyetin de bir bağda sekiz dişi bir erkek oranında yakın bir yere dikilmesi gerekir. Tozlaşma için arılara ihtiyaç vardır. Genellikle asmalar 3 veya 4 yaşına kadar çiçek açmaz. Ancak *A. chinensis*, *A. deliciosa*'dan daha erken gelişir. Çin'deki önemli *A. chinensis* çeşitleri tetraploiddir, ancak 'Hort16A' diploiddir. *A. deliciosa*'nın tüm çeşitleri hekzaploiddir. *Actinidia* türlerinin iklim gereksinimleri değişmektedir. *A. chinensis* kış soğuğuna ve ilkbahar donlarına karşı daha hassastır. Kivi bitkileri tomurcuk kırılmasından yaklaşık 2 ay sonra çiçek açar ve meyve çiçeklenmeden 5-6 ay sonra hasat edilebilir. Genellikle bitkiler vejetatif veya klonal yöntemlerle çoğaltılır. Aşılama, istenilen çeşidin köklü çelikleri ile çoğaltma ve doku kültürü yoluyla mikro çoğaltma yapılabilmektedir (Padmanabhan ve Paliyath, 2016).

2.1.1 Kivinin Morfolojisi

Botanik olarak, *Actinidia* meyveleri, sulu bir perikarp içine gömülü çok sayıda siyah tohumlu meyvelerdir. *Actinidia deliciosa* (A. Chev.) yeşil etli bir kivi olan 'Hayward' ('yeşil' kivi) üstün lezzete sahip en yaygın ticari çeşittir. Açık kahverengi tüylü bir cilde ve sulu bir perikarp içine gömülü çok sayıda küçük siyah tohuma sahip zümrüt yeşili etli, tavuk yumurtası büyüklüğünde oval bir meyvedir. *Actinidia deliciosa* meyveleri, sınıflandırma ve paketlenme sırasında kısmen çıkarılan, kalıcı uzun, sert, kıl benzeri tüylere sahiptir. *A. deliciosa*'nın etinin yeşil rengi, meyve olgunlaşması ve olgunlaşması sırasında tutulan klorofilin varlığından kaynaklanmaktadır. Et, keskin, tatlı ve ekşi tatların bir kombinasyonuna sahiptir (He ve ark, 2019).

En yaygın sarı etli kivi, *A. chinensis*, 'Hort16A'dır. *A. chinensis* meyveleri genellikle meyve gelişiminde erken dökülen yumuşak, tüylerle kaplıdır. *A. chinensis*'in meyveleri, sivri ucun bir çıkıntısı olan karakteristik bir "gaga"ya sahiptir. *A. chinensis*'in meyve eti kısmen veya tamamen klorofil kaybından dolayı sarımsıdır (Henare,2016).



Şekil 2.1. *Actinidia Deliciosa* (Kivi), Hayward

2.1.2. Kivinin Besin Bileşimi

Kivi; C vitamini, diyet lifi ve sağlık açısından faydalı olan fitokimyasallar açısından önemlidir. Potasyum ve magnezyum içeriği de yüksektir. Olgun *A. deliciosa* klorofil a ve b ile b-karoten, lutein, violaksantin ve neoksantin gibi karotenoidleri içerir. Ek olarak, kivi, birçok gıdada bulunan alışılmadık derecede yüksek seviyelerde sıklık bir şeker alkolü olan miyoinositol içerir. Miyoinositol seviyesi meyve gelişiminin erken evrelerinde yüksektir ve meyve olgunlaşmasıyla %1-2'ye düşmektedir. Kivi önemli bir enerji kaynağı değildir (Padmanabhan ve Paliyath, 2016). Tablo 2.1. 'de yeşil kivi olan *A. deliciosa*'nın besin bileşimi ayrıntılı olarak gösterilmektedir.

Lif: Kivi, yaklaşık olarak taze ağırlığının %2–3 kadarı nişasta olmayan polisakkarit içerir. Hem yeşil hem de sarı kivide bulunan lifin yaklaşık üçte biri çözünür, üçte ikisi de çözünmez liften oluşmaktadır. Bununla birlikte sarı kivi yeşil kiviye nazaran daha az posa içerir. Liflerin çözünür fraksiyonu pektik polisakaritlerden oluşurken, çözünmeyen

lif çoğunlukla selüloz ve az miktarda pektin içeren hemiselülozdur. Kivi, önerilen günlük diyet lifi tüketiminin %10'unu karşılayabilmektedir (Henare, 2016).

Şeker: Glikoz, fruktoz ve sakkaroz kivide öne çıkan türlerdir. Şekerlerin içeriği ve oranları, olgunluk aşamalarına ve kivi çeşidine göre değişir. *A. deliciosa* Hayward'da toplam şeker seviyesi 100 g taze meyvede 8.4 g olarak bildirilmiştir. Diğer türlerinde şeker içeriği 100 g taze meyvede 7.7 ile 10.8 g aralığında değişmektedir. (Yeni Zelanda Bitki ve Gıda Araştırmaları Enstitüsü). Kivinin glisemik indeksi nispeten düşüktür ve şeker içeriği kan şekeri seviyesi üzerinde faydalı bir etkiye sahiptir.

Protein: Kivi önemli bir protein kaynağı değildir. Kivi, protein olarak hidrolitik özellikleri ile bilinen bir sistein proteazı olan aktinidin içerir. Aktinidin, çözünür proteinin %40'ını oluşturan yeşil kivide baskın çözünür proteindir. Tanımlanan diğer proteinler arasında kiwellin ve taumatin benzeri bir protein bulunur. Aktinidinin sindirime ve sindirim hareketliliğine yardımcı olma rolü hakkında bilimsel raporlar mevcuttur (Padmanabhan ve Paliyath, 2016).

E vitamini: Kivi, oldukça yüksek seviyelerde E vitamini içerir ve E vitamininin ana a-tokoferol formu etli kısmındadır. Kivide E vitamininin yeni bir formu olan d-tokomonoenol bulunduğu raporlanmıştır. Kivinin yağ içeriğinin tamamı tohumda bulunur.

Karotenoidler: Kivi, b-karoten, lutein, violaksantin ve neoksantin gibi çeşitli karotenoid bileşikleri içerir. Lutein ve b-karoten en fazla bulunan karotenoidlerdir. Yaygın olarak tüketilen çeşitli meyveler arasında kivi en yüksek luteini ihtiva eder. Kivi çeşitleri arasında ise; *A. arguta* ve *A. rufa* en yüksek lutein içeriğine sahiptir ve onu *A. deliciosa* ve *A. chinensis* izlemektedir. *A. chinensis* ve *A. deliciosa* benzer b-karoten içeriğine sahiptir ve *A. arguta* en yüksek seviyeye sahiptir. Genel olarak yeşil çeşitler, altın/sarı çeşitlerden daha yüksek toplam karotenoid içeriğine sahiptir.

Organik Asitler: Sitrik, malik ve kinik asit, daha az miktarlarda glukuronik ve galakturonik asitlerle birlikte kivideki ana organik asitleri oluşturur. Kinik asit, kivi

meyvesinde son derece yüksek konsantrasyonda bulunur. Genel olarak, diğer meyveler az miktarda kinik asit içerir. Askorbik asit ayrıca kivi'nin asitliğine de katkıda bulunur.

Fitokimyasallar: Kivi'nin Hayward çeşidinin meyvenin etli kısmından elde edilen ekstralarının fitokimyasal analizinde, iki kafeik asit glukosil türevi, 2 kumarin glukozit, kampesterol, klorojenik asit ve bazı flavon ve flavanol bileşikleri tanımlanmıştır. Kivi suyunun fenolik bileşiklerin seviyesi daha düşüktür. Belirlenen başlıca kuvvetli asidik fenolik asit bileşikleri, klorojenik asit, protokatekuik asit ve bir 3,4-dihidroksibenzoik asit türevi dahil kumarik ve kafeik asit türevleridir. Kateşin, epikateşin, prosiyanidin dimerleri ve oligomerler meyve suyundaki fenolik asittir. Kuersetin (glukozit, ramnoz ve rutinozit) ve kaempferol (rhamnosid ve rutinozit) glikozitleri mevcut flavanollerdir. Kivideki toplam antosiyanin içeriği, diğer birçok meyveden daha düşüktür ve meyvenin antioksidan kapasitesine önemli ölçüde katkıda bulunmaz. *A. deliciosa*'da antosiyaninler, meyvenin çekirdeğinin etrafındaki halkada bulunur. *A. chinensis*'te tanımlanan ana antosiyanin, siyanidin-3-O-ksilo-galaktozit ve siyanidin-3-O-galaktozittir. *A. deliciosa*'da ise siyanidin 3-O-galaktozit ve siyanidin 3-O-glukozit tespit edilen başlıca antosiyaninlerdir (Henare, 2016).

Kivi meyvesinin kabuğu, etli kısmına ve tohuma göre daha yüksek polifenol içeriğine sahiptir (Wang ve ark., 2018). *Actinidia chinensis* çeşitlerinde yapılan bir çalışmaya göre, kivi tohumunda bulunan polifenollerin analizinde beş bileşik öne çıkmaktadır. Bunlar, protokateşik asit, p-hidroksibenzoik asit, kafeik asit, p-kumarik asit ve ferulik asittir (Deng ve ark., 2016).

Kivi tohumları üretimin yan ürünüdür ve doğrudan katı atık olarak atılır; ancak bu yöntem ciddi kaynak israfına yol açar. Kivi meyvesinin yaklaşık 33-46 g/kg'lık yenilebilir kısımlarını içeren kivi meyvesi tohumları (Deng ve ark., 2016) yüksek besin değerine sahiptir ve %28,3 yağ içerir (Cravotto ve ark., 2011). Kivi'nin çeşitlerine göre tohumunun bileşimi değişebilmektedir. Kivi tohumlarının nem içeriği %5,10-8,13; mineral içeriği ise %3,60-4,65 arasındadır ve bu önemli bir orandır. Toplam polifenol içeriği %0,58-2,03 arasında değişmektedir. Yağ içeriği %28,71-34,84 arasında değişir ve tohumunun yağında 11 yağ asidi bulunmaktadır. Bu yağ asitlerinden Palmitik asit ve Stearik asit doymuş yağ olarak baskınken, çoklu doymamış yağ asitlerinde ise linoleik

asit yüksek (yaklaşık %60) oranda bulunmaktadır. Kivi tohumunun protein içeriği, nar çekirdeği protein içeriğine (%13,7) benzer olarak %12,72-14,94 arasında değişmektedir. Kivi tohumu yağındaki linoleik asit içeriği keten tohumundan daha yüksek ve soya tohumundan ise 10 kat daha fazladır. Ama sağlık açısından daha kritik olan n-6/n-3 oranı ise soya tohumunda daha yüksek bulunmuştur (Deng ve ark., 2018).

Tablo 2.1. *A. Deliciosa* 'nın (yeşil kivi) besin bileşimi (100g)

Besin	Birim	Miktar	Besin	Birim	Miktar
Su	g	83,9	Kalsiyum	mg	35
Enerji	kcal	64	Demir	mg	0,24
Protein	g	1,06	Magnezyum	mg	15,7
Toplam yağ	g	0,44	Fosfor	mg	34
Kül	g	0,63	Potasyum	mg	198
Karbonhidrat	g	14	Sodyum	mg	5
Toplam lif	g	3	Çinko	mg	0,14
Çözünür lif	g	0,7	Selenyum	µg	0,2
Çözünmez lif	g	2,3	C vitamini	mg	74,7
A vitamini	µg	4	K vitamini	µg	40,3
E vitamini	mg	1,3			

Kaynak: The USDA National Nutrient Database for Standard Reference. (<http://ndb.nal.usda.gov> , Erişim tarihi: 10 Ekim 2021)

2.1.3. Kivinin Sağlığa Etkileri

Antioksidan Kapasitesi

Diyet antioksidanları, hücreleri çeşitli hücresel işlemler sırasında üretilen reaktif oksijen türevlerinden korur. C vitamini, E vitamini, karotenoidler ve fenolik bileşikler meyvelerin antioksidan kapasitesine katkıda bulunur. Genel olarak, kivi, büyük ölçüde C vitamini ve polifenol seviyeleriyle yüksek antioksidan kapasiteye sahiptir ama antioksidan kapasite kivinin türüne göre değişmektedir. Yabani türler *A. eriantha* ve *A. latifolia*, diğer genotiplerden önemli ölçüde daha yüksek antioksidan kapasiteye (yaklaşık 3,3-8,7 kat daha yüksek) sahiptir ve antioksidan kapasitede en yüksek sırada yer alır. 3 ana *Actinidia* türünde C vitamini içeriği genellikle 50-430 mg/100 g arasında değişir. *Actinidia chinensis*, *A. deliciosa*'dan daha yüksek C vitamini içeriğine sahiptir. Ayrıca bitki besin bileşimi, yetiştirme koşulları, meyvenin olgunluğu ve diğer hasat sonrası koşullara göre değişir (Lim ve ark., 2014).

Jurkat T hücreleri kullanılarak yürütülen bir çalışmada, Hayward çeşidinin meyve suyu konsantresi, hücreleri hidrojen peroksit aracılı oksidatif stresin neden olduğu hücre ölümüne karşı korumuştur. Ek olarak, 4 *Actinidia* türünden elde edilen sulu özütler, Caco-2 kolonik epitel hücrelerinde hücre içi peroksil radikal oluşumunu önemli ölçüde azaltmıştır. Benzer şekilde, kivi suyunun tüketilmesi, insan plazmasındaki serbest radikal süpürücülüğünü iyileştirir (Hunter ve ark., 2008). Düzenli olarak yeşil veya sarı kivi tüketimi plazmadaki C vitamini, E vitamini ve lutein/zeaksantin düzeylerini artırır. Yeşil kivi tüketimi, postprandiyal olarak artan antioksidan kapasite ile ilişkilendirilmiştir ve bu nedenle postprandiyal oksidatif stresin önlenmesinde rol oynayabilir. Çalışmalar ayrıca günlük 1-3 yeşil veya altın kivi tüketimi ile insan lenfositlerinde oksidatif DNA hasarına karşı artan direnç göstermiştir. Kivi tüketimi ile lipid peroksidasyonunun azaldığı da bildirilmiştir (Hunter ve ark., 2016).

Bağırsak Sağlığı ve Metabolik Fonksiyon

Kivi, 100 g meyve başına yaklaşık 3.4 g hem çözünür hem de çözünmeyen lif içerir. Kivi, çözünmeyen diyet lifine yüksek lignin içeriği ile katkıda bulunur. Kivinin bağırsak sağlığı üzerinde faydalı etkisi ve güçlü laksatif özellikleri vardır. Kivinin olgunlaşması sırasında, hücre duvarları içinde polimerlerin artan çözünürlüğü ile su tutma kabiliyeti

artmaktadır. Sağlıklı yaşlı kişilerde kabızlığın tedavisinde kivi tüketiminin yararlılığını gösteren birçok çalışma vardır (Padmanabhan ve Paliyath, 2016). Kivide bulunan proteolitik enzim olan aktinidin, mide ve bağırsak proteazlarıyla uyum içinde hem midede hem de ince bağırsakta protein sindirimini artırır (Montoya ve ark., 2014). Kivi tüketimi, irritabl bağırsak sendromu olan hastalarda kolon geçiş süresini önemli ölçüde azaltmıştır (Chang ve ark., 2010). Kivi demir eksikliği tedavisinde etkilidir. Demirle zenginleştirilmiş bir kahvaltı ile kivi tüketen kadınlarda serum ferritin (yaklaşık %50) ve hemoglobin konsantrasyonlarında da iyileşme görülmüştür. 25 sporcu ile yapılan plasebo kontrollü çapraz denemede, atletik antrenman sırasında kivi içeceği takviyesi, plazma insülini üzerinde önemli bir etkisi olmaksızın kan şekeri ve mineral seviyelerinin korunmasında faydalı olmuştur. Altın kivinin sulu ekstresi ayrıca b-glukuronidaz inhibe edici ve b-glukozidaz teşvik edici aktivite göstermiştir. (Padmanabhan ve Paliyath, 2016). Altın ve yeşil kivi özleri, fekal laktik asit bakterilerinin büyümesini destekleyebilmekte ve *E.coli*'nin büyümesini azaltabilmektedir (Molan ve ark., 2007).

Kardiyovasküler hastalıklar

4 hafta boyunca günde 2 yeşil kivi tüketimi, sağlıklı bir kontrol diyeti ile karşılaştırıldığında hiperkolesterolemik erkeklerde plazma HDL-K, TK/HDL-K oranı ve apolipoprotein B/apolipoprotein A1 oranını olumlu yönde etkilemiştir. Başka araştırmada, 4-8 hafta boyunca günde 1-3 yeşil veya altın kivi tüketiminin, başlangıç konsantrasyonlarına kıyasla HDL-K'yi artırdığını, TK/HDL-K oranını azalttığını ve trigliseritleri azalttığını göstermiştir (Gammon ve ark., 2013). Sigara içen erkeklerde, 8 hafta boyunca günde 3 yeşil kivi tüketimi, kontrol tedavisine kıyasla diyastolik ve sistolik basıncı önemli ölçüde azaltmıştır. Ayrıca, anjiyotensin dönüştürücü enzim aktivitesinde bir azalma da fark edilmiştir (Hunter ve ark., 2016). 28 günlük iki periyot boyunca günde 2-3 kivi tüketen sağlıklı insan deneklerden alınan plazma numuneleri, kontrole kıyasla in vitro ADP ile indüklenen trombosit agregasyonunda önemli bir düşüş gösterdi. Kontrol grubuna kıyasla plazmanın antioksidan ve C vitamini seviyeleri artmıştır. 8 hafta boyunca kivi tüketen hiperlipidemili kişilerde HDL kolesterol konsantrasyonunda artış görüldü. Ek olarak, kan antioksidan durumu düzelmiş ve lipid peroksidasyon belirteçleri azalmıştır. Başka bir çalışmada, 3 hafta boyunca kivi tüketiminin glikoz veya insülin seviyeleri veya lipit profilleri üzerinde hiçbir etkisi

olmamıştır. Çalışmalar, kivi tüketiminin kandaki trigliserit seviyelerinde kontrole kıyasla %15 azalma ile sonuçlandığı bir çalışmada fark edildiği gibi kivi meyvesinin aterosklerozun önlenmesinde etkili olduğunu göstermiştir (Padmanabhan ve Paliyath, 2016).

Antikarsinojenik Aktivite

A. chinensis'in köklerinden izole edilen 12 fenolik bileşikten ikisi, P-388 (lösemi) ve A-549 (karsinomik insan alveolar bazal epitel hücreleri) hücre hatlarına karşı dikkate değer sitotoksik aktivite göstermiştir. Başka bir çalışmada, *A. chinensis*'in kökünden izole edilen bir polisakarit bileşiği de farelerde antitümör aktivite göstermiştir. Altın kividenden elde edilen çeşitli özler, insan oral tümör hücre hatlarına karşı seçici sitotoksikite göstermiştir. *A. chinensis* köklerinden izole edilen iki triterpenoid de insan adenokarsinomu ve insan karaciğer karsinomu hücre hatlarına karşı sitotoksik etkiler göstermiştir (Padmanabhan ve Paliyath, 2016). *A. arguta*'dan elde edilen özler, HepG2 ve HT-29 hücrelerinin büyümesini güçlü bir şekilde inhibe etmiştir (Zuo ve ark., 2012). In vitro sistemlerde, kivi özütleri veya meyve suları, 2-amino-1-metil-6-fenilimidazo [4,5-b] piridin (PhIP) gibi heterosiklik aminler dahil kimyasal kanserojenlere karşı antimutajenik etki göstermiştir (Hunter ve ark., 2016).

Diğer Sağlık Etkileri

Antik Çin'de, Actinidia bitkileri, sindirim sorunları, romatizma, hazımsızlık ve hemoroid gibi çok sayıda rahatsızlığın semptomlarının giderilmesinde ve ayrıca çeşitli kanserlerin tedavisinde kullanılmıştır. *A. chinensis*'in çeşitli bitki kısımlarından (yapraklar, meyve ve gövde) elde edilen ekstraktlar, Gram pozitif ve Gram negatif bakteri suşlarına karşı antibakteriyel aktivite göstermiştir. Meyvenin antibiyotik aktivitesi tohumlarda yer almış ve genel olarak meyve ekstraktlarının antibakteriyel aktivitesi vejetatif bitki kısımlarına göre daha fazladır (Padmanabhan ve Paliyath, 2016).

Kivinin uyku üzerine olan yararlı etkileri de bulunmuştur. Akşamları 'Hayward' kivi tüketiminin, kendi bildirdiği uyku bozuklukları olan yetişkinlerde uyku başlangıcını, süresini ve verimliliğini iyileştirdiği gösterilmiştir (Lin ve ark., 2011).

Kivinin birlikte tüketildiği öğünlerde içeriğindeki karbonhidrattan ayrı bulunan bileşenlerin öğünün glisemik yanıt profilini iyileştirdiği bulunmuştur (Mishra ve ark., 2017).

Deney hayvanları üzerinde yapılan bir çalışmada, yüksek yağlı diyet verilen ve 12 haftalık kivi tohumu yağı takviyesinin obez farelerde vücut ağırlığı, yağ dokusu, kan şekeri ve HOMA-IR üzerinde anlamlı azalma ve serum lipidlerini iyileştirdiği görülmüştür. Bununla birlikte bulgular, kivi tohumu yağı takviyesinin inflamasyonu, yağ termojenezini ve bağırsak mikrobiyota disbiyozunu azaltarak obeziteyi iyileştirdiğini göstermiştir (Qu ve ark., 2019).

Kivi tüketimi dünya çapında daha yaygın hale geldikçe, kivi alerjisi insidansı da artmaktadır. Kiviye alerjik tepkiler, lokalize oral alerji sendromundan hayatı tehdit eden anafilaksiye kadar değişir. *A. deliciosa* 'Hayward'dan on bir alerjen ve *A. chinensis* 'Hort16A'dan üç alerjen tanımlanmıştır (Lucas ve ark., 2003; Bublin, 2013). Tanımlanan alerjenlerden üçü, aktinidin, taumatin benzeri protein ve kiwellin, kivide yüksek miktarlarda bulunan proteinlerdir (Lucas ve Atkinson, 2008).

2.1.4. Türkiye’de Kivi Yetiştiriciliği

Kivinin geçmişi dünyada olduğu gibi Türkiye’de de yakın zamana dayanmaktadır. Bu kısa dönemlik geçmişe rağmen çok hızlı bir gelişme göstermiştir. Çıkış noktası Çin olmasına rağmen ticari meyve olarak tür ıslahı ve dünya geneline yayılması Yeni Zelanda kaynaklı olup 1970’lerden sonra başta Akdeniz ülkeleri olmak üzere farklı bölgelerde yetiştiriciliğine başlanmıştır. Türkiye’de 1980’lerin sonlarına doğru kivi yetiştiriciliği önem kazanmıştır. 1995’ te ilk resmi istatistiklere göre Türkiye’de 9 ilde kivi üretilmiş ve en fazla üretim 40 tonla Kocaeli’nde gerçekleşmiştir.

Türkiye’de kivi yetiştiriciliğinin dağılımına baktığımızda Marmara ve Karadeniz bölgelerinin ön plana çıktığı görülmektedir. Kivi yetiştirme şartları bakımından iklim olarak yazları sıcak ve nemli, kışları ise ılık olan yerler idealdir. Yaz sıcaklığının 30°C’nin üzerine çıkmaması ve yıllık yağış dağılımının dengeli olması gerekir. Yağış dağılımı dengeli olmayan bölgelerde sulama özenli yapılmalıdır. Marmara Bölgesi’nde özellikle doğu kesiminde Yalova göze çarparken, Sakarya, Kocaeli ve Bursa’ya da

yayılmıştır. Yalova'nın ardından 2017'de Türkiye kivi üretiminin %12,6'sını sağlamış olan Ordu gelmektedir. Son yıllarda Akdeniz Bölgesi'nde de gelişme gösteren kivi üretimi, burada en fazla Mersin olmak üzere bölgenin hemen hemen tüm illerinde yetiştirilmektedir.

Gün geçtikçe kivinin kullanım alanları ülkemizde de genişlemektedir. Günümüzde en yaygın kullanım şekli taze meyve olarak tüketiminin yanı sıra kurutularak, dondurularak, jöle yapımı, kivi çayı, kivi suyu, kivi dondurması şeklinde de tüketilebilmektedir (Çelik ve ark., 2007; Şahin, 2019; Uzundumlu ve ark., 2018).

2.2. *Acinetobacter Baumannii*

Acinetobacter türleri glikoz-fermentasyon yapmayan, hareketsiz, katalaz-pozitif, oksidatif-negatif, aerobik Gram-negatif kokobasillerdir. Yakın ilişkili türlerin kümeleri nedeniyle, *Acinetobacter* taksonomisini fenotipik özellikler ve kemotaksonomik yöntemler kullanarak ayırt etmek zordur. *Acinetobacter* türleri arasında *Acinetobacter baumannii* dünya çapında hastane kaynaklı enfeksiyonlarla ilişkili en önemli üyedir (Lin ve Lan, 2014). Bu aerobik Gram-negatif kokobasil, düşük dereceli bir patojen olarak kabul edilmiştir, ancak deri, kan dolaşımı, idrar yolu ve diğer yumuşak dokuların fırsatçı enfeksiyonlarından sorumlu bir patojendir (Peleg ve ark., 2008). Irak ve Afganistan'da görev yapan askerler arasında birdenbire birçok *A.baumannii* enfeksiyonu rapor edildiğinden (Centers for Disease and Prevention, 2004), *A.baumannii*'ye "Iraqibacter" denir. Çoklu ilaca dirençli (MDR) *A.baumannii*, savaş bölgelerinden geri gönderilen yaralı askeri hastaların çapraz bulaşıyla sivil hastanelere yayılmıştır (Peleg ve diğerleri, 2008). *A.baumannii* enfeksiyonlarının çoğu, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ortamında kritik durumdaki hastalarda meydana gelir (Fournier ve Richet, 2006) ve dünya genelinde yoğun bakım ünitelerindeki enfeksiyonların %20'sini oluşturur (Vincent ve ark., 2009). Ayrıca toplum kökenli *A.baumannii* enfeksiyonlarının sıklığı giderek artmaktadır (Lin ve Lan, 2014). Dış membran porinleri, fosfolipazlar, proteazlar, lipopolisakkaritler (LPS), kapsüler polisakkaritler, protein salgılama sistemleri ve demir şelatlama sistemleri dahil olmak üzere genomik ve fenotipik analizlerle çeşitli virülans faktörleri tanımlanmıştır (Antunes ve ark., 2011; McConnell ve ark., 2013; Lin ve Lan, 2014).

Birçok rapor, *A.baumannii*'nin antimikrobiyallere karşı hızla direnç geliştirdiğini ve çoklu ilaca dirençli suşların izole edildiğini göstermiştir (McConnell ve ark., 2013). DSÖ, *A.baumannii*'nin antibakteriyel ilaçların etkilerinden etkin bir şekilde kaçan en ciddi ESKAPE organizmalarından (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *A.baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacter* türleri) biri olduğunu beyan etmiştir (Boucher ve ark., 2009). İlaçların enzimatik bozunması, modifikasyonlar, çoklu ilaç akış pompaları ve geçirgenlik kusurları dahil olmak üzere bir dizi *A.baumannii* direnç mekanizması bilinmektedir (Gordon ve Wareham, 2010; Kim ve ark., 2012; Lin ve Lan, 2014; Lee ve ark., 2017).

2.3 Kolistin

Kolistin, polimiksin ailesinden bir polipeptit antibiyotiktir. Ribozomsuz olarak 1750 Da moleküler ağırlıkla sentezlenip, N ucunda bir yağ asidi kuyruğu ile açillenmiş bir tripeptit yan zincirine sahip siklik bir heptapeptitten oluşur. N terminal yağlı açıl bölümünün hidrofobikliği, kolistinin antimikrobiyal aktivitesini önemli ölçüde etkiler ve aynı zamanda doğal toksisiteden sorumludur (Bring ve ark., 2014).

Polimiksin, beş farklı kimyasal bileşik içerir (polimiksinler A, B, C, D ve E). Klinik pratikte başlıca ikisi, kolistin A (polimiksin E1) ve kolistin B (polimiksin E2) kullanılmıştır; bunlar sadece yağ asidi kuyruklarında farklılık gösterir (Kasiokou ve ark., 2005; Li ve ark., 2002).

Ticari olarak temin edilebilen iki farklı kolistin formu vardır, oral ve topikal kullanım için kolistin sülfat ve parenteral ve aerosol tedavisi için kolistimetat sodyum (CMS); her iki form da inhalasyon yoluyla verilebilir. Kolistin (genellikle sülfat tuzu olarak kullanılır) bir polikasyon iken kolistimetat (sodyum tuzu olarak kullanılır) fizyolojik pH'da bir polianyondur (Li ve ark., 2006). CMS, kolistinin inaktif bir ön ilacıdır ve hiçbir intrinsik antibakteriyel aktiviteye sahip değildir. CMS, a,g-diaminobütirik asit (Dab) üzerindeki birincil amin gruplarının formaldehit ve ardından sodyum bisülfid ile reaksiyona girdiği bir sülfometilasyon reaksiyonu ile üretilir. Bileşim in vivo olarak kolistine dönüştürülmelidir (Nation ve ark., 2014). CMS, çoklu ilaca dirençli Gram-negatif bakteriler için giderek artan son savunma hattıdır ve şu anda kritik hastalarda 'kurtarma' tedavisi olarak kullanılmaktadır (Li, 2004). CMS parenteral olarak

uygulandığında kolistinden daha az toksiktir (Bialveai ve Kafil, 2015). Plazmada hızla hidrolize olan CMS'nin aksine, kolistin oda sıcaklığında birkaç gün stabildir (Boisson ve ark., 2013).

Kolistin, ilk olarak 1947 yılında Japonya'da Koyama ve arkadaşları tarafından spor oluşturan gram pozitif toprak bakterisi *Bacillus polymyxa* subsp. *Colistinus*' a karşı etkili bulunmuştur. 1950'lerde kolistin ilk olarak intravenöz bir formülasyon olarak kullanılmış olup 1959'da FDA, enfeksiyöz diyare ve idrar yolu enfeksiyonları dahil olmak üzere çeşitli enfeksiyon türlerinin tedavisi için bakterisidal aktivitesi nedeniyle gram negatif bakterilere karşı antimikrobiyal bir ajan olarak kolistini onaylamıştır. Ayrıca, polimiksinler, seçici bağırsak dekontaminasyonu kadar göz ve kulak enfeksiyonlarına yönelik topikal formülasyonlarda yıllardır uygulanmaktadır. Ek olarak, dirençli gram negatif bakterilerinin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde polimiksinler kullanılmıştır (Talbot ve ark., 2006; Kaye ve ark., 2016).

1970'lerin ortalarında yeni ve etkili antibiyotiklerin keşfedilmesi ve polimiksinlerin nefrotoksisite ve nörotoksisite ile ilgili raporları nedeniyle klinik kullanımı büyük ölçüde azalmıştır. Psödomonal akciğer enfeksiyonları nedeniyle kistik fibrozdan (KF) muzdarip hastalar için klinik uygulamada ve kulak veya göz enfeksiyonlarının tedavisi için diğer antimikrobiyal ajanlarla birlikte topikal solüsyonlarda yardımcı ajan olarak yıllar boyunca kullanılmıştır (Falagas ve Kasiakou, 2005; Falagas ve ark., 2010; Liberati ve ark., 2009). 1990'ların ortalarına gelindiğinde ise; polimiksinler, geniş ölçüde ilaca dirençli gram-negatif bakterilerin, özellikle *P.aeruginosa* 'nın ortaya çıkması nedeniyle, çoklu ve geniş ölçüde ilaç direnci gelişen gram negatifler bakterilere karşı son çare tedavi olarak yeniden önem kazanmıştır (Son ve ark., 2019; Kaye ve ark., 2016).

Bununla birlikte kolistinin aşırı ve yanlış kullanımı kolistine dirençli patojenlerin küresel olarak ortaya çıkmasına neden olmuştur. Kolistine karşı dirençli bakterilerin gelişimi, kolistine önceden herhangi bir maruziyet gerçekleşmeden de meydana gelebilir ve bu da hastaların tedavisinde klinisyenleri savunmasız bırakmaktadır (Mlynarcik ve Kolar, 2019).

2.3.1. Kolistinin Gram Negatif Bakterilerin Hücre Zarı Üzerindeki Etkisi

Kolistinin katyonik siklik dekaeptit yapısı, gram negatif bakterilerin dış hücre zarında Mg^{+2} ve Ca^{+2} 'u yer değiştirerek anyonik lipopolisaakkarit (LPS) moleküllerine bağlanır ve hücre zarının geçirgenliğini değiştirerek ve hücre içeriğinin sızmasına neden olur.

Kolistinin antibakteriyel aktivitesi beş farklı mekanizma ile gösterilmektedir. Bunlardan birincisi, doğrudan antibakteriyel kolistin aktivitesidir ki: kolistinin bakteriyel membranla ilk füzyonu, kolistinin katyonik diaminobütirik asit (Dab) kalıntıları ve dış zardaki LPS'in lipid A parçası üzerindeki anyonik fosfat grupları arasındaki elektrostatik etkileşimler yoluyla meydana gelir, böylelikle bakteriyel dış ve iç zarlar parçalanır ve hücre lizisi gerçekleşir. İkincisi, anti-endotoksin kolistin aktivitesidir. LPS' nin lipid A kısmı, gram-negatif bakterilerde bir endotoksini temsil eder. Kolistin, LPS moleküllerine bağlanarak ve onları nötralize ederek lipid A'nın endotoksin aktivitesini inhibe eder, böylece tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve Interlökin 8 (IL-8) gibi sitokinlerin salınımı yoluyla şok indüklenmesini bastırır. Üçüncüsü, vezikül-vezikül temas yolağıdır. Kolistin, dış zardan geçtikten sonra anyonik fosfolipid veziküllere bağlanır, dış zarın iç yaprakçığının sitoplazmik zarın dış yaprakçığı ile kaynaştırarak fosfolipidlerin kaybına ve hücre ölümüne yol açar. Dördüncüsü hidroksil radikal ölüm yoludur. Kolistin, Fenton reaksiyonu olarak bilinen reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi yoluyla etki ederek DNA, lipid ve protein hasarına neden olur ve hücre ölümüyle sonuçlanır. Son olarak antibakteriyel kolistin aktivitesi, hayati solunum enzimlerinin inhibisyonu yoluyla (Ahmed ve ark., 2020).

2.3.2. *A.baumannii*'de Kolistin Direnci

A.baumannii' de kolistin antibiyotiğine karşı direnç gelişimi ilk kez; pmrA ve pmrB genlerindeki mutasyonlarla ilişkili LPS' e pEtN eklenmesi yoluyla lipid A'nın yapısının bozulmasıyla ilişkilendirilmiştir (Adams ve ark., 2009).

Lipid A'ya bağlanmadan önce N-asetilgalaktozaminin galaktozamine dönüştürülmesi için gerekli olan deasetilaz enzimini kodlayan bir gen olan naxD'nin ifadesi, PmrB'nin aktivasyonuna bağlıdır (Jeannot ve ark., 2017). Sensör kinaz PmrB'nin aktivasyonu üzerine galaktozaminin lipid A'nın 1'-fosfat pozisyonuna bağlanması yoluyla

A.baumannii'de düşük ila orta kolistin direnç seviyelerine ulaşılabilceği gösterilmiştir (Kaye ve ark., 2016).

Ayrıca, *A.baumannii*'nin lpxA, lpxC ve lpxD genlerindeki mutasyonlar, lipid A biyosentezinin inaktivasyonuna yol açar; bu da, polimiksinin bakteri yüzeyinde bulunan hedef LPS kaybı meydana getirir ve sonuç olarak direnç gelişir (Moffatt ve ark., 2010).

LptD' nin (yeni sentezlenmiş LPS'nin dış zara eklenmesi için gerekli), polimiksin direncinde rol oynadığı bulundu (Lima ve ark., 2018; Bojkovic ve ark., 2015). lpsB geni ise LPS sentezinden sorumlu olan glikosiltransferazı kodlayarak *A.baumannii*'yi kolistin bakterisidal etkisinden korur (Whitfield ve Trent, 2014). *A.baumannii*'nin vacJ'sindeki (R166N) tek bir mutasyon, yüksek oranda kolistine dirençli fenotipe katkıda bulunmaktadır (Thi Khanh, ve ark., 2016).

Biotin, lipid metabolizmasının temel bir yardımcı faktörüdür. Yüksek biyotin seviyeleri lipid A üretiminde bir artışa ve ardından kolistin duyarlılığında bir artışa yol açmaktadır (Whitfield ve Trent, 2014).

Ayrıca, sodB (A1S_2343) ve sodC genlerinin, büyük olasılıkla *A.baumannii*'deki reaktif oksijen türlerini detoksifiye ederek kolistin direncine aracılık ettiği bildirilmiştir (Mlynarcik ve Kolar, 2019).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Kivi Tohumu Yağı Ekstraksiyonu ve Yağ Analizi

Ülkemizde üretimi yaygınlaşan kivi meyvesi çalışmamızda kullanılmak üzere; 2020 yılı meyvenin hasat zamanı olan Ekim-Kasım aylarında Ordu ilinin Perşembe ilçesinin Efirli beldesinde aynı bahçeden temin edildi. Çalışmada kullanılan meyve miktarı yaklaşık 20 kg kadardır. Olgunlaşmış meyveler yıkanıp, temizlendikten sonra meyvenin içerisinde bulunan tohumları meyveden kürdan, cımbız gibi aletlerle ayrıldı. Tohumlar ayrıldıktan sonra distile su ile yıkanıp filtre kağıdı üzerinde direkt güneşe maruz kalmayacak şekilde gölgede kurutuldu. Kurutulan tohumlar hassas terazide tartıldı ve 308 g tohum elde edildi.



Şekil 3.1. *Actinidia deliciosa* meyvesinin yan kesiti ve tohumu

Tohum elde edildikten sonra elektrikli öğütücü ile ince toz haline getirildi. Tohumdan yağ ekstraksiyonu için; Soxhlet cihazında 80°C de her seferde 15 g toz haline getirilmiş tohum ve 300 ml ayrı ayrı aseton (MERCK), etanol, metanol ve n-hekzan (n-Hexane EMPLURA®, MERCK) çözücülerini kullanılıp 4'er saat boyunca 3 tekrarla özümleme

gerçekleştirildi. Elde edilen çözücü-yağ karışımlarından, 50°C 'de döner buharlaştırıcı (Rotary Evaporator) ile aseton, etanol, metanol ve n-hekzan uzaklaştırıldı ve tohumdan yağ eldesi gerçekleşti. Balon içerisinde kalan yağ steril ependorf tüplerine güvenlik kabini ortamında aktarıldı ve tüpler uygulama yapılacağı zamana kadar derin dondurucuda (-18°C) muhafaza edildi. Kullanmadan önce yağ, 0,22 µm membran filtrasyondan (GVS) geçirilerek sterilize edildi. (Cravotto ve ark., 2011).



Şekil 3.2. Tohumdan yağ eldesi esnasında Soxhlet cihazı

Elde edilen yağın protein analizi, Kjeldahl; yağ asitleri, GCMS (Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi); nem, kuru madde ve kül miktarı analizleri Gravimetrik yöntemler kullanılarak belirlenmiştir.

3.2. Bakteri İzolatlarının Çoğaltılması ve Antimikrobiyal Aktivitenin Ölçülmesi

Acinetobacter baumannii, standart test suşu olarak ATCC 19606 ve kültür stoğundan alınacak klinik izolatlar bir gece önceden seçici olmayan kanlı agar besiyerinde 24 saat, 37°C' de inkübe edildi.

Kivi tohumu yağının ve kolistin antibiyotığının *A.baumannii* izolatları üzerindeki antimikrobiyal aktivitesi, Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterleri

doğrultusunda sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak belirlendi. Sıvı mikrodilüsyon için 96 kuyucuklu U tabanlı mikropaklar ve taban besi yeri olarak katyon ayarlı Mueller-Hinton sıvı besiyeri (MH II BROTH, BD) kullanıldı. Plaklar hazırlanırken öncelikle her kuyucuğa 100 µl besi yeri aktarıldı. Toz halindeki kolistin (Colistin sulfate salt C4461, SIGMA) antibiyotiğinin plakta başlaması istenilenin iki katı konsantrasyonu su çözücüsü kullanılarak hazırlandı. Antibiyotik çözeltisi ve kivi tohumu yağı, 0,22 µm membran filtrasyonu (GVS) ile sterilize edildi. Hazırlanan antibiyotik ve kivi tohumu yağı, farklı plakların ilk sütunundaki tüm kuyucuklara 100'er µl dağıtıldı ve soldan sağa dilüsyonu yapıp son sütunda pipette kalan 100 µl dışarı atıldı. Böylelikle antibiyotiğin ve yağın seri dilüsyonu soldan sağa tamamlandı. Test plaklarında üreme ve sterilité kontrol kuyucuklarına da yer verildi.

Bakteri inokulumları hazırlanırken, bakteriler 1 gece önceden kanlı agarda taze çoğaltıldı. Bakterilerin serum fizyolojikte 0.5 McFarland (1.5×10^8 CFU/mL) bulanıklığında süspansiyonları hazırlandı ve hazırlanan bu süspansiyon 1:100 oranında kullanılan besi yerinde sulandırılıp 15 dakika içinde plağın her kuyucuğuna pipet yardımı ile 100 µl ekilerek her kuyucuktaki son bakteri konsantrasyonunun 5×10^5 CFU/mL olması sağlandı.

İnoküle edilmiş mikrodilüsyon plakları 35 °C 'de 16-20 saat etüvde inkübasyona bırakıldı, inkübasyondan sonra çıplak gözle belirlenebilen bakteri üremesinin olmadığı en düşük konsantrasyonun bulunduğu kuyucuk MİK (Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu) değeri olarak belirlenmiştir (CLSI, 2006).

3.3. Sinerjik Etkinin Belirlenmesi

Kivi tohumu yağının *A. baumannii* enfeksiyonu tedavisinde kullanılan siklik yapılı katyonik polipeptid antibiyotikler olan polimiksin sınıfındaki kolistin antibiyotiği ile kombine etkisi Dama Tahtası (Checkerboard) yöntemi ile saptandı. Checkerboard (dama tahtası) yöntemi, kolay yorumlanabilmesi ve matematiksel hesaplamalarının basit olması sebebi ile antibiyotik kombinasyonlarının in vitro etkisini saptamada en çok yararlanılan yöntemdir (Bal, 1999).

Plakta istenilen konsantrasyonun dört katı konsantrasyonunda antibiyotik solüsyonu hazırlandı. Muller Hinton sıvı besiyeri üretici önerilerine göre hazırlandı ve otoklavlanıp steril hale getirildi. 96 kuyucuklu ve U-tabanlı steril mikropaklar kullanıldı. Her bir suş ve o suşa karşı denenecek kombinasyon için bir mikrodilüsyon paneli hazırlandı.

Deneyin tüm basamakları aşağıda verilmiştir.

1. İkinci sütundan itibaren kuyucuklara 50'şer μL besiyeri dağıtıldı.
2. Besiyeri ve sterilit kontrol kuyucukları belirlendi.
3. İlk sütunun her kuyucuğuna (A-H) 50 μL ekstrakt dağıtılmış, ikinci sütunun da her kuyucuğuna 50 μL ekstarkt eklenip soldan sağa (2-12) seri dilüsyon yapıp son sütunda pipette kalan 50 μL dışarı atıldı. Böylelikle ekstratın soldan sağa dilüsyonu gerçekleştirildi. Kuyucuklarda bu aşamada 50'şer μL etkenin farklı konsantrasyonları bulunmaktadır.
4. Her suş için belirlenen plakta olması istenilen MİK değerlerinin 4 katı konsantrasyonları olacak şekilde ayrı antibiyotik konsantrasyonları hazırlanarak dilüsyonları ayrı tüplerde yapılmış ve yukarıdan aşağıya her satıra ayrı dilüsyon konsantrasyonu olacak şekilde kuyucuklara 50 μL antibiyotik eklendi.
5. Bir gece önceden kanlı agarda çoğaltılan bakterilerden 0.5 McFarland bulanıklığında (1.5×10^8 CFU/mL) bakteri süspansiyonları hazırlandı.
6. Bakteri süspansiyonları 1:100 oranında besiyeri ile seyreltilerek her kuyucuğa 100 μL ekilerek, sonuç bakteri inokulumunun 5×10^5 CFU/mL olması sağlandı.
7. Plaklar 24 saat $35 \pm 2^\circ\text{C}$ 'de etüvde inkübasyona bırakıldı.
8. Plaklar okundu ve besiyeri ve sterilit kontrolleri yapıldı.

9. Elde edilen sonuçlara göre her bileşenin Fraksiyonel İnhibisyon Konsantrasyon ve İndeks hesaplamaları yapıldı. Hazırlanan her ayrı bakteri ve plak için ayrı FİK indeksi hesaplandı.

Hesaplama;

FİK indeksi (FİKİ)= FİK Kolistin (MİK Kolistin kombinasyon/MİK tek Kolistin) +
FİK Ekstrakt (MİK Ekstrakt Kombinasyon /MİK tek Eksrakt)

Sonucun Yorumlanması;

$FİKİ \leq 0.5$ ise sinerjistik;

$> 0.5- \leq 1$ ise aditif (Kısmi sinerji);

$> 1- <4$ ise indiferan (Farksızlık);

≥ 4 ise antagonistik etki.

Adımlar üç kez gerçekleştirildi ve ortalama değerler alınarak sonuçlar kaydedildi (Aktaş, 2009; Subaşı, 2020; Ünal ve Erdal, 2020; Leber, 2016).

4. BULGULAR

4.1. Kivi Tohumundan Yağ Elde Etmede Kullanılan Çözücü Verimliliği

Çalışmamızda kivi tohumundan yağ elde etmek için dört farklı (aseton, n-hekzan, etanol, metanol) çözücü kullanılarak bir ön çalışma yapılmıştır. Ön çalışma sonucunda her bir ayrı çözücünün yağ elde etmedeki verimliliği hesaplanmış, A. Baumannii bakterilerine karşı olan antimikrobiyal etkinliği Sıvı Mikrodilüsyon tekniği ile CLSI önerileri doğrultusunda test edilmiştir. Yağ elde etmedeki sonuçlar aşağıdaki Tablo 4.1' de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 4.1. Yağ elde etmede kullanılan çözücü verimliliği

	Etanol	Metanol	n-Hekzan	Aseton
Çözücü (ml)	300	300	300	300
Tohum (g)	45	45	45	45
Yağ (ml)	8,65	2	12,73	11,91
Verim (%)	19,2	4,4	28,3	26,5

Elde edilen sonuçlara göre; çözücülerin yağ elde etme verimliliği sırasıyla, etanol (%19,2), metanol (%4,4), n-hekzan (%28,3) ve aseton (%26,5)'dir. Ön çalışmadan elde edilen sonuçlara göre, çalışmanın devamında yağ elde etmede verimliliği en yüksek olan n-Hekzan çözücü olarak kullanılmıştır.

4.2 Kivi Tohumu Yağının İçerik Analizine Ait Bulgular

Çalışmada kullanılacak olan, elde edilen kivi tohumu yağının protein, nem, kuru madde, kül miktarları ve yağ asitleri içerik analizi yapılmıştır. İçerik analizi ile ilgili sonuçlar Tablo 4.2.1 ve Tablo 4.2.2’ de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 4.2.1 Kivi tohumu yağının içerik analizi

Protein (g/100 g)	<R.L.
Nem (g/100 g)	6,21
Kuru Madde (g / 100 g)	93,79
Kül Miktarı (g/ 100 g)	0,143
< R.L. Raporlama Limitinin Altında	

Yapılan analizlere göre, 100 g kivi tohumu yağında 6,21 g nem; 93,79 g kuru madde; 0,143 g kül olduğu ve tespit edilemeyecek kadar düşük miktarda protein ihtiva ettiği bulunmuştur.

Tablo 4.2.2 Kivi tohumu yağının yağ asidi içerik analizi

Yağ asidi	Adı	%
Doymuş yağ asitleri (SFA)		
C16:0	Palmitik asit	5.29
C18:0	Stearik asit	3.53
	Σ SYA	8.82
Tekli doymamış yağ asitleri (MUFA)		
C20:1n9	cis-11-Eicosenoik asit	0.57
	Σ MUFA	0.57
Çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA)		
C18:2n6c	Linoleik asit	14.22
C18:3n6	α -Linolenik asit	75.80
C20:2	cis-11,14-Eicosadienoik asit	0.19
	Σ PUFA	90.21

Yapılan analizlerde elde edilen verilere göre çalışmamız için ekstrakte ettiğimiz kivi tohumu yağının doymuş yağ asitlerinden (SFA) palmitik asit (%5,29) ve stearik asit (%3,53) içerdiği görülmüştür. Kivi tohumu yağı tekli doymamış yağ asitlerinden (MUFA) sadece cis-11-Eicosenoik asidi içermektedir. Çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) yağ asidi içeriğine katkısı en fazladır (%90,21). Linoleik asit (%14,22), α -Linolenik asit (%75,8) ve cis-11,14-Eicosadienoik asit (%0,19) bulunan çoklu

doymamış asitleridir. Diğer yağ asidi içeriklerine, analiz sonucunda miktarları raporlama limitinin altında kaldığından tabloda yer verilmemiştir.

4.3 Minimum İnhibitör Konsantrasyonunun Saptanmasına Ait Bulgular

Laboratuvarımızın kültür stoğundan alınan 1 ATCC 19606 ve 24 klinik izolat *A.baumannii* suşu üzerinde kolistin ve kivi tohumu yağının antimikrobiyal etkinliği araştırıldı ve minimum inhibitör konsantrasyonu saptandı. Tablo 4.3’ te MİK değerleri ve bakterilerin duyarlı-dirençli özellikleri belirtilmiştir.

A.baumannii kökenlerinin kolistin antibiyotiğine karşı duyarlılıklarının belirlenmesinde Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)/The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kılavuzları dikkate alındı. Alt ve üst sınır değer olarak MİK; ≤ 2 duyarlı, > 2 dirençli olarak kabul edildi.

Tablo 4.3. *Acinetobacter baumannii* suşlarına karşı kivi tohumu yağının ve kolistin MİK değerleri.

Bakteri	Kolistin MİK (µg/ml)	Duyarlı (S)/ Dirençli (R)	Kivi tohumu yağı MİK (µg/ml)
ATCC 19606	1	S	0,5
<i>A.baumannii</i> -1	0,5	S	0,5
<i>A.baumannii</i> -2	256	D	0,5
<i>A. baumannii</i> -3	128	D	0,5
<i>A. baumannii</i> -4	4	D	0,5

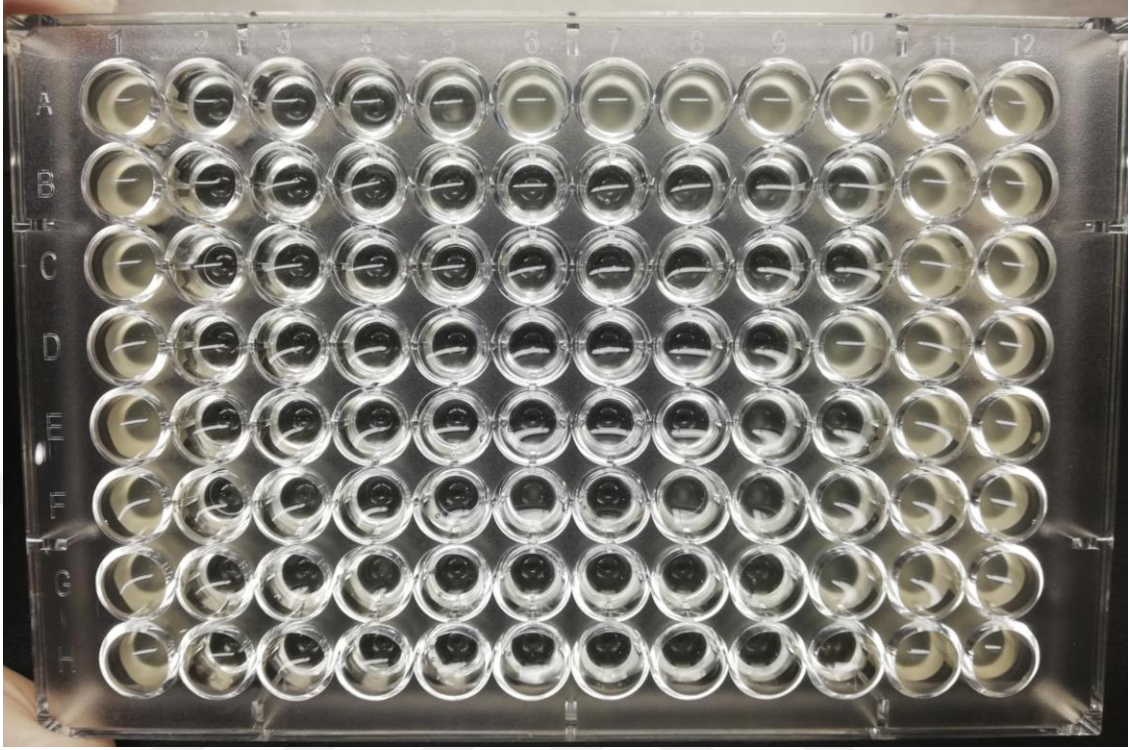
Tablo 4.3. (devam) *Acinetobacter baumannii* suşlarına karşı kivi tohumu yağının ve kolistin MİK değerleri.

Bakteri	Kolistin MİK (µg/ml)	Duyarlı (S)/ Dirençli (R)	Kivi tohumu yağı MİK (µg/ml)
<i>A. baumannii</i> -5	8	D	0,5
<i>A.baumannii</i> -6	32	D	0,5
<i>A.baumannii</i> -7	512	D	0,5
<i>A.baumannii</i> -8	0,5	S	0,5
<i>A.baumannii</i> -9	1	S	0,5
<i>A.baumannii</i> -10	0,5	S	0,5
<i>A.baumannii</i> -11	0,5	S	0,5
<i>A.baumannii</i> -12	1	S	0,5
<i>A.baumannii</i> -13	2	S	0,5
<i>A.baumannii</i> -14	0,5	S	0,5
<i>A.baumannii</i> -15	0,25	S	0,5
<i>A.baumannii</i> -16	0,5	S	0,5

Tablo 4.3. (devam) *Acinetobacter baumannii* suşlarına karşı kivi tohumu yağının ve kolistin MİK değerleri.

Bakteri	Kolistin MİK (µg/ml)	Duyarlı (S)/ Dirençli (R)	Kivi tohumu yağı MİK (µg/ml)
<i>A.baumannii</i> -17	0,5	S	0,5
<i>A.baumannii</i> -18	2	S	0,5
<i>A.baumannii</i> -19	4	D	0,5
<i>A.baumannii</i> -20	2	S	0,5
<i>A.baumannii</i> -21	64	D	0,5
<i>A.baumannii</i> -22	64	D	0,5
<i>A.baumannii</i> -23	1	S	0,5
<i>A.baumannii</i> -24	4	D	0,5

Elde edilen bulgulara göre klinik izolatların 10 tanesi kolistin antibiyotiğine dirençli geri kalanı ise duyarlı bulunmuştur. Klinik izolatların tamamında kivi tohumu yağının antimikrobiyal etkisi bulunmaktadır. Bu antimikrobiyal etki, izolatların hepsinde direk etkene maruz bırakıldığı konsantrasyonda (0,5 µg/mL) görülmüştür. Buradan elde edilen sonuçlardan yola çıkarak dama tahtası (checkerboard) yönteminde kullanılmak üzere 5 adet kolistin antibiyotiğine dirençli klinik izolat seçilmiştir.



Şekil 4.1. Mikrodilüsyon testine ait örnek bir mikroplak paneli

4.4 Dama Tahtası (Checkerboard) Sinerji Testine Ait Bulgular

Minimum İnhibitör Konsantrasyonu testinden elde edilen verilere göre 5 adet kolistin dirençli klinik izolat suşu Dama tahtası sinerji testinde kullanılmak üzere seçilmiştir. Kolistin dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarına karşı kivi tohumu yağı ile kolistin kombinasyonu sonucu elde edilen bulgular ve hesaplanan Fraksiyonel İnhibitör Konsantrasyon ve İndeks değerleri Tablo 4.4' te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Kolistin dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarına karşı kivi tohumu yağı ile kolistinin kombinasyonu sonucu elde edilen değerler

Suşlar	Etken maddeler	Kombinasyondaki		FİK	FİKİ	Sonuç
		MİK (µg/mL)				
<i>A.baumannii</i> -2	Kolistin	32	0,125	0,625	Aditif	
	Kivi tohumu yağı	0,25	0,5			
<i>A.baumannii</i> -3	Kolistin	64	0,5	0,625	Aditif	
	Kivi tohumu yağı	0,06	0,125			
<i>A.baumannii</i> -5	Kolistin	2	0,25	0,75	Aditif	
	Kivi tohumu yağı	0,25	0,5			
<i>A.baumannii</i> -6	Kolistin	4	0,125	0,625	Aditif	
	Kivi tohumu yağı	0,25	0,5			
<i>A.baumannii</i> -7	Kolistin	256	0,5	1	Aditif	
	Kivi tohumu yağı	0,25	0,5			

Kivi tohumu yağı ve kolistinin kombinasyonu sonucu elde edilen verilere göre beş suşun beşine karşı aditif etki belirlenmiştir. Aditif etki belirlenen suşların üçünde 0,625 değeri, diğer bir suşta 0,75 ve bir suşta ise 1 FİKİ değerleri elde edilmiştir. Antibiyotik ve kivi

tohumu yağı için elde edilen MİK değerleri, kombinasyondaki MİK değerleri ile karşılaştırıldığında en az iki kat azalma saptanmıştır.



5. TARTIŞMA

Dünyada giderek büyüyen bir sorun haline gelen bakterilerde gelişen ilaç direncinin kırılmasına yönelik alternatif çözüm yollarından birisi, antimikrobiyal özelliklere sahip bitki kısımları ve onların içeriğindeki etken maddelerin bakterilere karşı kullanılmasıdır. Başka bir alternatif yol ise, ilaçların bu bitki kısımları ile birlikte kullanılıp ilaç etkinliğinin artırılması ve ilaca maruziyetin azaltılarak gelişen direnç mekanizmalarının kırılmaya çalışılmasıdır. Bu bilgiler doğrultusunda yola çıktığımız bu çalışma ile kivi tohumu yağının *A.baumannii* suşlarına karşı antimikrobiyal aktivitesi ve kolistin ile kombine etkisi değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda kullanmak üzere elde ettiğimiz kivi tohumu yağının içerik analizi yapılarak antimikrobiyal ve kombine etkinin potansiyel dayanağıyla ilgili çıkarımlar yapılmıştır. Yapılan analizlere göre; çalışmadaki 100 g kivi tohumu yağında 6,21 g nem; 93,79 g kuru madde; 0,143 g kül olduğu ve raporlama limitinin altında kalan miktarda protein içerdiği bulunmuştur. Deng ve arkadaşlarının Kivi (*Actinidia chinensis Planch.*) tohumlarından protein ekstraksiyonunu optimize ettikleri çalışmada tohumun protein içeriğini %15,67 olarak bulmuşlardır (Deng ve ark., 2014). Yine Deng ve arkadaşlarının, kivi (*Actinidia chinensis Planch.*) tohumlarından polifenol ekstraksiyonunu optimize ettikleri ve kivi tohumunun antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklerini değerlendirdikleri başka bir çalışmada kivi tohumunda öne çıkan beş bileşik bulunmuştur. Bunlar, protokateşik asit, p-hidroksibenzoik asit, kafeik asit, p-kumarik asit ve ferulik asittir. Ayrıca ekstrakte edilen kivi tohum polifenolleri sentetik bir antioksidan olan bütül hidroksi toluen (BHT) ile karşılaştırıldığında daha yüksek DPPHsc ve demir indirgeyici antioksidan güç göstermiştir (Deng ve ark., 2016). Çalışmamızda kullandığımız kivi tohumu yağının yağ asidi analizi sonuçlarına göre içerikte altı çeşit yağ asidi saptanmış ve çoklu doymamış yağ asitlerinin katkısının en fazla olduğu bulunmuştur (%90,21). Doymuş yağ asitlerinden (SFA) palmitik asit (%5,29) ve stearik asit (%3,53) içerdiği görülmüştür. Kivi tohumu yağı tekli doymamış yağ asitlerinden (MUFA) sadece cis-11-Eicosenoik asidi içermektedir. Linoleik asit (%14,22), α -Linolenik asit (%75,8) ve cis-11,14-Eicosadienoik asit (%0,19) saptanan

çoklu doymamış asitleridir. Kivi tohumu yağının ekstraksiyonu için dört farklı yöntemin karşılaştırıldığı bir çalışmada elde edilen tohum yağının yağ asidi analizi yapılmıştır. Analize göre doymuş yağ asitlerinden stearik asit (%8,02) ve palmitik asit (%4,55); tekli doymamışlardan oleik asit (%18,79) ve vaksenik asit (%1,1); çoklu doymamışlardan linoleik asit (%14,08) ve α -linolenik asit (%53,46) içerdiği bulunmuştur (Cravotto ve ark., 2011). Çalışmamızda olduğu gibi bu çalışmada da çoklu doymamış yağ asitleri %67,54' lük oranla içeriğin büyük kısmını oluşturmaktadır. Çin'de yapılan sekiz farklı kivi çeşidinin tohumlarından elde edilen yağların bileşim, fizikokimyasal ve antioksidan özelliklerinin karşılaştırıldığı çalışmada; tüm çeşitlerin tohumunun yağları özellikle linolenik asit olmak üzere doymamış yağ asitleri açısından zengin bulunmuştur (Deng ve ark., 2018).

Kivi tohumu yağının antimikrobiyal etkisini değerlendirdiğimiz çalışmamızda, gelişen çoklu ilaç direnci nedeniyle hastane enfeksiyonlarının önemli bir kaynağı olan *Acinetobacter baumannii* klinik izolatların tamamında kivi tohumu yağının antimikrobiyal etkisi bulunmaktadır. Bu antimikrobiyal etki, izolatların hepsinde direk etkene maruz bırakıldığı konsantrasyonda (0,5 µg/mL) görülmüştür. Literatürde ulaşılan çalışmalar içinde kivi tohumunun antimikrobiyal etkisinin araştırıldığı ilk çalışmada kivi yaprak, gövde, meyvenin kabuğu, etli kısım ve tohumunun sekiz adet Gram pozitif ve negatif bakteriye karşı antimikrobiyal etkisi değerlendirilmiştir. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus faecalis*, *Salmonella typhi*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumonia* bakterilerine karşı kivi tohumunun 1-8 µg/ml MİK değerleri aralığında antibakteriyel aktivitesi saptanmıştır. Yaprak ve gövde özütü sadece, 64 ve 32 µg/ml MİK değerleri ile *S. pyogenes* ve *P. aeruginosa*'yı inhibe etmiştir. Meyvenin kabuk ve etli kısmı *S. aureus* ve *S. Pyogenes* dışındaki bakterilere orta derecede inhibe edici etki göstermiştir (Basile ve ark., 1997). Bu nedenle kivi tohumları, antimikrobiyal aktiviteleri için potansiyel gıda işleme materyali olabilir (He ve ark., 2019). Dias ve arkadaşlarının yürüttüğü, halk sağlığı açısından önemli dört bakteri (*Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Bacillus cereus*, *Listeria monocytogenes*) ve dört mantara (*Aspergillus ochraceus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus versicolor*, *Penicillium funiculosum*) karşı kırmızı ve yeşil kivi

meyvelerinin kabuk ve etli kısımlarının antibakteriyel ve antifungal aktivitelerinin değerlendirildiği çalışmaya göre; *Bacillus cereus*' a karşı en düşük MİK değerini yeşil kivi'nin etli kısım ekstratı gösterirken, *Listeria monocytogenes* ve *Enterobacter cloaca*'e kırmızı kivi'nin kabuk ekstresi, *Escherichia coli*' ye karşı kırmızı kivi'nin etli kısım ekstresi en düşük MİK değerinde inhibisyon sağlamıştır. Mantar suşlarına karşı antifungal etki benzerdir (Dias ve ark., 2020). Başka bir çalışmada taze ve kurutulmuş kivi kabuğunun (*Actinidia deliciosa*) su, etanol ve metanol ekstratlarının *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* ve *Candida albicans*'e karşı antimikrobiyal etkileri araştırılmıştır. Farklı çözücü kullanılarak elde edilen kivi kabuğu ekstratlarının *Candida albicans*'e karşı antifungal aktiviteleri arasında fark saptanmazken, diğer bakteri türlerinde su ekstratının MİK değeri daha düşük ve daha etkili bulunmuştur. Elde edilen sonuçlara göre kuru veya taze kivi kabuğunun antimikrobiyal aktivitesi arasında fark yoktur (Kichaoi ve ark., 2015). Çin'de yetiştirilen *Actinidia macrosperma* çeşidinin yaprak yağının antimikrobiyal aktivitesi dört bakteri ve üç mantar türüne karşı değerlendirilmiştir. İki Gram pozitif bakteriye (*Staphylococcus aureus* ve *Bacillus subtilis*) karşı hafif bir antibakteriyel aktivite, Gram negatif bakteriye (*Escherichia coli*) karşı önemli derecede inhibe edici aktivite gösterdiği ve *Pseudomonas aeruginosa* üzerinde hiçbir aktivite göstermediği saptanmıştır. Test mantarlarının, önemli ölçüde yaprak yağına bakterilerden daha duyarlı olduğu bulunmuştur (Lu ve ark., 2014). Alim ve arkadaşlarının *Actinidia chinensis*' in kabuk ve etli kısmının polifenollerinin antioksidan, antimikrobiyal ve antiproliferatif aktivitelerini karşılaştırdığı çalışmada; kabuk kısmının polifenollerinin *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* ve *Staphylococcus aureus*'a karşı antibakteriyel aktivitesinin etli kısmına göre önemli ölçüde daha fazla olduğunu bulmuşlardır (Alim ve ark., 2019). Barairo ve arkadaşlarının kivi meyve özütünü test ettiği başka bir çalışmada, kivi meyve özütünün *S.aureus*'a karşı %80.27'lik önleme ile 3.125 mg/ml'de minimum inhibitör konsantrasyonuna sahip olduğunu ve ayrıca *S.pyogenes*'e karşı %79.60'lık bir inhibisyon yüzdesi ile 0.731 mg/ml'de minimum inhibitör konsantrasyonuna sahip olduğu saptanmıştır (Barairo ve ark., 2019). Kivi meyvesi veya kısımları ile ilgili araştırmaların gözden geçirildiği bir derleme çalışmasında, kivi meyvesinin antibakteriyel, antifungal

ve antioksidan özellikleri dolayısıyla potansiyel bir tıbbi meyve olabileceği önerilmiştir. (Siddique ve ark., 2021).

Tiwari ve arkadaşlarının *Actinidia deliciosa*'nın *Acinetobacter baumannii*'nin biyofilm ve hücre dışı matris bileşenleri üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmada; *Actinidia deliciosa* ekstraktının, *A.baumannii*'nin hücre dışı matriksi (ECM) üzerinde anti-biyofilm etkisi gösterdiğini, ECM'deki ekzopolisakkaritler (EPS), protein ve eDNA içeriğini azalttığını göstermiştir. Bu nedenle *A.baumannii* suşunun biyofilm geliştirerek ilaçlara karşı direnç kazanmasının önlenmesinde *Actinidia deliciosa* özütünün alternatif bir tedavi yöntemi olabileceği düşünülmektedir (Tiwari ve ark., 2017).

Günümüzde antimikrobiyal maddelerin uzun süreli kullanımıyla birlikte bu maddelere direnç gelişmesi söz konusu olduğundan yeni ve etkili bitkisel antimikrobiyal madde arayışları ve çalışmaları devam etmektedir. Akbaş ve arkadaşları, ülkemizde yetiştirilen ve tüketimi yaygın olan *Trigonella Foenum-Graecum* L. (çemen) tohum ekstraktının *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pasteurella multocida*, *Yersinia enterocolitica*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* bakterileri ve *Candida albicans*, *Rhodotorula glutinis* mayalarına karşı antimikrobiyal aktivitesini değerlendirmişler ve su-alkol ekstresinin test bakteri ve mayalarına karşı düşük antimikrobiyal etkisinin olduğunu bulmuşlardır (Akbaş ve ar., 2017). Ülkemizde sıkça kullanılan çörek otu (*Nigella sativa*) ve zencefilden (*Zingiber officinale*) elde edilen yağların in vitro antibakteriyel ve sinerjistik etkilerinin araştırıldığı çalışma *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 standart suşlarına karşı denenmiş her iki etken maddenin de antibakteriyel etkisi saptanmış ve *P. aeruginosa* için zencefil ve çörek otu yağı kombinasyonu sinerjik etkili bulunmuştur (Uğur ve ark., 2013). Zencefilin antimikrobiyal aktivitesinin araştırıldığı başka bir çalışmada, zencefilin etanol ekstraktının en etkin olduğu patojen *Staphylococcus aureus* olarak belirlenmiştir. Bu çalışmaya göre zencefilin antibakteriyel etkisini belirleyen ana bileşenin uçucu yağlarında bulunan bir terpenoid olan zingiberene olabileceği öne sürülmüştür (Güceyü ve ark., 2019). Deniz börülcesinin farklı yöntem ve farklı çözücülerle hazırlanan ekstratlarının antimikrobiyal etkilerinin değerlendirildiği

bir tez çalışmasında ekstraktların bazılarının Gram pozitif (*M.luteus* ve *S.aureus*) veya Gram negatif (*E.coli*) bakterilere karşı antibakteriyel etki gösterme kapasitesinin olduğu saptanmıştır (Tünek, 2015).

Kivi tohumu yağının *A.baumannii* suşlarına karşı kolistin antibiyotiği ile kombine etkisini değerlendirdiğimiz bu çalışmada beş dirençli suşun beşine karşı aditif etki belirlenmiştir. Aditif etki belirlenen suşların üçünde 0,625 değeri, diğer bir suшта 0,75 ve bir suшта ise 1 FİKİ değerleri elde edilmiştir. Antibiyotik ve kivi tohumu yağı için elde edilen MİK değerleri, kombinasyondaki MİK değerleri ile karşılaştırıldığında en az iki kat azalma saptanmıştır. Literatüre baktığımızda genellikle iki ilaç kombinasyonlarının etkisinin değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur. Kolistinin özellikle rifampisin ile kombinasyonunun yoğun bakım ünitelerinde tedavisi sorun haline gelen çoklu ilaca dirençli *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* enfeksiyonlarının tedavisi için önemli seçenekler olabileceği görülmüştür (Aktaş, 2009). Dirençli *Acinetobacter baumannii* suşları enfeksiyonlarında kolistin-meropenem ve kolistin-sulbaktam kombine tedavi etkinliğinin in vitro ve in vivo araştırıldığı çalışmada; her iki kombinasyonun, pan ilaç dirençli izolatlar üzerinde additif bir etki, çoklu ilaç dirençli izolatları üzerinde additif veya sinerjistik etkiye sahip olduğu saptanmıştır. (Subaşı, 2020). Çoklu ilaç direnci gelişebilen *Acinetobacter baumannii* suşlarından kaynaklı enfeksiyonların tedavisi için yeni seçenek arayışları mevcuttur. Bu amaca yönelik çalışmalarda yeni doğal bitki ekstraktları veya onların ikincil metabolitlerinin ilaçlarla kombine etkisi araştırılmaya devam etmektedir. Kolistin dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarına karşı monoterpen yapısındaki uçucu yağlarda bulunan fenolik bir bileşik olan karvokrolün kolistin ile kombine etkisinin incelendiği bir çalışmada sekiz suşun üçünde aditif etki belirlenirken, beşinde sinerjistik aktivite gözlenmiştir. Yani başka bir deyişle karvakrol kolistinin antibakteriyel aktivitesinde artışa neden olarak kolistin direncinin azalmasını sağlamıştır (Köse ve Özyurt, 2019). Yine *Acinetobacter baumannii* klinik izolatlarının test edildiği başka bir tez çalışmasında, zerdeçaldan elde edilen doğal bir polifenol olan kurkuminin farklı antibiyotiklerle sinerjistik etkisi değerlendirilerek kurkuminin kolistin dirençli izolatlarda kolistin ile sinerjistik etkisi olduğu görülmüştür (Tombak, 2017). Biyoaktif bileşenler olan kurkumin ve epigallokateşin gallatın dokuz adet çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii* suşuna karşı kombine etkisi araştırılan bir çalışmada;

izolatlardan beşinde sinerjik etki bulunurken, kombinasyonun dört izolata karşı aditif etki gösterdiği belirlenmiştir. Epigallokateşin gallatın kombinasyona eklenmesi kurkuminin tek başına olan MİK değerlerini 3 ile 7 kata kadar azaltmış ve antimikrobiyal etkinliğini arttırmıştır (Betts ve Wareham, 2014).



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda kivi tohumundan farklı çözücüler kullanılarak elde edilen yağın *A.baumannii* bakterisinin 1 ATCC (19606) suşu ve 24 klinik izolatına karşı antimikrobiyal etkisi ve kolistin direnci gelişen 5 klinik izolata karşı kolistin antibiyotiği ile olan kombine etkisi in vitro araştırılmıştır.

Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre;

1. Kivi tohumundan yağ elde edilmesinde en verimli çözücü n-Hekzan olmuştur. Diğer çözücüler kullanılarak elde edilen yağların antimikrobiyal olarak birbirine üstünlüğü görülmemiştir.
2. Kivi tohumu yağının *A.baumannii* izolatlarına karşı 0,5 µg/ml MİK değerinde antimikrobiyal etkisi olduğu saptanmıştır.
3. Çalışmamızda test edilen bakterilerin 10 tanesinin kolistin antibiyotiğine karşı direnç geliştirdiği bulunmuştur.
4. Kolistin dirençli 5 izolata karşı kivi tohumu yağının ve kolistin kombine etkisi değerlendirildiğinde kombinasyonun beşine de aditif etki gösterdiği bulunmuştur.

Kivi tohumu yağının *Acinetobacter baumannii*’ ye karşı antimikrobiyal etkisinin ve herhangi bir antibiyotik ile kombine etkisinin bakıldığı ilk çalışmadır. Kombinasyon, *A.baumannii* enfeksiyonlarını önlemek veya tedavi etmek için topikal bir ajan olarak tıpta potansiyel bir kullanıma sahip olabilir. Kivi tohumu yağının farklı bakteri suşları üzerindeki etkisi sonraki çalışmalarda araştırılıp veri çeşitliliği sağlanıp çalışmamız desteklenebilir. İleriki çalışmalarda kivi tohumu yağının ikincil metabolitleri izole edilerek etken madde değerlendirmesi yapılabilir. Bu çalışmada, kombinasyondaki aditif etkinin dayanağının tam olarak söylenebilmesi için daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Abbasoğlu, U. Antimikrobiyal aktivite araştırma yöntemleri. FABAD J. Pharm. Sci. 1996;22: 111-118.
- Adams MD, Nickel GC, Bajaksouzian S, et al. Resistance to colistin in *Acinetobacter baumannii* associated with mutations in the PmrAB two-component system. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(9):3628–3634.
- Ahmed MAEE, Zhong L, Shen C, Yang Y, Doi Y, Tian G. Colistin and its role in the Era of antibiotic resistance: an extended review (2000–2019). Emerging Microbes & Infections. 2020;9: 868-885.
- Akbaş P, Atila G, Uslu H, Alkan H. *Trigonella Foenum-Graecum* L. (Çemen) Tohum Ektraktının Antimikrobiyal Aktivitesinin Tayini. Caucasion Journal of Science. 2017; 57-61.
- Aktaş Şenol A. Yoğun Bakım Ünitesi'nden İzole Edilen Çok İlaça Dirençli *Pseudomonas Aeruginosa* ve *Acinetobacter Baumannii* Suşlarına Karşı Çeşitli Antibiyotiklerin in Vitro Aktivitelerinin Araştırılması. Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, 2009, Elazığ (Danışman: Doç. Dr. İ Çelik.).
- Alim A, Li T, Nisar T, Ren D, Zhai X, Pang Y, Yang X. Antioxidant, antimicrobial, and antiproliferative activitybased comparative study of peel and flesh polyphenols from *Actinidia chinensis*. Food & Nutrition Research. 2019;63: 1577.
- Antunes LC, Imperi F, Carattoli A, Visca P. Deciphering the multifactorial nature of *Acinetobacter baumannii* pathogenicity. PLoS ONE 2011;6: e22674.
- Bal Ç. Antibiyotik Kombinasyonlarının İn vitro Etkinliğinin Saptanması. Flora. 1999; 4(4): 219-229.
- Barairo JDI, Castillo CL, Coja FT, Sotelo PDE, Jan A. Antibacterial Effect of Kiwi Fruit Extract (*Actinidia chinensis*) to *Streptococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus*. LPU-St. Cabrini Journal of Allied Medicine. 2019;3: 2.

Basile A, Vuotto ML, Violante U, Sorbo S, Martone G, Castaldo-Cobianchi R. Antibacterial activity in *Actinidia chinensis*, *Feijoa sellowiana* and *Aberia caffra*. *International Journal of Antimicrobial Agents* 8. 1997;199-203.

Betts JW, Wareham DW. In vitro activity of curcumin in combination with epigallocatechin gallate (EGCG) versus multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *BMC Microbiology*. 2014;14: 172.

Bialvaei AZ, Kafil HS. Colistin, mechanisms and prevalence of resistance. *Current Medical Research and Opinion*. 2015;31: 4, 707-721.

Boisson M, Gregoire N, Couet W, Mimoz O. Colistin in critically ill patients. *Minerva Anestesiologica*. 2013;79: 200-8.

Bojkovic J, Richie DL, Six DA, et al. Characterization of an *Acinetobacter baumannii* lptD deletion strain: permeability defects and response to inhibition of lipopolysaccharide and fatty acid biosynthesis. *J Bacteriol*. 2015;198(4):731–741.

Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis*. 2009;48: 1–12.

Brink AJ, Richards GA, Colombo G, et al. Multicomponent antibiotic substances produced by fermentation: implications for regulatory authorities, critically ill patients and generics. *Int J Antimicrob Agents*. 2014; 43:1-6.

Bublin M. Kiwifruit allergies. *Adv. Food. Nutr. Res*. 2013;68: 321–340.

Celik A, Ercisli S, Turgut N. Some physical, pomological and nutritional properties of kiwifruit cv. Hayward. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2007; 58(6): 411-418.

Centers for Disease and Prevention. *Acinetobacter baumannii* infections among patients at military medical facilities treating injured U.S. service members, 2002–2004. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep*. 2004;53: 1063–1066.

CLSI. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically. M7- A7. 2006.

Cravotto G, Bicchi C, Mantegna S, Binello A, Tomao V, Chemat F. Extraction of kiwi seed oil: Soxhlet versus four different non-conventional techniques. *Natural Product Research: Formerly Natural Product Letters*. 2011;25: 10,974-981.

Deng J, Sun T, Cao W, Fan D, Cheng N, Wang B ve ark. Extraction Optimization and Functional Properties of Proteins from Kiwi Fruit(*Actinidia chinensis* Planch.) Seeds. *International Journal of Food Properties*. 2014;17: 7,1612-1625.

Deng J, Liu Q, Zhang C, Cao W, Fan D, Yang H. Extraction Optimization of Polyphenols fromWaste Kiwi Fruit Seeds (*Actinidia chinensis* Planch.) and Evaluation of Its Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties. *Molecules*.2016;21:832.

Deng J, Liu Q, Zhang Q, Zhang C, Liu D, Fan D, Yang H. Comparative study on composition, physicochemical and antioxidant characteristics of different varieties of kiwifruit seed oil in China. *Food Chemistry*.2018;264:411-418.

Dias M, Caleja C, Pereira C, Calhelha RC, Kostic M, Sokovic M, Tavares D, Baraldi IJ, Ferreira ICFR. Chemical composition and bioactive properties of byproducts from two different kiwi varieties. *Food Research International* 127. 2020;108753.

EUCAST. EUCAST warnings concerning antimicrobial susceptibility testing products or procedures. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2017.

Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis*. 2005;40(9):1333–1341.

Falagas ME, Rafailidis PI, Matthaiou DK. Resistance to polymyxins: mechanisms, frequency and treatment options. *Drug Resist Updat*. 2010;13 (4–5):132–138.

Ferguson AR, Kiwifruit: a botanical review. *Horticultural Reviews*. 1984;6: 1–64.

Ferguson AR, Huang HW. Genetic resources of kiwifruit: domestication and breeding. Horticultural Reviews. 2007;33: 1–121.

Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. Clin. Infect. Dis. 2006;42: 692–699.

Gammon CS, Kruger R, Minihane AM, Conlon CA, von Hurst PR, Stonehouse W. Kiwifruit consumption favourably affects plasma lipids in a randomised controlled trial in hypercholesterolaemic men. Br. J. Nutr. 2013;109: 2208–2218.

Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. Int. J. Antimicrob. Agents. 2010;35: 219–226

Güceyü Ç, Goncagül G, Günaydın E, Akpınar P. Zencefil'in Antibakteriyal Etkisi. Etlik Vet Mikrobiyol Derg. 2019; 30: 44-50.

He X, Fang J, Chen X, Zhao Z, Li Y, Meng Y, Huang L. *Actinidia chinensis* Planch.: A Review of Chemistry and Pharmacology. Frontiers in Pharmacology. 2019;10: 1236.

Henare S. Chapter 15-The Nutritional Composition of Kiwifruit (*Actinidia spp.*). Nutritional Composition of Fruit Cultivars. 2016; 337-370.

Hunter DC, Skinner MA, Ferguson AR. Chapter 12- Kiwifruit and health. Fruits, Vegetables, and Herbs Bioactive Foods in Health Promotion. 2016; 239-269.

Hunter DC, Zhang J, Stevenson LM, Skinner MA. Fruit-based functional foods. II: The process for identifying potential ingredients. Int. J. Food Sci. Tech. 2008;43: 2123–2129.

Jeannot K, Bolard A, Plesiat P. Resistance to polymyxins in Gram-negative organisms. Int J Antimicrob Agents. 2017;49(5):526–535.

Kasiakou SK, Michalopoulos A, Soteriades ES, et al. Combination therapy with intravenous colistin for management of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. Antimicrob Agents Chemother. 2005; 49: 3136-46.

Kaye KS, Pogue JM, Tran TB, et al. Agents of last resort: polymyxin resistance. *Infect Dis Clin North Am.* 2016;30(2):391–414.

Kichaoi A, El-Hindi M, Mosleh F, Elbashiti T. The Antimicrobial Effects of the Fruit Extracts of *Punica granatum*, *Actinidia deliciosa* and *Citrus maxima* on Some Human Pathogenic Microorganisms. *American International Journal of Biology.* 2015;3: 2,63-75.

Kim YJ, Kim SI, Kim YR, Hong KW, Wie SH, Park Y J, et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: diversity of resistant mechanisms and risk factors for infection. *Epidemiol. Infect.* 2012;140: 137–145.

Köse OE, Özyurt KÖ. Kolistin Dirençli *Acinetobacter baumannii* Suşlarına Karşı Karvakrol ile Kolistin Kombinasyonunun in vitro Değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyoloji Cem Derg.* 2019;49(2): 67-73.

Leber AL (Ed.). Chapter 5.16 Synergism Testing: Broth Microdilution Checkerboard and Broth Macrodilution Methods. In: *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. 4th ed. American Society for Microbiology; 2016, p: 5.16.1-5.16.23.

Lee CR, Lee CH, Park M, Park KS, Bae K, Kim YB ve ark. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2017;7: 55.

Li J, Milne RW, Nation RL, et al. Simple method for assaying colistin methanesulfonate in plasma and urine using high-performance liquid chromatography. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46: 3304-7.

Li J, Nation RL, Turnidge JD, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis.* 2006;6: 589-601.

Lim YJ, Oh CS, Park YD, Kim DO, Kim UJ, Cho YS ve diğ. Physiological components of kiwifruits with in vitro antioxidant and acetylcholinesterase inhibitory activities. *Food. Sci. Biotechnol.* 2014; 23: 943–949.

LimaWG, Alves MC, Cruz WS, et al. Chromosomally encoded and plasmid-mediated polymyxins resistance in *Acinetobacter baumannii*: a huge public health threat. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(6):1009–1019.

Lin HH, Tsai PS, Fang SC, Liu JF. Effect of kiwifruit consumption on sleep quality in adults with sleep problems. *Asia. Pac. J. Clin. Nutr*. 2011;20: 169–174.

Lin MF, Lan CY. Antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*: from bench to bedside. *World J. Clin. Cases*. 2014;2: 787–814.

Lu Y, Zhao YP, Wang ZC, Chen SY, Fu CX. Composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Actinidia macrosperma* from China. *Natural Product Research: Formerly Natural Product Letters*. 2007;21 :3, 227-233.

Lucas JSA, Atkinson RG. What is a food allergen? *Clin. Exp. Allergy*. 2008;38:1095–1099.

Lucas JSA, Lewis SA, Hourihane JOB. Kiwi fruit allergy: a review. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2003;14: 420–428.

McConnell MJ, Actis L, Pachon J. *Acinetobacter baumannii*: human infections, factors contributing to pathogenesis and animal models. *FEMS Microbiol. Rev*. 2013;37: 130–155.

Mishra S, Edwards H, Hedderley D, Podd J ve Monro J. Kiwifruit Non-Sugar Components Reduce Glycaemic Response to Co-Ingested Cereal in Humans. *Nutrients*. 2017;9: 1195.

Mlynarcik P, Kolar M. Molecular mechanisms of polymyxin resistance and detection of *mcr* genes. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2019;163(1):28–38.

Moffatt JH, Harper M, Harrison P, et al. Colistin resistance in *Acinetobacter baumannii* is mediated by complete loss of lipopolysaccharide production. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(12):4971–4977.

Molan AL, Kruger MC, De S, Drummond LN. The ability of kiwifruit to positively modulate key markers of gastrointestinal function. Proc. Nutr. Soc. N. Z. 2007;32:66–71.

Montoya CA, Rutherford SM, Olson TD, Purba AS, Drummond LN, Boland MJ ve diğ. Actinidin from kiwifruit (*Actinidia deliciosa* cv. Hayward) increases the digestion and rate of gastric emptying of meat proteins in the growing pig. Br. J. Nutr. 2014;111: 957–967.

Nation RL, Velkov T, Li J. Colistin and polymyxin B: peas in a pod, or chalk and cheese? Clin Infect Dis. 2014;59: 88-94.

Nishiyama II. Fruits of the *Actinidia* genus. Advanced Food and Nutrition Research. 2007;52: 293–324.

Padmanabhan P, Paliyath,G. Kiwifruit. Encyclopedia of Food and Health, 2016;490-494.

Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. Clin. Microbiol. Rev. 2008;21: 538–582.

Qu L, Liu Q, Zhang Q, Tuo X, Fan D, Deng J, Yang H. Kiwifruit seed oil prevents obesity by regulating inflammation, thermogenesis, and gut microbiota in high-fat diet-induced obese C57BL/6 mice. Food and Chemical Toxicology. 2019;125: 85–94.

Siddique A, Idrees N, Kashif M, Ahmad R, Ali A, Ali I, Siddiqua A, Javied MA. Antibacterial and antioxidant activity of Kiwi fruit. Biol. Clin. Sci. Res. J. 2021; 76.

Son SJ, Huang R, Squire CJ, et al. MCR-1: a promising target for structure-based design of inhibitors to tackle polymyxin resistance. Drug Discov Today. 2019;24(1):206–216.

Subaşı, E. Dirençli *Acinetobacter Baumannii* Suşlarıyla Geliştirilen Enfeksiyonlarda Sulbaktam+Kolistin ve Meropenem+Kolistin Kombinasyon Tedavi Etkinliğinin *Galleria Mellonella* Deneysel Modelinde İn Vivo Olarak Araştırılması. Bülent Ecevit Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2020, Zonguldak (Danışman: Prof. Dr. C Külah).

Şahin G. Kivi (*Actinidia Deliciosa*) Yetiştiriciliği ve Türkiye Zirai Hayatındaki Yeri. Bartın Üniversitesi Edebiyat Fakültesi Dergisi. 2019; 4(1): 3-32.

Talbot GH, Bradley J, Edwards JE, Jr., et al. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the antimicrobial availability task force of the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis. 2006;42(5):657–668.

Thi Khanh NN, Riordan DW, Do Hoang NT, et al. The induction and identification of novel colistin resistance mutations in *Acinetobacter baumannii* and their implications. Sci Rep. 2016;6: 28291.

Tiwari V, Tiwari D, Patel V, Tiwari M. Effect of secondary metabolite of *Actinidia deliciosa* on the biofilm and extra-cellular matrix components of *Acinetobacter baumannii*. Microbial Pathogenesis. 2017; 110: 345-351.

Tombak Ö. *Acinetobacter Baumannii* İzolatlarında Kurkuminin Farklı Antibiyotiklerle Sinerjistik Etkisinin Araştırılması. Namık Kemal Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2017, Tekirdağ (Danışman: Prof. Dr. A Eren Topkaya).

Tünek M. Deniz Börülcesinin (*Sarcocornia perennis* L.) Antioksidan Parametrelerinin ve Antimikrobiyal Özelliklerinin İncelenmesi. Adnan Menderes Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2015, Aydın (Danışman: Prof. Dr. A A Karagözler).

Uğur AR, Türk Dağı H, Fındık D. Çörek Otu (*Nigella Sativa*) Ve Zencefil (*Zingiber Officinale*) Yağlarının İn Vitro Antibakteriyel Etkinliklerinin Mikrodilüsyon Yöntemi İle Araştırılması. Gıda Bilimi ve Teknolojisi. 2013.

Uzundumlu AS, Bilgin K, Kurtoğlu S. Kivi Üretiminde Verimi Artırmaya Yönelik Bir Araştırma: Rize İli Örneği. Akademik Sosyal Araştırmalar Dergisi. 2018; 6(78): 11-26.

Ünal ZÖ, Erdal B. Propolis ve Kurkumin Ekstraktlarının *Trichophyton* Türleri Üzerine Antifungal Etkilerinin Araştırılması. Namık Kemal Tıp Dergisi. 2020; 8(3): 515 – 522.

Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA. 2009;302: 2323–2329.

Wang Y, Li L, Liu H, Zhao T, Meng C, Liu Z ve diğ. Bioactive compounds and in vitro antioxidant activities of peel, flesh and seed powder of kiwi fruit. International Journal of Food Science and Technology. 2018; 53(9).

Whitfield C, Trent MS. Biosynthesis and export of bacterial lipopolysaccharides. Annu Rev Biochem. 2014;83: 99–128.

Zenginbal H, Özcan M. Kivinin (*Actinidia Chinensis* Planch.) Döllenme Biyolojisi. OMÜ Zir. Fak. Dergisi. 2005;20(2) :98-105.

Zuo LL, Wang ZY, Fan ZL, Tian SQ, Liu JR. Evaluation of antioxidant and antiproliferative properties of three *Actinidia* (*Actinidia kolomikta*, *Actinidia arguta*, *Actinidia chinensis*) extracts in vitro. Int. J. Mol. Sci. 2012;13: 5506–5518.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	SEDEF	Uyruğu	T.C.
Soyadı	DULLUÇ	Tel no	
Doğum tarihi		e-posta	

Eğitim Bilgileri

Mezun olduğu kurum		Mezuniyet yılı
Lise	ADEM TOLUNAY ANADOLU LİSESİ	2011
Lisans	YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ	2016
Yüksek Lisans	AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ	Devam ediyor
Doktora		

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)
DİYETİSYEN	ÇAN İLÇE SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ	Devam ediyor (2020-

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı
İngilizce	YÖKDİL	78,75

Proje Deneyimi

Proje Adı	Destekleyen kurum	Süre (Yıl-Yıl)

Burslar-Ödüller: 2019/2 DÖNEMİ TÜBİTAK 2210-A GENEL YURT İÇİ YÜKSEK LİSANS BURSU

Yayınlar ve Bildiriler: