



## Usability of Antimicrobial Peptides in Poultry Nutrition<sup>#</sup>

Şenay Sarıca<sup>1,a,\*</sup>, Öznur Dönmez<sup>1,b</sup>

<sup>1</sup>Department of Animal Science, Faculty of Agriculture, Tokat Gaziosmanpaşa University, 60250 Tokat, Turkey

\*Corresponding author

ARTICLE INFO	ABSTRACT
<p><sup>#</sup>This study was presented as an oral presentation at the 5th International Anatolian Agriculture, Food, Environment and Biology Congress (Tokat, TARGID 2020)</p> <p>Review Article</p> <p>Received : 11/11/2020 Accepted : 22/11/2020</p> <p>Keywords: Antimicrobial peptides Intestinal microflora Mode of action Poultry Performance</p>	<p>Peptides with antimicrobial properties as an alternative to antibiotics antibiotic growth promoters in poultry nutrition have been studied in recent years. These peptides, which can be supplemented to diet or water, are effective not only against bacteria but also against fungi, viruses and parasites. In this article, the definition, the structures, the types, the sources of production, the application areas, the microorganisms they act on and the mechanism of action of antimicrobial peptides and information about the studies related to their use in poultry nutrition will be given.</p>

Türk Tarım – Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi, 8(sp1): 174-182, 2020

## Kanatlı Hayvan Beslemede Antimikrobiyal Peptidlerin Kullanılabilirliği

MAKALE BİLGİSİ	ÖZ
<p>Derleme Makale</p> <p>Geliş : 11/11/2020 Kabul : 22/11/2020</p> <p>Anahtar Kelimeler: Antimikrobiyal peptidler Bağırsak mikroflorası Etki mekanizması Kanatlı hayvan Performans</p>	<p>Kanatlı hayvan beslemede büyütme faktörü olan antibiyotiklere alternatif olarak son yıllarda antimikrobiyal özellikleri tespit edilen peptidler üzerinde çalışılmaya başlanmıştır. Yeme veya suya ilave edilebilen bu peptidler sadece bakterilere karşı değil mantarlara, virüslere ve parazitlere karşı da etkilidirler. Bu makalede antimikrobiyal peptidlerin tanımı, yapıları, çeşitleri, üretim kaynakları, uygulama alanları, etki ettikleri mikroorganizmalar, etki mekanizması ve kanatlı hayvan beslemede kullanımına ilişkin yapılmış çalışmalar hakkında bilgi verilecektir.</p>

<sup>a</sup> [senay.sarica@gop.edu.tr](mailto:senay.sarica@gop.edu.tr)

<sup>id</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5279-8216>

<sup>b</sup> [oznurdonmez@gmail.com](mailto:oznurdonmez@gmail.com)

<sup>id</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5279-8216>



## Giriş

Kanatlı rasyonlarına ilave edilen büyüme faktörü antibiyotiklere karşı patojen mikroorganizmaların direnç kazanmaları ve kalıntı sorunu sonucunda insan sağlığına olumsuz etkilerinden dolayı bu antibiyotiklerin kullanımı yasaklanmış ve bunların yerine alternatif yem katkı maddeleri araştırılmıştır. Bu amaçla alternatif olarak probiyotikler, prebiyotikler, organik asitler, bitkisel ekstraktlar ve son yıllarda da antimikrobiyal özellikleri olan peptidler üzerinde çalışılmaya başlanmıştır (Li ve ark., 2012). Antimikrobiyal peptidler (AMP) 12-60 adet aminoasitten oluşan, düşük ağırlıklı ve küçük boyutlu biyolojik moleküllerdir (<5 kDa). AMP'ler; bakteriler, böcekler, amfibiler ve memeliler tarafından sentezlendikleri gibi kimyasal sentez yoluyla da üretilebilmektedir (Li ve ark., 2012). AMP'lerin doğal antimikrobiyal özelliklere sahip olmaları ve bu peptidlere karşı mikroorganizmaların direnç oluşturma güçlerinin düşük olması, büyüme faktörü antibiyotiklere iyi bir alternatif olabileceğini düşündürmektedir. Sadece bakterilere karşı değil mantarlara, virüslere ve parazitlere karşı da etkilidirler. Bu peptidler, yeme veya suya ilave edilerek kullanılmaktadır (Özcan ve ark., 2019).

## AMP'ler

Antibiyotik kökenli büyüme faktörlerinin kanatlı hayvan beslemede uzun süre kullanılmaları durumunda, patojen mikroorganizmalar bu antibiyotiklere karşı çoklu direnç kazanmaktadır. Bunun sonucu olarak da, hayvanlardan elde edilen ürünlerde kalıntı sorunlarıyla karşılaşmıştır ve oluşan bu kalıntılı ürünü tüketen insanlarda pek çok ciddi sağlık problemleri ile alerjik reaksiyonların ortaya çıktığı bildirilmiştir (Baltzer ve Brown, 2011; Yıbar ve Soyutemiz, 2013). Hatta antibiyotik kökenli büyüme faktörlerinin kullanımı sonucu oluşan bu direncin, gelecek 50 yıl içerisinde kanserden meydana gelecek ölümlerden daha fazla toplu ölümlere yol açabileceği de ifade edilmiştir (Wang ve ark., 2016).

Söz konusu olumsuzluklar, 2006 yılından itibaren kanatlı rasyonlarında antibiyotik kökenli büyüme faktörlerinin kullanımına ilişkin yasaklar getirilmesine yol açmıştır (Tuncer, 2007). Kanatlı hayvan beslemede antibiyotik kökenli büyüme faktörlerinin yasaklanmasının ardından, araştırmacılar bu antibiyotiklere alternatif olabilecek antimikrobiyal özellik taşıyan yeni yem katkı maddelerini araştırmaya başlamışlardır. Bu araştırmalar kapsamında son yıllarda özellikle doğal antimikrobiyal özellikleri, aktif etkileri, seçici özellikleri ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı düşük direnç eğilimleri gibi sebeplerden dolayı AMP'lerin de antibiyotiklere alternatif olabileceği düşünülmüştür (Duru ve Saçaklı, 2017).

AMP'ler, genellikle geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivite gösteren, amino asit yapıları ve bileşimleri birbirinden oldukça farklı olan çeşitli peptidlerdir (Özcan ve ark., 2019). Söz konusu peptidler; prokaryotlardan insanlara kadar tüm organizmalar tarafından sentezlenmekle beraber, kimyasal yolla da sentezlenmekte ve doğal bağışıklıkta önemli rol oynamaktadırlar (Hancock ve Scott, 2000; Li ve ark., 2012). Molekül ağırlıkları <5 kDa'dır (Brogden ve Brogden, 2011). AMP'ler, çeşitli mikroorganizmaların yok edilmesinde doğrudan

etkilidirler. AMP'lerin gram negatif ve gram pozitif bakterilere, mantar, protozoa, maya ve virüsler gibi çeşitli mikroorganizmalara karşı geniş spektrumlu aktivite gösterdikleri gibi parazitler ve kanser hücreleri üzerinde de etkili oldukları bildirilmektedir (Keymanesh ve ark., 2009; Wang ve ark., 2016). AMP'ler antibakteriyal aktivitelerini, bakteri hücrelerinin dış zarlarını hedef alarak, zararlı bakterilerin gelişimini engelleyerek, yararlı bakterilerin gelişimini ise teşvik ederek ve bakterilerin bu peptidlere karşı düşük direnç kazanmaları ile göstermektedirler (Bradshaw, 2003). Yapılan araştırmalar sonucunda 1500'den fazla AMP çeşidinin bulunduğu bildirilmektedir (Li ve ark., 2012). Ancak genom analizlerinin gelişmesi ile daha fazla sayıda AMP'lerin ortaya konmasının mümkün olabileceği düşünülmektedir (Özcan ve ark., 2019).

## AMP'lerin Yapısı

AMP'lerin yapıları, primer ve sekonder olarak iki grupta incelenmektedir. Primer yapıları; 12-50 aminoasitten oluşan; yaklaşık olarak %50 düzeyinde hidrofobik (sudan kaçan) amino asit içeren ve sahip oldukları bazik yapıdaki lizin ve arjinin amino asitlerinin etkisiyle pozitif yüklü bir yapıdır. Bu pozitif yapı genellikle +2 değerinde olup, bazen +4, +6 veya +7 olabilmektedir. Sekonder yapılar, içerdikleri disülfid bağlarının yardımıyla veya bakteri hücre membranlarıyla etkileşime girmeleri sonucunda kendi üzerine katlanarak üç boyutlu amfipatik yapıların oluşması sonucunda meydana gelmektedirler. Bu yapılar; hem polar pozitif yüklü amino asitlerden oluşan bir hidrofilik (suyu seven) kısım, hem de non-polar nötral amino asit yan zincirlerini içeren bir hidrofobik (sudan kaçan) kısımdan oluşmaktadır (Izadpanah ve Gallo, 2005). Amfipatik yapı; pozitif yüklü peptidler ile negatif yüklü olan bakteri hücre membranları arasında güçlü bir etkileşim sağlarken, hidrofobik gruplar ise peptidlerin mikroorganizma membranındaki lipid fazına nüfuz etmesini sağlamaktadır (Izadpanah ve Gallo, 2005). AMP'ler sekonder yapılarına göre;  $\alpha$ -helikal peptidler,  $\beta$ -yapraklı peptidler, uzun zincirli peptidler ve spiral peptidler olmak üzere 4 gruba ayrılmaktadırlar (Duru ve Saçaklı, 2017). Doğada en yaygın olarak bulunan  $\alpha$ -helikal peptidlerin sesropin, magainin ve LL-37 içerdikleri,  $\beta$ -yapraklı peptidlerin  $\alpha$ - ve  $\beta$ -defensinleri, plaktasin ve protegrin gibi yapıları içerdikleri bildirilmektedir. Uzun zincirli peptidlerin, prolin, triptofan, arjinin ve histidince zengin bu grupta indolisidin bulunduğu, spiral peptidlerin ise bakteriyosini içerdikleri bildirilmektedir (Wang ve ark., 2016).

## AMP'lerin Çeşitleri

AMP'ler çok çeşitli molekül yapılarına sahip olup, molekül yapılarındaki aminoasit dizilimlerine göre anyonik AMP'ler ve katyonik AMP'ler olarak 2 alt gruba ayrılmaktadırlar (Gürpınar ve Kırcan, 2010).

### Anyonik AMP'ler

Anyonik AMP'ler insan, sığır ve koyun akciğerlerinde, akciğerden alınan sıvılarda ve solunum sistemi epitelyum hücrelerinde bulunmakta olup, yaygın değildir (Gürpınar ve Kırcan, 2010).

### **Katyonik AMP'ler**

Katyonik AMP'ler, evcil hayvanlarda yaygın şekilde bulunmaktadır. Katyonik AMP'lerin ortak özellikleri 12 ve 40 adet aminoasit arasındaki sekanslardan oluşmalarıdır. Katyonik AMP'lerin kendilerine özgü 2 adet ayırıcı özellikleri vardır. Bu özelliklerinden ilki; arjinin ve lizin amino asitlerini içermeleri nedeniyle +2 veya +4, +5 ve +6'a kadar net pozitif yüklerini içermeleri ve nötr pH'da bile bu pozitif yüklerini korumalarıdır. Diğer özelliği ise; bir membranda hem hidrofobik hem de hidrofilik yüzleri bir arada bulundurmalarıdır ki, bu da amfipatik özelliğe sahip olmaları demektir. Ancak bu gruptaki AMP'lerin molekül yapılarının benzer olmasına rağmen uzunlukları, amino asit sekansları ve sekonder yapıları farklı olanları da vardır (Akyar ve Rota, 1999). 140'dan fazla doğal katyonik AMP'nin aminoasit uzunluğunun 11-50 arasında değiştiği ve +2 yüke sahip olduğu bildirilmiştir. Doğal yapıda olan katyonik AMP'ler: fiziksel ve kimyasal yapılarına göre; prolin bakımından zengin lineer peptidler,  $\alpha$ -heliks formundaki lineer peptidler,  $\beta$ -tabakasıyla beraber sistein içeren peptidler olmak üzere üç alt gruba ayrılmışlardır (Gürpınar ve Kırkan, 2010; Brodgen et al., 2003). Orjinine göre; böceklerden elde edilen AMP'ler, diğer hayvanlardan elde edilen AMP'ler, mikroorganizmalardan üretilen AMP'ler ve sentez yoluyla elde edilen AMP'ler olmak üzere 4 alt gruba ayrılmışlardır (Akyar ve Rota, 1999; Li ve ark., 2012).

### **Fiziksel ve Kimyasal Yapılarına Göre AMP'ler**

#### ***Prolin içeren lineer peptidler***

Prolin içeren lineer peptidler, sistein içermezler. 40-80 aminoasit içeren, lineer ve geniş sargı formunda bir yapıya sahiptirler. Bu peptidler prolin, arjinin ve glisin amino asitlerince zengindirler ve bu grupta baktenezinler, profeninler ve indolisidinler yer almaktadır (Brodgen, 2005).

#### ***$\alpha$ -heliks formundaki lineer peptidler***

Bu peptidler 20-40 aminoasit içeren ancak sistein amino asidini içermeyen, lineer ve helikal yapıda olup ortasında kıvrımı olan peptidlerdir. Suda çözünabilirler ve bakteriyel hücre membranlarından geçebilirler. Böceklerde sekproin A, insanlarda ise iki adet lösin ve 37 adet aminoasit içeren LL-37 peptidleri bu grupta yer almaktadır (Gürpınar ve Kırkan, 2010).

#### ***Sistein içeren $\beta$ -tabaka peptidler***

Bu alt grupta, anyonik ve katyonik AMP'lerin 360 üyesi bulunmaktadır. Bu AMP'lerde sistein, disülfüt bağları ile  $\beta$ -tabakasında yer almaktadır. Pozitif yüklü aminoasitlerin çoğu bir tarafta lokalize olurken, hidrofobik yapıların ise bu moleküllerin karşısında yer aldığı bildirilmiştir (Izadpanah ve Gallo, 2005; Brodgen, 2005).

#### ***Böceklerden Elde Edilen AMP'ler***

Böceklerden elde edilen 200'den fazla AMP'ler tanımlanmıştır. Bu peptidler, aminoasit sekanslarına ve antimikrobiyal aktivitelere göre aşağıdaki gibi açıklanmıştır;

#### ***Cecropin***

İlk olarak 1980'li yıllarda dev ipek güvelerinin (*Hyalophora cecropia*) pupasının kanından izole edilmiştir. Daha sonrasında ise *tunicate* ve *Ascaris* kurtlarından elde edilen cecropinler en yaygın kullanım alanına sahip peptidlerdir. 35-39 adet aminoasitten oluşmakta,  $2\alpha$ -sarmalıyla birbirlerine bağlanmakta ve

sistein içermemektedirler. Bakteri hücre membranları üzerine direkt etki, yani bakterinin asidik hücre membranı üzerine etki ederek parçalarlar. Antibakteriyel etkileri düşük düzeyde olup, bazı bakterilerin cecropine karşı oldukça dirençli oldukları bildirilmektedir (Akyar ve Rota, 1999; Li ve ark., 2012).

#### ***Böcek Defensinleri***

Memelilerin savunma sisteminde aktif rol oynayan nötrofillerin toplam proteininin % 30-50'sinde bulunan düşük molekül ağırlıklı katyonik AMP'lerdir. Bu AMP'ler 6-8 adet sistein molekülü içerir ve kendine özgü disülfüt köprülerine sahiptirler. Disülfüt bağlarının diziliş şekline göre  $\beta$ -defensinler,  $\alpha$ -defensinler ve  $\theta$ -defensinler olarak alt gruplara ayrılmaktadırlar. İnsanda, sadece  $\alpha$ - ve  $\beta$ -defensinler bulunmaktadır (Izadpanah ve Gallo, 2005).  $\alpha$ -defensinler 29-35 aminoasit içeren yapılar olup bu yapılar arasında karakteristik 1.-6., 2.-4., 3.-5. sistein molekülü arasında disülfüt köprülerine sahip yapılarıdır.  $\beta$ -defensinler,  $\alpha$ -defensine benzer olup, 3 disülfüt köprüsü ile bağlanmış, 6 sistein molekülü içeren yapılarıdır (Gürpınar ve Kırkan, 2010). Defensinlerin etkinliği membran geçirgenliğine bağlıdır. Gram pozitif ve gram negatif bakterilere, mantarlara ve zararlı virüslere karşı antimikrobiyal aktivite göstermektedirler. Defensinler, mikroorganizmanın membranına etki etmesi için aktif transporta ihtiyaç duymaktadır (Akyar ve Rota, 1999; Li ve ark., 2012).

#### ***Glisince Zengin AMP'ler***

Bu grupta farklı böcek türlerinden Sarcatoxin HA., Hymenoptaecin, Attacin, Dipterin ve Coleoptericin gibi AMP'ler yer almaktadır. Yapılarında % 14-22 düzeyinde glisin amino asidi bulunmaktadır. Glisince zengin olan bu AMP'ler kanser hücrelerinin yanı sıra gram negatif bakteriler ile mantarlara direkt olarak etki etmektedirler (Li ve ark., 2012).

#### ***Prolince Zengin AMP'ler***

Memelilerden ve böceklerden izole edilebilen prolince zengin AMP'ler bitkisel orijinli gram negatif bakterilere ve insanlardaki bazı patojenlere karşı etki etmektedirler. Bu AMP grubunda PR-39 ve prophenin yer almaktadır. Bu AMP'ler hassas hücre yapılarına özellikle de bakterilerin ve ökaryotiklerin hücrelerine nüfuz ederek hücre içerisinde etkilerini göstermektedirler (Li ve ark., 2012).

#### ***Diğer Hayvanlardan Elde Edilen AMP'ler***

Bu gruptaki AMP'ler amiplerden, balıklardan, memelilerden, omurgalı ve omurgasız hayvanlardan izole edilmiş olup, bu grupta CfC1Qdc, Phylloseptins Bactridines, Astacidin 2, Ranatuerin-2SEa ve Pep5Bj gibi AMP'ler yer almaktadır (Li ve ark., 2012).

#### ***Mikroorganizmalardan Elde Edilen AMP'ler***

Son yıllarda mühendislik orijinli mikroorganizmaların ticari olarak üretim maliyetinin yüksek olmasından dolayı inaktif formdaki bakterilerde bulunan AMP'ler rekombinant metotları kullanılarak üretilmiştir. Bu amaçla oldukça hızlı büyümesi ve iyi tanınması nedeniyle rekombinat bioreaktör olarak *E. coli* kullanılmıştır. Bu grupta HacD, LL37, Mdmcec, CA-MA, PFWRIRIRIR, rMdde ve RScp gibi AMP'ler yer almaktadır (Li ve ark., 2012).

#### ***Sentez yoluyla Elde Edilen AMP'ler***

Bu AMP'lerin ve analoglarının geliştirilmesi sadece insan kullanımı için önerilmektedir. Bu AMP'lerin geliştirilmesinin diğer bir nedeni de; toksitenin ve zararlı sistemik reaksiyonların önüne geçilmek istenmesidir.

Sentez yoluyla elde edilen AMP'ler grubunda; ABP-CM4, L1, L-Bac7(1-35), P1, C<sup>15</sup>M<sup>19,30</sup>,BP100, Penetratin, A3-APO, G1 ve DS1 (1-29)-NH<sub>2</sub> gibi AMP'ler yer almaktadır (Li ve ark., 2012).

### AMP'lerin Üretim Kaynakları, Uygulama Alanları ve Etki Ettikleri Mikroorganizmalar

Piyasada bulunan AMP'lerin tarım ve gıda endüstrisinde yaygın olarak kullanıldığı bildirilmektedir. Bu AMP'lerin sentez edildikleri kaynak, etki mekanizması ve uygulandığı alanlara ilişkin bilgiler Çizelge 1'de özetlenmiştir (Keymanesh ve ark., 2009).

### AMP'lerin Farklı Fonksiyonları

AMP'ler fonksiyonel olarak 5 grup altında incelenmiştir (Li ve ark., 2012).

#### Anti Bakteriyel Aktivite

Bağışıklık sistemini güçlendirmede ve doku onarımında görevli hücrelerin gelişmesinde kullanılan AMP'ler; zararlı bakterileri yok etmeye karşı da antibakteriyel fonksiyona sahiptir. AMP'lerin konakçının savunma sisteminde onun bir parçası olarak epitel hücreler tarafından üretildikleri bildirilmiştir (Li ve ark., 2012).

#### Anti-Gram-Pozitif Bakteri

Bu AMP'ler sayıca az miktarda bulunurlar ve bağışıklığı artırılmış larvanın kanından elde edilen izoform 5 örnek olarak verilebilir. Elde edilen bu AMP'in gram pozitif bakteri olan *Micrococcus luteus*'e ve bir mantar olan *Magnaporthe grisea* karşı antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Li ve ark., 2012).

#### Anti-Gram-Negatif Bakteri

AMP'lerden olan hinnavin 2, saf lizozoma sahip bakteriyel büyümeyi engellemesinin yanı sıra gram negatif bakterilere karşı güçlü bir sinerjik aktivite göstermektedir (Li ve ark., 2012).

#### Anti-Gram-Pozitif ve Negatif Bakteri

AMP'ler arasında yaygın şekilde bulunan anti-gram-pozitif ve negatif bakteri peptidlerden olan Morrisin'in, hem gram pozitif hem de negatif bakteriye karşı plazma membranlarının geçirgenliğini etkileyerek aktivite gösterdikleri bildirilmektedir. Ekoparazitik yaban arısının zehrinden elde edilen defensin'in, gram pozitif, gram negatif bakterilere ve mantarlara karşı güçlü antimikrobiyal aktivite gösterdikleri bildirilmiştir. HacD adı verilen peptid *E. coli* M15'nin yapısında tanımlanmış olup hem gram pozitif hem de negatif bakteriye karşı antibakteriyel etki göstermiştir (Li ve ark., 2012).

#### Anti-Fungal Aktivite

AMP'ler, mantarların sebep olduğu enfeksiyonların önlenmesi için güçlü antifungal aktivite göstermektedir. Günümüzde insan sağlığını önemli derecede tehdit eden 70 000'nin üzerinde mantar çeşidinin olduğu bilinmektedir. AMP'ler mantar hücrelerini parçalayarak ve mantarların hücre duvarı sentezini engelleyerek antifungal aktivite göstermektedirler (Wang ve ark., 2016). SNMAP-29, BMAP-27, protegrin-1, ve indolicidin'i içeren sentetik katalisidin peptidler, hücre membranına nüfuz ederek parçalayıp *Candida albicans* ve *Cryptococcus neoformans* hücrelerine zarar vermektedir (Vylkova ve ark., 2007). B-defensin 2 ve hBD-3 gibi peptidlerin hücre membranına zarar vermeden *C. albicans*'a karşı antifungal etki gösterdikleri bildirilmiştir (Wang ve ark., 2016). *Oranicrocerus drewseni* yaban arısının zehirinden elde edilen OdVP2 ve OdVP2L peptidleri güçlü antifungal aktivite göstermektedirler (Li ve ark., 2012).

Çizelge 1. AMP'lerin üretim kaynakları, uygulama alanları ve etki ettikleri organizmalar

Table 1. Production source, application areas and target organisms of AMPs

Orjin	Peptid	Kaynak	Uygulama alanı	Kaynak
Hayvan	Cecropin B	Cecropia güvesi ( <i>Hyalophora cecropia</i> ) ve İpek böceği ( <i>Bombyx mori</i> )	Transgenik pirinçte antibakteriyel etki, balıklarda önemli viral patojenlere karşı antiviral etki	Sharma ve ark., 2000; Chiou ve ark., 2002; Zhang ve ark., 2007
	Lactoferricin	Sığır ( <i>Bos taurus</i> )	Koyunlarda mastitis kontrolü	
Bitki	AlfAFP	Yonca ( <i>Medicago sativa</i> )	Transgenik patatete antifungal etki	Gao ve ark., 2000
	Pn-AMP2	Gündüz sefası ( <i>Pharbitisnil</i> )	Transgenik tütünde antifungal etki	Koo ve ark., 2002
Sentetik	CEMA	Chimera (cecropin-melittin)	Trasgenik tütünde antifungal etki, balıkta bakteriyel patojene karşı antibakteriyel etki	Yevtushenko ve ark., 2005; Jia ve ark., 2000; Chakrabarti ve ark., 2003; Alan ve ark., 2004; Vidal ve ark., 2006
	MSI-99	Magainin analog	Transgenik tütün, domates, üzüm ve muzda antifungal ve antibakteriyel etki	
Mikrobiyal	Polyoxins	<i>Streptomyces cacaoi</i>	Mantar öldürücü ve böcek öldürücü	Reuveni ve ark., 2000; Arakawa, 2003
	Nisin	<i>Lactococcus lactis</i>	Gıda koruyucu	Delves-Broughton, 2005; Pawar ve ark., 2000

### **Anti-Viral Aktivite**

Virüsler, girdikleri bütün organizmaları etkiledikleri ve hızlıca çoğalabildikleri için ancak bazı AMP'ler etkili olabilmektedir (Li ve ark., 2012). Son yıllarda virüslerin neden olduğu hastalıklardan dolayı meydana gelen ölümlerde ciddi derecede artış olmaktadır. AMP olan subtilosin, herpes virüsüne karşı antiviral etki göstermektedir. LL-37, insan ve sıçan katelisinidin peptidleri hem *in vitro* hem de *in vivo* koşullarda influenza virüsüne karşı antiviral aktivite göstermektedirler (Wang ve ark., 2016).

### **Anti-Paraziter Aktivite**

Dünyada önemli derecede sosyo-ekonomik zararlara neden olan parazit kökenli tropikal hastalıklara karşı kullanılan ilaçlarda direnç oluşması ve ilaçların zararlı etkilerinden dolayı bu hastalıkları önlemek için antiparaziter AMP'ler kullanılmıştır (Li ve ark., 2012). Brezilya kurbağalarının derisindeki salgı bezlerinden elde edilen phylloseptin olarak bilinen 6 yeni AMP antibakteriyel ve anti-protozoal aktivite göstermektedir. Bu AMP'lerden PS-4 ve PS-5'in *Trypanosoma cruzi*'ye karşı anti-protozoal aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Aynı zamanda bu AMP'lerin tek hücreli parazitlerin saldırısına karşı organizmayı korumak için kullanılabileceği de bildirilmiştir (Leite ve ark., 2005).

### **Anti Kanser Aktivite**

Bazı katyonik AMP'lerin kanser hücrelerine karşı sitotoksik aktivite gösterdiği yapılan araştırmalar sonucunda ortaya konmuştur. Bu AMP'lerin 3 farklı etki mekanizmasının olduğu bilinmektedir. Bu mekanizmalar; kanser hücrelerinin anjiyogenesizinin önlenmesi, dış savunma sisteminin aktivasyonu ve hücre membranı parçalanması olarak sıralanabilir. Kanser tedavisinde kullanılması için bu AMP'lerin güvenilirliğinin test edilerek net sonuçların ortaya konması gerektiği bildirilmektedir (Li ve ark., 2012). Arının salgı bezlerinden elde edilen lasioglossins adlı peptid, gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı antimikrobiyal aktivite göstermektedir (Cеровsky ve ark., 2009). Bu peptidlerin sağlıklı hücrelerin yıkımındaki aktiviteyi engellediği ve *in vitro* koşullarda kanser hücrelerine karşı antikanser aktivite gösterdiği belirtilmiştir (Li ve ark., 2012).

### **AMP'lerin Etki Mekanizmaları**

Farklı yapıdaki AMP'ler farklı antimikrobiyal etki gösterdikleri gibi benzer yapıdaki AMP'ler de farklı aktivite gösterebilmektedirler. Katyonik AMP'lerin pozitif yüklü ve hidrofobik yapıda olmaları bu peptidlerin bakteri membranıyla etkileşime girmelerinde önemli rol oynamaktadır. Bu özelliklerinden dolayı çoğu AMP'ler, herhangi bir reseptöre ihtiyaç duymaksızın, negatif yüklü olan bakteri membranına bağlanarak etkilerini göstermektedirler (Duru ve Şaçaklı, 2017). AMP'ler antibakteriyel etkilerini mikroorganizmaların membranı ile etkileşime girerek ve hücre iç dengesini bozarak hücre ölümüne neden olmak suretiyle göstermektedirler. AMP'ler antibakteriyel etkilerini bakteri hücre membranını 2 şekilde etkileyerek göstermektedirler. Bunlardan birincisi; AMP'lerin bakteriler için öldürücü etkileri ancak katyonik AMP'lerin, bakterilerin negatif

yüklü sitoplazmik membranı ile etkileşime girmeleri sonucu gerçekleşmektedir. Bu olay esnasında AMP'lerin suda çözünen peptid yapıları ile membran fosfolipidlerinin suda çözünmeyen zincirleri karşı karşıya gelmekte ve lipidler ile peptidler yer değiştirmektedir. Bunun sonucunda bakteriyel membranın dış zarı incelmekte ve burada peptidler kümeleşerek membran bütünlüğünü bozan kanallar oluşturmakta ve membrana nüfuz etmektedir (Smet ve Contreras, 2005; Özcan ve ark., 2019).

İkincisi ise hücre membranını delerek por oluşturmaktır. Bunun için gram negatif bakterilerin dış membranında bulunan lipopolisakkarit tabakası ve gram pozitif bakterilerde bulunan ve asidik bir polisakkarit olan lipoteikoik asidin, AMP'ler ile bağlanması gerekmektedir (Li ve ark., 2012; Aşkar ve Aşkar, 2017).

Bu etkide 4 farklı mekanizma önemli rol oynamakta olup (Şekil 1), bunlar sırasıyla (Li ve ark., 2012);

- Çember (Toroidal) Modeli İle Por Oluşturma: Bu peptidler hücre membranına tutunarak özellikle tek tabakalı lipid membranını bükerek bir por yapısı meydana getirirler. Maganin-2, aurein-3 ve arenicin gibi peptidler toroidal model por yapısı oluşturan AMP'lerdir.
- Halı (Carpet) Modeli Yoluyla Por Oluşturma: AMP'ler bir halı gibi çift tabakalı bakteri membranının hidrofobik kısmına yerleşerek membranın parçalanmasına yol açacak şekilde por oluşturmaktadır. Pln 149a, LL37 ve Maganin-2-amide bu gruptaki peptidlere örnektir.
- Fıçı Tahtası (Barrel Stavel) Modeli Yoluyla Por Oluşturma: Bu modelde AMP'ler hücre membranına, membranın iç kısmında bir halka görünümü verecek şekilde yerleşmektedir. Daha sonra peptidlerin hidrofobik yüzeyleri çözücü ile hidrofobik yüzleri ise membranın lipid kısmı ile temas etmekte ve sonuçta membranda kanallar veya porlar oluşmaktadır. Bu grupta SK84, Hf-1 ve Ctx-Ha yer almaktadır.
- Agregalı Kanal (Aggregate Channel) Modeli ile Por Oluşturma: Katyonik AMP'ler bakterilerin hücre yüzeyinde bulunan lipopolisakkaritlerle (LPS) etkileşir ve kendiliğinden hücre içine girer. Burada öncelikle katyonik AMP'ler gibi polikasyonlar hücre yüzeyinde LPS üzerinde divalanan katyon bağlama bölgeleri ile etkileşir. Ca ve Mg gibi doğal divalanan katyonların yerini bu AMP'ler alarak dış membranın doğal yapısını bozarlar. Etkilenmiş membran geçici olarak hidrofobik bileşiklerin ve peptidlerin kendisinin geçişine izin veren çatlaklar oluşturur. Maculatin 1,1 bu gruptaki AMP'lere örnek olarak verilmektedir.

Oluşan por veya kanal sayesinde membran bütünlüğü bozulmakta ve bakteri hücrelerinden ana kimyasal maddeler ve iyonlar sızmaktadır ki, bunun sonucunda bakteri hücreleri ölmektedir.

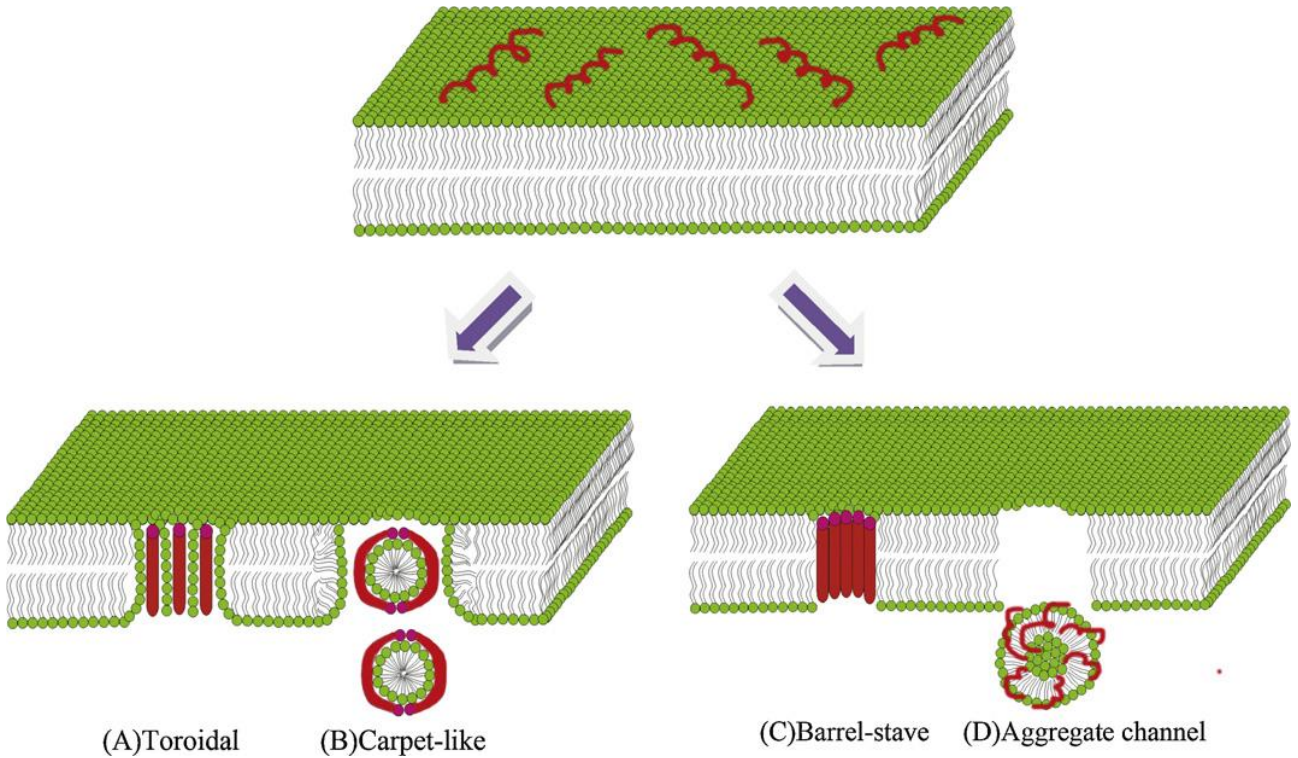
### **AMP'lerin Kanatlı Hayvan Beslemede Kullanımı**

Kanatlı hayvan beslemede AMP'lerin büyüme faktörü, bağışıklık sistemini güçlendirici, bağırsak sağlığını ve besi performansını iyileştirici olarak antibiyotiklerin yerine

alternatif olarak kullanılabilmesine ilişkin çeşitli çalışmalar yapılmıştır (Cole ve ark., 2006; Yurong ve ark., 2006; Liu ve ark., 2008; Bao ve ark., 2009; Wang ve ark., 2009, 2015; Ohh ve ark., 2010; Jozefiak ve ark., 2012; Wen ve He, 2012; Choi ve ark., 2013a, 2013b; Hu ve ark., 2016, 2017; Vasilchenko ve ark., 2016).

Cole ve ark. (2006) *B. circulans* ve *P. polymyxa*'dan izole edilen bakteriyosinlerin genç hindilerde *Campylobacter* kolonizasyonunu elemine etmede etkili olduğunu ve bu etkinin bakteriyosinlerin hindilerin bağırsağındaki kript hücrelerinin derinliğini ve goblet hücrelerinin sayısını azaltmasından kaynaklandığını saptamışlardır.

Yurong ve ark. (2006) tarafından tavuk bağırsağından izole edilen AMP'lerin (BAMP, 1 µg/ml) ağız yolu ile verilmesinin bağırsıklık sistemi üzerine etkilerini incelemiştir. BAMP ilaveli suyu tüketen yumurtacı civcivlerin 7-10 ve 10-17 günlük dönemlerde serum IgG ve IgM içeriklerinde artış gözlenmiştir. 7 günlük yaşta bursa fabricius ve dalakta IgM'yi oluşturan hücrelerde, 4 günlük yaşta ise bursa fabricius'da IgG'yi oluşturan hücrelerde artış gözlenmiştir. Ayrıca BAMP'nın, IBVD aşısının uygulanmasından 21 gün sonra tavuklarda enfeksiyöz bursal hastalık virüsüne karşı antikor üretiminde artışa sebep olduğu da bildirilmiştir.



Şekil 1. AMP'lerin 4 farklı mekanizmayla por oluşturmaları

Figure 1. Pore form of AMPs with a different modes of action

Liu ve ark. (2008) tavşanın kalın bağırsağının genişlemesiyle oluşan ve lenf dokusu içeren bölüm olan Sacculus rotundus'den elde edilen AMP'lerin (TSRAMP) broylere ağız yoluyla verilmesinin bağırsağın mukozal bağırsıklık sisteminin gelişmesine etkilerini incelemek amacıyla 7 günlük yaştan 56 günlük yaşa kadar bir deneme yapmışlardır. Bu amaçla piliçlerin yemine 0,1 mg TSRAMP verilmiş ve bu gruptaki piliçlerin 28., 42. ve 56. günlerde duodenum ve jejunum villüs yüksekliğinde artış kaydedilmiştir. TSRAMP uygulaması bağırsağın farklı bölümlerinin iç epitelindeki lenfositlerin sayısında ve bağırsağın her bir bölümünde ise IgA salgılayan hücrelerin alanında önemli derecede artışa yol açmıştır.

Bao ve ark. (2009) domuz bağırsak AMP'lerinin (DBAMP) etlik piliçlerin içme suyuna (20 ve 30 mg/lt) veya yemine (150 ve 200 mg/kg) ilavesinin besi performansı ve ince bağırsağın mukozal bağırsıklık sistemi üzerine etkilerini incelemiştir. DBAMP uygulamasının etlik piliçlerin besi performansını, bağırsak mukozasının

kalınlığını, villüs yüksekliğini, alkalın fosfataz enziminin aktivitesini, bağırsağın besin maddesi absorbe etme yeteneğini ve IgA salgılayan goblet hücrelerinin sayısını önemli derecede artırdığı saptanmıştır. Ayrıca DBAMP uygulamasının yeme ilavesinden ziyade içme suyuna ilavesinin daha etkili olduğu belirlenmiştir.

Wang ve ark. (2009) etlik piliçler üzerinde yapılan çalışmada domuz bağırsak AMP'lerinin bağırsak mukozal bağırsıklığı üzerine olan etkilerini incelemiştir. Domuz bağırsak AMP'leri seyreltilmiş olarak (100 µg/ml) 0,1 ml düzeyinde 7., 14., 21., 28., 35. ve 42. günlerde kas içerisine enjeksiyonla uygulanmıştır. Domuz bağırsak AMP'leri uygulanan gruptaki etlik piliçlerin 21. günden 49. güne kadarki dönemde duodenum, jejunum ve ileumundaki mast hücrelerinin sayısında ve iç epiteldeki lenfositlerin sayısında artış gözlemlenmiştir. Bununla beraber duodenum ve jejunumda 35. günden 49. güne kadar ve ileumda da 21. günden 49. güne kadar goblet hücrelerinin sayısında artış olmuştur. Ayrıca domuz bağırsağı



AMP'lerinin uygulaması, bağırsağın farklı bölümlerinde IgA düzeyinde artışa yol açmıştır.

Ohh ve ark. (2010) patates yumrularından elde edilen peptidlerin (PP) etlik piliçlerde antibiyotiklere alternatif olarak kullanımının besi performansı ve dışkı mikroorganizma içeriği üzerine olan etkilerini inceledikleri araştırmalarında; rasyona % 0,5 ve % 0,75 düzeyinde PP ilave edilmiştir. Araştırma sonuçları; rasyona % 0,75 düzeyinde PP ilavesinin 21.ve 42 günlerde dışkıda, 42. günde ise körbağırsakta koliform grubu bakteri sayısını azalttığını ortaya koymuştur. Ayrıca rasyona %0,50 düzeyinde PP ilavesi etlik piliçlerde besi performansını önemli derecede iyileştirmiştir.

Jozefiak ve ark. (2012) karışım halinde *Clostridium perfringens* izolatları ile enfekte edilmiş etlik piliçlerin rasyonuna *Carnobacterium divergens* (diversin AS7) bakteriosinin ilavesinin besi performansı, sindirilebilirlik derecesi, fermentasyon süreçleri, seçilmiş mikrobiyal populasyonlar ve histomorfoloji üzerine etkilerini araştırmak amacıyla bir çalışma yapmışlardır. Çalışmanın 18., 19. ve 20. günlerinde hayvanların yarısında günde iki kez *C. perfringens* geliştirilmiştir. Diversin ilavesi 14-28. günlerde enfekte etlik piliçlerin 29-42. günlerde canlı ağırlığını önemli derecede artırmış, kursak ve ileum içeriğinin pH'sını azaltmış, enfekte olmayan hayvanlarda ise villus yüksekliğini ve kript derinliğini düşürmüştür.

Wen ve He (2012) yaptıkları çalışmada; etlik piliç rasyonlarına bir AMP olan cecropin A-D-Asn (CADN) ilavesinin besi performansı, besin maddelerinin sindirilebilirliği, bağırsak morfolojisi ve bakteri içeriği üzerine etkileri açısından kullanılabilirliğini incelemiştir. Bu amaçla, 14 günlük yaştaki 1500 adet erkek broyler civciv 5 gruba ayrılmış ve 0, 2, 4, 6 ve 8 ml/kg düzeylerinde CADN ilaveli rasyonlarla beslenmişlerdir.. Büyütme döneminde CADN ilavesi yem tüketiminin olumsuz yönde, canlı ağırlık artışı ve yemden yararlanma oranını ise pozitif yönde etkilemiştir. CADN ilavesiyle gerek büyütme gerekse de bitirme dönemlerinde besin maddelerinin (protein ve enerji) yararlılığında da artış gözlenmiştir. Rasyona CADN ilavesi; jejunumda ve kör bağırsakta aerobik bakteri sayısını azaltırken, bağırsağın ve duodenumun villus yüksekliğini önemli derecede artırmıştır. En çok artışın 8 ml düzeyinde CADN ilaveli rasyonla beslenen etlik piliçlerde olduğu görülmüştür.

Choi ve ark. (2013a) etlik piliç rasyonlarına AMP-P5'in 40 ve 60 mg/kg düzeylerinde ilavesinin besi performansına, besin maddelerinin birikimi, gübre ve bağırsak mikroflorası ile morfolojisi üzerine etkilerini incelemiştir. Araştırma sonuçları; rasyona 60 mg/kg AMP-P5 ilavesi tüm besi döneminde etlik piliçlerin canlı ağırlığını artırırken, başlatma döneminde yemden yararlanma oranını iyileştirmiş ve 20-21. ve 34-35. günlerde ise kuru maddenin ve azotun birikimini artırdığını ortaya koymuştur. AMP-P5 ilaveli rasyonla besleme 35 günlük yaşta gübrenin koliform grubu- ve toplam anaerobik-bakteri içeriği ile ileumun ve kör bağırsağın koliform grubu bakteri içeriğini önemli derecede azaltmıştır. Yine rasyona 60 mg/kg AMP-P5 ilavesi, etlik piliçlerde duodenum ve jejunumun villus yüksekliğini, ince bağırsağın tüm bölümlerinde villus yüksekliği/kript derinliği oranını artırırken, jejunumun kript derinliğini azaltmıştır.

Choi ve ark. (2013b) etlik piliç rasyonuna AMP-A3'ün 60 ve 90 mg/kg düzeylerinde ilavesinin besi performansı, besin maddelerinin birikimi, bağırsak ve gübre mikroflorası ile morfolojisi üzerine olan etkilerini antibiyotik kökenli büyütme faktörü ile karşılaştırmışlardır. Yapılan çalışma ile rasyona 90 mg/kg AMP-A3 ilavesinin antibiyotik kökenli büyütme faktörü (avilamisin) ilaveli gruba nazaran etlik piliçlerde besi performansını, besin maddelerinin (kuru madde, ham protein ve enerji) birikimini ve bağırsak morfolojisini (duodenum, jejunum ve ileum villus yüksekliğinde artış) iyileştirirken, zararlı mikroorganizmaların (koliform ve clostridium grubu bakteri) gelişimini engellediği saptanmıştır.

Wang ve ark. (2015) etlik piliçler üzerinde yaptıkları çalışmalarında, *Bacillus subtilis* tarafından üretilen bir AMP olan sublancinin hem *in vitro* hem de *in vivo* koşullarda *Clostridium perfringens*'e karşı önleyici etkinliğini araştırmışlardır. *In vitro* çalışmada, sublancinin (8 µM), linkmisin antibiyotiğinden çok daha yüksek (0,281 µM) düzeyde *C. perfringens*'e karşı minimum önleyici etkisinin olduğu görülmüştür. Etlik piliçler üzerinde yapılan 28 günlük *in vivo* çalışmada *C. perfringens* mikrobu, 15-21. günler arasında etlik piliçlere ağız yoluyla verilerek nekrotik enteritis oluşturulmuştur. Bu uygulamayı takiben etlik piliçlerin suyuna sublancin (AMP) veya linkomisin (antibiyotik) ilave edilmiştir. Bağırsak içeriğinde *Lactobacilli* sayıları, linkomisin ilavesiyle azalmış, fakat sublancin ilavesiyle en yüksek (5,76 mg aktivite/L su) seviyeye ulaşmıştır. Sonuç olarak, nekrotik enteritisi engellemek amacıyla linkomisinden daha düşük düzeyde sublancine ihtiyaç duyulduğu ve sublancinin nekrotik enteriti kontrol etmek için ideal bir antimikrobiyal ajan olarak kullanılabilmesi ortaya konulmuştur.

Vasilchenko ve ark. (2016) kanatlı hemoglobininin saflaştırılan AMP'in 4,0 ve 5,5 µmol/l gibi mikromolar düzeylerde dahi gram negatif bir bakteri olan *E. coli*'ye karşı toroidal por oluşturmak suretiyle antibakteriyal aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir.

Hu ve ark. (2017) tarafından kronik sıcaklık stresi altında tutulan 36 adet 16 günlük yaştaki etlik piliçlerin besi performansı ve bağırsak fonksiyonu üzerine domuz bağırsak AMP'lerinin (DBAMP) etkilerini değerlendirmek amacıyla bir çalışma yapmışlardır. Bu amaçla günlük olarak 0,2 mg/ml düzeyinde DBAMP etlik piliçin kursağına direkt olarak indirilmiştir. Araştırma sonuçlarına göre sıcaklık stresine maruz kalmış ancak DBAMP verilmemiş etlik piliçlerle karşılaştırıldığında AMP ilaveli grupta günlük canlı ağırlık artışında yükselme olduğu, yemden yararlanmanın iyileştiği, bağırsak mukozasının kalınlığının ve yüksekliğinin arttığı, sitolojik veya yapısal lezyonların azaldığı, bağırsak içi lenfositlerin sayısının ve IgA salgısının arttığı, goblet hücre sayısının azaldığı, ısı şok proteininin düzeyinin ve glikoz 6 fosfataz enzim aktivitesinin düşük olduğu görülmüştür.

## Sonuç

AMP'lerin; antibakteriyal, antifungal ve antiviral gibi antimikrobiyal etkilerinin yanı sıra bağışıklık sistemini güçlendirici, bağırsağın mikroorganizma içeriğini ve morfolojisini iyileştirici etkileri ve patojen

mikroorganizmaların AMP'lere direnç kazanma güçlerinin ise düşük olması nedeniyle kanatlı hayvan beslemede kullanımlarına ilişkin ilginin artmasına yol açmıştır. Ancak bunların kanatlı beslemede kullanımına ilişkin, sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. AMP'lerin farklı etki mekanizmalarının tam olarak aydınlatılması durumunda, konakçı hayvan üzerindeki etkileri de tam olarak ortaya konabilecektir. Ancak burada en önemli hususlardan biri; herhangi bir toksisite durumunda AMP'lerin konakçı ile mikrobiyal hücreleri birbirinden ayırt edebilmesidir. Bu nedenlerden dolayı kanatlı rasyonlarına veya sularına antibiyotik kökenli büyüme faktörlerine alternatif olarak, AMP'lerin farklı türevlerinin ve dozlarının ilavesine yönelik yeni çalışmaların yapılmasının faydalı olacağı kanaatindeyiz. Çünkü kanatlı hayvan beslemede büyüme faktörü antibiyotiklere alternatif olarak AMP'lerin kullanımı hem araştırma hem de ticarileştirme imkânı olan bir alan olarak görülmektedir.

## Kaynaklar

- Akyar I, Rota S. 1999. Geniş spektrumlu doğal antibiyotikler: Katyonik peptidler. *Flora*, 4(1): 26-33.
- Alan AR, Blowers A, Earle ED. 2004. Expression of a magainin-type antimicrobial peptide gene (MSI-99) in tomato enhances resistance to bacterial speck disease. *Plant Cell Reports*, 22: 388-396.
- Arakawa T. 2003. Chitin synthesis inhibiting antifungal agents promote nucleopolyhedrovirus infection in silkworm, *Bombyx mori* (Lepidoptera: Bombycidae) larvae. *Journal of Invertebrate Pathology*, 83(3): 261-263.
- Aşkar Ş, Aşkar TK. 2017. Antimikrobiyel proteinler ve bağışıklıktaki önemi. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(2): 82-86.
- Baltzer SA, Brown MH. 2011. Antimicrobial peptides-promising alternatives to conventional antibiotics. *Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology*, 20(4): 228-235.
- Bao H, She R, Liu T, Zhang Y, Peng KS, Luo D, Zhai L. 2009. Effects of pig antibacterial peptides on growth performance and intestine mucosal immune of broiler chickens. *Poultry Science*, 88(2): 291-297.
- Bradshaw JP. 2003. Cationic antimicrobial peptides. *Bio Drugs*, 17(4): 233-240.
- Brogden KA, Ackermann M, McCray PB, Tack BF. 2003. Antimicrobial peptides in animals and their role in host defenses. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 22: 465-478.
- Brogden KA. 2005. Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria. *Natura Reviews / Microbiology*, 3: 239-250.
- Brogden, NK, Brogden KA. 2011. Will new generations of modified antimicrobial peptides improve their potential as pharmaceuticals. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 38(3): 217-225.
- Cerovsky V, Budesinsky M, Hovorka O, Cvacka J, Voburka Z, Slaninova J. 2009. Lasioglossins: three novel antimicrobial peptides from the venom of the eusocial bee *Lasioglossum Laticeps* (Hymenoptera: Halictidae). *ChemBioChem*, 10: 2089-2099.
- Chakrabarti A, Ganapathi TR, Mukherjee PK, Bapat VA. 2003. MSI-99, A magainin analogue, imparts enhanced disease resistance in transgenic tobacco and banana. *Planta*, 216(4): 587-596.
- Chiou PP, Lin CM, Perez L, Chen TT. 2002. Effect of cecropin b and a synthetic analogue on propagation of fish viruses *in vitro*. *Marine Biotechnology*, 4(3): 294-302.
- Choi SC, Ingale SL, Kim JS, Park YK, Kwon IK, Chae BJ. 2013a. Effects of dietary supplementation with an antimicrobial peptide-p5 on growth performance, nutrient retention, excreta and intestinal microflora and intestinal morphology of broilers. *Animal Feed Science and Technology*, 185(1-2): 78-84.
- Choi SC, Ingale SL, Kim JS, Park YK, Kwon IK, Chae BJ. 2013b. An antimicrobial peptide-a3: effects on growth performance, nutrient retention, intestinal and faecal microflora and intestinal morphology of broilers. *British Poultry Science*, 54(6): 738-746.
- Cole K, Farnell MB, Donoghue AM, Stern NJ, Svetoch EA, Eruslanov BN, Volodina LI, Kovalev YN, Perelygin VV, Mitsevinch EV. 2006. Bacteriocins reduce *Compylobacter* colonization and alter gut morphology in turkey poult. *Poultry Science*, 8(6): 1570-1575.
- Delves-Broughton J. 2005. Nisin as a food preservative. *Food Australia*, 57(12): 525-527.
- Duru İ, Saçaklı P. 2017. İmmun sistemin silahı: Antimikrobiyal peptidler-bakteriyosinler. 4. Uluslararası Beyaz Et Kongresi Kongre Kitabı. 26-30 Nisan, 698-703, Antalya.
- Gao AG, Hakimi SM, Mittanck CA, Wu Y, Woerner BM, Stark DM, Rommens CM. 2000. Fungal pathogen protection in potato by expression of a plant defensin peptide. *Nature Biotechnology*, 18(12): 1307.
- Gürpınar S, Kırkan Ş. 2010. Antimikrobiyel peptidler. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 36(2): 61-66.
- Hancock RE, Scott MG. 2000. The role of antimicrobial peptides in animal defenses. *Proceedings of The National Academy of Sciences*, 97(16): 8856-8861.
- Hu F, Gao X, She R, Chen J, Mao J, Xiao P, Shi R. 2017. Effects of antimicrobial peptides on growth performance and small intestinal function in broilers under chronic heat stress. *Poultry Science*, 96(4): 798-806.
- Izadpanah A, Gallo RL. 2005. Antimicrobial peptides. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 52(3): 381-390.
- Jia X, Patrzykat A, Devlin RH, Ackerman PA, Iwama GK, Hancock REW. 2000. Antimicrobial peptides protect coho salmon from vibrio anguillarum infections. *Applied and Environmental Microbiology*, 66(5): 1928-1932.
- Jozefiak D, Sip A, Rutkowski A, Rawski M, Kaczmarek S, Wołuń-Cholewa M, Hojberg O. 2012. Lyophilized *Carnobacterium divergens* AS7 bacteriocin preparation improves performance of broiler chickens challenged with *Clostridium perfringens*. *Poultry Science*, 91(8): 1899-1907.
- Koo JC, Chun HJ, Park HC, Kim MC, Koo YD, Koo SC, Lim CO. 2002. Over-expression of a seed specific hevein-like antimicrobial peptide from pharbitis nil enhances resistance to a fungal pathogen in transgenic tobacco plants. *Plant Molecular Biology*, 50(3): 441-452.
- Keymanesh K, Soltani S, Sardari S. 2009. Application of antimicrobial peptides in agriculture and food industry. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 25(6): 933-944.
- Leite JRS, Silva LP, Rodrigues MIS, Prates MV, Brand GD, Lacava BM, Bloch Jr C. 2005. Phylloseptins: A novel class of anti-bacterial and anti-protozoan peptides from the phyllomedusa genus. *Peptides*, 26(4): 565-573.
- Li Y, Xiang Q, Zhang Q, Huang Y, Su Z. 2012. Overview on the recent study of antimicrobial peptides: Origins, functions, relative mechanisms and application. *Peptides*, 37(2): 207-215.
- Liu T, She R, Wang K, Bao H, Zhang Y, Luo D, Peng K. 2008. Effects of rabbit saccus rotundus antimicrobial peptides on the intestinal mucosal immunity in chickens. *Poultry Science*, 87(2): 250-254.
- Ohh SH, Shinde PL, Choi JY, Jin Z, Hahn TW, Lim HT, Chae BJ. 2010. Effects of potato (*Solanum Tuberosum* L. Cv. Golden Valley) protein on performance, nutrient metabolizability, and cecal microflora in broilers. *Archiv Für Geflügelkunde*, 74(1): 30-35.



- Özcan MA, Gülüm L, Midilli M, Gören M. 2019. The using of antimicrobial peptides in broiler feeding. Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology, 7(1): 1-6.
- Pawar DD, Malik SVS, Bhilegaonkar KN, Barbuddhe SB. 2000. Effect of nisin and its combination with sodium chloride on the survival of *Listeria monocytogenes* added to raw buffalo meat mince. Meat Science, 56(3): 215-219
- Reuveni M, Cohen H, Zahavi T, Venezian A. 2000. Polar-a potent Polyoxin B compound for controlling powdery mildews in apple and nectarine trees, and grapevines. Crop Protection, 19(6): 393-399.
- Sharma A, Sharma R, Imamura M, Yamakawa M, Machii H. 2000. Transgenic expression of cecropin B, an antibacterial peptide from *Bombyx mori*, confers enhanced resistance to bacterial leaf blight in rice. FEBS Letters, 484(1): 7-11.
- Smet KD, Contreras R. 2005. Human antimicrobial peptides: Defensins, cathelicidins and histatins. Biotechnology Letters, 27(18): 1337-1347.
- Tuncer Hİ. 2007. Karma yemlerde kullanımı yasaklanan hormon, antibiyotik, antikoagulan ve ilaçlar. Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi, 47(1): 29-37.
- Vasilchenko AS, Rogozhin EA, Vasilchenko AV, Kartashova OL, Sycheva MV. 2016. Novel haemoglobin-derived antimicrobial peptides from chicken (*Gallus gallus*) Blood: Purification, structural aspects and biological activity. Journal of Applied Microbiology, 121(6): 1546-1557.
- Vidal JR, Kikkert JR, Malnoy MA, Wallace PG, Barnard J, Reisch BI. 2006. Evaluation of transgenic 'Chardonnay' (*Vitis vinifera*) containing magainin genes for resistance to crown gall and powdery mildew. Transgenic Research, 15(1): 69-82.
- Vylkova S, Nayyar N, Li W, Edgerton M. 2007. Human beta-defensins kill *Candida albicans* in an energy-dependent and salt-sensitive manner without causing membrane disruption. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 51(1): 154-161.
- Wang D, Ma W, She R, Sun Q, Liu Y, Hu Y, Liu L, Yang Y, Peng K. 2009. Effects of swine gut antimicrobial peptides on the intestinal mucosal immunity in specific-pathogen-free chickens. Poultry Science, 88(5): 967-974.
- Wang S, Zeng XF, Wang QW, Zhu JL, Peng Q, Hou CL, Thacker P, Qiao SY. 2015. The antimicrobial peptide sublancin ameliorates necrotic enteritis induced by *Clostridium perfringens* in broilers. Journal of Animal Science, 93(10): 4750-4760.
- Wang S, Zeng X, Yang Q, Qiao S. 2016. Antimicrobial peptides as potential alternatives to antibiotics in food animal industry. International Journal of Molecular Sciences, 17(5): 603-615.
- Wen LF, He JG. 2012. Dose-response effects of an antimicrobial peptide, a cecropin hybrid, on growth performance, nutrient utilisation, bacterial counts in the digesta and intestinal morphology in broilers. British Journal of Nutrition, 108(10): 1756-1763.
- Yevtushenko DP, Romero R, Forward BS, Hancock RE, Kay WW, Misra S. 2005. Pathogen-induced expression of a cecropin a-melittin antimicrobial peptide gene confers antifungal resistance in transgenic tobacco. Journal of Experimental Botany, 56(416): 1685-1695.
- Yıbar A, Soyutemiz E. 2013. Gıda değeri olan hayvanlarda antibiyotik kullanımı ve muhtemel kalıntı riski. Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi, 8(1): 97-104.
- Yurong Y, Yibao J, Ruiping S, Qingqiang Y, Kaisong P, Huihui B, Decheng W, Tianlong L, Xuemei Z. 2006. Effects of chicken intestinal antimicrobial peptides on humoral immunity of chickens and antibody titres after vaccination with infectious bursal disease virus vaccine in chicken. Archives of Animal Nutrition, 60(5): 427-435.
- Zhang JX, Zhang SF, Wang TD, Guo XJ, Hu RL. 2007. Mammary gland expression of antibacterial peptide genes to inhibit bacterial pathogens causing mastitis. Journal of Dairy Science, 90(11): 5218-5225.