



**Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni**  
**Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association**  
**e-ISSN: 2667-8381**

**Ceren HALICI DEMİR<sup>a</sup>**  
**Sibel KIZIL<sup>b</sup>**

Kırıkkale Üniversitesi Veteriner  
Fakültesi Mikrobiyoloji A.D., Kırıkkale

**ORCID<sup>a</sup>:** 0000-0003-2509-478X  
**ORCID<sup>b</sup>:** 0000-0003-0697-3092

**\*Sorumlu Yazar:** Sibel KIZIL  
**E-Posta:** sibelozkok@hotmail.com

**Geliş Tarihi:** 09.11.2021  
**Kabul Tarihi:** 09.05.2022

**13 (2): 70-77, 2022**  
**DOI: 10.38137/vftd.1021051**

***SÜTÇÜ İNEKLERDE MEME MİKROBİYOTASI***

**ÖZET.** Günümüzde memeli hayvanlarda mikrobiyotanın varlığı sıklıkla araştırma konusu olmaya başlamıştır. Mikrobiyotanın, canlının farklı bölgelerinde, en yoğun olarak da bağırsak, deri, vagina ve memelerinde olduğu bildirilmektedir. Mikrobiyota, hayvanların sağlık durumu ve hastalıkla ilgili bilgi vermesi ve hastalığın sağaltımında büyük rol oynaması nedeniyle hayvan sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır. Mikroorganizmaların hastalıkların temel sebeplerinden biri sayılması nedeniyle dünya genelinde önemli bir hale gelmesi ve mikrobiyotanın geniş çerçevede değerlendirilmesi bu konuya ışık tutması bakımından önem arz etmektedir. Bu derlemeyle, sütçü ineklerde meme mikrobiyotasında yer alan bakterilere, mikrobiyotanın belirlenmesinde kullanılan yaklaşımlara, meme mikrobiyotasında görülen değişikliklere, meme başı ve meme kanalı mikrobiyotasına, kolostrum mikrobiyotasına, mikrobiyotanın orijinine ve mastitis ve mikrobiyota ilişkisine farklı bir pencereden bakılması amaçlanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Meme, Mikrobiyota, Mastitis.

***UDDER MICROBIOTA IN DAIRY COWS***

**ABSTRACT.** Existence of microbiota in mammals become a popular research subject nowadays. The microbiota is present in different parts of the creature, intensively in intestine, skin, vagina and udder. Microbiota has an importance in animal health as it gives information of about diseases and it's curative roles. Due to microorganisms being the major agent in the occurrence of diseases, microbiota should be broadly evaluated. The aim of this review is constituting a perspective about bacteria in microbiota, approaches to detect microbiota, changes in udder microbiota, microbiota in teat and udder canals and colostrum, origin of microbiota, and interrelation with mastitis and microbiota

**Keywords:** Udder, Microbiota, Mastitis.

***Makale atfı***

*Halıcı Demir, C ve Kızıl, S (2022). Sütçü ineklerde meme mikrobiyotası, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni, 13 (2), 70-77. DOI: 10.38137/vftd.1021051*

## GİRİŞ

Genellikle yüksek verimli süt sığırlarında görülen mastitis enfeksiyonları süt veriminin ve süt kalitesinin düşmesi sebebiyle büyük ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Mastitis birçok nedenden dolayı oluşmaktadır. Bunların en başında da patojen mikroorganizmalar gelmektedir. Sağmal ineklerin erken yaşta elden çıkarılmasına kadar varabilen mastitis vakalarının önlenmesi, ekonomik kayıpların önüne geçilebilmesi amacıyla birçok önlem alınmaktadır. Antibiyotik tedavilerinin yanı sıra bilimsel çalışmalar ışığında farklı yöntemlerden de yararlanılmaktadır. Güncel bir konu olan meme mikrobiyotası, sütün steril olmadığına bildirilmesi ve yeni nesil sekanslama yöntemlerinin konvansiyonel yöntemlerin yerini almasıyla popülerliğini artırmıştır. Bu güncel konuyla ilgili terimler anlaşılabilirliği açısından önem taşımaktadır. Mikrobiyota kavramı, en sade anlamıyla, bir sistem içinde yer alan organizmalar topluluğu olarak tanımlanmakta; mikrobiyom ise mikrobiyotadaki organizmaların genomlarını ifade etmektedir (Turnbaugh ve ark., 2007). Steril tanımı, canlı mikroorganizma içermeyen olarak, Metzger ve ark. (2018) tarafından tanımlanmıştır. Herhangi bir organizmanın aleminden türlere giden, çeşitli taksonomik sınıflandırma seviyelerini kastederken Operasyonel Taksonomik Ünite (OTU) terimi kullanılmaktadır (Metzger ve ark., 2018a). Zenginlik (richness): OTU'lerin tanımlandığı en yaygın yollardan biridir ve bir örnekteki OTU sayısını gösteren hesaplanmış bir metriği ifade eder (Kindt ve ark., 2005). Zenginlik, mikrobiyotanın temel bir tanımlayıcısıdır (Metzger ve ark., 2018). Çeşitlilik (diversity), bir örnekte OTU'ların sayısını ve çeşitliliğini açıklayan hesaplanmış bir ölçümdür (Kindt ve ark., 2005; Colwell, 2009).

## MEME MİKROBİYOTASI

Yakın zamana kadar, meme bezinin ve sütün içeriğinin steril olduğuna inanılmaktaydı. Sütte bulunan mikroorganizmaların, sütün dışarıdan kontamine olması sonucu memede bulunduğu düşünülmekteydi (Addisve ark., 2016). Fakat bu teori moleküler metotların geliştirilmesi sonucu değişiklik göstermiştir (Hood, 2012). Sağlıklı meme içindeki sütün mikroorganizmasız olduğu teorisi 1874-1878 yıllarında geliştirilmiştir (Rainard, 2017). Plastringe (1958), kısa bir süre sonra memenin çevresinde bulunan bakterilerden oluşan "normal flora" ile yaşadığı teorisini ileri sürmüştür.

Konvansiyonel kültürel yöntemlere göre, sütün steril olduğunu gösteren bu teoriden daha sonra vazgeçilmiştir (Rainard, 2017). Son zamanlarda yapılan çalışmalar ile kültürden bağımsız yapılan mikrobiyal tanıma yöntemlerinin ortaya çıkmasıyla birlikte, "steril meme içi ortamı" kavramı yeniden gündeme gelmiş ve daha fazla sayıda yapılan bu çalışmalar, sağlıklı meme bezinin oldukça fazla sayıda bakteri içerdiği ve çeşitli bakteri popülasyonlarını barındırdığını bildirmektedir (Rainard, 2017). Bilim insanları ve veteriner hekimler inek sütünün kültürünü yaptıklarında, kontagiyöz mastitis etkeni olan *Streptococcus agalactiae* (*S. agalactiae*) ve *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)'un en sık tespit edilen mastitis ajanları olduğunu ve bu organizmaların sıklıkla süt örneklerinden izole edildiğini bildirmişlerdir (Metzger ve ark., 2018a). Sağım hijyeni geliştikçe ve mastitise neden olan çevresel patojenler arttıkça, bakteri üremeyen süt örneklerinin oranının arttığı görülmüştür (Ruegg, 2017). Kültür-negatif süt örneklerinin oranının artış nedenleri değişmekle birlikte, kolayca kültüre edilen *S. agalactiae* prevalansında düşüş tespit edilmiştir (Metzger ve ark., 2018a). Daha sonra araştırmacılar süt sterilliği kavramını sorgulamaya başlamışlardır. Çünkü kültürden bağımsız sekanslama teknolojilerini kullanan ilk çalışmalar, sağlıklı ve yangılı bölgelerden toplanan süt örneklerinde çok çeşitli bakteri DNA'sı olduğunu göstermiştir (Oikonomou ve ark., 2012; Kuehn ve ark., 2013; Metzger ve ark., 2018b). Araştırmacılar, kültür negatif örneklerde saptanan bakteriyel DNA'nın kökeninin, henüz hangi kaynaktan geldiğinin bilinmediğini belirtmişlerdir (Metzger ve ark., 2018a). Bakterilerin yanı sıra mikrobiyata içerisinde mantar, protozoa ve virüslerin de yer aldığı unutulmamalıdır.

## Meme Mikrobiyota Orijini

Genel olarak, sütün içinde bulunan bakterilerin dış çevre, meme derisi veya yavruların ağız boşluğu ile kirlenmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda, sütte bakteri varlığının sadece meme dışından köken alan bakterilerin kolonizasyonun bir sonucu olmadığı hipotezini desteklemektedir. Bakteriyel taksonlar bakımından farklı bileşimlerin yanı sıra, meme bezinde bulunan bakteri izolatlarının, aynı konakçı ve aynı bakteri türleri içinde, deride bulunanlardan genotipik olarak farklı olduğu gösterilmiştir (Addis ve ark., 2016).Yalnızca meme derisi ve meme ucu kanalı,

süt mikrobiyotasını şekillendirmeye katkıda bulunan etkenler olarak kabul edilemez (Addis ve ark., 2016). Buna ek olarak, Bifidobakteriler gibi anaerobik olan bakterilerin, deriyi olası olmayan bir kaynak haline getirdikleri bildirilmiştir (Gueimonde ve ark., 2007). Bu araştırmalar, endojen kökenli bir kaynak olasılığını arttırmaktadır (Addis ve ark., 2016). Dolayısıyla, konakçı mikrobiyotasındaki ekolojik olayların ayrı ortamlar oluşturmadığı, bunun yerine sürekli olan değiş tokuşların birbirine bağlı topluluklar ağı oluşturduğu bildirilmektedir (Costello ve ark., 2009). Bu nedenle de diğer anatomik bölgelerdeki mikroorganizmaların bir şekilde meme bezine girebildiği düşünülmektedir. Daha spesifik olarak, bazı araştırmacılar, bazı bakterilerin bağırsak lümenini terk etme, mezenterik lenf düğümleri boyunca seyahat etme ve meme bezine ulaşma kabiliyetine dayanarak bir entero-meme yolunun varlığını tanımlamışlardır (Addis ve ark., 2016). Young ve ark. (2015), bağırsaktaki bakterilerin ineklerde laktasyon dönemi boyunca meme bezine aktarıldığını, bunun da endojen bir entero-meme yolunun varlığını desteklediğini bildirmişlerdir.

Entero-meme yolu hipotezine göre bağırsak lamınapropriasından köken almış bazı immün hücrelerin, meme bezine göç edebileceği belirtilmektedir. Bununla birlikte büyük baş hayvanlarda ve koyunlarda bağırsak orijinli meme bezi lenfositlerinin, mezenterik lenf nodülü ile meme bezine göç etme olasılığının düşük olduğu bildirilmiştir (Ja ve ark., 1988). Bağırsak meme yolunun sütçü ruminantlarda çalışması pek mümkün değildir, çünkü gevişenlerin meme bezi, monogastrik türlerde tanımlandığı gibi ortak mukozal bağışıklık sisteminin bir parçası değildir (Jr ve ark., 2001; Je ve ark., 2015). Meme içi enfeksiyonları indüklemek için gerekli olan düşük bakteri sayılarının, sürekli bakteri yüklü makrofajların veya dendritik hücrelerin, bağırsaktan veya diğer bölgelerden meme bezi lümenine girmesinin meme bezi için zorlu bir tehdit oluşturacağı vurgulanmaktadır (Kehrli ve ark., 2001; Butler ve ark., 2015).

Sütte bulunan bakteriyel DNA'nın bir başka kaynağının ölü bakterilerin veya dolaşımdaki bakteriyel bileşenlerin kandan süte geçişi olabileceği (Rainard, 2017), bakteriyel bileşenlerin geçici olarak kanda bulunabileceği ve bakteriyel peptidoglikanın kemik iliğine translokasyonunun gerçekleştiği bilinmektedir (Clarke ve ark., 2010; Belkaid ve ark., 2013). Meme bezi, vaskülarize olarak laktasyon sırasında çok miktarda kanı filtrelediği

için, sirküle eden bakteriyel bileşenlerin bir kısmının süte gidiş yolunu bulduğu öngörülmektedir. Ancak iki düşünce bu görüşe aykırıdır. Birincisi, meme epitelinin neredeyse geçirimsiz olduğu ve bu nedenle küçük proteinlerin bile her iki şekilde geçişini önlediği (albüminin kandan süte, laktozun da süttten kana), sadece besin proteinlerinin anne sütünde bulunabileceği belirtilmektedir (Pol ve ark., 2007). İkincisi, meme bezi epitelinin, endotoksinler, lipoproteinler, peptido glikan fragmanları, bakteri DNA veya RNA gibi Microbe-Associated Molecular Pattern (MAMP)'lerine karşı çok hassas olduğudur (Rainard, 2017).

### Meme Mikrobiyotasına Omic Yaklaşım

Süt mikrobiyotasını incelemek için "omic" yaklaşımların kullanıldığı ve 16S metagenomik analizler sonucu elde edilen bilgileri genişletmek için, *shotgun* metagenomik analiz, mikrobiyal çeşitlilik hakkında daha geniş bir perspektif ortaya koyduğu ve kültüre edilemeyen mikrobiyotaların incelenmesi için daha ileri bir yaklaşım sunabildiği bildirilmektedir (Sharpton, 2014). *Metatranscriptomic* analiz, belirli bir zamanda bir mikrobiyal topluluk tarafından ifade edilen RNA transkript havuzunu analiz edebilen, gen ekspresyonunun (mRNA) ve mikroorganizmaların bolluğunun (rRNA) eşzamanlı olarak araştırılmasına izin veren bir metod olduğu (Tveit ve ark., 2014), *metaproteomic* analizinin, bir mikrobiyotanın fonksiyonel aktivitesinin doğrudan ölçümünü sağlayan, tüm protein yapılarının geniş çaplı araştırılmasını kapsadığı (Lamendella ve ark., 2012; Colomer ve ark., 2016), *metametabolomic* analiz, mikrobiyal topluluklar tarafından üretilen metabolit yapılarının sistematik analizini ifade ettiği bildirilmiştir (Winter ve ark., 2013). *Metatranscriptomic*, *metaproteomic* ve *metametabolomic* analizlerin bir sistem biyolojisi yaklaşımı olduğu, ileriki yıllarda süt mikrobiyotasının araştırılması çalışmalarında uygulanmasının gerektiği belirtilmiştir. Süt mikrobiyal topluluklarının işlevsel aktivitesinin, DNA dizisinden elde edilecek bilgiyle karşılaştırıldığında, daha geniş ve daha net bir resim ortaya koyabileceği bildirilmektedir (Addis ve ark., 2016).

### MEME MİKROBİYATASINDAKİ BAKTERİLER

Meme mikrobiyotasını incelemek için yapılan çalışmalarda farklı bakteri türleri yer almaktadır. Bu çalışmalardan bazılarında aşağıda yer verilmiştir:

İnek sütü mikrobiyotası ile ilgili güncel yöntemler kullanılarak yapılan ilk çalışmalar *pyrosequencing* yolu ile 2012 yılında yayımlanmıştır. Yapılan araştırmada, Kankrej, Gir ve melez sığırlardan alınan süt örnekleri, *pyrosequencing* ile metagenomik profillemeye tabi tutmuş ve web tabanlı, MG-RAST tarafından yapılan filogenetik ve metabolik profiller, *Enterobacteriales* üyelerinin mastitisli sütte baskın olduğunu göstermiştir. *Enterobacteriales* üyelerinin ardından *Pseudomonadales*, *Bacillales* ve *Lactobacillales* familyaları gelmektedir. Ayrıca subklinik enfekte sütte, değişken çokluğa sahip, yaklaşık 56 farklı tür tespit edilmiş, Kankrej ve Gir sığırlarında *Escherichia coli* (*E. coli*)'nin en baskın tür olduğu, bunu *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas mendocina*, *Shigella flexneri* ve *Bacillus cereus*'un izlemiştir. Melez sığırlarda ise sırayla *S. aureus*, ardından *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis* ve *E. coli* tespit edildiği bildirilmiştir (Bhatt ve ark., 2012).

Amerika'da yapılan bir çalışmada (Mettzger ve ark., 2018c) ise kuru dönem ve kuru dönemden sonraki 150 günü kapsayan sürede, sağmal ineklerden alınan süt örnekleri, 16s rDNA mikrobiyota dizilimine tabi tutulmuştur. Bu çalışmada belirtilen süreler içinde kültür sonuçlarına ve Somatik Hücre Sayımı'na (SCC) dayalı olarak, numuneler sağlıklı, kronik kültür-negatif enflamasyon, kültür negatif yeni enflamasyon ve mastitis pozitif olmak üzere 4 ayrı gruba ayrılmıştır. En yaygın OTU'ların, *Bacteroidetes* ailesi ve *Enhydrobacter* ve *Corynebacterium* cinsindeki bakteriler gibi, tipik bağırsak ve deri ile ilişkili bakteriler olduğu saptanmıştır.

Çin'de yapılan bir araştırmada (Pang ve ark., 2018), sağlıklı ve subklinik mastitisli toplamda 72 hayvandan alınan süt mikrobiyotaları, *pyrosequencing* yöntemiyle analiz edilmiştir. En çok saptanan 10 mikrobiyal sınıfın *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Tenericutes*, *Spirochaetae*, *Fusobacteria*, *Chloroflexi*, *Deinococcus-Thermus*, *Planctomycetes* olduğu bildirilmiştir.

Başka bir çalışma, Amerika'nın Urbana şehrinde (Bonsaglia ve ark., 2017) Illinois-Urbana Üniversitesi'nde bulunan süt çiftliğinde yapılmıştır. Yeni nesil sekanslama (NGS: *New-Generation Sequencing*) ve kantitatif gerçek zamanlı PCR (RT-PCR) kullanarak kuru dönemde mastitis negatif olarak tespit edilen ineklerden toplanan sütlerdeki mikrobiyal yüke bakılmıştır. En fazla bulunan 5 generanın *Corynebacterium*, *Acinetobacter*, *Arthrobacter*,

*Staphylococcus* ve *Psychrobacter* olduğu bildirilmiştir.

New York'ta yapılan araştırmada (Lima ve ark., 2018) ise 35 inekten süt numunesi toplanmış, sütler 4 grupta (çiğ süt, süt yağı, kazein peleti ve kazein peleti ile süt yağı) incelenmiştir. *Firmicutes* ve *Proteobacteria* ile bağlantılı dizilerin sağlıklı süt örneklerinde fazla olduğu; *E. coli* ve *Klebsiella spp.* kaynaklı mastitis saptanan örneklerde, *Proteobacteria* dizilerinin yaklaşık %98'ini oluşturduğu, *Streptococcus spp.* kaynaklı mastitis saptanan örneklerde, çoğunluğu *Firmicutes* ve *Proteobacteria*'nın oluşturduğu bildirilmiştir.

## MEME MİKROBİYOTASINDA GÖRÜLEN DEĞİŞİKLİKLER

Meme mikrobiyotasının mevsimlere göre gözlemlendiği (12 ayda, üç şubenin mikrobiyota varyasyonu), sıcaklık ve nemden kaynaklı değişikliklerin neden olduğu ve aylara göre farklılık gösteren üç sınıfın, *Actinobacteria* (%04 ~%39,8), *Firmicutes* (%15,0 ~%73,6) ve *Proteobacteria* (%20,3 ~%61,0) olduğu bildirilmiştir (Li ve ark., 2018).

### Meme Ucu Mikrobiyotası

Süt ineklerinin meme ucuna yerleşen bakteri topluluklarının çeşitliliğini araştırmak için kültüre bağımlı ve DNA tabanlı yaklaşımların kombinasyonları kullanılmıştır (Braem ve ark., 2012; Verdier-Metz ve ark., 2012). Bu çalışmalar, çok çeşitli kommensal, patojen ve deri ile ilişkili fırsatçı bakterileri içeren 4 ana bakteriyel sınıf (*Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* ve *Proteobacteria*) üzerine yoğunlaşmıştır. Bu bakterilerin süt ineklerinin meme ucundaki deride yerleşik olduğu saptanmıştır. En yaygın olarak tanımlanan cins *Acinetobacter*, *Aerococcus*, *Corynebacterium*, *Enterobacter*, *Facklamia*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Micrococcus*, *Propionibacterium*, *Staphylococcus* ve *Streptococcus*'dur. Bunların içinde non-aureus stafilokoklar (NAS) en çok dikkati çeken gruptur (Derekhshani ve ark., 2018).

### Meme Kanalı Mikrobiyotası

Çiftlik koşulları altında, meme kanalında alınabilecek örneklerin aseptik olarak çalışılmasında güçlükler olması nedeniyle, sadece birkaç çalışmada meme mikrobiyotasındaki çeşitlilik araştırılabilmiştir (Gill ve ark., 2006; Falentin ve ark., 2016). Bu çalışmalardan, *Staphylococcus spp.*'nin, özellikle NAS türlerinin,

ineklerin süt sağım öncesi ve sonrasında dezenfeksiyona tabi tutulsalar bile, meme kanalı mikrobiyotasının en yaygın koloni oluşturmaları arasında olduğu bildirilmiştir (Gill ve ark., 2006; Falentin ve ark., 2016). *Clostridiaceae* ve *Lachnospiraceae* familyalarına ait bağırsak ilişkili bakterilerin, inekler serbest ya da bağlı olduklarında dahi, meme kanalı mikrobiyotalarının baskın üyeleri olduğu rapor edilmiştir (Gill ve ark., 2006). *Corynebacterium*, *Ruminococcus*, *Aerococcus*, *Bifidobacterium* ve *Facklamia* cinsi bakteriler, kapalı ahırlarında tutulan sağlıklı ineklerin meme kanalı ve meme ucu mikrobiyotası içindeki diğer yaygın bakteriler olarak bildirilmiştir (Falentin ve ark., 2016). İkinci çalışmada, klinik mastitis öyküsü olan ineklerin meme mikrobiyomlarının, sağlıklı ineklere göre daha yüksek oranda basil içerdiği ve bu bakteri oranının, NAS oranı ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bunun aksine, *Clostridia* ve *Bifidobacterium* sağlıklı ineklerde orantılı olarak daha yüksek bulunmuş ve bu nedenle basillerin *Clostridia* türlerine oranının meme sağlığını belirlemede rol oynayabileceği hipotezini doğruladığı bildirilmektedir (Derakhshani ve ark., 2018). İnek sütünden en fazla izole edilen NAS türleri *Staphylococcus chromogenes*, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus xylosus*, *Staphylococcus haemolyticus* ve *Staphylococcus epidermidis*'dir (Vandehaeghen ve ark., 2014; Condas ve ark., 2017a). Bu türlerin meme homeostazına aykırı davranışlara sahipken (Pyorala ve ark., 2009; Verdier-Metz ve ark., 2012), bazılarının klinik ya da subklinik mastitise neden olarak meme sağlığına zarar verdiği (Thorberg ve ark., 2009; Supre ve ark., 2011; Condas ve ark., 2017b) bazılarının ise mastitis patojenlerine karşı memeyi koruduğu bildirilmektedir (Matthews ve ark., 1990; Vlieghe ve ark., 2004).

### Kolostrum Mikrobiyotası

*Staphylococcus*, *Prevotella*, *Ruminococcaceae*, *Bacteroidales*, *Clostridiales* ve *Pseudomonas* 'ların, sağlıklı kolostrum mikrobiyotasının baskın bakterileri olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte, ilk defa doğum yapan ve klinik mastitis görülen inekler ile birden fazla doğum yapan ve klinik mastitisi olmayan ineklerde en fazla bulunan OTU'nun *Staphylococcus* olduğu belirtilmektedir (Lima ve ark., 2018).

### Mastitis ve Mikrobiyota İlişkisi

Sütçü ineklerde en yaygın görülen enfeksiyöz

hastalıklardan biri olan mastitis klinik ya da subklinik olarak seyretmektedir. Klinik mastitis, en az bir memede görülen yangıdır; sütte pıhtılaşmaya veya normal olmayan renk görünümüne neden olmaktadır. Subklinik mastitiste ise, hayvanlar fiziksel olarak sağlıklı görünümündedir ve bu tip mastitisin teşhisi California Mastitis Testi (CMT) ve somatik hücre sayımı kullanılarak yapılmaktadır. Meme içi enfeksiyona bağlı süt ineklerinde oldukça yaygın bir hastalık olan mastitisin, süt üretiminde azalma, atılan süt miktarında artış, gebe kalma oranlarında azalma ve tedavi maliyeti nedeniyle ekonomik kayıplara neden olabilen süt endüstrisinin en önemli hastalığı olduğu belirtilmiştir. Mastitisin süt üretiminde azalmaya sebep olduğu ve süt üretim potansiyelinin yaklaşık %15'ini etkilediği tahmin edilmektedir (Suhukken ve ark., 2009). Mastitisten, etkilenen hayvanlarda ağrı olması, azalmış refah ve davranışsal değişikliklerle ilişkili olduğu için ayrıca ciddi bir hayvan refahı sorunudur. Meme dokusunun yangısı olarak tanımlandığında ise lökositlerin ve serum proteinlerinin kandan enfeksiyon bölgesine hareketi ile karakterize edilebilir. Klinik mastitisin görülme sıklığının, azalmış çeşitlilik ve meme içi mikrobiyotasının değişmiş bileşimi (dysbiosis) ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. Bununla birlikte, mikrobiyotadysbiosisinin, bulaşıcı mastitisin nedeni veya sonucu olup olmadığı da tartışma konusudur (Derakhshani ve ark., 2018). Mastitis patojenleri, genellikle memenin immün aracılı kolonizasyonunun sağlayan çeşitli virülans faktörlerine sahiptir (Barkema ve ark., 2006; Melchior ve ark., 2006).

### SONUÇ

Sonuç olarak, ilk kolonizasyonun ardından patojenler meme ekosistemini hızla arttırabilir ve yerleşik ortak mikrobiyotasını azaltabilir (azaltılmış tür zenginliği olarak ifade edilen alternatif bir disbiyotik durum; patojenik ve fırsatçı mikroorganizmaların baskınlığı). Bununla birlikte, bir meme ekosistemindeki patojen baskınlığının genellikle devam etmediği ve bağışıklık hücrelerinin aktivite olması, düzenli sağım veya terapötik müdahalelerin yardımı ile kendiliğinden çözüldüğü bildirilmiştir (Barkema ve ark., 2006; Melchior ve ark., 2006).

Genel olarak yapılan çalışmalar göz önüne alındığında, meme dokusunda meydana gelen bakteriyel değişimler nedeniyle meme bezi enfeksiyonlarının olduğu, meme dokusuna gelen bakterilerin kökenlerinin henüz belirlenmediği, en çok rastlanan bakterilerin meme

dokusunun yerlerine göre farklılık gösterdiği, hatta bu farklılığın mevsimlere göre değişiklik gösterdiği, yapılan ilk çalışmadan bu yana sürekli bildirilmektedir.

#### KAYNAKLAR

- Addis, M. F., Tanca, A., Uzzau, S., Oikonomou, G., Bicalho, R. C. & Moroni, P. (2016). The bovine milk microbiota: insights and perspectives from-omics studies. *Mol Biosyst*, 12 (8), 2359-72. doi: 10.1039/c6mb00217j. PMID: 27216801.
- Barkema, H. W., Schukken, Y. H. & Zadoks, A. R. N. (2006). Invited review: The role of cow, pathogen, and treatment regimen in the therapeutic success of bovine *Staphylococcus aureus* mastitis. *J Dairy Sci*, 89, 1877–1895.
- Belkaid, Y. & Naik, S. (2013) Compartmentalized and systemic control of tissue immunity by commensals. *Nat Immunol*, 14 (7), 646-653.
- Bhatt, V. D., Ahir, V. B., Koringa, P. G., Jakhesara, S. J., Rank, D. N., Nauriyal, D. S., Kunjadia, A. P. & Joshi, C. G. (2012). Milk microbiome signatures of subclinical mastitis affected cattle analysed by shotgun sequencing. *Appl Microbiol*, 12 (4), 639–650.
- Blaxter, M., Mann, J., Chapman, T., Thomas, F., Whitton, C., Floyd, R. & Abebe, E. (2005). Defining operational taxonomic units using DNA barcode data. *Philos Trans R Soc Lond B. Biol Sci*, 360 (1462), 1935-1943.
- Bonsaglia, E. C. R., Gomes, M. S., Canisso, I. F., Zhou, Z., Lima, S. F., Rall, V. L. M., Oikonomou, G., Bicalho, R. C. & Lima, F. S. (2017). Milk microbiome and bacterial load following dry cow therapy without antibiotics in dairy cows with healthy mammary gland. *Sci Rep*, 147 (1), 8067.
- Braem, G., De Vlieghe, S., Verbist, B., Heyndrickx, B., Leroy, F. & De Vuyst, A. N. D. L. (2012). Culture-independent exploration of the teat apex microbiota of dairy cows reveals a wide bacterial species diversity. *Vet Microbiol*, 157, 383–390.
- Butler, J. E., Rainard, P., Lippolis, J. D., Salmon, H. & Kacsokovics, I. (2015). The mammary gland in mucosal and regional immunity. In: Mestecky J, Strober W, Russell M, Cheroutre H, Lambrecht BN, Kelsall BL (eds) *Mucosal immunology*. Academic Press, Cambridge, pp: 2269–2306.
- Clark, T. B., Davis, K. M., Lysenko, E. S., Zhou, A. Y., Yu, Y. & Weiser, J. N. (2010). Recognition of peptidoglycan from the microbiota by Nod1 enhances systemic innate immunity. *Nat Med*, 16, 228–231.
- Colwell, K. (2009). *Biodiversity: concepts, patterns, and measurement*. The Prince ton guide to ecology. Princeton (NJ): Princeton University Press; p: 257–263.
- Condas, L. A., De Buck, J., Nobrega, D. B., Carson, D. A., Naushad, S., De Vlieghe, S., Zadoks, R. N., Middleton, J. R., Dufour, S. & Kastelic, J. P. (2017a). Prevalence of non-aureus staphylococci species causing intramammary infections in Canadian dairy herds. *J Dairy Sci*, 100, 5592–5612.
- Condas, L. A. Z., De Buck, J., Nobrega, D. B., Carson, D. A., Roy, J. P., Keefe, G. P., Devries, T. J., Middleton, J. R., Dufour, S. & Barkema, H. W. (2017b). Distribution of non-aureus staphylococci species in udder quarters with low and high somatic cell count, and clinical mastitis. *J Dairy Sci*, 100 (7), 5613-5627. doi: 10.3168/jds.2016-12479.
- Costello, E. K., Lauber, C. L., Hamady, M., Fierer, N., Gordon, J. I. & Knight, R. (2009). Bacterial community variation in human body habitat across space and time. *Science*, 326 (5960), 1694-1697. doi: 10.1126/science.1177486.
- Derakhshani, H., Fehr, K. B., Sepehri, S., Francoz, D., De Buck, J., Barkema, H. W., Plaizier, J. C. & Khafipour, E. (2018). Invited review: Microbiota of the bovine udder: Contributing factors and potential implications for udder health and mastitis susceptibility. *J Dairy Sci*, 101 (12), 10605-10625.
- De Vlieghe, S., Opsomer, G., Vanrolleghem, A., Devriese, L. A., Sampimon, O. C., Sol, J., Barkema, H. W., Haesebrouck, F. & De Kruff, A. (2004). In vitro growth inhibition of major mastitis pathogens by *Staphylococcus chromogenes* originating from teat apices of dairy heifers. *Vet Microbiol*, 101, 215–221.
- Falentin, H., Rault, L., Nicolas, A., Bouchard, D. S., Lassalas, J., Lambert, P., Aubry, J. M., Marnet,

- P. G., Le Loir, Y. & Even, S. (2016). Bovine teat microbiome analysis revealed reduced alpha diversity and significant changes in taxonomic profiles in quarters with a history of mastitis. *Front Microbiol*, 7, 480.
- Hood, L. (2012) Tackling the microbiome. *Science*, 336 (6086), 1209. doi: 10.1126/science.1225475.
- Gill, J. J., Sabour, P. M., Gong, J., Yu, H., Leshe, K. E. & Griffiths, M. W. (2006). Characterization of bacterial populations recovered from the teat canals of lactating dairy and beef cattle by 16Sr RNA gene sequence analysis. *FEMS Microbiol Ecol*, 56, 471–481.
- Gueimonde, M., Laitinen, K., Salminen, S. & Isolauri, E. (2007). Breast milk: a source of bifido bacteria for infant gut development and maturation? *Neonatology*, 92 (1), 64-66.
- Harp, J. A., Runnels, P. :L. & Pesch, B. A. (1988). Lymphocyte recirculation in cattle: patterns of localization by mammary and mesenteric lymph node lymphocytes. *Vet Immunol Immunopathol*, 20, 31–39.
- Julia, V., Macia, L. & Dombrowicz, D. (2015). The impact of diet on asthma and allergic diseases. *Nat Rev Immunol*, 15 (5), 308-22. doi: 10.1038/nri3830. PMID: 25907459.
- Kehrli, M. E. J. R. & Harp, J. A. (2001). Immunity in the mammary gland. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 17, 495–516.
- Kindt, R. & Coe, R. (2005). Tree diversity analysis. A manual and software for common statistical methods for ecological and biodiversity studies. Nairobi: World Agroforestry Centre (ICRAF).
- Kuehn, J. S., Gorden, P. J., Munro, D., Rong, R., Dong, Q., Plummer, P. J., Wang, C. & Phillips, G. J. (2013). Bacterial community profiling of milk samples as a means to understand culture-negative bovine clinical mastitis. *PLoS One*, 8 (4), e61959.
- Lamendella, R., Verberkmoes, N. & Jansson, J. K. (2012). Omics of the memeli gut-news into function. *Current Opinion in Biotechnology*, 23, 491-500.
- Lima, S. F., Bicalho, M. L. S. & Bicalho, R. C. (2018). Evaluation of milk sample fractions for characterization of milk microbiota from healthy and clinical mastitis cows. *PLoS One*, 13 (3), e0193671.
- Li, N., Wang, Y., You, C., Ren, J., Chen, W., Zheng, H. & Liu, Z. (2018). Variation in raw milk microbiota throughout 12 months and the impact of weather conditions. *Sci Rep*, 8 (1), 2371.
- Matthews, K. R., Harmon, R. J. & Smith, B. A. (1990). Protective effect of *Staphylococcus chromogenes* infection against *Staphylococcus aureus* infection in the lactating bovine mammary gland. *J Dairy Sci*, 73 (12), 3457-3462. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(90)79044-3. PMID: 2099367.
- Melchior, M. B., Vaarkamp, H. & Fink-Gremmels, J. (2006). Biofilms: a role in recurrent mastitis infections? *Vet J*, 171 (3), 398-407. doi: 10.1016/j.tvjl.2005.01.006. PMID: 16624706.
- Metzger, S. A., Hernandez, L. I., Suen, G. & Ruegg, P. L. (2018). Understanding the milk microbiota. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 34 (3), 427-438.
- Metzger, S. A., Hernandez, L. I., Skarlupka, J. H., Suen, G., Walker, T. M. & Ruegg, P. L. (2018a). Influence of sampling technique and bedding type on the milk microbiota: results of a pilot study. *J Dairy Sci*, 101, 1–11.
- Metzger, S. A., Hernandez, L. I., Skarlupka, J. H., Walker, T. M., Suen, G. & Ruegg, P. L. (2018b). A cohort study of the milk microbiota of healthy and inflamed bovine mammary glands from dry off through 150 days in milk. *Front Vet Sci*, 9 (5), 247.
- Neave, F. K., Dodd, F. H., Kingwill, R. G. & Westgarth, D. R. (1969). Control of mastitis in the dairy herd by hygiene and management. *J Dairy Sci*, 52 (5), 696–707.
- Oikonomou, G., Machado, V. S., Santisteban, C., Schukken, Y. H. & Bicalho, R. C. (2012). Microbial diversity of bovine mastitic milk as described by pyrosequencing of metagenomics 16s rDNA. *PLoS One*, 7 (10), e47671.
- Plastridge, W. N. (1958). Bovine mastitis: a review. *J Dairy Sci*, 41, 1141–1181.
- Pang, M., Xie, X., Bao, H., Sun, L., He, T., Zhao, H., Zhou, Y., Zhang, L., Zhang, H., Wei, R., Xie, K. & Wang, R. (2018). Insights into the bovine milk microbiota in dairy farms with different incidences of subclinical mastitis. *Front Microbiol*, 16 (9), 2379.

- Plastridge, W. N. (1958). Bovine mastitis: a review. *J Dairy Sci*, 41, 1141–1181.
- Pyorala, S. & Taponen, S. (2009). Coagulase-negative *Staphylococci*—Emerging mastitis pathogens. *Vet Microbiol*, 134, 3–8.
- Rainard, P. (2017). Mammary microbiota of dairy ruminants: factor fiction? *Vet Res*, 48 (1), 25. doi: 10.1186/s13567-017-0429-2. PMID: 28412972.
- Ruegg, P. L. (2017). A 100-year review: mastitis detection, management, and prevention. *J Dairy Sci*, 100 (12), 10381–10397.
- Schukken, Y. H., Hertl, J., Bar, D., Bennett, G. J., González, R. N., Rauch, B. J., Santisteban, C., Schulte, H. F., Tauer, L., Welcome, F. L. & Gröhn, Y. T. (2009). Effects of repeated gram-positive and gram-negative clinical mastitis episodes on milk yield loss in Holstein dairy cows. *J Dairy Sci*, 92 (7), 3091–3105.
- Supre, K., Haesebrouck, F., Zadoks, R. N., Vaneechoutte, M., Piepers, S. & De Vliegher, S. (2011). Some coagulase-negative *Staphylococcus* species affect udder health more than others. *J Dairy Sci*, 94, 2329–2340.
- Sharpton, T. J. (2014). An introduction to the analysis of shotgun metagenomic data *Front Plant Sci*, 5 (209), 1-14.
- Tveit, A. T., Urich, T. & Svenning, M. M. (2014). Meta transcriptomic analysis of arctic peat soil microbiota. *Appl Environ Microbiol*, 80 (18), 5761-5772. doi:10.1128/AEM.01030-14.
- Thorberg, B. M., Danielsson-Tham, M. L., Emanuelson, U. & Waller, K. P. (2009). Bovine subclinical mastitis caused by different types of *coagulase negative staphylococci*. *J Dairy Sci*, 92, 4962–4970.
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Hamady, M., Fraser-Liggett, C. M., Knight, R. & Gordon, J. I. (2007). The human microbiome project. *Nature*, 449 (7164), 804–810.
- Valles-Colomer, M., Darzi, Y., Vieira-Silva, S., Falony, G., Raes, J. & Joossens, M. (2016). Meta-omics in inflammatory bowel disease research: applications, challenges, and guidelines. *J Crohns Colitis*, 10 (6), 735-746. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw024.
- Verdier-Metz, I., Gagne, G., Bornes, S., Monsallier, F., Veisseire, P., Delbes-Paus, C. & Montel, M. C. (2012). Cow teat skin, a potential source of diverse microbial populations for cheese production. *Appl Environ Microbiol*, 78, 326–333.
- Winter, G. & Krömer, J. O. (2013). Fluxomics -connecting ‘omics analysis and phenotypes. *Environ Microbiol*, 15 (7), 1901-1916. doi: 10.1111/1462-2920.12064.
- Young, W., Hine, B. C., Wallace, O. A., Callaghan, M. & Bibiloni, R. (2012). Transfer of intestinal bacterial components to mammary secretions in the cow. *Peer J*, 23 (3), e888.
- Zadoks, R. N. & Fitzpatrick, J. I. (2009). Changing trends in mastitis. *Ir Vet J*, 62, 59–70.