



Derleme makalesi / Review article

Keçilerde Sütteki MikroRNA'ların Subklinik Mastitis Tanısında Biyobelirteç Potansiyelleri

Ahmet Rüştü Kantarkaya^{1a*}, Hüseyin Özkan^{2b}¹ Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyokimya ve Genetik Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye² Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Genetik Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

Biomarker Potential of MicroRNAs in Milk for the Diagnosis of Subclinical Mastitis in Goats

MAKALE BİLGİSİ:

ARTICLE INFORMATION:

Geliş / Received:

15.05.2025

Revizyon/Revised:

19.06.2025

Kabul / Accepted:

26.06.2025

ORCIDS:

^a 0009-0004-9515-0585^b 0000-0001-5753-8985

Abstract:

Milk is a biological fluid secreted from the mammary gland following parturition in mammals and is primarily essential for the development of the offspring. Goat milk is a high-quality animal product with significant importance for human health and nutrition. Subclinical mastitis, is encountered in goat milk production, emerges as an important health issue. Although subclinical mastitis can be detected in cows through methods such as somatic cell count in milk and the California Mastitis Test (CMT), the apocrine secretion mechanism of milk synthesis in goats physiologically results in higher somatic cell counts, making these detection methods ineffective for identifying subclinical mastitis. With the advancement and applicability of molecular technology, microRNAs (miRNAs) have been recognized for their potential as biomarkers and therapeutic targets in the diagnosis and treatment of many diseases. miRNAs have been investigated in various tissues, organs, and biological fluids under different physiological and pathological conditions across numerous species, and they are now being considered for use in the diagnosis of subclinical mastitis. Especially the detection of miRNAs that vary under different conditions in biological fluids such as blood, milk, and urine is important for monitoring productivity and diseases in various animal species. While the potential of various miRNAs related to productivity and health has been evaluated in goats, studies focusing specifically on miRNAs in the context of subclinical mastitis are quite limited. Identifying the miRNA patterns in goat milk and detecting their alterations during subclinical mastitis represents a promising and up to date approach for diagnosing this condition, which is characterized by significant economic losses.

Keywords: Goat, Subclinical Mastitis, miRNA, Milk

Keçilerde Sütteki MikroRNA'ların Subklinik Mastitis Tanısında Biyobelirteç Potansiyelleri

Özet:

Süt, memelilerde doğumu takiben meme bezinden salgılanan ve temelde yavru gelişimi için gerekli olan biyolojik bir sıvıdır. Keçi sütü insan sağlığı ve beslenmesinde büyük öneme sahip olup kaliteli bir hayvansal üründür. Keçi sütü üretiminde karşılaşılan subklinik mastitis önemli bir sağlık sorunu olarak ön plana çıkmaktadır. Her ne kadar subklinik mastitis sığırlarda süt somatik hücre sayısının tespiti ve Kaliforniya Mastitis Test (CMT) uygulaması gibi yöntemlerle tespit edilebilse de keçilerde süt sentezi apokrin salgı şeklinde olduğu için sütteki somatik hücre sayısı fizyolojik olarak yüksek olabilmekte ve subklinik mastitis bu yöntemlerle tespit edilememektedir. Moleküler teknolojinin gelişimi ve uygulanabilirliği ile birçok hastalığın tanı ve tedavisinde mikroRNA (miRNA)'ların biyobelirteç ve terapötik hedef olma potansiyeli taşıdıkları anlaşılmıştır. Birçok türde farklı fizyolojik ve patolojik durumda doku, organ ve biyolojik sıvılarda aktiviteleri araştırılan miRNA'ların subklinik mastitis tanısı için de kullanılabileceği değerlendirilmektedir. Özellikle kan, süt ve idrar gibi biyolojik sıvılarda farklı koşullarda değişen miRNA'ların tespit edilmesi birçok hayvan türünde verim ve hastalıkların izlenmesi bakımından önemlidir. Keçilerde verim ve sağlıkla ilgili çeşitli miRNA'ların potansiyelleri değerlendirilmeye birlikte subklinik mastitis üzerine miRNA düzeyinde yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. MikroRNA'ların keçi sütündeki paternlerinin belirlenmesi ve subklinik mastitis durumunda değişikliklerin saptanması önemli ekonomik kayıplarla karakterize subklinik mastitis tanısında umut vadeden güncel bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır.

Anahtar kelimeler: Keçi, Subklinik Mastitis, miRNA, Süt

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: ahmet.kantarkaya@gmail.com

How to cite this article: Kantarkaya AR & Özkan H (2025). Keçilerde Sütteki MikroRNA'ların Subklinik Mastitis Tanısında Biyobelirteç Potansiyelleri. *Antakya Vet. Bil. Derg.*, 4(1), 28-34.



Giriş

Keçi diğer ruminantlara kıyasla engebeli arazi şartları gibi çevre faktörlerine daha toleranslı olan ve değişen iklim şartlarına daha kolay uyum sağlayabilen önemli bir çiftlik hayvanıdır (Pragna ve ark., 2018). Vücut büyüklükleri, verim oranları ve beslenme tercihleri gibi sebepler keçi yetiştiriciliğinin ön plana çıkmasında etkili faktörlerdir (Paim ve ark., 2019). Et ve süt gibi hayvansal ürünlerin yanı sıra yapağı kaynağı olarak da değerlendirilen keçi günümüzde büyük oranda et, süt ve süt ürünleri için yetiştirilen bir çiftlik hayvanı haline gelmiştir. Keçi yetiştiriciliği özellikle süt ve süt ürünleri bakımından önemli potansiyele sahiptir (Mazinani ve Rude, 2020).

Süt, yenidoğan memelilerin gelişimlerinin yanı sıra insan beslenmesinde diyet gereksinimlerini karşılayan önemli bir besin kaynağıdır. Biyolojik bir sıvı olan sütün bileşimi, türler arasında bazı benzerlikler olmakla birlikte mevsim ve besleme gibi çeşitli faktörler sonucunda aynı bireyde bile farklılıklar gösterebilmektedir (Miller ve Lu 2019; Yakan ve ark., 2021). Çiftlik hayvanlarından elde edilen süt insan beslenmesinde önemli bir yere sahiptir. Keçi sütü, içerdiği çeşitli vitamin ve minerallerin yanı sıra makro ve mikro besin elementleri açısından zengin olup inek sütüne kıyasla niteliği bakımından daha çok insan sütüne benzeyen ve içerik bakımından daha kaliteli olan önemli bir hayvansal üründür (Raynal-Ljutovac ve ark., 2008). Ayrıca yağ globüllerinin daha küçük olması ve sindirimi daha kolay olan farklı kazein tiplerine sahip olması nedeniyle daha kolay sindirilebilir ve bebekler ve yaşlılar dahil birçok insan için nispeten daha az alerjik reaksiyona sebep olan kaliteli hayvansal bir üründür (Mazinani ve Rude, 2020).

Süt, epitel hücreler, polimorf nükleer hücreler ve lökositlerden oluşan ve somatik hücreler olarak adlandırılan hücreler içerir. Bu hücrelerin oranlarındaki değişikliğe bağlı olarak artan somatik hücre sayısı, meme dokusundaki inflamasyon ve süt kalitesi ile ilişkilendirilir. Klinik belirti göstermeyen enfeksiyonlar ineklerde sütteki somatik hücre sayısı (SHS)'nin artışına bağlı olarak tespit edilebilmektedir. Bununla birlikte keçilerde apokrin salgı şeklinde sentezlenen sütte somatik hücre sayısı doğal olarak yüksek olabilmekte bu durum keçilerde somatik hücre sayısındaki yükseklik üzerinden enfeksiyon teşhisini ve süt kalitesinin değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır (Santos Neto ve ark., 2009; İlhan ve ark., 2011).

Canlılarda sağlık, verim ve kalite üzerine biyobelirteç arayışları uzun yıllardır sürmektedir. Birçok organizmada fizyolojik ve patolojik durumlarda seviyeleri değişen nükleik asit ve proteinlerin biyobelirteç potansiyelleri araştırılmaktadır

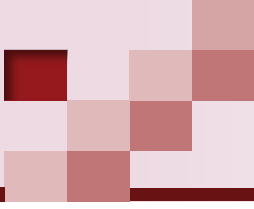
(Özkan ve Yakan 2017; Do ve ark., 2021). Keçilerde klinik belirti göstermeyen ve sürü içerisinde hızla yayılabilen, erken teşhisin önemli olduğu subklinik mastitis olgularının teşhis ve tedavisinde kullanılabilecek potansiyel moleküler belirteçlerin belirlenmesi önemlidir (Goncagul ve ark., 2021; Yakan ve ark., 2021; Do ve ark., 2021). Kodlama yapmayan RNA'lardan olan mikroRNA (miRNA)'ların kanser ve birçok hastalıkta potansiyel biyobelirteç olabileceği güncel çalışmalarda bildirilmektedir (O'Brien ve ark., 2018; Do ve ark., 2021; Özkan ve ark., 2024). Dokuların yanı sıra hücre dışı ortamda biyolojik sıvılarda tespit edilebilen miRNA'lar çeşitli vücut sıvılarındaki stabiliteleri nedeniyle invaziv olmayan biyobelirteçler olarak umut vericidir (Kumar ve ark., 2025). Doku ve biyolojik sıvılarda bulunabilen bu moleküllerin keçilerde de sağlık, verim ve kalite ile ilişkili olabileceği değerlendirilmektedir.

Subklinik Mastitis

Mastitis, meme bezinde genellikle enfeksiyona yanıt olarak şekillenen inflamatuvar yanıt olarak tanımlanır. Mastitis, hayvanlarda sağlık problemlerine neden olmasının yanında süt üretiminde ve kalitesinde azalma, antibiyotik kalıntısı, antimikrobiyal direnç gibi halk sağlığı problemlerine yol açabilen önemli bir sağlık sorunudur (El-Sayed ve Kamel 2021).

Mastitis genel olarak klinik bulgulara göre klinik mastitis ve subklinik mastitis olarak incelenir. Klinik mastitis için memede ve sütte meydana getirdiği değişikliklerden dolayı kolaylıkla tanı konulabilmektedir. Subklinik mastitis ise yangı belirtilerini göstermediği için klinik olarak kolay tespit edilemez. Subklinik mastitis keçilerde prevalansı en yüksek meme bezi yangısı olup çoğunlukla bakteriyel kökenlidir (Goncagul ve ark., 2021). Subklinik Mastitis formu ineklere nazaran keçilerde daha yaygındır (Pirzada ve ark., 2016). Keçilerde subklinik mastitis prevalansı klinik mastitise göre 40 kata kadar daha fazla olabilmekte ve %50 seviyelerine kadar çıkabilmektedir (Mishra ve ark., 2018; Goncagul ve ark., 2021).

Meme dokusunun doğal savunma mekanizmasını sütte bulunan somatik hücreler sağlamaktadır. Sütteki SHS, ruminantlarda meme sağlığı ile ilgili bilgi veren en önemli parametrelerdendir. Meme dokusunda inflamasyonla birlikte seyreden enfeksiyon durumlarında somatik hücre sayısı (SHS) yükselmekte ve bu parametre mastitis teşhisinde kullanılabilmektedir. Türkiye'de yasal sınır olmamakla birlikte keçi sütünde SHS'nin $1000 \times 10^3/\text{ml}$ 'den yüksek olması mastitis olarak yorumlanmaktadır (Paape ve ark., 2007; Barrón-Bravo ve ark., 2013). Ancak geniş bir dağılım gösteren SHS'nin yüksek olduğu durumlarda dahi klinik mastitis olgusuna rastlanmadığı bildirilmektedir (Cedden ve ark., 2002; Yakan ve ark., 2021).



Keçilerde apokrin salgılamada çekirdek hücrede kaldığı için hücrenin kalan kısmı onarılır. Böylelikle apokrin salgı, keçi sütünde sitoplazmik partikül oranının yüksek olmasına neden olur (Souza ve ark., 2012). Klinik mastitisin tanısında klinik muayenenin yanı sıra yaygın olarak kullanılan California Mastitis Test (CMT) ve SHS uygulamaları her ne kadar subklinik mastitis teşhisinde de kullanılsa da keçilerde salgı mekanizmasının ineklerden farklı olarak apokrin salgı şeklinde olması somatik hücre içeriğinin epitel hücre sayısı bakımından zengin olmasına yol açabilmekte ve keçilerde meme dokusu sağlıklı olsa bile SHS yüksek olabilmektedir (Yakan ve ark., 2021). Bu durum keçilerde CMT ve SHS analizi ile subklinik mastitis tespitini zorlaştırmakta ve yanlış yorumlamalara sebep olabilmektedir. Bu nedenle keçilerde subklinik mastitis tanısında mikrobiyolojik ekim altın standart olarak değerlendirilmektedir (Ilhan ve ark., 2011). Bununla birlikte mikrobiyolojik uygulamaların gereklilikleri keçilerde rutin uygulamalarla subklinik mastitis tespitindeki başarı oranlarını sınırlandırmaktadır.

Hayvan yetiştiriciliğinde verim, hastalık ve kalite ile ilgili biyobelirteç arayışları uzun zamandır sürmektedir. DNA (Deoksiribonükleik asit), RNA (Ribonükleik asit) ve protein düzeyindeki biyobelirteç adayları ile ilgili çeşitli çiftlik hayvanlarında önemli ilerlemeler sağlanmıştır (Özkan ve Yakan, 2017). Kısa kodlama yapmayan RNA moleküllerinden olan miRNA'lar türler arasında büyük oranda korunmuş diziler olup çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlarda seviyeleri değişebilmektedir. Bu değişikliklerin tespitiyle çiftlik hayvanlarında sağlık, verim ve kalite ile ilgili önemli bilgiler üretilmektedir (Do ve ark., 2021; Libera ve ark., 2021).

MikroRNA'ların Biyogenezi ve Fonksiyonları

Canlılarda nükleik asitler DNA ve RNA olarak bulunur. DNA çoğunlukla kalıtım materyali görevi görürken farklı tipleri olan RNA moleküler düzeyde önemli regülasyonlar üstlenir. RNA türleri çok hücreli canlılarda yapısal ve fonksiyonel olarak iki grupta kategorize edilebilir. Kodlama yapma özelliğine sahip olan mRNA'lar kadar yapısal görevler üstlenen tRNA ve rRNA molekülleri de önemlidir. Bununla birlikte, yeni nesil dizileme çalışmaları ve informatik araçlar sayesinde snRNA (small nuclear RNA), snoRNA (small nucleolar RNA), circRNA (circular RNA), lncRNA (long-noncoding RNA) ve miRNA gibi kodlama yapmayan RNA'lar ile ilgili önemli bilgiler üretilmektedir.

MikroRNA'lar 18-24 nükleotid uzunluğunda, kısa kodlama yapmayan RNA molekülleri olarak bilinir. İlk olarak 1993 yılında *Caenorhabditis elegans*'ta keşfedilmişlerdir (Lee ve ark., 1993). Bu moleküller organizmada transkripsiyon sonrası

(post-transkripsiyonel) aşamalarda rol alarak birçok hücresel sürecin kontrolünde görev almakta ve protein kodlayan genlerin ekspresyonunu düzenlemektedir (Do ve ark., 2021). Gen ekspresyonunun kontrolünde görevli olan miRNA'lar DNA'dan birincil (primary miRNA) olarak transkribe olduktan sonra öncül miRNA (precursor miRNA)'lara ve daha sonra olgun miRNA (mature miRNA)'lara dönüştürülür.

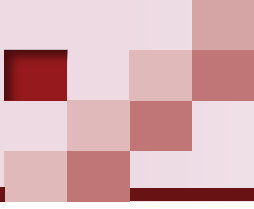
Yapısal olarak çoğunlukla hedef mRNA'ların 3' UTR (3' Untranslated Region) bölgeleri ile etkileşime girerek mRNA degradasyonunu ve translasyonun baskılanmasını indüklemektedir. Bununla birlikte bu moleküllerin 5' UTR, kodlama dizisi ve gen promotörleri dahil olmak üzere başka bölgelerle de etkileşime girebildiği bildirilmektedir (O'Brien ve ark., 2018). Ayrıca miRNA'ların translasyonun başlangıç veya uzamasını inhibe ederek ve protein degradasyonu ile translasyonun erken sonlandırılmasını indükleyerek hücre ve dokularda spesifik proteinlerin üretimlerini kontrol ettikleri bildirilmektedir (Carthew ve ark., 2009; O'Brien ve ark., 2018). MikroRNA'ların memelilerde protein sentezinin %60'ından fazlasının düzenlenmesinde yer aldığı ve hücre çoğalması, bağışıklık sistemi ve inflamasyonla ilgili moleküler yollarda aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Quan ve ark., 2020). Her ne kadar genel kabul görmüş bilgiler miRNA'ların translasyonu baskıladığı yönünde olsa da translasyon indükleyici rollerinin de olduğu düşünülmektedir (Long ve ark., 2019).

MikroRNA'lar diğer nükleik asitlerle karşılaştırıldığında farklı koşullar altında kararlı olup Argonat proteinlerine bağlanarak yüksek yoğunluklu lipoprotein parçacıkları, eksozomlar ve mikro partiküller tarafından kapsüllenebiliyor olması ile ekstraselüler ortamda bozulmadan ve kararlı şekilde bulunabilmektedir. Bu durum miRNA'ların kan, idrar ve süt gibi nispeten kolay erişilebilir biyolojik sıvılarda çeşitli fizyolojik ve patolojik durumların tespitinde biyobelirteç olarak kullanım potansiyellerini artırmaktadır (Kok ve ark., 2018; Do ve ark., 2021).

Birçok hastalık için biyobelirteç olma potansiyeli araştırılan miRNA'ların çiftlik hayvanlarındaki aktiviteleri ile ilgili bilinenler sınırlıdır (Yao ve ark., 2022). MikroRNA çalışmaları genel olarak tanımlama, hedef gen çalışmaları, moleküler yollar üzerinden miRNA'ların etki mekanizmalarının anlaşılması ve organ ve doku fonksiyonlarına olan etkilerinin belirlenmesi amaçlarıyla gerçekleştirilmektedir (Cui ve ark., 2017; Zhang ve ark., 2025).

Subklinik Mastitis Teşhisinde MikroRNA'lar

Kan, tükürük, idrar gibi çeşitli vücut sıvılarında olduğu bilinen miRNA'lar sütte de bulunmaktadır (Sun ve ark., 2015; Do ve



ark., 2021). Sütteki miRNA'lar meme bezi kökenli olabildiği gibi dolaşım ile da süte geçebilmektedir. Birçok miRNA sütte serbest olarak ve küçük hücre dışı veziküller ile kapsüllenmiş halde bulunur (Herweijnen ve ark., 2018). MikroRNA'ların asidik ortamlara, RNaz sindirimine, sıcaklığa ve çoklu donma/ çözünme döngülerine karşı dirençli ve kararlı olduğu bildirilmektedir (Lai ve ark., 2017). Sütte bulunan miRNA'ların kararlı ve dirençli yapıları subklinik meme enfeksiyonlarının teşhisinde de biyobelirteç olma potansiyellerinin olduğunu ve süt kalitesinin tespitinde kullanılabileceklerini düşündürmektedir (Cai ve ark., 2018).

Sığırlarda miRNA'ların subklinik mastitis durumundaki değişimlerini araştıran çalışmalar bulunmaktadır (Sun ve ark., 2015; Mirzaei ve ark., 2020; Srikok ve ark., 2020). Sığır mastitisi ile ilişkili miRNA'lar, enfekte hayvanların periferik kan (Li ve ark., 2014), süt (Sun ve ark., 2015; Özkan ve ark., 2024), meme dokusu biyopsileri (Li ve ark., 2015) ve meme epitel hücreleri (Jin ve ark., 2014) ile incelenmiştir. Sığırlarda miR-142-5p ve miR-223'ün meme dokusunun bakteriyel enfeksiyonunu erken tespiti için potansiyel biyobelirteç olabileceği bildirilmiştir (Sun ve ark., 2015). Yapılan bir çalışmada miR-9, miR-125b, miR-146a, miR-233 ve miR-155'in sığırlarda inflamasyonla yakından ilişkili olduğu ve mastitisli hayvanların sütünde eksozomal miRNA'lardan miR-142-5p, miR-142-3p, miR-103, miR-147, miR-23a, miR-223, miR-146a, miR-146b ve miR-221 dahil 18'inin farklı şekilde ifade edildiği belirtilmiştir (Cai ve ark., 2018).

Feng ve ark. (2021) yaptıkları çalışmada *Staphylococcus aureus* kaynaklı mastitis durumunda sığır meme dokusunda miR-142-5p, miR-223, miR-183 ve miR-99a-5p ifadelerinin arttığını, miR-2285-3p ve miR-101 ifadelerinin azaldığını belirtmişlerdir. İnsanlarda ve sığırlarda miR-155 proinflatuar yanıtla ilişkilendirilmiştir (Qassim ve ark., 2022). Han ve ark., (2020) yaptıkları çalışmada *Staphylococcus aureus* nedenli inflamasyonda meme dokusunda 29 miRNA'nın ifadesinin arttığını, 19 miRNA'nın ifadesinin ise azaldığını bildirmişlerdir.

Sığırlarda miRNA düzeyinde görece yoğun çalışılan miRNA'ların keçilerde farklı fizyolojik ve patolojik durumlardaki aktiviteleri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Yapılan çalışmalarla keçilerde tanımlanmış 1000'den fazla miRNA bulunmaktadır (Hou ve ark., 2017; Xuan ve ark., 2020). Keçilerde kolostrumda ve laktasyonun farklı dönemlerinde miRNA'ların meme dokusunda ve sütteki seviyelerinin değiştiği bilinmektedir (Ji ve ark., 2012; Hou ve ark., 2017). Bununla birlikte subklinik mastitis durumunda keçilerde sütte miRNA'larda meydana gelen değişimlerin incelendiği

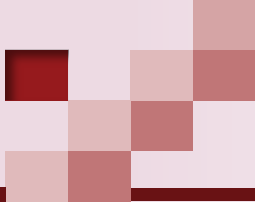
çalışmalar oldukça sınırlıdır. Keçilerde miRNA aktivitesinin incelendiği çalışmaların daha çok beslenme ve laktasyon gibi fizyolojik süreçlerle ilişkili olduğu görülmektedir (Lin ve ark., 2013; Ojo ve ark., 2023). Yapılan bir çalışmada süt somatik hücrelerinde miR-223'ün subklinik mastitis durumunda arttığı bildirilmiştir (Zhang ve ark., 2022). Keçi sütünde bol miktarda ifade edildiği tespit edilen ve inflamatuvar yanıtta etkili olduğu bilinen miR-223'ün, miR-30b, miR-200 ve miR-148 ile birlikte immun regülasyonda görev aldığı tespit edilmiştir (Cendron ve ark., 2024). Ayrıca, keçilerde inflamasyonla ilişkili miRNA'ların bazı çalışmalarda araştırıldığı miR-26a, miR-27a ve miR-125b'nin meme dokusu dahil birçok dokuda IL-6, IL-1 β ve TNF α gibi proinflatuar sitokinleri düzenlediğini bildirilmiştir (Nejad ve ark., 2018; Zhang ve ark., 2022).

Keçi yetiştiriciliğinde subklinik mastitisin teşhis ve tedavisinde umut vadeden miRNA'lar aynı zamanda süt kalitesinin tespitinde ve iyileştirilmesinde önemli potansiyele sahiptir. Yapılan çalışmalar miR-16a, miR-103, miR-24, miR-183 ve miR-130b gibi miRNA'ların keçilerde süt yağı ve yağ asidi kompozisyonu gibi parametreler üzerinden süt kalitesi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (Wang ve ark., 2015; Chen ve ark., 2018; Dysin ve ark., 2021; Cendron ve ark., 2024)

Moleküler ve nanoteknolojik yaklaşımlarla özellikle insanlarda kanser başta olmak üzere çeşitli hastalıkların erken tanısında miRNA'lardaki değişimlerin izlenebildiği kit ve paneller kullanılmaya başlamıştır (Li ve ark., 2019; Bilal ve ark., 2022;). MikroRNA tespitine yönelik teknolojilerin duyarlılıkları ve güvenilirlikleri yüksek olmakla birlikte hayvan yetiştiriciliğinde miRNA panellerinin kullanımı yüksek maliyetlerden dolayı henüz sınırlıdır (Bilal ve ark., 2022). Teknolojinin yaygınlaşması ve ekonomik hale gelmesiyle gerek pet gerekse çiftlik hayvanlarında özellikle hastalıkların tanısında yaygın kullanım potansiyeli bulunan miRNA'larla ilgili çiftlik hayvanlarında daha fazla araştırma gerekmektedir.

Sonuç

Keçi sütü sağlık üzerindeki olumlu etkileri ve beslenme bilincinin gelişimi ile üretimi artan bir hayvansal üründür. Keçilerde normal fizyolojileri gereği yüksek olan süt SHS subklinik mastitis teşhisini zorlaştırmaktadır. MikroRNA'ların fizyolojik ve patolojik durumlarda aktivitelerinin değiştiği ve biyolojik sıvılarda izlenmesiyle bu moleküllerin biyobelirteç olabileceği değerlendirilmektedir. Bu bağlamda keçilerde miRNA'ların sütteki değişimlerinin izlenmesiyle subklinik mastitisin erken teşhisi ve tedaviye yönelik terapötik hedef olarak kullanım potansiyelleri bulunmaktadır. MikroRNA'lar büyük oranda korunmuş diziler olmakla birlikte türlerde farklı



fonskiyonlara sahip olabilmektedir. İnsan, rat, fare ve sığır türlerine nazaran miRNA'lar bakımından daha az çalışılan keçilerde Yeni Nesil Dizileme (NGS) teknolojileri ve biyoinformatik araçların kullanılacağı, farklı etkenlerin sebep olduğu subklinik mastitislerde değişen miRNA'ların sütteki aktiviteilerinin araştırılacağı daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Teşekkür: Bu derleme sorumlu yazarın 'Keçilerde Kanda ve Sütte Bulunan Bazı MikroRNA'ların Subklinik Mastitis ile ilişkisi' isimli doktora seminerinden üretilmiştir.

Mali Destek: Bu çalışma herhangi bir finansman kuruluşundan/sektöründen hibe/destek almamıştır.

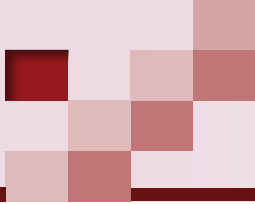
Etik Beyanı: Bu çalışmanın yapılmasında Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul (HADYEK) İzin Belgesi gerekmemektedir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

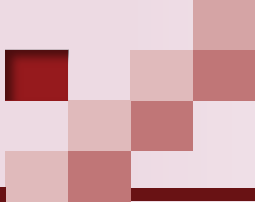
Yazar Katkıları: Tüm yazarlar derleme çalışmasının yazılması ve düzenlenmesinde eşit oranda katkıda bulunmuşlardır.

Kaynaklar

1. Abou El Qassim, L., Le Guillou, S., & Royo, L. J. (2022). Variation of miRNA content in cow raw milk depending on the dairy production system. *International journal of molecular sciences*, 23(19), 11681. <https://doi.org/10.3390/ijms231911681>
2. Barrón-Bravo, O. G., Gutiérrez-Chávez, A. J., Ángel-Sahagún, C. A., Montaldo, H. H., Shepard, L., & Valencia-Posadas, M. (2013). Losses in milk yield, fat and protein contents according to different levels of somatic cell count in dairy goats. *Small Ruminant Research*, 113(2-3), 421-431. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2013.04.003>
3. Bilal, M., Javaid, A., Amjad, F., Abou Youssif, T., & Afzal, S. (2022). An overview of prostate cancer (PCa) diagnosis: Potential role of miRNAs. *Translational Oncology*, 26, 101542. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101542>
4. Cai, M., He, H., Jia, X., Chen, S., Wang, J., Shi, Y., ... & Lai, S. (2018). Genome-wide microRNA profiling of bovine milk-derived exosomes infected with *Staphylococcus aureus*. *Cell Stress and Chaperones*, 23(4), 663-672. <https://doi.org/10.1007/s12192-018-0876-3>
5. Carthew, R. W., Sontheimer, E. J. 2009. "Origins and mechanisms of miRNAs and siRNAs", *Cell*, 136(4), 642-55.
6. Cedden, F., Kor, A., Keskin, S. 2002. "Laktasyonun geç döneminde keçi sütünde somatik hücre sayımı; yaş, süt verimi ve bazı meme özellikleri ile olan ilişkileri", *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tarım Bilimleri Dergisi*, 12(2), 63-7
7. Cendron, F., Rosani, U., Franzoi, M., Boselli, C., Maggi, F., De Marchi, M., & Penasa, M. (2024). Analysis of miRNAs in milk of four livestock species. *BMC genomics*, 25(1), 859. <https://doi.org/10.1186/s12864-024-10783-4>
8. Chen, Z., Luo, J., Ma, L., Wang, H., Cao, W., Xu, H., ... & Gou, D. (2015). MiR130b-Regulation of PPAR γ coactivator-1 α suppresses fat metabolism in goat mammary epithelial cells. *PloS one*, 10(11), e0142809. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142809>
9. Cui, Y., Sun, X., Jin, L., Yu, G., Li, Q., Gao, X., Ao, J. & Wang, C. (2017). MiR-139 suppresses β -casein synthesis and proliferation in bovine mammary epithelial cells by targeting the GHR and IGF1R signaling pathways. *BMC Veterinary Research*, 13(1), 350. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1267-1>
10. Do, D. N., Dudemaine, P. L., Mathur, M., Suravajhala, P., Zhao, X., Ibeagha-Awemu, E. M. 2021. "MiRNA regulatory functions in farm animal diseases, and biomarker potentials for effective therapies", *International Journal of Molecular Sciences*, 22(6), 3080. <https://doi.org/10.3390/ijms22063080>
11. Dysin, A. P., Barkova, O. Y., & Pozovnikova, M. V. (2021). The role of microRNAs in the mammary gland development, health, and function of cattle, goats, and sheep. *Non-coding RNA*, 7(4), 78. <https://doi.org/10.3390/ncrna7040078>
12. El-Sayed, A., & Kamel, M. (2021). Bovine mastitis prevention and control in the post-antibiotic era. *Tropical animal health and production*, 53, 1-16. <https://doi.org/10.1007/s11250-021-02680-9>
13. Feng, X., Chen, X., Zheng, X., Zhu, H., Qi, Q., Liu, S., ... & Che, J. (2021). Latest trend of milk derived exosomes: Cargos, functions, and applications. *Frontiers in nutrition*, 8, 747294. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.747294>
14. Goncagul, G., Gunaydin, E., Cokal, Y. 2021. "Antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from goats with subclinical mastitis in the Southern Marmara region of Turkey", *Medycyna Weterynaryjna*, 77(05), 258-63.
15. Han, S., Li, X., Liu, J., Zou, Z., Luo, L., Wu, R., ... & Shen, B. (2020). Bta-miR-223 targeting CBLB contributes to resistance to *Staphylococcus aureus* mastitis through the PI3K/AKT/NF- κ B pathway. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 529. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00529>
16. Herweijnen M., Driedonks T., Snoek B., Kroon Amt., Klegjnian M., Abundantly Present miRNAs in Milk-Derived Extracellular Vesicles Are Conserved Between Mammals. *Frontiers in Nutrition* 5:81 <https://doi.org/10.3389/fnut.2018.00081>
17. Hou, J., An, X., Song, Y., Cao, B., Yang, H., Zhang, Z., ... & Li, Y. (2017). Detection and comparison of microRNAs in the caprine mammary gland tissues of colostrum and common milk stages. *BMC genetics*, 18, 1-8. <https://doi.org/10.1186/s12863-017-0498-2>
18. İlhan, Z., Taşal, İ., Sağcan, S., Solmaz, H. 2011. "Isolation of aerobic bacteria from goat milk with subclinical mastitis", *Yüzüncü yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 22(2), 89-91
19. Ji, Z., Wang, G., Xie, Z., Wang, J., Zhang, C., Dong, F., & Chen, C. (2012). Identification of novel and differentially expressed microRNAs of dairy goat mammary gland tissues using Solexa sequencing and bioinformatics. *PloS one*, 7(11), e49463. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049463>
20. Jin, W., Ibeagha-Awemu, E. M., Liang, G., Beaudoin, F., Zhao, X., & Guan, L. L. (2014). Transcriptome microRNA profiling of bovine mammary epithelial cells challenged with *Escherichia coli* or *Staphylococcus aureus* bacteria reveals pathogen directed microRNA expression profiles. *BMC genomics*, 15, 1-16.
21. Kok, M. G. M., De Ronde, M. W. J., Moerland, P. D., Ruijter, J. M., Creemers, E. E., Pinto-Sietsma, S. J. 2018. "Small sample sizes in high-



- throughput miRNA screens: a common pitfall for the identification of miRNA biomarkers", *Biomolecular Detection and Quantification*, 15, 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.bdq.2017.11.002>
22. Kumar, R. M. R. (2025). Exosomal microRNAs: impact on cancer detection, treatment, and monitoring. *Clinical and Translational Oncology*, 27(1), 83-94.
23. Lai, Y. C., Fujikawa, T., Maemura, T., Ando, T., Kitahara, G., Endo, Y., Yamato, O., Koiwa, M., Kubota, C., & Miura, N. (2017). Inflammation-related microRNA expression level in the bovine milk is affected by mastitis. *PLoS ONE*, 12(5), e0177182. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177182>
24. Lee, R. C., Feinbaum, R. L., Ambros, V. 1993. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*, 75(5), 843-854.
25. Li, M., Zou, X., Xia, T., Wang, T., Liu, P., Zhou, X., ... & Zhu, W. (2019). A five-miRNA panel in plasma was identified for breast cancer diagnosis. *Cancer medicine*, 8(16), 7006-7017. <https://doi.org/10.1002/cam4.2572>
26. Li, R., Zhang, C. L., Liao, X. X., Chen, D., Wang, W. Q., Zhu, Y. H., ... & Yang, Z. P. (2015). Transcriptome microRNA profiling of bovine mammary glands infected with *Staphylococcus aureus*. *International journal of molecular sciences*, 16(3), 4997-5013. <https://doi.org/10.3390/ijms16034997>
27. Li, Z., Wang, H., Chen, L., Wang, L., Liu, X., Ru, C., & Song, A. (2014). Identification and characterization of novel and differentially expressed micro RNA S in peripheral blood from healthy and mastitis holstein cattle by deep sequencing. *Animal genetics*, 45(1), 20-27. <https://doi.org/10.1111/age.12096>
28. Libera, K., Konieczny, K., Grabska, J., Smulski, S., Szczerbal, I., Szumacher-Strabel, M., Pomorska-Mól, M. 2021. Potential novel biomarkers for mastitis diagnosis in sheep. *Animals*, 11(10), 2783. <https://doi.org/10.3390/ani11102783>
29. Lin, X. Z., Luo, J., Zhang, L. P., Wang, W., Shi, H. B., & Zhu, J. J. (2013). MiR-27a suppresses triglyceride accumulation and affects gene mRNA expression associated with fat metabolism in dairy goat mammary gland epithelial cells. *Gene*, 521(1), 15-23. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.03.050>
30. Long, J. M., Maloney, B., Rogers, J. T., Lahiri, D. K. 2019. Novel upregulation of amyloid- β precursor protein (APP) by microRNA-346 via targeting of APP mRNA 5'-untranslated region: Implications in Alzheimer's disease. *Molecular psychiatry*, 24(3), 345-63. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0266-3>
31. Mazinani, M., Rude, B. 2020. Population, world production and quality of sheep and goat products. *American Journal of Animal and Veterinary Sciences*, 15(4), 291-99. Doi: <https://doi.org/10.3844/ajavsp.2020.291.299>
32. Miller, B. A., Lu, C. D. 2019. Current status of global dairy goat production: An overview. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 32(8), 1219. <https://doi.org/10.5713/ajas.19.0253>
33. Mirzaei, R., Mohammadzadeh, R., Mirzaei, H., Sholeh, M., Karampoor, S., Abdi, M., ... & Yousefimashouf, R. (2020). Role of microRNAs in *Staphylococcus aureus* infection: potential biomarkers and mechanism. *IUBMB life*, 72(9), 1856-1869. <https://doi.org/10.1002/iub.2325>
34. Mishra, A. K., Sharma, N., Singh, D. D., Gururaj, K., Kumar, V., Sharma, D. K. 2018. Prevalence and bacterial etiology of subclinical mastitis in goats reared in organized farms. *Veterinary World*, 11(1), 20 <https://doi.org/10.14202/vetworld.2018.20-2>
35. Nejad, C., Stunden, H. J., & Gantier, M. P. (2018). A guide to miRNAs in inflammation and innate immune responses. *The FEBS journal*, 285(20), 3695-3716. <https://doi.org/10.1111/febs.14482>
36. O'Brien, J., Hayder, H., Zayed, Y., & Peng, C. (2018). Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. *Frontiers in endocrinology*, 9, 402. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00402>
37. Ojo, O. E., Kreuzer-Redmer, S. 2023. MicroRNAs in Ruminants and Their Potential Role in Nutrition and Physiology. *Veterinary Sciences*, 10(1), 57. <https://doi.org/10.3390/vetsci10010057>
38. Özkan, H., Keçeli, H. H., Kaya, U., Dalkiran, S., Yüksel, M., Tek, E., & Yakan, A. (2024). Considering potential roles of selected MicroRNAs in evaluating subclinical mastitis and Milk quality in California mastitis test (+) and infected bovine milk. *Animal Science Journal*, 95(1), e13959. <https://doi.org/10.1111/asj.13959>
39. Özkan, H., Yakan, A. 2017. Genomic selection in animal breeding: past, present. *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 57(2), 112-17.
40. Paape, M. J., Poutrel, B., Contreras, A., Marco, J. C., & Capuco, A. V. (2001). Milk somatic cells and lactation in small ruminants. *J Dairy Sci*, 84, E237-E244/ [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(01\)70223-8](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(01)70223-8)
41. Pirzada, M., Malhi, K. K., Kamboh, A. A., Rind, R., Abro, S. H., Lakho, S. A., Bhutto, K. R., Huda, N. 2016. Prevalence of subclinical mastitis in dairy goats caused by bacterial species. *Journal of Animal Health and Production*, 4(2), 55-9 <https://doi.org/10.14737/journal.jahp/2016/4.2.55.59>
42. Paim, T. D. P., Faria, D. A., Hay, E. H., McManus, C., Lanari, M. R., Esquivel, L. C., ... & Blackburn, H. D. (2019). New world goat populations are a genetically diverse reservoir for future use. *Scientific reports*, 9(1), 1476.
43. Pragna, P., Chauhan, S. S., Sejjan, V., Leury, B. J., Dunshea, F. R. 2018. Climate change and goat production: Enteric methane emission and its mitigation. *Animals*, 8(12), 235. <https://doi.org/10.3390/ani8120235>
44. Quan, S. Y., Nan, X. M., Wang, K., Zhao, Y. G., Jiang, L. S., Yao, J. H., & Xiong, B. H. (2020). Replacement of forage fiber with non-forage fiber sources in dairy cow diets changes milk extracellular vesicle-miRNA expression. *Food & function*, 11(3), 2154-2162. <https://doi.org/10.1039/C9FO03097B>
45. Raynal-Ljutovac, K., Lagriffoul, G., Paccard, P., Guillet, I., Chilliard, Y. 2008. Composition of goat and sheep milk products: An update <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2008.07.00>
46. Santos Neto, T. M., Mota, R. A., Silva, L. B. G., Viana, D. A., Lima-Filho, J. L., Sarubbo, L. A., ... & Porto, A. L. F. (2009). Susceptibility of *Staphylococcus* spp. isolated from milk of goats with mastitis to antibiotics and green propolis extracts. *Letters in Drug Design & Discovery*, 6(1), 63-68. <https://doi.org/10.2174/157018009787158599>
47. Souza, F. N., Blagitz, M. G., Penna, C. F. A. M., Della Libera, A. M. M. P., Heinemann, M. B., & Cerqueira, M. M. O. P. (2012). Somatic cell count in



- small ruminants: Friend or foe?. *Small Ruminant Research*, 107(2-3), 65-75. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2012.04.005>Get rights and content
48. Srikok, S., Patchanee, P., Boonyayatra, S., & Chuammitri, P. (2020). Potential role of MicroRNA as a diagnostic tool in the detection of bovine mastitis. *Preventive veterinary medicine*, 182, 105101. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2020.105101>
49. Sun, J., Aswath, K., Schroeder, S. G., Lippolis, J. D., Reinhardt, T. A., Sonstegard, T. S. 2015. MicroRNA expression profiles of bovine milk exosomes in response to *Staphylococcus aureus* infection. *BMC Genomics*, 16(1), 1-10 <https://doi.org/10.1016/j.bdq.2017.11.002>
50. Wang, H., Luo, J., Chen, Z., Cao, W. T., Xu, H. F., Gou, D. M., & Zhu, J. J. (2015). MicroRNA-24 can control triacylglycerol synthesis in goat mammary epithelial cells by targeting the fatty acid synthase gene. *Journal of dairy science*, 98(12), 9001-9014. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-9418>
51. Xuan, R., Chao, T., Wang, A., Zhang, F., Sun, P., Liu, S., ... & Cheng, M. (2020). Characterization of microRNA profiles in the mammary gland tissue of dairy goats at the late lactation, dry period and late gestation stages. *PLoS One*, 15(6), e0234427. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234427>
52. Yakan, A., Özkan, H., Çamdeviren, B., Kaya, U., Karaaslan, İ., Dalkiran, S. 2021. Expression patterns of major genes in fatty acid synthesis, inflammation, oxidative stress pathways from colostrum to milk in Damascus goats. *Scientific Reports*, 11(1), 1-10 <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88976-0>
53. Yao, X., Sun, S., Zi, Y., Liu, Y., Yang, J., Ren, L., Chen, G., Cao, Z., Hou, W., Song, Y., Shang, J. 2022. Comprehensive microRNA-seq transcriptomic profiling across 11 organs, 4 ages, and 2 sexes of Fischer 344 rats. *Scientific Data*, 9(1), 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41597-022-01285-7>
54. Zhang, W., Jiao, Z., Huang, H., Wu, Y., Wu, H., Liu, Z., ... & Chen, Q. (2022). Effects of *Pasteurella multocida* on histopathology, miRNA and mRNA expression dynamics in lung of goats. *Animals*, 12(12), 1529

