



SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

CURRENT PERSPECTIVES ON
HEALTH SCIENCES

CPHS



Research Article

Investigation Of The Effectiveness Of Urolithin-A On Fecal Scores In Calves With Non-Infectious Diarrhea

Ürolitin-A'nın Non-Enfeksiyöz İshalli Buzağılarda Dışkı Skorları Üzerine Etkinliğinin Araştırılması

Deniz ALIÇ URAL¹, Kerem URAL², Serdar PAŞA³, Mehmet GÜLTEKİN⁴, Hasan ERDOĞAN⁵, Songül ERDOĞAN⁶, Cansu BALIKÇI⁷, İdil KIZILKANAT⁸¹Prof. Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sultanhisar Meslek Yüksekokulu, Bitkisel ve Hayvansal Üretim Bölümü, Aydın, Türkiye.²Prof. Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Aydın, Türkiye.³Prof. Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Aydın, Türkiye.⁴Prof. Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Aydın, Türkiye.⁵Doç. Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Aydın, Türkiye.⁶Doç. Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Aydın, Türkiye.⁷Vet. Hek., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Aydın, Türkiye.⁸Vet. Hek., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Aydın, Türkiye.

Received 26 December 2024

Accepted 19 February 2024

Published Online 30 April 2025

Article Code CPHS2025-6(1)-39-46.

Keywords

Calf
Diarrhea
Non-infectious
Urolithin-a

Anahtar kelimeler

Buzağı
İshal
Non-enfeksiyöz
Urolithin-a

Corresponding Author

Deniz ALIÇ URAL
alicdeniz@gmail.com

ORCID

D ALIÇ URAL
0000-0002-2659-3495K URAL
0000-0003-1867-7143S PAŞA
0000-0003-4957-9263M GÜLTEKİN
0000-0002-5197-2403H ERDOĞAN
0000-0001-5141-5108S ERDOĞAN
0000-0001-5141-5108C BALIKÇI
0000-0002-6261-162Xİ KIZILKANAT
0009-0001-4185-3224

Abstract

Aim: The aim of this study was to determine multidisciplinary whether Urolithin-a (Ur-a), which has functional food properties, can be effective as a natural treatment agent in calves with non-infectious diarrhea. **Materials and Methods:** For this purpose, neonatal calves with diarrhea aged 1 to 28 days and 40 calves selected with non-infectious etiology were included in the study. An algorithm based on microbiological, parasitological and virological laboratory tests was used for differential diagnosis between infectious and non-infectious diarrhea. Stool scoring was done on a scale from 0 (normal consistency) to 3 (liquid form). Ur-a was administered orally at a dose of 50 mg/kg for 10 consecutive days without any side effects. **Results:** With regard to Ur-a administration, fecal scores (mean±standard deviation) decreased to 0 compared to the previous baseline values of 1.826 ± 0.242 ($p < 0.01$). **Conclusion:** The obtained data may indicate that these preliminary results may have the efficacy of Ur-a in supporting gastrointestinal health in calves with non-infectious diarrhea. The need for further studies will be the aim of our next study.

Öz

Amaç: Bu araştırmada amaç, fonksiyonel gıda özelliğine sahip olan Ürolithin-a' (Ür-a)'nın enfeksiyöz olmayan ishalli buzağılarda doğal tedavi katılımcısı olarak etki edip edemeyeceğini multidisipliner olarak tespit etmektir. **Gereç ve Yöntem:** Bu amaçla 1 ila 28 günlük ishalli neonatal buzağılar arasından seçilerek, non-enfeksiyöz etiyolojiye sahip olan 40 buzağı çalışmaya dahil edildi. Enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan ishalleri arasında ayırıcı tanı için mikrobiyolojik, parazitolojik ve virolojik laboratuvar testlerine dayalı bir algoritma kullanıldı. Dışkı puanlaması 0 (normal kıvam) ile 3 (sıvı form) arasında bir ölçekle yapıldı. Ür-a, herhangi bir yan etki olmaksızın 10 ardışık gün boyunca 50 mg/kg dozunda oral yoldan uygulandı. **Bulgular:** Ür-a uygulamasına ilişkin olarak dışkı skorları (ortalama±standart sapma) önceki başlangıç değerleri olan 1.826 ± 0.242 'ye ($p < 0,01$) kıyasla 0'a düştü. **Sonuç:** Elde edilen veriler, bu ön sonuçların non-infeksiyöz ishalli buzağılarda Ür-a'nın gastrointestinal sağlığı destekleyici etkinliğine sahip olabileceğini gösterebilir. İleriki çalışmaların gerçekleştirilmesi gerekliliği, bir sonraki çalışmamızın amacı olacaktır.

To cite this article:

Aliç Ural D, Ural K, Paşa S, Gültekin M, Erdoğan H, Erdoğan S, Balıkçı C, Kızılkanat İ. Investigation Of The Effectiveness Of Urolithin-A On Fecal Scores In Calves With Non-Infectious Diarrhea. Curr Perspect Health Sci. 2025;6(1):39-46.

GİRİŞ

Son on yılda yaşam süresi önemli ölçüde uzamışken, sağlıklı yaşam süresi, yani iyi sağlık durumunda geçen süre, aynı hızda artmamıştır (1). Bu nedenle, yaşlanma süreçlerini geciktirme veya tersine çevirme ve böylece yaşlanmaya bağlı hastalıkların başlangıcını geciktirerek sağlıklı yaşam süresini optimize etme potansiyeline sahip bileşikler test edilmektedir (2-5).

Nar (6), ceviz (7) ve ahududu (8) gibi bitkiler ellajitanninler açısından zengindir. Ellajitanninler bağırsakta ellajik aside hidrolize edilir ve daha sonra ürolitinlere metabolize edilir. Üretim miktarı metabolik fenotiplere bağlı olarak değişiklik gösterir ve kronolojik yaş ile azalır (9). Ayrıca, ellajitanninlerin ve ellajik asidin metabolizması bağırsak mikrobiyota kompozisyonundan etkilenir. Örneğin, *Bifidobacterium pseudocatenulatum* INIA P815 (10) ve *Enterococcus faecium* FUA027 (11) Ür-a üretirken, *Ellagibacter isourolithifaciens* DSM104140T (12, 13) ve *Gordonibacter urolithinifaciens* DSM 27213T izoürolitin A ve ürolitin C üretir (14). Yetişkinlerin yaklaşık %40'ı, bir bardak nar suyu tükettikten 24 saat sonra Ür-a üretme kapasitesine sahiptir. Buna karşılık, doğrudan 500 mg Ür-a takviyesi, bir bardak nar suyuna kıyasla plazmada altı kat daha yüksek Ür-a seviyelerine neden olmuştur (15). Ür-a takviyesinin, çeşitli hayvan modellerinde sağlıklı yaşam süresini geliştirdiği gösterilmiştir (16). Ür-a takviyesinin, yaşa bağlı disfonksiyonel mitokondri birikimini ve kas fonksiyonundaki düşüşü önleyerek *Caenorhabditis elegans* ve kemirgenlerde sağlıklı yaşam süresini iyileştirdiği gösterilmiştir (17). Ayrıca, *Caenorhabditis elegans*'ın yaşam süresini %45 (17) ve orta yaşlı farelerin yaşam süresini %18,5 (18) uzatmıştır. Bu çalışmada saha koşullarında non-enfeksiyöz ishalli buzağılarda oral yolla uygulanan yem katkı maddesi ve mitokondri yenileyici Ür-a'nın dışkı skorları üzerine etkinliğinin belirlenmesi amaçlandı.

MATERYAL VE METOT

Hayvan Materyali

Araştırmamızda Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalına getirilen neonatal ishalli (akut ishal),

1-28 günlük yaşta ve point of care-hasta başı hızlı test kitleri vasıtasıyla enfeksiyöz hastalıkların (*E. coli*, Rotavirüs, Koronavirüs, *Cryptosporidium*, *Cl. perfringens*) tanısı dışlanmış; her iki cinsiyetten 40 buzağı oluşturdu. Bovid-5 (Bionote/Güney Kore) katı fazlı immunokromatografi yöntemi ile çalışan hızlı test kitleri aracılığıyla tanı konulan olgular enfekte olarak triyaj kapsamında ayıklanmış ve çalışma kapsamına alınmamıştır.

Çalışmamız Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) tarafından 27/10/21 tarihinde 64583101/2021/146 referans numarasıyla onaylanmıştır.

Dışkı Skorlandırması

Buzağılarda dışkı skorlaması 0-3 arasında değerlendirilmiş olup 0=normal kıvam, 1=yarı-katı, pastöz form, 2= bütünlüğünü ve formunu kaybetmiş dışkı ve 3=sulu dışkı şeklinde ele alınmıştır. Dışkı skorlaması 2 veya 3 olanlar ishal yönünden pozitif kabul edilmiştir (19). Skorlamalarda Man Whitney U testinde yararlanılmış olup, $p < 0,01$ anlamlı değişim olarak değerlendirilmiştir.

Non-Enfeksiyöz İshal Tanısı Dışlama ve Dahil Edilme Kriterleri

Non-enfeksiyöz ishal tanısına yönelik algoritma (20) (Tablo 1) bu çalışmada adapte edilmiştir. Bu sayede enfeksiyöz ile non-enfeksiyöz ishal ayırıcı tanısına yaklaşımın sergilenmesi mümkün kılınmıştır. Hasta başı hızlı test kitlerinin yanı sıra tablo 2'de gösterildiği hali ile algoritma dahilinde fekal antijen, mikrobiyoloji, parazitoloji ve PCR tanısal destekleri dahilinde enfeksiyöz tüm buzağılar çalışma dışında tutulmuştur.

Tablo 1 'de sunulduğu üzere histolojik yoklama (fekal smear ile yeterli hücre dahilinde), fekal antijen (hızlı tanısal test kitleri), mikrobiyolojik (izolasyon ve identifikasyon ile bakteriyel çoğalma tanısı, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) [parazitolojik yönden Doç. Dr. Adnan AYAN desteği ile]) ve klinik parazitolojik muayeneler geçerli kılınmıştır.

Uygulanan Nutrasötik Müstahzar ve Özellikleri

Çalışmamızda kullanılan nutrasötik müstahzara ilişkin prospektüs verisi aşağıda Tablo 2'de sunuldu.

Tablo 1. Buzağı ishalinin yaygın nedenleri için başlangıç yaşı ve tanısal testlerin faydası ile dışlama kriterleri (20).

Hastalık	Yaş				Tanısal test				
	0	2 hafta	4 hafta	6 hafta	Histoloji	Fekal antijen	Mikrobiyoloji	Parazitoloji	PCR
<i>E.coli</i> -K99	→								
<i>E.coli</i> -diğer	→	→							
Rotavirüs	→	→	→						
Kriptosporidium	→	→	→						
<i>Salmonella spp.</i>	→	→	→	→					
Koronavirüs	→	→	→	→					
Koksidia			→	→					
Nematodlar				→					
Adenovirüs				→					
<i>Y.pseudotuberkulozis</i>				→					
BVD	→	→	→	→					
Asidozis	→	→	→	→					
Nutrisyonel	→	→	→	→					

■ Test yararlı değil veya rutin olarak mevcut değil
■ Test diğer testlerle birlikte tanıya katkıda bulunabilir
■ Test kesin tanıyı sağlayabilir.

Tablo 2. Buzağı ishalinin yaygın nedenleri için başlangıç yaşı ve tanısal testlerin faydası ile dışlama

Nutrasötik Müstahzar	İçerik -Her 1 ml için	Non-enfeksiyöz diyareik buzağılarda -Buzağı başına uygulama yolu ve dozu (çalışma takvimimize göre)
UROLITHIN A MITOCHONDRIA SUPPORT Pomegranate extract & Resveratrol 3000 mg [Marka ismi: [DQOI]]	Ürolithin-a 3000 mg Nar ekstraktı 500 mg Resveratrol 300 mg Vitamin C 20 mg Collagen peptidler 180 mg	Ürolitin-A* 50 mg/kg oral yolla 10 gün

BULGULAR

Non-enfeksiyöz ishalli buzağların Ür-a uygulaması öncesi (0. gün) ve sonrası (10. gün) fekal skorlama çizelgesi, ortalama±standart hata şeklinde aşağıda Tablo 3’de sunuldu.

Olgu ve Fekal Skorlama Görselleri

Çalışma kapsamına alınan buzağlardan bazılarında mevcut görsellerin dijital kalitesi ve çözünürlüklerine göre seçilenler aşağıda şekil 1-3 arası sunuldu.

Tablo 3. Non-enfeksiyöz ishalli buzağlarda Ür-a uygulaması öncesi ve sonrası ortalama±standart sapma yönünden mukayeseli değerlendirme.

	<i>Non-enfeksiyöz ishalli buzağlarda</i>	
	<i>Ür-a öncesi</i>	<i>Ür-a sonrası</i>
Fekal skorlama	1,826±0,242 ^a	0 ^b

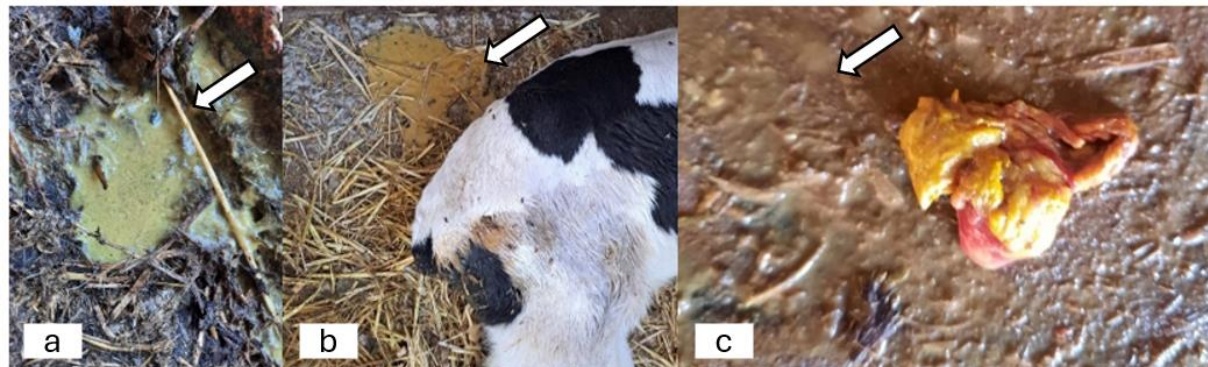
a,b: Her değişkene ait alt gruplar arasında aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arası farklar önemlidir (p<0.01).



Şekil 1. Çalışma kapsamına dahil edilen buzağlardan (b). a ve c görselleri sırası ile Ür-a uygulaması öncesi (0. gün) ve sonrası (10. gün).



Şekil 2. Çalışma kapsamına dahil edilen buzağlardan. a (0. gün), b (5. gün) ve c (10. gün) görseller sırası ile Ür-a uygulaması öncesi, esnasında ve sonrası dışkı skorlarını yansıtmakta.



Şekil 3. Çalışma kapsamına dahil edilen buzağlardan. a (0. gün), b (3. gün) ve c (10. gün) görseller sırası ile Ür-a uygulaması öncesi, esnasında ve sonrası dışkı skorlarını yansıtmakta.

Çalışmamız esnasında uygulanan nutrasötik Ür-a 'ya ilişkin herhangi bir yan etki ile karşılaşılmadı. Hiçbir buzağda 10 günlük gözlem süresince uygulamaya ilişkin bulgu belirlenmedi.

TARTIŞMA

Odaklı tartışmada öncelikli olarak Ür-a ve metabolitleri (Ür-a glukuronid ve Ür-a sülfat), tek doz uygulamalarından (250–2000 mg aralığında) ve günlük 250–1000 mg Ür-a'nın 28 gün boyunca son uygulamasından sonra plazmada tespit edilmiştir. Ayrıca, tek bir 2000 mg dozdan sonra iskelet kasında da Ür-a'ya rastlanmıştır. Maksimum plazma konsantrasyonları (Cmax) ve toplam maruziyet (eğri altındaki alan, AUC ile ifade edilir) doz bağımlı bir artış göstermiştir. Ür-a ve metabolitlerinin plazmadaki maksimum konsantrasyona ulaşma süresi (Tmax) 6 saat olarak belirlenmiştir. Ür-a, Ür-a-glukuronid ve Ür-a-sülfatın plazmadaki yarı ömrü (t1/2) sırasıyla 17–22 saat ve 25–58 saat arasında değişmiştir. Ür-a ve metabolitlerinin konsantrasyonları 7 gün sonra plato seviyesine ulaşmış ve müdahale sonrası 24 saate kadar tutarlı bir şekilde devam etmiştir. Günlük 250–1000 mg Ür-a'nın 28 gün boyunca uygulanmasını takiben, bu bileşikler son uygulamadan sonraki 72–96 saat içinde plazmadan tamamen elimine edilmiştir (21). Çalışmamızda 72-96 saatlik plazma bütünüyle eliminasyon göz önünde bulundurularak toplamda 10 günlük oral uygulamada bulunuldu.

Dört ay boyunca günlük 500 mg Ür-a takviyesi, interlökin-1 beta (IL-1β) seviyelerinde anlamlı bir azalma sağlarken, C-reaktif protein (CRP), interferon-gamma (INF-γ) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α) seviyelerinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Daha yüksek dozda, 1000 mg/gün olarak Ür-a 4 ay süreyle verildiğinde CRP, INF-γ ve TNF-α seviyelerinde plaseboya kıyasla anlamlı düşüşler sağlanmış, ancak IL-1β seviyelerine etki etmediği tespit edilmiştir. Ayrıca, yine her iki doz denemelerinde (500 mg ve 1000 mg) IL-13 ve IL-6 seviyelerinde plaseboya kıyasla anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir (22). Başka bir çalışmada, 1000 mg/gün Ür-a'nın 4 ay boyunca uygulanmasında, plasebo ile mukayeseli karşılaştırıldığında CRP seviyelerinde bir değişiklik yaratmadığı rapor edilmiştir (23). Bu sonuçlar, Ür-a'nın enflamasyon belirteçleri üzerindeki etkisinin doza bağımlı olabileceğini göstermektedir. Düşük dozlar IL-1β seviyelerini düşürürken, yüksek dozlar TNF-α, INF-γ ve CRP seviyelerinde düşüş sağlamış, ancak IL-6 ve

IL-13 gibi belirteçler üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır (22, 23). Bu çalışmamızda Ür-a'nın dozajlanmasında laboratuvar hayvanlarında kanıta dayalı (24, 25) olarak belirlenmiş doz olan 50 mg/kg tercih edilmiştir. Nitekim non-enfeksiyöz ishalleri gruplarda uygulanan Ür-a 50 mg/kg/gün şeklinde 10 gün süreyle oral yoldan verilmiştir.

İnsan çalışmalarında Ür-a'nın meme dokusunda (26) ve kas dokusunda (21) bulunduğu bildirilmiştir. Ancak, Ür-a'nın insanlarda diğer dokulara dağılıp dağılmadığı konusu hala belirsizdir. Bu çalışmada her ne kadar Ür-a uygulamasının bağırsak lümeninde konsantrasyonu ve/veya birikime ait değerlendirmede bulunulmasa da, Ür-a tarafından Nrf-2 and AhR yolları ile arttırılan intestinal mukus sekresyonu intestinal bariyer fonksiyonlarının da korunduğunu gösterdiğinden gelip geçici bir etkileşim olmadığı apaçıktır (27). Hayvan çalışmalarında (örneğin, domuzlarda iskelet kası) Ür-a'nın kanda bulunduğu ve çeşitli dokulara dağıldığı gösterilmiştir (26, 28). Yine Ür-a ile muamele edilen fare intestinal hücre kaynaklı egzozomların, nöronal hücrelerde mitokondri aktivasyonuna neden olması; yine Ür-a'nın bağırsak-beyin ekseninde egzozomlar üzerinden etkileşim sağladığına işaret edebilir (29). İlâveten bu çalışmada bizim elde ettiğimiz sonuçları destekler mahiyette Ür-A fare modelinde kolonda doku hasarını gidererek intestinal mikrobiyomu düzenlemiş ve inflamasyonu azaltmıştır (30). Yine Ür-a hem inflamatorik cevabı baskılamış hem de inflamasyona ilişkin hasarı da durdurmuştur (31). Bu mekanizmalar bizim çalışmamızda Ür-a ile buzağlarda elde ettiğimiz sonuçları destekleyebilir.

Tam da bu noktada Ür-a'nın muhtemel doku dağılımı geniş getiren hayvanlar özelinde tartışılacaktır. Meşe yapraklarının yüksek konsantrasyonda ellajitannin içerdiği (32), bu fitokimyasalların yaprak kısımlarının yüksek miktarda tüketimi ile etçi yönde yetiştirilen sığırlarda (muhtemelen yem kısıtlaması sonrası) intoksikasyona neden olduğu bilinmektedir (33, 34). Burada zehirlenmenin şiddeti ruminal mikrobiyota ile ilişkidir. Meşe yapraklarının tolere edilebilmesinde ya da kliniko-patolojik bulgularla seyreden toksisiteye maruz kalmasında, rumende yer alan farklı bakteriyel popülasyonların rol aldığı saptanmıştır. İntoksikasyona neden olan fenolik bileşenler kateşolin, ploroglukinol ve rezorsinoldür (35, 36). Dolayısıyla ellajitanninlerin mikrobiyel metabolizması farklı genişgetiren hayvanlarda tolerans ya da intoksikasyondan sorumlu tutulmaktadır (37, 38). Önceki bir çalışmada

ellajitanninlerin sıgır rumeninde, ürolitinlere metabolize olduğu belirlenmiştir. Ruminal sıvı, dışkı, idrar ve plazmada değişken ürolitinlere rastlanmıştır (39). Elde edilen sonuçlar Ür-a dahil olmak üzere ürolitinlerin biyoyararlanımı ve doku tutulumu hakkında genişletiren hayvanlar hakkında önemli bilgiler sağlamıştır. Nitekim çalışmamızda belirli dozda ve bilinen müstahzar ile uygulanan Ür-a bu yönü ile muhtemelen gastrointestinal sistemde iyi dağılım ve biyoyararlanım göstermiş olabilir.

Ür-a'nın gastrointestinal sistem üzerindeki etkinliği a) mukozal epiteliyumda yer alan MUC2 protein seviyelerinin arttırması, b) kolon permeabilitesini değiştirmesi, c) bağırsak mikrobiyotası üzerindeki başkalaşım ve d) mukus tabakası kalınlığını arttırması ile açıklanabilir (27). Gastrointestinal kanal koşullarına dayanıklılık açısından Ür-b, Ür-a ve ellajik aside oranla daha dirençli bir molekül olarak karşımıza çıkmaktadır. Oral yolla uygulanan ürolitinlerin kolonik epiteliyuma ulaşabildiği, erişebildiği bu sayede geri salınım ile lokal anti-inflamatuvar aktivite sağlayabildiği belirlenmiştir. Bu durum özellikle ellajitanninlerin varsayımsal olarak yararlı metabolitlere dönüşümünde başarısız olabilen enterotip kısıtlılığının da önüne geçildiğini düşündürmektedir (40). Yukarıda anılan etki mekanizmaları bu çalışmamızda Ür-a ile elde edilen başarıyı açıklayabilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada saha koşullarında non-infeksiyöz ishalli buzağılarda yem katkı maddesi olma özelliği ile ve yine mitokondride yenileyici özelliği de bulunan Ür-a'nın gastrointestinal sağlık ayarlarının tesisinde yararlı olabileceği görüldü. Nitekim tablo 3 ile şekiller 1-3 arası da sunulduğu üzere fekal skorlardaki ortalama±standart sapma yönünden belirgin azalma [çalışma öncesi 1,826±0,242 iken Ür-a uygulaması sonrası 0] saptanması (p<0.01) bunu destekler mahiyettir. Hiçbir yan etkiye neden olmaksızın kullanılan Ür-a'nın veteriner hekim tercihi ile uygulanabileceğini öne sürmek yanlış olmayacaktır.

Etik Kurul Onayı ▪ Ethics approval: Çalışmamız Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) tarafından 27/10/21 tarihinde 64583101/2021/146 referans numarasıyla onaylandı. Our study was approved by Aydın Adnan Menderes University Animal Experiments Local Ethics Committee (HADYEK)

on 27/10/21 with the reference number 64583101/2021/146.

Yazarlık katkısı ▪ Author contributions: Çalışmanın tasarımı: DAU, KU, SP, MG, HE, SE, CB, İK; Çalışma verilerinin elde edilmesi: DAU, KU, SP, MG, HE, SE, CB, İK; Verilerin analiz edilmesi: DAU, KU, SP, MG, HE, SE, CB, İK; Makale taslağının oluşturulması: DAU, KU, SP, MG, HE, SE, CB, İK; İçerik için eleştirel gözden geçirme: DAU, KU, SP, MG, HE, SE, CB, İK; Yayınlanacak versiyonun son onayı: DAU, KU, SP, MG, HE, SE, CB, İK ▪ Study design: DAU, KU, SP, MG, HE, SE, CB, İK; Data collection: DAU, KU, SP, MG, HE, SE, CB, İK; Data analysis: DAU, KU, SP, MG, HE, SE, CB, İK; Draft preparation: DAU, KU, SP, MG, HE, SE, CB, İK; Critical review for content: DAU, KU, SP, MG, HE, SE, CB, İK; Final approval of the version to be published: DAU, KU, SP, MG, HE, SE, CB, İK.

Çıkar çatışması ▪ Conflict of interest: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. The authors declare that they have no conflict of interest.

Maddi destek ▪ Financial support: Çalışmamız TÜBİTAK 1002- Hızlı Destek Programı kapsamında 772618 numaralı Proje ile desteklenmiştir. Our work was supported by Project number 772618 within the scope of TUBITAK 1002- Rapid Support Program.

Teşekkür ▪ Acknowledgement: Çalışmamız TÜBİTAK 1002- Hızlı Destek Programı kapsamında 772618 numaralı Proje ile desteklenmiştir. Anılan Projemizden hem rektal enema hem de oral yolla Ür-a uygulamasına dair 2 farklı çalışma tertiplenmiş/çıkarılmış olup, aynı olgular tekraren kullanılmadan, farklı buzağılar, hayvan sayısı ve uygulama bütünlüğü ile gerçekleştirilerek yine farklı tarihlerde yayınlanması planlanmıştır. Anılan her 2 çalışmada ortak materyal bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Prospects Highlights (ST/ESA/SER.A/423). Population.un.org Web site Feb 17, 2019. Available at: https://population.un.org/wpp/publications/files/wpp2019_highlights.pdf

2. Myers A, Lithgow GJ. Drugs that target aging: How do we discover them? *Expert Opin Drug Discov.* 2019;14(6):541-548.
3. Wilkinson JE, Burmeister L, Brooks SV, Chan CC, Friedline S, Harrison DE, et al. Rapamycin slows aging in mice. *Aging Cell.* 2012;11(4):675-682.
4. Xu M, Pirtskhalava T, Farr JN, Weigand BM, Palmer AK, Weivoda MM, et al. Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age. *Nat Med.* 2018;24(8):1246-1256.
5. Yousefzadeh MJ, Zhu Y, McGowan SJ, Angelini L, Fuhrmann-Stroissnigg H, Xu M, et al. Fisetin is a senotherapeutic that extends health and lifespan. *EBioMedicine.* 2018;36:18-28.
6. Cerdá B, Espín JC, Parra S, Martínez P, Tomás-Barberán FA. The potent in vitro antioxidant ellagitannins from pomegranate juice are metabolised into bioavailable but poor antioxidant hydroxy-6H-dibenzopyran-6-one derivatives by the colonic microflora of healthy humans. *Eur J Nutr.* 2004;43(4):205-2220.
7. Cerdá B, Tomás-Barberán FA, Espín JC. Metabolism of antioxidant and chemopreventive ellagitannins from strawberries, raspberries, walnuts, and oak-aged wine in humans: identification of biomarkers and individual variability. *J Agric Food Chem.* 2005;53(2):227-235.
8. González-Sarriás A, Larrosa M, Tomás-Barberán FA, Dolara P, Espín JC. NF- κ B-dependent anti-inflammatory activity of urolithins, gut microbiota ellagic acid-derived metabolites, in human colonic fibroblasts. *Br J Nutr.* 2010;104(4):503-512.
9. Cortés-Martín A, Selma MV, Tomás-Barberán FA, González-Sarriás A, Espín JC. Where to look into the puzzle of polyphenols and health? The postbiotics and gut microbiota associated with human metabolotypes. *Mol Nutr Food Res.* 2020;64(9):e1900952.
10. Gaya P, Peirotén Á, Medina M, Álvarez I, Landete JM. *Bifidobacterium pseudocatenulatum* INIA P815: The first bacterium able to produce urolithins A and B from ellagic acid. *J Funct Foods.* 2018;45:95-99.
11. Zhang X, Fang Y, Yang G, Hou X, Hai Y, Xia M, et al. Isolation and characterization of a novel human intestinal *Enterococcus faecium* FUA027 capable of producing urolithin A from ellagic acid. *Front Nutr.* 2022;9:1039697.
12. Beltrán D, Romo-Vaquero M, Espín JC, Tomás-Barberán FA, Selma MV. *Ellagibacter isourolithinifaciens* gen. nov., sp. nov., a new member of the family *Eggerthellaceae*, isolated from human gut. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2018;68(5):1707-1712.
13. Selma MV, Beltrán D, Luna MC, Romo-Vaquero M, García-Villalba R, Mira A, et al. Isolation of human intestinal bacteria capable of producing the bioactive metabolite isourolithin A from ellagic acid. *Front Microbiol.* 2017;8:1521.
14. Watanabe H, Kishino S, Kudoh M, Yamamoto H, Ogawa J. Evaluation of electron-transferring cofactor mediating enzyme systems involved in urolithin dehydroxylation in *Gordonibacter urolithinifaciens* DSM 27213. *J Biosci Bioeng.* 2020;129(5):552-557.
15. Singh A, D'Amico D, Andreux PA, Dunngalvin G, Kern T, Blanco-Bose W, et al. Direct supplementation with Urolithin A overcomes limitations of dietary exposure and gut microbiome variability in healthy adults to achieve consistent levels across the population. *Eur J Clin Nutr.* 2022;76(2):297-308.
16. D'Amico D, Andreux PA, Valdés P, Singh A, Rinsch C, Auwerx J. Impact of the natural compound urolithin A on health, disease, and aging. *Trends Mol Med.* 2021;27(7):687-699.
17. Ryu D, Mouchiroud L, Andreux PA, Katsyuba E, Moullan N, Nicolet-dit-Félix AA, et al. Urolithin A induces mitophagy and prolongs lifespan in *C. elegans* and increases muscle function in rodents. *Nat Med.* 2016;22(8):879-888.
18. Ballesteros-Álvarez J, Nguyen W, Sivapatham R, Rane A, Andersen JK. Urolithin A reduces amyloid-beta load and improves cognitive deficits uncorrelated with plaque burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Geroscience.* 2023;45(2):1095-1113.
19. McGuirk SM. Disease management of dairy calves and heifers. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 2008;24(1):139-153.
20. Vaatstra B. Calf diarrhoea. *VetScript.* 2018;52-55.
21. Andreux PA, Blanco-Bose W, Ryu D, Burdet F, Ibberson M, Aebischer P, et al. The mitophagy activator urolithin A is safe and induces a molecular signature of improved mitochondrial and cellular health in humans. *Nat Metab.* 2019;1(6):595-603.
22. Singh A, D'Amico D, Andreux PA, Fouassier AM, Blanco-Bose W, Evans M, et al. Urolithin A improves muscle strength, exercise performance, and biomarkers of mitochondrial health in a randomized trial in middle-aged adults. *Cell Rep Med.* 2022;3(5):100633.

23. Liu S, D'Amico D, Shankland E, Bhayana S, Garcia JM, Aebischer P, et al. Effect of Urolithin A supplementation on muscle endurance and mitochondrial health in older adults: A randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2022;5(1):e2144279.
24. Huang JR, Zhang MH, Chen YJ, Sun YL, Gao ZM, Li ZJ, et al. Urolithin A ameliorates obesity-induced metabolic cardiomyopathy in mice via mitophagy activation. *Acta Pharmacol Sin*. 2023;44(2):321–331.
25. Albasher G, Alkahtani S, Al-Harbi LN. Urolithin A prevents streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy in rats by activating SIRT1. *Saudi J Biol Sci*. 2022;29(2):1210–1220.
26. Gasperotti M, Passamonti S, Tramer F, Masuero D, Guella G, Mattivi F, et al. Fate of microbial metabolites of dietary polyphenols in rats: Is the brain their target destination? *ACS Chem Neurosci*. 2015;6(8):1341–1352.
27. Yasuda T, Takagi T, Asaeda K, Hashimoto H, Kajiwara M, Azuma Y, et al. Urolithin A-mediated augmentation of intestinal barrier function through elevated secretory mucin synthesis. *Sci Rep*. 2024;14:15706.
28. Avila-Gálvez M, García-Villalba R, Martínez-Díaz F, Ocaña-Castillo B, Monedero-Saiz T, Torrecillas-Sánchez A, et al. Metabolic profiling of dietary polyphenols and methylxanthines in normal and malignant mammary tissues from breast cancer patients. *Mol Nutr Food Res*. 2019;63(9):e1801239.
29. Kubota D, Sato M, Udonon M, Kohara A, Kudoh M, Ukawa Y, et al. Activation of the gut–brain interaction by Urolithin A and its molecular basis. *Nutrients*. 2024;16(19):3369.
30. Zhao R, Long X, Yang J, Du L, Zhang X, Li J, et al. Pomegranate peel polyphenols reduce chronic low-grade inflammatory responses by modulating gut microbiota and decreasing colonic tissue damage in rats fed a high-fat diet. *Food Funct*. 2019;10(12):8273–8285.
31. Toney AM, Fox D, Chaidez V, Ramer-Tait AE, Chung S. Immunomodulatory role of Urolithin A on metabolic diseases. *Biomedicines*. 2021;9:192.
32. Salminen JP, Roslin T, Karonen M, Sinkkonen J, Pihlaja K, Pulkkinen P. Seasonal variation in the content of hydrolyzable tannins, flavonoid glycosides, and proanthocyanidins in oak leaves. *J Chem Ecol*. 2004;30:1693–1711.
33. Makkar HPS, Singh B, Dawra RK. Effect of tannin-rich leaves of oak on various microbial activities of the rumen. *Br J Nutr*. 1988;60:287–296.
34. Shabtay A, Eitam H, Tadmor Y, Orlov A, Meir A, Weinberg P, et al. Nutritive and antioxidative potential of fresh and stored pomegranate industrial byproduct as a novel beef cattle feed. *J Agric Food Chem*. 2008;56:10063–10070.
35. Murdiati TB, McSweeney CS, Lowry JB. Metabolism in sheep of gallic acid, tannic acid and hydrolysable tannin from *Terminalia oblongata*. *Aust J Agric Resour*. 1992;43:1307–1319.
36. Zhu J, Filippich LJ. Rumen involvement in sheep tannic acid metabolism. *Vet Hum Toxicol*. 1995;37:436–440.
37. Doce RR, Hervas G, Belenguer A, Toral PG, Giráldez FJ, Frutos P. Effect of the administration of young oak (*Quercus pyrenaica*) leaves to cattle on ruminal fermentation. *Anim Feed Sci Technol*. 2009;150:75–85.
38. Garg SK, Makkar HPS, Nagal KB, Sharma SK, Wadhwa DR, Singh B. Toxicological investigations into oak (*Quercus incana*) leaf poisoning in cattle. *Vet Hum Toxicol*. 1992;34:161–164.
39. González-Barrio R, Truchado P, Villalba R, Hervás G, Frutos P, Espín JC, et al. Metabolism of oak leaf ellagitannins and Urolithin production in beef cattle. *J Agric Food Chem*. 2012;60:3068–3077.
40. Mena P, Dall'Asta M, Calani L, Brighenti F, Del Rio D. Gastrointestinal stability of Urolithins: An in vitro approach. *Eur J Nutr*. 2017;56(1):99–106