

Ürolitin-A Buzağlarda Gizli Temizlik Skorlarında ve Diyareik Günlerin Sayısında Değişim Sağlayabilir Mi?

Deniz ALIÇ URAL^{1,a,*}

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sultanhisar Meslek Yüksekokulu, Bitkisel ve Hayvansal Üretim Bölümü, Aydın, TÜRKİYE

ORCID: *0000-0002-2659-3495

✉ Corresponding Author

Deniz ALIÇ URAL

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Sultanhisar Meslek Yüksekokulu,
Bitkisel ve Hayvansal Üretim Bölümü,
Aydın, TÜRKİYE

alicdeniz@gmail.com

Received

25.03.2025

Accepted

17.06.2025

Published

30.06.2025

DOI

10.47027/duvetfd.1662276

How to cite: Aliç Ural D (2025). Ürolitin-a buzağlarda gizli temizlik skorlarında ve diyareik günlerin sayısında değişim sağlayabilir mi? *Dicle Univ Vet Fak Derg.*, 18(1):59-62

This journal is licensed under a Creative Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International License ([CC BY-NC 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)).



Öz

Ürolitin-A (Ür-a), doğal polifenoller olan elajitanninlerin ve ellagik asitin bağırsak mikrobiyotası tarafından metabolize edilmesiyle üretilen bir bileşiktir. Bu çalışmada, Ür-a'nın non-enfeksiyöz diyareli buzağlarda dışkı kıvamı (dK) ve gizli temizlik (gT) skorları üzerindeki etkileri değerlendirildi. Holştayn ırkı 57 buzağıya oral yolla 50 mg/kg dozunda Ür-a içeren nutrasötik müstahzar uygulandı. Çalışma sonucunda, Ür-a uygulaması sonrası dK skorları başlangıçtaki 2-3 aralığından 0-1 aralığına geriledi. Benzer şekilde, gT skorları başlangıçtaki 1-3 değerlerinden 0-1 seviyelerine düştü ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P<0.001). Ayrıca, buzağların farklı zaman dilimlerinde ishalden kurtulduğu gözlemlendi. Ür-a'nın antioksidan, anti-inflamatuvar ve immünmodülatör özellikleri göz önüne alındığında, non-enfeksiyöz buzağı ishallerinin destekleyici tedavisinde potansiyel bir ajan olarak kullanılabileceğini öne sürmek yerinde olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Buzağı, diyare, gizli temizlik skoru, non-enfeksiyöz, ürolitin-a

Can Urolitin-A Alter Latent Clearance Scores and the Number of Diarrheal Days In Calves?

Abstract

Urolitin-A (Ur-a) is a compound produced by the metabolism of natural polyphenols ellagitannins and ellagic acid by the intestinal microbiota. In this study, the effects of Ur-a on fecal consistency (fC) and latent cleanliness (IC) scores in calves with non-infectious diarrhea were evaluated. A nutraceutical preparation containing Ur-a was administered orally to 57 Holstein calves at a dose of 50 mg/kg. As a result of the study, after Ur-a administration, fC scores decreased from the initial 2-3 range to the 0-1 range. Similarly, IC scores decreased from the initial 1-3 values to the 0-1 levels and this change was found to be statistically significant (P<0.001). In addition, it was observed that the calves recovered from diarrhea at different time periods. Considering the antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory properties of Ur-a, it would be appropriate to suggest that it can be used as a potential agent in the supportive treatment of non-infectious calf diarrhea.

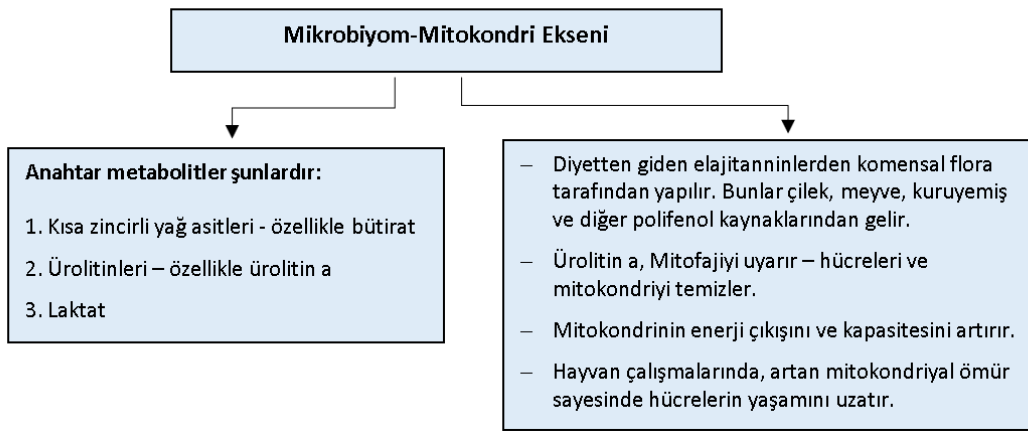
Key Words: Calf, diarrhea, latent clearance score, non-infectious, urolithin-a

GİRİŞ

Ürolitin-A (Ür-a), kimyasal yapısında a-benzo-kumarin iskeleti içeren ürolitin ailesine ait bir bileşiktir. Nar başta olmak üzere, çilek, ceviz gibi besinlerde bulunan doğal polifenoller olan Ellagitaninler ve Ellajik Asitin mikrobiyom aracılığıyla kolon içinde dönüşümü sonrasında Ürolitinler (özellikle Ür-a) üretilir (1,2). Yapılan araştırmalarda bağırsak florası bozulmuş bazı insanlarda Ür-a'nın üretilmediği saptanmıştır. Buna çözüm olarak son yıllarda ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından Ür-a satışı onaylanmıştır. Ancak bazı çalışmalarda oral olarak alınan Ür-a'nın yeterli mitofajik etki göstermeyeceği ispat edilmiştir (1,2).

Mitofaji (mitokondriyal otofaji), hasarlı mitokondrilerin otofaji yoluyla ortadan kaldırılması ve hücrel geri dönüşüme katılması olayıdır. Bu süreç Ür-a'nın aktive edebileceği

bazı yollar üzerinden ilerlemektedir (Şekil 1). Mitofaji genellikle hasar veya stresi takiben kusurlu mitokondrilerde görülür. Hasar görmüş mitokondri LC3 ve PINK1 proteinleri ile etkilenir. Bu proteinler mitokondriyi otofagosoma çevirmeye görevlidir. Oluşan otofagosom, hücrenin sindirim organeli olan lizozom ile birleşir. Bu birleşme gerçekleştiğinde, meydana gelen yapı otofagosom-lizozom füzyonu adını alır. Burada mitokondriler enzimler ile parçalandıktan sonra daha küçük bileşenlere dönüşür ve hücre tarafından kullanılmak veya atılmak üzere bileşenler değerlendirilir (4). Şekil 1'de mikrobiyom-mitokondri ilişkisi ve Ür-a'nın rolü sunulmaktadır.



Şekil 1. Mikrobiyom-mitokondri eksenini ve Ür-a'nın önemi

Bu çalışmada, Ür-a'nın non-enfeksiyöz diyareli buzağılarda dışkı kıvamı (dK) ve gizli temizlik (gT) skorları üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

MATERYAL VE METOT

Çalışma kapsamına Holştayn ırkı 57 buzağı (44 dişi, 13 erkek, 9-37 günlük yaşlarda) dahil edildi. Her buzağıda bilgi onam formu temin edilirken, hasta sahiplerinden gerekli izinler alındı.

Non-Enfeksiyöz Diyare Tanısına Yönelik Algoritma

Non-enfeksiyöz ishal tanısına yönelik algoritma (5) bu çalışmada dahil edilme ya da dışlama kriterlerinin oluşturulmasında baz teşekkül etmiştir. İlgili algoritma buzağılarda yaş dağılımına yönelik enfeksiyöz hastalıkların ve buna sebep olan etmenlerin dağılımları ile en erken tespit edilebilir günlerine dayandırılmaktadır. Bu kapsamda ilgili testlerin varlığı ile enfeksiyöz/non-enfeksiyöz diyarenin buzağılarda ayırıcı tanısına yaklaşılmaktadır. Nitekim bu çalışmada ilgili günlere göre hasta başı hızlı test kitleri, dışkıda antijen tarama, dışkı mikrobiyolojisi, parazitolojisi ve PCR tanısal metodolojisi (5) sayesinde enfeksiyöz etiyolojik tanısı bulunan tüm buzağılar çalışma dışında tutulmuştur.

Dışkı Kıvamının Belirlenmesi

Dışkı Kıvamı 0-3 arası (dışkı skoru 0 = normal kıvam, 1 = yarı şekillenmiş veya pasta görünümlü, 2 = gevşek karakterde ve

3=sulu dışkı) değerlendirildi. Dışkı skoru $\geq 2-3$ olan tüm buzağılar diyareik olarak sınıflandırıldı (6).

Gizli Temizlik Skorlaması

Gizli Temizlik skorlaması ilgili literatür (7,8) baz alınarak gerçekleştirildi. Skor 0= Baldır ve tüm vücut tamamen temiz, buzağı üzerinde ve/veya alt bacaklarda dışkı kalıntısı ya yok/çok az ile skor 3= Kuyruğun başı, buzağının arka taraftan görünen son kısmı ve baldır ile bacaklar dışkı ile bulaşık/kirli olmak üzere yorumlandı (7,8)

Bu çalışmada Urolithin A Mitochondria Support (DQQL) (Ür-a 3000 mg, nar ekstraktı 500 mg, resveratrol 300 mg, vitamin C 20 mg, kolajen peptidler 180 mg) isimli Ür-a içeren nutrasötik müstahzar tercih edilmiş ve 50 mg/kg dozda oral yolla 10 gün boyunca günde 1'er kez kullanılmıştır. Bu kapsamda gerek dK gerekse gT skorlamaları, Ür-a uygulamasına ilişkin olarak çalışma başlangıcında (0. gün) ve sağaltım sonunda (10. gün) tekrarlayan ölçüme tabi tutulmuştur.

İstatistiksel Analizler

Elde edilen skorlama verilerin sağaltım öncesi ve sağaltım sonrası değerlendirmeleri sonrasında ortalama ortanca ve standart sapma değerleri tanımlayıcı istatistikler kapsamında hesaplanıp tablollaştırıldı. Sağaltım öncesi ve sonrası skorların karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testinden yararlanıldı. Verilerin görselleştirilmesinde ggplot paketi kullanılarak grafitizasyon işlemleri R studio kullanılarak gerçekleştirildi ve P değerinin 0.05 den küçük olduğu durumlar istatistiksel anlamlı kabul edildi.

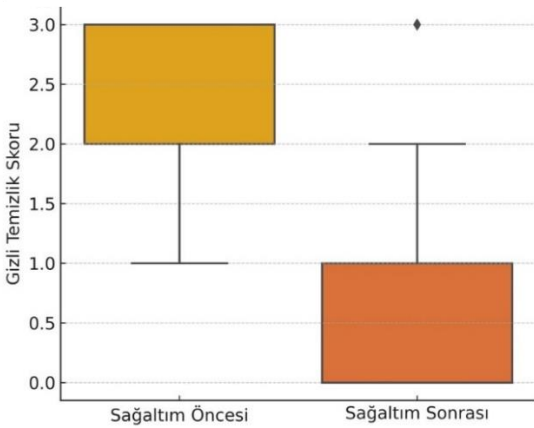
BULGULAR

Yukarıda gereç ve yöntem bölümünde de bahis konusu olduğu üzere dK ile gT skorları 0-3 puanlar arasında irdelendi. 57 diyareik buzağlarda 2-3 arası tespit edilen çıkış değerleri Ür-a uygulaması sonrası 0 ile 1 arasında kısıtlı değişim göstermekteydi. Diğer yandan gT skorlarına bakıldığında çıkış değerleri diyareik buzağlarda 1-3 arası değişirken, Ür-a verildikten sonra 0-1 arası değişim gösterdi. Ortalama, ortanca ve standart sapma açısından gT skorları başlangıçta sırası ile 2.5, 3 ve 0.6 olarak belirlenirken; Ür-a uygulamasıyla beraber yine sırası ile 0.6, 0 ve 0.9 olarak saptandı (Tablo 1 ve Grafik 1). Ür-a uygulamasına ilişkin olarak gT skorlarında sağaltım sonu istatistiksel olarak belirgin fark saptandı ($P<0.001$) (Tablo 1).

Tablo 1. Gizli temizlik skorlarına ilişkin istatistiksel değerlendirme.

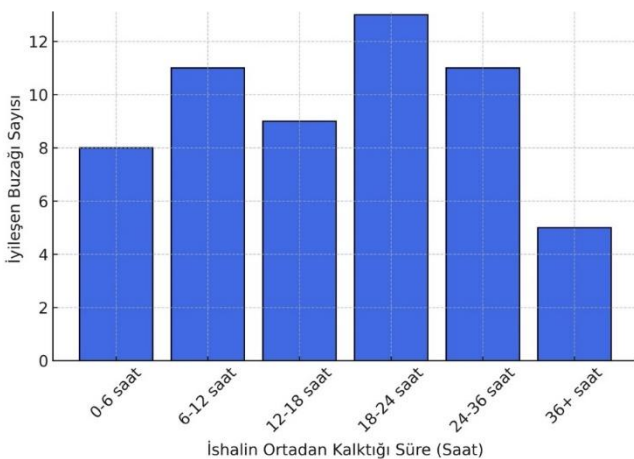
Gizli Temizlik Skoru	Ortalama	Ortanca	Std. Sapma	P değeri
Önce (0. gün)	2.5	3	0.6	0.001
Sonra (10. gün)	0.6	0	0.9	

Grafik 1. gT skorlarına ilişkin boks plot gösterimi



Toplamda çalışmaya dahil edilen 57 buzağından 8'inde 0.-6., 11'inde 6.-12., 9'unda 12.-18., 13'ünde 18.-24., 11'inde 24-36. saatler ve kalan 5'inde de 36. saatlerden sonra ishalin ortadan kalktığı gözlemlendi (Grafik 2).

Grafik 2. Buzağlarda Ür-a uygulaması ile birlikte ishalli gün sayısında değişimine ait grafik



TARTIŞMA VE SONUÇ

Ür-a'nın vücuttaki genel etkilerine ve literatür tartışmasına değinmek yerinde olacaktır. Serbest radikalleri nötralize eden, hücrelere ve dokulara oksidatif stres hasarını azaltan güçlü bir antioksidan olarak Ür-a öne çıkmaktadır. Antioksidan özellikleri (9) onu oksidatif stresle ilişkili hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde potansiyel bir uygulama haline getirmektedir. İnflamatuar yanıtı azaltmada, inflammatuar hücrelerin aktivasyonunu ve inflammatuar faktörlerin salınmasını engellemeye yine Ür-a rol alabilmektedir (10-13). Bu durum esas olarak inflamasyonla ilişkili sinyal yollarının düzenlenmesine katılarak ve inflammatuar sitokinlerin sentezini inhibe ederek elde edilir (10, 12, 13). İnflamatuar yanıtın ve inflammatuar mediatörlerin salınımını engelleyebilen bariz bir anti-inflamatuar etki gösterebilmektedir. Bu, Ür-a'yı inflamasyon ile ilişkili hastalıkların (inflammatuar bağırsak hastalığı vb.) sağaltımında potansiyel olarak yararlı kılar. Antibakteriyel etki açısından Ür-a, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve diğer yaygın patojenik bakteriler gibi çeşitli bakterileri öldürebilir. Bakteriyel hücre zarını yok ederek ve bakteriyel enzim aktivitesini inhibe ederek antibakteriyel etki göstermektedir. Antiviral etki yönünden Ür-a hepatit B virüsü, HIV virüsü vb. dahil olmak üzere birçok virüsün replikasyonunu ve enfeksiyonunu engelleyebilir. Çalışmalar, Ür-a'nın virüsün dış zarını tahrip ederek konakçı hücrelere girmesini ve çoğalmasını önleyebildiğini göstermiştir. Yine Ür-a'nın *Candida albicans* ve *Cryptococcus* gibi çeşitli mantarlar üzerinde de antifungal etkisi vardır. Mantar hücre zarlarını bozarak, enzimatik aktivitelerini inhibe eder ve DNA replikasyonunu bloke ederek fungal çoğalmayı engeller. İmmünomodülatör etki yönünden Ür-a bağışıklık sisteminin fonksiyonunu artırabilir, bağışıklık hücrelerinin aktivitesini düzenleyebilir ve antikor üretimini artırabilir (10). Yine Ür-a'nın kolon fibroblastları üzerinde NF-kb'yı inhibe etmesi gastrointestinal etkinliğine delalettir (11). Bu çalışmada her ne kadar sitokin analizi ya da gastrointestinal biyobelirteç tayini yapılamasa da, gT ve dK'na ait skorlamalar gerçekleştirilerek gastrointestinal sağlık durumunun tespitine uğraşıldı. Bu çalışmada bütçe yetersizliği nedeniyle herhangi bir inflamatuvar ya da oksidatif stres süreçlerine ilişkin analiz gerçekleştirilemedi de, yukarıdaki literatür bilgisi ile Ür-a'ya ait olası mekanizmalar tartışıldı.

Önceki bir araştırmada silikon dioksitin diyareik (n=14) ve non-diyareik (n=12) buzağlarda gT skoru üzerine etkinliği araştırılmıştır. Her 2 gruptaki buzağlara silikon dioksit oral yolla 10'ar gr olarak 1 hafta verilmiştir. Yapılan ilgili araştırmada gT diyareik buzağlarda 2-3 arası değişirken, silikon dioksit sağaltımı ile 0-1 arasında değişmiş ve önerilen dozda etkili olabileceğini göstermiştir (14). Daha da önceden gerçekleştirilen bir başka saha araştırmasında 4 farklı çiftlikten toplamda n=19 buzağıda (dışkı skoru $\geq 2-3$ olanlar diyareik olarak değerlendirilmiş) zerdeçal ile sağaltım sonrası gT skorlarının, çıkış değerlerine göre belirgin istatistiksel farklılık ($P<0.001$) gösterdiği tespit edilmiştir. İlgili çalışmada kurkuminin geçirgen bağırsak azalttığı da tespit edilmiştir (15). Bu çalışmada 57 buzağıda Ür-a uygulaması öncesi ortalama ve ortanca gT skorları başlangıçta sırası ile 2.5 ve 3, sağaltım sonrası ise 0.6 ve 0 ve 0.9 olarak saptandı (Tablo 1 ve Grafik 1) ($P<0.001$). İshali gün sayısı açısından değerlendirmede 57 buzağından 8'inde 0.-6., 11'inde 6.-12., 9'unda 12.-18., 13'ünde 18.-24., geride kalan 16'sında ise 24->36. saatlerden

sonra ishalin ortadan kalktığı gözlemlendi (Grafik 2). İlk 12 saat içerisinde 19 buzağıda, ilk 24 saat boyunca da toplamda 41 buzağıda ishalin ortadan kalkması sağaltım başarısı ile ilişkilendirilebilir.

Ür-a'nın ellajik asiti ürolitine çeviremeyen bireylerde bağırsak mikrobiyomunu değiştirmede, bunun da muhtemelen ilgili çalışmanın kendisinde düşük dozda uygulamanın etkisinden kaynaklabileceği bildirilmiştir (16). Ür-a'nın yüksek dozlarda bağırsak mikrobiyomunu değiştirip, değiştirmediğine ilişkin çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu sayede ancak ellajik asidi Ür-a'ya çeviren bağırsak mikrobiyomuna ait doğal dönüşümün hangi oranda gerçekleştiği tespit edilebilecektir (17).

Ürolitinlerin genel olarak toksisite çalışmaları dahilinde güvenli kabul edilmeleri (18, 19) ile birlikte ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından Ür-a'nın genellikle güvenli kabul edilebilir sınıflandırması önem arz etmektedir. Bu sebeple bu çalışma öncü olabilecek, ardından bu alanda aynı doğal bileşen ile buzağılarda farklı başlıklarda araştırmalara yön verebilecektir.

Elajitanninlerin ve ürolitinlerin antioksidan (9), anti-inflamatuar (12, 13) ve immunomodülatör (10) özellikleri göz önüne alındığında, her ne kadar bu çalışmada ilişkili biyobelirteçler tayin edilemese de, saha koşullarında bu çalışma dahilinde uygulandığı dozlarda non-enfeksiyöz buzağı ishallerinde kullanılabileceğini öne sürmek yerinde olacaktır.

FİNANSAL BEYAN

Bu araştırmanın yürütülmesinde herhangi bir kuruluştan destek alınmamıştır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazar tarafından beyan edilecek bir çıkar çatışması yoktur.

YAZAR KATKILARI

Bu çalışmanın tüm aşamaları DAU tarafından yürütülmüştür. Yazar, çalışmanın tasarımı, veri toplama, analiz ve yorumlanması, makalenin yazımı ve revizyonundan sorumludur.

ETİK BEYAN

Her buzağıda bilgi onam formu temin edilirken, hasta sahiplerinden gerekli izinler alındı. Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (ADÜ-HADYEK belge no: 64583101/2024/119) onayı temin edildi.

KAYNAKLAR

- Anderson KJ, Teuber SS, Gobeille A et al (2001). Walnut polyphenolics inhibit in vitro human plasma and LDL oxidation. *J Nutr.*, 131(11):2837–2842.
- Gil MI, Tomás-Barberán FA, Hess-Pierce B et al (2000). Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing. *J Agric Food Chem.*, 48(10):4581–4589.
- D'Amico D, Andreux PA, Valdés P et al (2021). Impact of the natural compound urolithin A on health, disease, and aging. *Trends Mol Med.*, 27(7):687–699.
- Zhao H, Song G, Zhu H et al (2023). Pharmacological effects of urolithin A and its role in muscle health and performance: Current knowledge and prospects. *Nutrients.* 15(20):4441.
- Vaatstra B (2018). Calf diarrhoea diagnostics. *VetScript.*, 31(9):54-57.
- McGuirk SM (2008). Disease management of dairy calves and heifers. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.*, 24(1):139–153.
- Panivivat R, Kegley EB, Pennington JA et al (2004). Growth performance and health of dairy calves bedded with different types of materials. *J Dairy Sci.*, 87(11):3736–3745.
- Sutherland MA, Worth GM, Stewart M (2014). The effect of rearing substrate and space allowance on the behavior and physiology of dairy calves. *J Dairy Sci.*, 97(7):4455–4463.
- Bialonska D, Kasimsetty SG, Khan SI et al (2009). Urolithins, intestinal microbial metabolites of pomegranate ellagitannins, exhibit potent antioxidant activity in a cell-based assay. *J Agric Food Chem.*, 57(21):10181–10186.
- Toney AM, Fox D, Chaidez V et al (2021). Immunomodulatory role of urolithin A on metabolic diseases. *Biomedicine.*, 9(2):192.
- González-Sarrías A, Giménez-Bastida JA, García-Conesa MT et al (2010). Occurrence of urolithins, gut microbiota ellagic acid metabolites and proliferation markers expression response in the human prostate gland upon consumption of walnuts and pomegranate juice. *Mol Nutr Food Res.*, 54(3):311–322.
- Larrosa M, González-Sarrías A, Yáñez-Gascón MJ et al (2010). Anti-inflammatory properties of a pomegranate extract and its metabolite urolithin-A in a colitis rat model and the effect of colon inflammation on phenolic metabolism. *J Nutr Biochem.*, 21(8):717–725.
- Jing T, Liao J, Shen K et al (2019). Protective effect of urolithin A on cisplatin-induced nephrotoxicity in mice via modulation of inflammation and oxidative stress. *Food Chem Toxicol.*, 129:108–114.
- Aliç Ural D (2024). Oral yolla silikon dioksit uygulanan ishallerli buzağılarda fekal yansıma ile gizli temizlik skorlarında değişim sağlanabilir mi?. *SBGY.*, 5(3):111–115.
- Aliç Ural D (2024). Kurkuminin oral yolla yem katkısı olarak kullanımının ishallerli buzağılarda zonulin seviyeleri ile dışkı kıvamı ve hijyen skoru üzerine etkinliğinin araştırılması: Kohort çalışması. *Türkiye Klinikleri Vet Bilim Derg.*, 101599:1–17.
- Nishimoto Y, Fujisawa K, Ukawa Y et al (2023). Effect of urolithin A on the improvement of vascular endothelial function depends on the gut microbiota. *Front Nutr.*, 9:1077534.
- Kuerec AH, Lim XK, Khoo AL et al (2024). Targeting aging with urolithin A in humans: A systematic review. *Ageing Res Rev.*, 102406.
- Heilman J, Andreux P, Tran N et al (2017). Safety assessment of Urolithin A a metabolite produced by the human gut microbiota upon dietary intake of plant derived ellagitannins and ellagic acid. *Food Chem Toxicol.*, 108:289–297.
- Singh A, Andreux P, Blanco-Bose W et al (2018). Translating urolithin A benefits on muscle mitochondria to humans. *Innov Aging.*, 2:92.