

Derleme

Urolithin A ve yaşı sağlığına güncel yaklaşım

Urolithin A and the current approach to the health of the elderly

Nardane Düdükçü 

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi/ Sağlık Bilimleri Enstitüsü/Yaşlı Sağlığı ve Bakımı, Aydın, Türkiye.

Article info

Keywords:

Urolithin A, healthy aging, functional nutrients.

Anahtar Kelimeler:

Urolithin A, sağlıklı yaşlanma, fonksiyonel besinler.

Received: 28.08.2023

Accepted: 18.12.2023

E-ISSN: 2979-9511

DOI: 10.58625/jfng-2290

Düdükçü; Urolithin A ve yaşı sağlığına güncel yaklaşım

Available online at <https://jfng.toros.edu.tr>

Corresponding Author(s):

* Nardane Düdükçü, nardane.1@icloud.com

Özet

Fizyolojik boyutuyla yaşlanma sürecine bağlı olarak yapı ve fonksiyonlardaki bozulmadır. Psikolojik boyutuyla yaşlanma ise bireylerin yaşlılık döneminde geçirdikleri davranış, uyum ve mental fonksiyonlarındaki değişimleri kapsar. Yaşlanma; evrensel, ilerleyici, kademeli ve engellenemez bir süreçtir. Günümüzde yaşlı nüfusun artışına paralel yaşlanmayla ilişkili artan hastalıkların ciddi bir toplum sağlığı problemi haline gelmiştir. Son dönemde insan mikrobiyotasını hedef alan yaşlanma yönetimi; sağlığı, yaşam süresini ve yaşam kalitesini iyileştirmek yeni bir yaklaşım olarak görülmektedir. Yaşlı popülasyona aktif yaşlanma bilinci kazandırılması ve kronik hastalık sıklığını minimuma indirilebilmesi için beslenme önemli rol oynamaktadır. Fonksiyonel besinler sağlıklı ve dengeli beslenmede önemli yer teşkil etmektedir ve diyetle ilişkili hastalık risklerinin azaltılmasına katkıda bulunmaktadır. Bu fonksiyonel besinlerden bazıları nar, çilek ve fındıktır. Bu besinlerde bulunan ellagitanninler ve ellagik asit gibi polifenollerden bağırsaklarda doğal bir bileşik olan Urolithin A üretimi gerçekleşir. Urolithin A, ellagitanninlerin bağırsak bakterileri tarafından dönüştürülmesinden üretilen metabolit bileşiktir. Urolithin A araştırmalarındaki son gelişmeler, Urolithin A uygulamasının beyin,

yağ, kalp ve karaciğer dokuları dahil olmak üzere çeşitli dokulardaki inflamasyonu azalttığını ve Alzheimer hastalığının, tip 2 diyabetin ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının başlamasının potansiyel olarak geciktirilmesine veya önlenmesine yardımcı olduğunu bildirmektedir. Yapılan çalışmalar Urolithin A takviyesinin insanlarda beyin, eklemler ve diğer organları etkileyen yaşlanma ve yaşa bağlı koşullara karşı koruyucu olduğunu göstermektedir. Bu bağlamda bu derlemede sağlıklı yaşlanmayı teşvik etmek için yaşlanma sırasında mitokondriyal işlevi ve organizma sağlığını iyileştirmek için insanlarda bir beslenme müdahalesi olarak Urolithin A takviyesinin önemi araştırılmıştır.

Extended Abstract

The proportion of the elderly population in the world is increasing every year. As accepted by the World Health Organization (WHO), early old age between the ages of 65-75, middle age between the ages of 75-85, and advanced old age after 85 years (1). According to the United Nations world population estimates, the world population for 2022 is estimated to be 7 billion 975 million 105 thousand 156 people, while the elderly population is 782 million 998 thousand 642 people. According to these estimates, 9.8% of the world's population was composed of the elderly population. The top three countries with the highest proportion of elderly population were Japan with 29.9%, Italy with 24.1% and Finland with 23.3%. Turkey ranked 66th among 184 countries. While the rate of population aged 65 and over was 9.9% in 2022, it is expected to increase to 11.0% in 2025 (2). Aging is chronological, biological, characteristic, psychological, socio-cultural, economic and social classified by different sizes.

Today, parallel to the increase in the elderly population, increasing diseases related to aging have become a serious public health problem. Improving the life expectancy and quality of life of the aging population is the main aim of current studies (3). With the increase in preventive health services in recent years, the average life expectancy in the elderly and the prevalence of neurodegenerative diseases have increased accordingly. Neurodegenerative diseases are incurable and debilitating conditions that result in progressive degeneration and/or death of nerve cells. Dementias are the most common of the neurodegenerative diseases and represent approximately 60-70% of Alzheimer's dementia cases (4). The worldwide prevalence of dementia is around 50 million. According to the 2015 World Alzheimer's Report, the odds of developing some form of dementia in an older adult rises from 2-4% at age 65 to 15% at age

80. As the population ages, current estimates predict more than 130 million cases by 2050 (5). According to Turkey's death and cause of death statistics, the number of elderly people who lost their lives due to Alzheimer's disease increased from 13 thousand 642 in 2017 to 12 thousand 239 in 2021 (2).

With advancing age, many physiological changes occur in the organism and the risk of non-communicable diseases such as heart and respiratory diseases, cancer and diabetes increases. Due to inflammation, metabolic syndrome and cardiovascular diseases are frequently seen in the elderly (6). Chronic diseases, which have been reported as a serious health problem in the 21st century by the United Nations and the World Health Organization, are considered among the important causes of death all over the world. It is estimated by the World Health Organization that 75% of deaths in 2020 will be caused by chronic diseases (1). It has been reported by the Turkish Statistical Institute (2021) that 37.6% of individuals aged 65 and over died due to circulatory system diseases, 15.0% due to respiratory system diseases and 12.0% due to benign or malignant tumors (2).

Improving the life expectancy and quality of life of the aging population is the main objective of current studies. In recent years, human gut microbiota-targeted aging management has been considered as a new approach to health and prevention of aging (7).

Nutrition is the most important factor in providing adequate cognitive and physical functions and minimizing the risks of chronic diseases in elderly individuals. Functional foods have an important place in a healthy and balanced diet and contribute to reducing the risks of diet-related diseases (8). Some of these functional foods are pomegranate, strawberry and hazelnut. Urolithin A, a natural compound, is produced in the intestines from polyphenols such as ellagitannins and ellagic acid found in these foods. Urolithin A is the metabolite compound produced from the conversion of ellagitannins by intestinal bacteria. Urolithin A (UroA) has positive effects on aging and age-related diseases by reducing inflammation, improving mitochondrial function and activating mitophagy (9). Urolithins are produced from foods containing ellagic acid that undergo intestinal microbial transformation, and their concentrations vary between individuals (10). When foods containing ellagic acid (EA) reach the intestine, they are converted to the metabolite UroA and its conjugates. Unlike its parent compound EA, UroA displays anti-inflammatory and anti-angiogenic activities (11). As UroA studies have emerged, researchers have reported that specific gut

metabotypes are associated with the release of specific uroliths, including UroA, iso-UroA, and UroB (12). Metabolically healthy individuals (without metabolic syndrome conditions) secrete higher concentrations of active UroA (13). Based on correlations between metabolites and metabolites, it has been reported that gut microbiota may play a greater role in determining active UroA production (14). It has been stated that *Akkermansia muciniphila* levels are related to UroA levels, but there may be differences in UroA activity depending on the microbiota between individuals (15). Based on this evidence, UroA production and activity can be correlated with gut microbiota and metabotype classification. UroA is capable of conferring various health benefits to the host due to its specific chemical structure acting as an estrogenic agonist identified through ligand chelation; this suggests that UroA modulates endocrine activity (16). In addition, UroA is a human selective aryl hydrocarbon receptor ligand derived from a natural microbiota and is expressed by numerous cells, including aryl hydrocarbon receptors and immune cells (17). As UroA research progresses, the use of UroA therapeutics emerges, emphasizing the importance of the bioavailability and efficacy of this metabolite. UroA has been shown to reach peripheral tissues by both oral administration and injections; however, few studies have linked the actions of UroA to its conjugation with a glucuronide, aglycone, or sulfation (18). Urolithin A has therapeutic potential for various metabolic diseases with its immunomodulatory properties. Recent advances in Urolithin A research report that administration of Urolithin A reduces inflammation in various tissues, including brain, fat, heart, and liver tissues, and potentially helps delay or prevent the onset of Alzheimer's disease, type 2 diabetes mellitus, and non-alcoholic diabetes (19). This review study was prepared to explain the relationship of Urolithin A with diseases frequently seen in old age. It shows that Urolithin A supplementation is protective against aging and age-related conditions in humans that affect the brain, joints, and other organs. This review has been prepared by examining English experiment studies and reviews in Google academic and pubmed.

GİRİŞ

Yaşlanma ile birlikte organizmada çok sayıda fizyolojik değişiklikler meydana gelir ve kalp ve solunum hastalıkları, kanser, diyabet gibi kronik hastalıkların riski artar. Yaşlanmayla beraber artan inflamasyon, bağışıklık sisteminin zayıflaması, adaptasyon direnci ve stres ile baş etme gücü nedeniyle yaşlı bireyler birçok sorunla karşılaşmaktadır. İnflamasyon nedeniyle metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar yaşlılarda sıklıkla görülmektedir (6). Son yıllarda gut mikrobiyota temelli yaşlanma, sağlıklı ve aktif yaşlanma için yeni bir yaklaşım olarak ele alınmaktadır (7). Fonksiyonel besinler sağlıklı ve dengeli beslenmede önemli yer teşkil etmekte ve beslenme ilişkili hastalıkların görülme olasılıklarının azalmasında katkıda bulunmaktadır (8). Bu fonksiyonel besinlerden bazıları nar, çilek ve fıındıktır. Bu besinlerde bulunan ellagitanninler ve ellagik asit gibi polifenollerden bağırsaklarda doğal bir bileşik olan Urolithin A üretimi gerçekleşir. Urolithin A (UroA), ellagitanninlerin bağırsak bakterileri tarafından dönüştürülmesinden üretilen metabolit bir bileşiktir. Urolithin A'nın inflamasyonu azaltarak, mitokondriyal fonksiyonu iyileştirerek ve mitofajinin aktivasyonu sağlayarak yaşlanma ve yaşa bağlı görülen hastalıklar üzerinde olumlu etkileri olmaktadır (9). Literatürdeki mevcut çalışmalar UroA takviyesinin insanlarda eklem, beyin ve diğer organları etkileyen yaşlanma ve yaşa bağlı gelişen durumlara karşı koruyucu özelliği olduğunu göstermektedir (15, 16, 17). Bu derleme UroA'nın yaşlılıkta sıklıkla görülen hastalıklarla ilgili ilişkisini açıklamak amacıyla hazırlanmıştır.

Urolithin A

Urolithin A, bir a-benzo-kumarin iskeleti içeren bir kimyasal yapı ile karakterize edilen urolitin ailesine ait metabolik bileşendir. Urolithin (Uro) üretimi, ellagik asidin bağırsak bakterileri tarafından biyo dönüşümü ile gerçekleşir. Çeşitli diyet ürünleri ve doğal polifenoller ellagitanninler (ET'ler) ve ellagik asit (EA) içermektedir. Urolitinler; nar, çilek, ahududu ve ceviz gibi besinlerde bulunan doğal polifenoller ellagitanninlerden ve ellagic

asitten kolonda üretilmektedir (9). Ellagik asit midede serbestçe dolaşmakta ve bir kısmı ince bağırsağa ulaştıktan sonra mikrobiyal dönüşüme uğramaktadır (20). Diyet polifenollerinin düşük biyoyararlanımı nedeniyle, polifenollerin sağlığa olan faydalı etkileri kendilerinden ziyade salınan bağırsak metabolitlerine atfedilmektedir (21). Metabolitlerin etkisi yalnızca uygun mikrobiyomun varlığında gerçekleşmekte ve yaşlanmayla birlikte azalmaktadır (22). Ürolar, ortak bir 6H-dibenzo [b, d]-piran-6-on çekirdeğine sahiptir ve hidrosil gruplarına göre farklılık göstermektedir (9). Ürolitiner emildikten sonra karaciğere ulaşmakta ve çeşitli konjuge formlar vermek üzere faz 2 biyotransformasyona uğramaktadır. Urolithin A için konjuge formlar, UroA-glukuronid ve UroA-aglikonları içermektedir (21). Urolithin A, mitofajiyi ve mitokondriyal işlevi artırarak ve zararlı inflamasyonu azaltarak hücrel sağlığı geliştirmektedir. Birkaç prelinik çalışma UroA'nın kas, beyin, eklemler ve diğer organları etkileyen yaşlanmaya ve yaşa bağlı durumlara karşı nasıl koruduğunu göstermektedir (13, 14). İnsanlarda, kas sisteminde UroA takviyesinin faydaları, yaşlı insanlar üzerinde yapılan son klinik deneylerle desteklenmektedir (23).

Urolithin A'nın mitofaji ve mitokondriyal fonksiyonu

Mitokondriyal disfonksiyon, yaşlanmanın bir özelliği olarak bilinmekte ve karmaşık bir şekilde yaşla birlikte iskelet kasının yapısının değişmesiyle bağlantılı olmaktadır (24). Çalışmalar, bozulmuş mitokondriyal işlevi yürüme hızında yavaşlama, kas yorgunluğu, güç kaybı ve sonuç olarak sarkopeni gelişimi ile ilişkilendirilmektedir (25). Bu nedenle mitokondriyal sağlığı iyileştirmek, kas sağlığını iyileştirmede geçerli bir strateji olmaktadır. Egzersizin mitofajiyi, yani işlevsiz mitokondrilerin uzaklaştırılması ve geri dönüştürülmesini aktive ettiği ve mitokondriyal biyogenezi teşvik ettiği gösterilmiştir (26). Bugüne kadar, beslenme müdahaleleri, protein takviyesi yoluyla anabolik yolları uyarmaya odaklanmıştır. Aynı zamanda yaşlanmaya bağlı mitokondri disfonksiyonunu tersine çevirmek için mitofajiyi uyarmak, yaşa bağlı kas ve hücrel

sağlık düşüşlerini ele almakda yeni bir beslenme yaklaşımını açığa çıkarmıştır (23). Urolithin A uygulamasının klinik öncesi yaşlanma ve hastalık modellerinde mitofaji ve mitokondriyal işlevi indüklediği gösterilmektedir (27).

Urolithin A'nın türler arasında en tutarlı etkisi, hücrelerde, solucanlarda, farelerde ve insanlarda gözlemlenen bir etki olan mitokondriyal sağlığın iyileşmesi olmuştur (28). Bu fayda, mitofaji adı verilen seçici bir otofaji süreci olan işlevsiz mitokondrilerin temizlenmesi ve geri dönüştürülmesiyle sağlanmaktadır. Mitofaji ilerleyen yaşla ve yaşa bağlı görülen bazı hastalıklarda bozulmaktadır. Doğru mitofaji seviyelerini sağlamak, yaşa bağlı gelişen organ işlevlerindeki bozulmayı önlemekte umut verici bir strateji olmaktadır (27). Nematod *Caenorhabditis elegans*'ta UroA mitofaji genlerinin ekspresyonunu ve otofagozom vezikülünü arttırmaktadır (29). Urolithin A ile tedavi edilen C2C12 fare kası miyoblastlarında mitokondrinin mitofaji yoluyla çıkarılmasını teşvik eden sinyaller belirlenmiştir. In vivo olarak, vahşi tip kemirgenlerde ve Duchenne musküler distrofinin (DMD) mdx fare modelinde UroA uygulandıktan sonra kas dokularında yararlı düzeyde ubiquitine ve fosfo-ubiquitine mitokondriyal proteinler gözlenmiştir (27). Urolithin A, Alzheimer hastalığı (AH) fare modelinin nöroblastoma SH-SY5Y hücrelerinde tutarlı bir şekilde, mitofaji faaliyetini arttırdığı belirlenmiştir (30). Mitofaji, hücrel mitokondri havuzunun kalitesini arttırmakta ve yeni organellerin oluşumuyla sıkı bir şekilde bağlantılı olmaktadır. Bu durum mitokondriyal solunum kapasitesinin gelişmesine yol açmaktadır (31). Solucanlarda ve C2C12 fare kas hücrelerinde UroA ile kısa süreli tedavinin mitofajiyi azalttığı belirtilmektedir (27). Aksine, farelerde UroA ile uzun süreli tedavinin kasta ve karaciğerde mitofajiyi arttırdığı belirtilmektedir (31). Urolithin A'nın ilk başta mitofajiyi aktive ettiği ve daha sonra mitokondriyal biyogenezi desteklediği gösterilmektedir. Çalışmada UroA'nın farelerin kas dokularındaki Kompleks I- ve II-aracılı solunumu arttırdığı görülmüştür (29). İnsanlarda ise UroA'nın mitokondriyal işlevi sistemik olarak iskelet kasında düzenlediği gösterilmektedir. Urolithin A uygulamasıyla

insanda ilk Faz I çalışmasından elde edilen veriler, birkaç plazma açilkarnitininde azalma kasta mitokondriyal gen setlerinin ekspresyonunda artış göstermektedir (32). Özetlemek gerekirse literatürde yer alan mevcut çalışmalar, UroA'nın mitokondriyal işlevinin, özellikle mitofajiye bağlı mekanizmaları teşvik ederek inflamasyon ve yaşlanma üzerinde olumlu etkilerinin olduğu fikrini desteklemektedir.

Urolithin A 'nın inflamasyona etkisi

Urolithin A'ya maruz kalan prelinik çalışmalar arasında görülen ortak etki, zararlı inflamatuvar yanıtın zayıflaması olmuştur. Bu durum özellikle klinik olarak önemli olmaktadır. Çünkü yaşlanma ve yaşa bağlı gelişen hastalıkların çoğu kronik, düşük dereceli inflamasyon ile ilişkili olmaktadır. Son zamanlarda inflamatuvar yaşlanma olarak adlandırılan bu süreç, yaşa bağlı hücrel ve organizma işlevinde azalma ile sonuçlanmaktadır. Urolithin A'nın anti-inflamatuvar etkisi, ilk kez dekstran sülfat sodyum (DSS) ile indüklenen akut kolit fare modelinin kolonundaki inflamatuvar belirteç siklooksijenaz 2'nin (COX2) mRNA ve protein seviyelerindeki azalma ile rapor edilmiştir (33). Daha ileri çalışmalar, Urolithin A uygulanan akut kolit farelerin hem akut trinitrobenzensülfonik asit (TNBS) kaynaklı hem de kronik proinflamatuvar sitokinler olan interlökin 1 beta (IL-1 β), interlökin 6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF α) plazmasında azalma ile sonuçlanmıştır (34). Aynı sitokinlerin, antiinflamatuvar IL-10'da bir artışın da kaydedildiği Uro A ile tedavi edilen streptozotosin ile indüklenen diyabetik farelerin plazmasında da azaldığı gözlenmiştir (30). Yüksek yağlı diyet ile beslenen obez farelerin karaciğerlerinde ve sisplatin kaynaklı nefrotoksik hasara maruz kalan farelerin böbreklerinde IL-1 β seviyelerinde, UroA sayesinde bir azalma gözlenmiştir (35). Aynı zamanda nöronal dokularda UroA tedavisinin, AH'nun amiloid öncü protein/presenilin 1 (APP/PS1) fare modelinin beyinlerindeki IL-1 β , IL-6 ve TNF α seviyelerini azalttığı görülmüştür (36). Bu çalışmalar, merkezi sinir sisteminden (MSS) hücrel kalıntıları temizlemek ve inflamatuvar yanıtları kontrol etmek adına önemli hücrel olan mikroglialın fagositik aktivitesini teşvik

etmede, UroA 'yı nöroinflamasyona karşı korumada katkıda bulunduğunu ileri sürmüştür (36). Urolithin A 'nın inflamasyon bağlamındaki etki mekanizmasının, dokular arasında ve koşullara bağlı olarak değişkenlik gösterdiği ve bunun anlaşılması için daha fazla in vivo araştırmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.

Yaşam süresi

Urolithin A 'nın doğrudan in vivo etkilerini inceleyen ilk çalışmalar yaşlanma üzerine olmuştur. *C.elegans*ların yaşama süreleri üzerindeki etkilerini test eden farklı nar metabolitlerinin karşılaştırılması sonucunda, UroA 'nın yaşam süresini %45 uzattığı, öncül EA'nın ise hiçbir etkisinin olmadığı belirtilmiştir (27). Erken yaşlanma hastalığı olan Werner sendromunun wrn-1 *C.elegans* modeli üzerinde UroA 'nın yaşlanma karşıtı etkilerinin de olduğu doğrulanmıştır (37). Urolithin A tedavisinin, insan DMD hastalarına benzer olarak kısa yaşam süresi gösteren DMD fare modellerinde hayatta kalma sürelerinin ise arttığı belirtilmiştir (29).

İskelet kası fonksiyonu

Yaşlanmayla birlikte kas kütlelerinde ve gücünde kademeli bir düşüş doğal olsa da, diyet ve egzersiz gibi yaşam tarzı düşüşün gidişatını belirlemektedir. Egzersiz ve sağlıklı beslenme, kas sağlığı ve metabolik hastalıklarda yaşa bağlı düşüşü önlemede ve yönetmede i birincil tedaviler olmaktadır (38). Urolithin A yaşlanmaya bağlı kas ve hücrel sağlık düşüşlerini kontrol altına almada yeni bir beslenme yaklaşımı olmaktadır. Urolithin A 'nın farklı türlerde ve deneysel ortamlarda sağlık süresi belirteçlerini ve iskelet kası işlevini artırdığı gösterilmiştir. Urolithin A ile tedavi edilen *C. elegans*'ta, artan mobilite ve daha yüksek faringeal pompalama oranları sayesinde kas liflerinin bütünlüğünün korunduğu ve UroA'nın yaşa bağlı kas gerilemesini önlediği görülmüştür (27). Urolithin A takviyeleri sonucunda, C57BL/6J fareleri ve Wistar sıçanları dahil olmak üzere genç kemirgenlerde koşma aktivitelerinde artış olduğu belirtilmiştir (39). Orta yaşlı farelere (12 aylık) 16 hafta boyunca oral olarak UroA takviyesi (10 mpk) uygulandığında, iskelet

kasında anjiyogenez belirteçlerinin arttığı gözlenmiştir (40). UroA takviyesinin yaşlı sağlıklı bireylere (n=60) 4 hafta boyunca artan miktarlarla (250 mg, 500 mg, 1000 mg, 2000 mg) uygulandığı bir çalışmada hem plazmada hem de kaslarda biyoyararlı olduğu ayrıca kas işleviyle bağlantılı genleri ve metabolitleri modüle ettiği tespit edilmiştir. UroA takviyesinin, orta yaşlı bireylere 4 ay boyunca 2 dozda (500 mg, 1000 mg) verildiği başka bir çalışmada, UroA alımıyla birlikte bireylerin kas gücünde önemli gelişmeler tespit edilmiştir, ayrıca aerobik dayanıklılık ile fiziksel performans üzerinde istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler elde edilmiştir. UroA verilmesiyle birlikte plazma asilkarnitin ve C-reaktif protein (CRP) seviyelerinde, önemli ölçüde düşüşler tespit edilmiştir (34).

Kardiyovasküler hastalıklar

Yaşlanma ile kardiyovasküler hastalık (KVH) prevalansında meydana gelen artış sağlığın korunmasını ve devamlılığını olumsuz etkileyebilmektedir. Bu nedenle KVH'larda değiştirilebilir risk etmeni olan beslenmenin düzenlenmesi, yaşlı bireyin yaşam kalitesinin ve süresinin artışı için önemli olmaktadır (41).

Urolithin A 'nın KVH üzerindeki potansiyel faydası, değerlendirilmiş ve UroA 'nın kardiyak iske mi üzerindeki etkilerinin incelendiği iske mi reperfüzyon hasarı modelinde önceden UroA ile tedavi edilen farelerde, kontrol grubuna kıyasla enfarktüs boyutunda azalma olduğu ve ejeksiyon fraksiyonunun kısmen korunduğu saptanmıştır (42). Başka bir araştırmada, UroA uygulaması fareleri aterosklerozdan koruduğu plazma lipid düzeyleri ve aort lezyonlarını azalttığı tespit edilmiştir (43). UroA verilen diyabetik kardiyomyopati fareleri kapsayan bir çalışmada ise tedavi sonucunda farelerde daha iyi miyokardiyal kontraktilite gözlemlendiği bildirilmiştir (44).

Alzheimer hastalığı (AH)

Alzheimer hastalığı henüz nedeni tam aydınlatılamayan şekilde beyin hücrelerinin programlanandan daha erken ölmesi nedeniyle olmaktadır (45). AH, prevalansının dünya çapında artması ve giderek salgın oranlara ulaşması nedeniyle önemli sağlık yüklerinden

biri olarak kabul edilmektedir. AH, yaygınlığı, patogenezinin net bir şekilde anlaşılması ve mevcut terapötik stratejilerin yetersizliği nedeniyle yaşlı sağlığı açısından önemli tehdit oluşturmaktadır. AH, yaşlılarda kalp hastalığı ve kanserden sonra 3. önde gelen mortalite nedeni olurken ve genel popülasyonda ise mortalite nedeni olarak 6. sırada yer almaktadır. Günümüzde AH'dan muzdarip yaklaşık 36 milyon insan bulunmakta ve artan yaşam beklentisi ile birlikte bu sayıların 2030'a kadar 2 katına ve 2050'ye kadar 3 katına ulaşması beklenmektedir (46). Alzheimer hastalığı patolojik olarak, hücre içi nörofibriller yumaklar ve yaşlılık plaklarına katkıda bulunan hücre dışı amiloidal proteinlerin ($A\beta$) birikintileri ile karakterize olmaktadır (47, 48).

Urolithin A'nın nöronlarda toksik agregatlar oluşturan amiloidal protein bir bölünme ürünü olan amiloid beta'yı ($A\beta$ 1 – 42) aşırı eksprese eden solucanlardaki uyarılara yanıt olarak çağrışimsal belleği geliştirdiği ve AH fare modelinde UroA uygulaması ile hipokampusta artan öğrenme, hafızada tutma, nöronal sağkalım ve nörojenez sağladığı belirtilmiştir (37). Alzheimer hastalığı olan fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, farelere UroA ve UroA + yeşil çay ekstresi verildiğinde $A\beta$ 40 ve $A\beta$ 42 seviyeleri her iki tedavide de azalma gösterirken; bu azalmanın kombine tedavide daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, UroA 'nın insan $A\beta$ peptidinin neden olduğu toksisitelere karşı koruyucu olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, bu çalışmada kombine tedavinin daha etkili ve güçlü olduğu bulunmuş ve sonuç olarak kombine tedavinin geç başlangıçlı AH hastalarını tedavi etme konusunda ümit verici olacağı kanısına varılmıştır (49).

Urolithin A, makrofajlarda anti-enflamatuar özellik gösterdiğinden, UroA yaşlı transgenik R1.40 fare hipokampusunda, insan nöroblastoma hücrelerinde ve BV2 fare mikroglial hücrelerinde nöroinflamasyonu inhibe ettiği ve proinflamatuvar sitokinlerden IL-6 ve $TNF\alpha$ seviyelerini azaltmanın yanı sıra apoptozu inhibe ederek hücre canlılığını arttırdığı belirtilmiştir. Bu nedenle, UroA'nın, nöron hücrelerindeki canlılığı arttırmada nöroinflamasyonu ve

apoptotik yolları azaltarak mikroglialın aşırı aktivasyonunu önlediği gösterilmiştir (50). Aynı zamanda UroA'nın in vivo olarak AH patofizyolojisi sergileyen APP/PS1 transgenik dişi farelerde nöroinflamasyonu azalttığı gözlenmiştir. Spesifik olarak, UroA'nın öğrenme ve hafıza eksikliklerini önlediği; plak üretimini, A β seviyelerini ve reaktif gliyozu hafiflettiği belirtilmiştir (36). Urolithin A'nın A β seviyelerini azaltmada olası kabiliyeti, mitokondriyal fonksiyona bağlı olarak otofaji mekanizması olacaktır. Aynı zamanda mikroglial ve nöronal hücrelerde, düşük UroA konsantrasyonlarının, otofaji ve SIRT-1'in aktivasyonu yoluyla NF κ B asetilasyonunu ve A β üretimini inhibe etmede etkili olduğu bulunmuştur (51). Yaşlı fare modellerinin kullanıldığı bir çalışmada oral UroA uygulamasının, hipokampal otofajiyi indüklemenin yanı sıra inflamasyonu baskıladığı ve AH'ı önlediği bildirilmiştir (52).

Omurga ve eklem bozuklukları

Yaşlanma, intervertebral disklerde ilerleyici hasar ile karakterize bir omurga bozukluğu olan intervertebral disk dejenerasyonu (IDD) için ana risk faktörüdür (53). Disk dokularının bozulması, birçok faktörün etkisi ile doğal yaşlanmanın bir parçası olarak omurgayı etkileyen değişiklikler olarak görülmektedir. Aslında bir hastalık olmamasına rağmen bazı etiyolojik faktörlerin etkisi ile dejeneratif değişikliklerin olumsuz bir şekilde hızlanarak ağrıya sebep olması ve nöral baskı oluşturması yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (54).

Urolithin A takviyesinin disk tahribatını ve intervertebral boşlukta disk daralmasını hafiflettiği, hücre dışı matrisin anahtar molekülleri olan proteoglikan ve kollajen üretimini ise arttırdığı belirtilmiştir (48). Başka bir çalışmada, IDD'den korunmada nükleus pulposus hücrelerinde artmış mitofajinin ve azalmış apoptozun ilişkili olabileceği bildirilmiştir (55). Yavaş kıkırdak dejenerasyonunun neden olduğu yaşa bağlı ve engelleyici bir eklem hastalığı olan bir osteoartrit modelinde, UroA diz eklemi kıkırdak morfolojisini iyileştirmiş ve eklem içi boşluğun daralmasını azaltmıştır (56).

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) genetik temelde gelişen idiyopatik, kronik ilerleyen, aktivasyon ve remisyon dönemleriyle karakterize bir hastalıktır. İnflamatuvar barsak hastalıkları; Crohn hastalığı (CH) ve Ülseratif kolit (ÜK) olmak üzere iki major klinik form ile %10 hastada görülen 'indeterminant kolit' ten oluşmaktadır (57).

İnflamatuvar barsak hastalıkları genellikle, sindirim sisteminin kronik inflamasyonuna ve mikrobiyal disbiyozu yol açan işlevsiz bir bağışıklık sistemi neden olmaktadır (58). Urolithin A takviyesinin, kronik DSS ile indüklenen bir İBH modeline karşı koruyucu etkileri olduğu belirtilmiştir. Bu durum da kolon inflamasyon belirteçlerinin seviyelerinin düşmesine ve daha iyi mukozal bütünlüğe yol açmaktadır. Aynı zamanda bu verilerin, DSS ile indüklenen akut kolitin bir sıçan modelinde ve trinitrobenzensülfonik asitin neden olduğu akut kolitin bir fare modelinde UroA'yı destekleyen çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olduğu görülmüştür (34). Bu bulgular, İBH, kolon kanseri ve çölyak hastalığı gibi bariyer disfonksiyonunu içeren diğer durumların tedavisinde de UroA kullanımını desteklemektedir.

Akut böbrek hasarı

Böbrek perfüzyonunun yeterli olmaması, arterial veya venöz oklüzyon, renal hücre hasarı ve idrar akımının tamamen tıkanması sonucu ortaya çıkan tabloya "akut böbrek hasarı" adı verilmektedir. Akut böbrek hasarının (ABH), prevelansı özellikle hastanede yatan hastalar arasında, önemli bir artış göstermektedir (59).

Oral veya intraperitoneal olarak verilen UroA'nın etkisi, ABH'nın sisplatin tarafından indüklendiği fareleri içeren üç farklı çalışmada test edilmiştir. Protokollerdeki küçük farklılıklara ve grup başına düşen az sayıda hayvan modeline rağmen UroA takviyesinin, histopatoloji ve dolaşımdaki böbrek hasarı belirteçlerinde (kreatinin) bir azalma gösterdiği, sisplatinin neden olduğu tübüler hasarı sürekli olarak azalttığı gözlenmiştir. Aynı zamanda UroA takviyesinin, apoptotik tübüler hücrelerin

sayısını veya böbrekteki apoptoz belirteçlerinin ekspresyonunu (kaspaz-3 aktivitesi) azalttığı tespit edilmiştir. Biyoyararlanımını artırmak adına UroA, nanopartiküller olarak uygulandığında, öldürücü dozda sisplatin alan farelerin sağkalımına yol açtığı gözlenmiştir (35, 60, 61).

Metabolik bozukluklar

Kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde rol alan ve ortak etyopatogenezi paylaştıkları düşünülen çeşitli risk faktörlerinin bir arada bulunması metabolik sendrom olarak adlandırılmaktadır. Metabolik sendromun ana bileşenlerini abdominal obezite, insülin direnci, artmış kan basıncı ve lipid bozuklukları oluşturmaktadır. Bu tabloda insülin direncinin ana rolü olduğu ileri sürülmektedir. İnsülin duyarlılığı, iskelet kası başta olmak üzere insülinin insüline bağlı çeşitli dokulardaki glukoz alımına yanıtını, adipoz dokuda lipolizi ve karaciğerde glukoneogenezi inhibe etme yeterliliğini göstermektedir. Metabolik sendrom prevelansı yaşlanma ve vücut ağırlığı artışıyla birlikte artmakta, aynı zamanda farklı toplumlara göre de değişkenlik göstermektedir (62).

Birkaç in vivo deney, UroA 'nın metabolik dokular üzerindeki rolünü incelemiş ve dislipidemi, obezite ve glikoz intoleransı gibi metabolik işlev bozukluğuna karşı koruyucu etkisinin olduğunu göstermiştir (19, 23, 39). Yüksek yağlı diyet ile indüklenen obez fare modelinde, UroA takviyesinin karaciğerde zayıflatılmış trigliserit birikimini ve toplam kolesterolü, düşük yoğunluklu lipoprotein ve adiponektinin plazma düzeylerini düşürdüğü fakat vücut ağırlığı ve yağ kütlesi üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir (19). Yüksek yağlı diyet modelinin kullanıldığı farklı bir çalışmada ise oral gavaj ile UroA tedavisinin adipositleri, yağ kütlesini ve vücut ağırlığını azalttığı gözlenmiştir (39). Urolithin A 'nın obez farelerde vücut ağırlığı değerlerinde tutarsız verilerin elde edilmesi sonucunda, bu noktayı ele alacak farklı dozların ve uygulama yollarının kullanıldığı daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (23). Ayrıca lipitle ilişkili metabolik disfonksiyonlara ek olarak UroA'nın, obez

farelerde ve tip 2 diyabet modelinde glikoz tolerans testi ve plazma insülin seviyeleri ile ölçülen sistemik insülin duyarlılığını iyileştirdiği gözlenmiştir (19).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu derlemede, gıdadan üretilen bir bileşik olan UroA 'nın sağlık üzerine yararları yaşlanma ve kronik hastalıklarla bağlantılı olarak geniş bir in vivo sağlık modelleri yelpazesinde besinlerden üretilen bileşik UroA 'nın sağlık yararları birçok çalışma ile açıklanmıştır. Daha da önemlisi literatürde, UroA'nın faydalarını gösteren; genç hayvanlarda gelişmiş kas fonksiyonu ve yaşlı farelerde yaşa bağlı kas azalmasının önlenmesinde olduğu gibi, fizyolojik düşüşe karşı koruma sağladığını gösteren çalışmalar da yer almaktadır.

Sağlıklı yaş almayı desteklemek adına, UroA takviyesinin kullanımına karşı gösterilen ilgi, 2 temel faktör tarafından desteklenmektedir. Birincisi, yaşlanma nedeniyle UroA üretmeye yönelik doğal yeteneği azalması; ikincisi, insanların değişken ve yaşlı insan popülasyonunun yalnızca yaklaşık %40'ında gerçekleşen bir süreç olan dönüşümü gerçekleştirmek için spesifik bir bağırsak mikrobiyom bileşimine ihtiyaç olmasıdır. Özellikle, bağırsak disbiyozu, yaşa bağlı gelişen birçok durumun ortak özelliği olmakta ve bu durum, yaşla birlikte bağırsakta UroA üretimini bozabilmektedir. Mekanik olarak, UroA'nın yaşlanma ve yaşa bağlı gelişen hastalıklardaki etkisine mitofajinin aktivasyonu, mitokondriyal fonksiyonun iyileştirilmesi ve büyük olasılıkla mitokondriyal fonksiyon üzerindeki etkisiyle de bağlantılı olan inflamasyonun azaltılması aracılık etmektedir. Bu anlamda UroA 'nın yaşlanma üzerindeki olumlu etkisini gösterecek daha fazla araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Urolithin A 'nın birçok dokuda yararlı bir rolü olmakla birlikte 'gizli' organ sistemimiz olan bağırsak mikrobiyomumuzla sıkı bir şekilde bağlantılı olmaktadır. Gelecekteki araştırmalar, UroA dönüşümünden sorumlu bakteri türlerine ışık tutmalı ve UroA ile bağırsak mikroflorası arasındaki çelişkili ilişkiyi

araştırmalıdır. Bu durumun, mikrobiyom-mitokondri ekseninin rolünün ve sağlık yararlarının daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacağı düşünülmektedir. Çalışmalar yaşlanma sırasında mitokondriyal işlevi ve organizma sağlığını iyileştirmek adına insanlarda bir beslenme müdahalesi olarak UroA takviyesinin kullanımını desteklemektedir. Sonuç olarak; bu durum, UroA'nın diğer sağlık ve hastalık koşulları üzerindeki terapötik potansiyelini keşfetmek adına daha fazla araştırma yapılmasını gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). (2014). *Noncommunicable Diseases Country Profiles 2011*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44704>
2. Türkiye İstatistik Kurumu. (2023). İstatistiklerle Yaşlılar,2022. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Yaslilar-2021-45636>
3. Öksüzokyar, M. M., Eryiğit, S. Ç., & Öğüt, S. (2016). Biyolojik yaşlanma nedenleri ve etkileri. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4(1). <https://dergipark.org.tr/en/pub/maeusabed/issue/24655/260781?publisher=mehmetakif>
4. Prince, M., Wimo, A., & Prina, M. (2015). *World Alzheimer Report 2015*. London, Alzheimer's Disease International. <https://unilim.hal.science/hal-03495438/document>
5. Patterson, C. (2018). *World alzheimer report*. <https://apo.org.au/node/260056>
6. Kubat Bakır, G., & Akın, S. (2019). Yaşlılıkta kronik hastalıkların yönetimi ile ilişkili faktörler. *Sağlık ve Toplum*, 29(2), 17-25. <http://openaccess.maltepe.edu.tr/xmlui/handle/20.500.12415/7860>
7. Ling, Z.,Liu, X., & Wu, S. (2022).Gut microbiota and aging. *Crit Rev Food Sci Nutr*,1,1-56. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1867054>
8. Öğüt, S., Polat, M., &Orhan, H. (2008). Isparta ve Burdur huzurevlerinde kalan yaşlıların sosyodemografik durumları ve beslenme tercihleri. *Turk Geriatri Dergisi*, 11, 82–87. <https://www.gidadernegi.org/TR/Genel/2409349551d0e.df?DIL=1&BELGEANA=1612&DOSYASIM=240934955.pdf>
9. Espín, J. C., Larrosa, M., & Tomás-Barberán, F. (2013). Biological significance of urolithins, the gut microbial ellagic acid-derived metabolites: the evidence so far. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. <https://doi.org/10.1155/2013/270418>
10. Cerdá, B., Periago, P., & Tomás-Barberán, F. A. (2005). Identification of urolithin A as a metabolite produced by human colon microflora from ellagic acid and related compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(14), 5571-5576. <https://doi.org/10.1021/jf050384i>
11. Gimenez-Bastida, J.A., Gonzalez-Sarrías, A., & Garcia-Conesa, M. T. (2012). Ellagitannin metabolites, urolithin A glucuronide and its aglycone urolithin A, ameliorate TNF-induced inflammation and associated molecular markers in human aortic endothelial cells. *Molekuler Nutrition & Food Research*, 56, 784-796. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201100677>
12. Cortés-Martín, A., García-Villalba, R., & Espín, J. C. (2018). The gut microbiota urolithin metabotypes revisited: the human metabolism of ellagic acid is mainly determined by aging. *Food & Function*, 9(8), 4100-4106. <https://doi.org/10.1039/C8FO00956B>
13. García-Mantrana, I., Calatayud, M., & Collado, M. C. (2019). Urolithin metabotypes can determine the modulation of gut microbiota in healthy individuals by tracking walnuts consumption over three days. *Nutrients*, 11(10), 2483. <https://doi.org/10.3390/nu11102483>

14. Selma, M. V., Beltrán, D., & Tomás-Barberán, F. A. (2014). Description of urolithin production capacity from ellagic acid of two human intestinal *Gordonibacter* species. *Food & Function*, 5(8), 1779-1784. <https://doi.org/10.1039/C4FO00092G>
15. Zhang, X., Zhao, A., & Burton-Freeman, B. M. (2020). Functional deficits in gut microbiome of young and middle-aged adults with prediabetes apparent in metabolizing bioactive (Poly) phenols. *Nutrients*, 12(11), 3595. <https://doi.org/10.3390/nu12113595>
16. Skledar, D. G., Tomašič, T., & Zega, A. (2019). Evaluation of endocrine activities of ellagic acid and urolithins using reporter gene assays. *Chemosphere*, 220, 706-713. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.12.185>
17. Muku, G. E., Murray, I. A., & Perdew, G. H. (2018). Urolithin A is a dietary microbiota-derived human aryl hydrocarbon receptor antagonist. *Metabolites*, 8(4), 86. <https://doi.org/10.3390/metabo8040086>
18. Ávila-Gálvez, M. A., Giménez-Bastida, J. A., & Espín, J. C. (2019). Tissue deconjugation of urolithin A glucuronide to free urolithin A in systemic inflammation. *Food & Function*, 10(6), 3135-3141. <https://doi.org/10.1039/C9FO00298G>
19. Toney, A. M., Fan, R., & Chung, S. (2019). Urolithin A, a gut metabolite, improves insulin sensitivity through augmentation of mitochondrial function and biogenesis. *Obesity*, 27(4), 612-620. <https://doi.org/10.1002/oby.22404>
20. Kang, I., Buckner, T., & Chung, S. (2016). Improvements in metabolic health with consumption of ellagic acid and subsequent conversion into urolithins: evidence and mechanisms. *Advances in Nutrition*, 7(5), 961-972. <https://advances.nutrition.org/>
21. Cerdá, B., Espín, J. C., & Tomás-Barberán, F. A. (2004). 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. *European Journal of Nutrition*, 43(4), 205-220. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00394-004-0461-7>
22. García-Villalba, R., Beltrán, D., & Tomás-Barberán, F. A. (2013). Time course production of urolithins from ellagic acid by human gut microbiota. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61(37), 8797-8806. <https://doi.org/10.1021/jf402498b>
23. D'Amico, D., Andreux, P. A., & Auwerx, J. (2021). Impact of the natural compound urolithin A on health, disease, and aging. *Trends in Molecular Medicine*, 27(7), 687-699. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2021.04.009>
24. López-Otín, C., Blasco, M. A., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194-1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
25. Santanasto, A. J., Coen, P. M., & Newman, A. B. (2016). The relationship between mitochondrial function and walking performance in older adults with a wide range of physical function. *Experimental Gerontology*, 81, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.04.002>
26. Balan, E., Schwalm, C., & Deldicque, L. (2019). Regular endurance exercise promotes fission, mitophagy, and oxidativ phosphorylation in human skeletal muscle independently of age. *Frontiers in Physiology*, 10, 1088. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01088>
27. Ryu, D., Mouchiroud, L., & Auwerx, J. (2016). Urolithin A induces mitophagy and prolongs lifespan in *C. elegans* and increases muscle function in rodents. *Nature Medicine*, 22(8), 879-888. <https://www.nature.com/articles/nm.4132>
28. Palikaras, K., Lionaki, E., & Tavernarakis, N. (2018). Mechanisms of mitophagy in cellular homeostasis, physiology and pathology. *Nature Cell Biology*, 20(9), 1013-1022. <https://www.nature.com/articles/s41556-018-0176-2>

29. Luan, P., D'Amico, D., & Auwerx, J. (2021). Urolithin A improves muscle function by inducing mitophagy in muscular dystrophy. *Science Translational Medicine*, 13(588). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abb0319>
30. Tuohetaerbaike, B., Zhang, Y., & Li, X. (2020). Pancreas protective effects of Urolithin A on type 2 diabetic mice induced by high fat and streptozotocin via regulating autophagy and AKT/mTOR signaling pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, 250, 112479. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112479>
31. Ploumi, C., Daskalaki, I., & Tavernarakis, N. (2017). Mitochondrial biogenesis and clearance: a balancing act. *The FEBS Journal*, 284(2), 183-195. <https://doi.org/10.1111/febs.13820>
32. Andreux, P. A., Blanco-Bose, W., & Rinsch, C. (2019). The mitophagy activator urolithin A is safe and induces a molecular signature of improved mitochondrial and cellular health humans. *Nature Metabolism*, 1(6), 595-603. <https://www.nature.com/articles/s42255-019-0073-4>
33. Franceschi, C., Garagnani, P., & Santoro, A. (2018). Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(10), 576-590. <https://www.nature.com/articles/s41574-018-0059-4>
34. Singh, A., Andreux, P., & Rinsch, C. (2017). Orally administered urolithin A is safe and modulates muscle and mitochondrial biomarkers in elderly. *Innovation in Aging*, 1(suppl_1), 1223-1224. <https://doi.org/10.1093/geroni/igx004.4446>
35. Guada, M., Ganugula, R., & Kumar, M. N. R. (2017). Urolithin A mitigates cisplatin-induced nephrotoxicity by inhibiting renal inflammation and apoptosis in an experimental rat model. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 363(1), 58-65. <https://doi.org/10.1124/jpet.117.242420>
36. Gong, Z., Huang, J., & Xuan, A. (2019). Urolithin A attenuates memory impairment and neuroinflammation in APP/PS1 mice. *Journal of Neuroinflammation*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1450-3>
37. Fang, E. F., Hou, Y., & Bohr, V. A. (2019). Mitophagy inhibits amyloid- β and tau pathology and reverses cognitive deficits in models of Alzheimer's disease. *Nature Neuroscience*, 22(3), 401-412. <https://www.nature.com/articles/s41593-018-0332-9>
38. Di Lorito, C., Long, A., & Van der Wardt, V. (2021). Exercise interventions for older adults: A systematic review of meta-analyses. *Journal of Sport and Health Science*, 10(1), 29-47. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.06.003>
39. Xia, B., Shi, X. C., & Wu, J. W. (2020). Urolithin A exerts antiobesity effects through enhancing adipose tissue thermogenesis in mice. *PLoS Biology*, 18(3), e3000688. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000688>
40. Ghosh, N., Das, A., & Sen, C. K. (2020). Urolithin A augments angiogenic pathways in skeletal muscle by bolstering NAD⁺ and SIRT1. *Scientific Reports*, 10(1), 1-13. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76564-7>
41. Çiftçi, S., & Rakıcioğlu, N. (2019). Yaşlılarda Kardiyovasküler Hastalıklar ve Beslenme Etmenleri. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 47(1), 82-90. <https://doi.org/10.33076/2019.BDD.1204>
42. Tang, L., Mo, Y., & Chen, A. (2017). Urolithin A alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury via PI3K/Akt pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 486(3), 774-780. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.03.119>
43. Cui, G. H., Chen, W. Q., & Shen, Z. Y. (2018). Urolithin A shows anti-atherosclerotic activity via activation of class B scavenger receptor and activation of Nef2 signaling pathway. *Pharmacological Reports*, 70(3), 519-524. <https://link.springer.com/article/10.1016/j.pharep.2017.04.020>

44. Savi, M., Bocchi, L., & Del Rio, D. (2017). In vivo administration of urolithin A and B prevents the occurrence of cardiac dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiovascular Diabetology*, 16(1), 1-13. <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-017-0561-3>
45. Kumar, A., & Singh, A. (2015) A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacol Reports*, 67,195-203. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2014.09.004>
46. Niu, H., Álvarez-Álvarez, I., & Aguinaga-Ontoso, I. (2017). Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurología (English Edition)*, 32(8), 523-532. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2016.02.009>
47. Wan, YW., Al-Ouran, R., & Allison, K. (2020) Meta-analysis of the Alzheimer's disease human brain transcriptome and functional dissection in mouse models. *Cell Reports*, 32,107908. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107908>
48. Liu, H., Kang, H., & Li, F. (2018). Urolithin A inhibits the catabolic effect of TNF α on nucleus pulposus cell and alleviates intervertebral disc degeneration in vivo. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 1043. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01043>
49. Kshirsagar, S., Alvir, R. V., & Reddy, P. H. (2022). A Combination Therapy of Urolithin A+ EGCG Has Stronger Protective Effects than Single Drug Urolithin A in a Humanized Amyloid Beta Knockin Mice for Late-Onset Alzheimer's Disease. *Cells*, 11(17), 2660. <https://doi.org/10.3390/cells11172660>
50. DaSilva, N. A., Nahar, P. P., & Seeram, N. P. (2019). Pomegranate ellagitannin-gut microbial-derived metabolites, urolithins, inhibit neuroinflammation in vitro. *Nutritional Neuroscience*, 22(3), 185-195. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1360558>
51. Velagapudi, R., Lepiarz, I., & Olajide, O. A. (2019). Induction of autophagy and activation of SIRT-1 deacetylation mechanisms mediate neuroprotection by the pomegranate metabolite urolithin A in BV2 microglia and differentiated 3D human neural progenitor cells. *Molecular Nutrition & Food Research*, 63(10), 1801237. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201801237>
52. Chen, P., Chen, F., & Zhou, B. (2019). Activation of the miR-34a-mediated SIRT1/mTOR signaling pathway by urolithin A attenuates D-galactose-induced brain aging in mice. *Neurotherapeutics*, 16(4), 1269-1282. <https://doi.org/10.1007/s13311-019-00753-0>
53. Vergroesen, P. P., Kingma, I., & Smit, T. H. (2015). Mechanics and biology in intervertebral disc degeneration: a vicious circle. *Osteoarthritis and Cartilage*, 23(7), 1057-1070. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.03.028>
54. Adams MA, Roughley PJ. (2006): What is intervertebral disc degeneration, and what causes it? *Spine (Phila Pa 1976)*, 31(18),2151-2161. https://journals.lww.com/spinejournal/abstract/2006/08150/what_is_intervertebral_disc_degeneration_and_what.24.aspx
55. Lin, J., Zhuge, J., & Wang, X. (2020). Urolithin A-induced mitophagy suppresses apoptosis and attenuates intervertebral disc degeneration via the AMPK signaling pathway. *Free Radical Biology and Medicine*, 150, 109-119. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.024>
56. Fu, X., Gong, L. F., & Yu, K. H. (2019). Urolithin A targets the PI3K/Akt/NF- κ B pathways and prevents IL-1 β -induced inflammatory response in human osteoarthritis: in vitro and in vivo studies. *Food & Function*, 10(9), 6135-6146. <https://doi.org/10.1039/C9FO01332F>
57. Koçhan, K., Erdem, E., & Gönen, C. (2014). İnflamatuvar barsak hastalıklarının aktivite tayininde endoskopik aktivite indeksleri ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 13(3), 101-106. <https://dergipark.org.tr/en/pub/agd/issue/1447/17446>

58. Sairenji, T., Collins, K. L., & Evans, D. V. (2017). An update on inflammatory bowel disease. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 44(4), 673-692. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2017.07.010>
59. Bouchard, J., Acharya, A., & Mehta, R. L. (2015). A prospective international multicenter study of AKI in the intensive care unit. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10(8), 1324-1331. <http://cjasn.asnjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2215/CJN.04360514/-/DCSupplemental>
60. Zou, D., Ganugula, R., & Kumar, M. R. (2019). Oral delivery of nanoparticle urolithin A normalizes cellular stress and improves survival in mouse model of cisplatin-induced AKI. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 317(5), F1255-F1264. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00346.2019>
61. Jing, T., Liao, J., & Pan, H. (2019). Protective effect of urolithin a on cisplatin-induced nephrotoxicity in mice via modulation of inflammation and oxidative stress. *Food and Chemical Toxicology*, 129, 108-114. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.04.031>
62. Oğuz, A. (2008). Metabolik sendrom. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 18(2), 57-61. <http://metsend.org/upload/26199-metaboliksendromtedavipdf.pdf>