



**VİTAMİN C VERİLEN SIÇANLARDA SERUM,
KALP VE KARACİĞER KOENZİM Q₁₀
DÜZEYLERİNE YAŞ VE CİNSİYETİN ETKİSİ**

Saime ŞAVKLIYILDIZ

Yüksek Lisans Tezi
Danışman: Prof. Dr. Abdullah ERYAVUZ

Tez No: 2022-028

Afyonkarahisar

**SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**VİTAMİN C VERİLEN SIÇANLARDA SERUM, KALP VE
KARACİĞER KOENZİM Q₁₀ DÜZEYLERİNE YAŞ VE CİNSİYETİN
ETKİSİ**

**Hazırlayan
Saime ŞAVKLIYILDIZ**

**Danışman
Prof. Dr. Abdullah ERYAVUZ**

Tez No: 2022-028

AFYONKARAHİSAR

**Bu tez çalışması; Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Proje Araştırmaları
Koordinasyon Birimi (BAPK) Tarafından Desteklenmiştir. Proje No: “20.SAĞ.BİL.35”**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Fizyoloji Anabilim Dalı’nda Anabilim Dalı’nda** Saime ŞAVKLIYILDIZ tarafından hazırlanan “**Vitamin C Verilen Sıçanlarda Serum, Kalp ve Karaciğer Koenzim Q₁₀ Düzeylerine Yaş ve Cinsiyetin Etkisi**” adlı tez çalışması Afyon Kocatepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği’nin ilgili maddeleri uyarınca **27/07/2022** tarihinde aşağıdaki jüri tarafından **oy birliği / oy çokluğu** ile **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Üye

Üye

Afyon Kocatepe Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun
..... / / 2022 tarih ve
..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilimsel Yayın Etiği İlkeleri ve Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü Afyon Kocatepe Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

27/07/2022

Saime ŞAVKLIYILDIZ

ÖZET

VİTAMİN C VERİLEN SIÇANLARDA SERUM, KALP VE KARACİĞER KOENZİM Q₁₀ DÜZEYLERİNE YAŞ VE CİNSİYETİN ETKİSİ

Vitaminler ve etkileri yıllar öncesinden günümüze süregelen araştırmalarca her zaman ilgi odağı olmuştur ve olmaya devam edecektir. Önemli bir vitamin olan C vitamininin birçok yararlı etkisinin olduğu bilinse de hala daha da bilinmeyen etkilerinin olabileceği ve bunların hangi parametreleri etkilediği araştırmalarca merak konusu olmuştur. Çalışmamızda, değişik yaş ve cinsiyet grubunda Sprague Dawley sıçanlar kullanılarak günlük 500 mg/kg dozda vitamin C takviyesinin kan, kalp ve karaciğer dokularındaki koenzim Q₁₀ düzeylerine etkisi incelenmiştir. Çalışmada; hayvan materyali olarak 100-600 g ağırlığında ve farklı yaş ve cinsiyetlerde Sprague Dawley türü 84 sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar genç, yetişkin, yaşlı ve bunların kontrol grubu olacak şekilde 12 gruba ayrılmıştır. Her grupta 7 hayvan bulunmaktadır. Sıçanlar 30 gün boyunca katkısız yem ve şebeke suyu ile beslemesi yapılmıştır. Deney gruplarına günlük 500 mg/kg dozda gastrik gavaj ile Vitamin C uygulanması yapılırken kontrol grubuna ise aynı stres oluşması için her gün 1 cc distile su gastrik gavaj olarak uygulanmıştır. Deney günü kalp ve karaciğer numuneleri şeffaf poşetlere, kan numuneleri ise 8.5 ml kan tüplerine alınarak serumu ayrıştırıldı ve alınan numunelerin koenzim Q₁₀ düzeyleri ölçüldü. Çalışmada; serum, kalp ve karaciğer koenzim Q₁₀ düzeylerine vitamin C takviyesinin etkisi gözlenmezken ($p>0.05$), dişilerde serum koenzim Q₁₀ düzeyinin erkeklerden daha yüksek olduğu ($p<0.05$) ve yaşlı sıçanların gençlere göre; serum koenzim Q₁₀ düzeyleri daha düşük, kalp koenzim Q₁₀ düzeylerinin ise daha yüksek ($p<0.05$) olduğu bulundu.

Sonuç olarak; serum, kalp ve karaciğer koenzim Q₁₀ seviyelerine, vitamin C takviyesinin etkisi gözlenmezken, cinsiyet ve yaşın etkisinin olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Vitamin C, yaş, cinsiyet, sıçan, koenzim Q₁₀

SUMMARY

EFFECTS OF AGE AND GENDER ON SERUM, HEART AND LIVER COENZYME Q₁₀ CONCENTRATIONS IN RATS GIVEN VITAMIN C

Vitamins and their effects have always been the focus of attention with research coming to the present from years ago and it will continue to be the center of attention. It is wondered by research that although many benefical effects of vitamin C which is an important vitamin are known, C vitamin may still have unknown effects and which parameters they affect. In our study, vitamin C supplementation at a daily dose of 500 mg /kg the effect of coenzyme Q₁₀ levels in blood, heart and liver tissues was investigated using Sprague Dawley rats of different age and gender groups. In the study, 84 Sprague Dawley rats weighing 100-600 g and of different age and gender were used as animal material. The rats were divided into 12 groups as young, adult, old and their control group. There are 7 animals in each group. The rats were fed with pure food and tap water for 30 days. While vitamin C at a daily of 500 mg/kg was applied with gastric gavage to the experimantal groups, on the other hand 1 cc distilled water was applied to the control group bu gastric gavage everyday to create the same stress. On the day of the experiment, the heart and liver samples were taken into transparrent bags and the blood samples were taken into 8,5 ml blood tubes and the serum was separated and the coenzyme Q₁₀ levels of the samples taken were measured. In the study it was found while no effect of vitamin C supplementation on serum heart and liver coenzyme Q₁₀ levels was observed ($p>0.05$), females have higher serum coenzyme Q₁₀ levels than males ($p<0.05$) and aged rats have lower serum coenzyme Q₁₀ levels than younger rats on the other hand heart coenzyme Q₁₀ levels are found to be higher ($p<0.05$).

As a result it was configured that while the effect of vitamin C supplementation on serum, heart and liver coenzyme Q₁₀ levels was not observer, gender and age gad an effect.

Keywords: Vitamin C, age, gender, rat, Coenzyme Q₁₀.

ÖNSÖZ

Yüksek lisans öğrenimim boyunca bilim insanı profili ve insani yönü ile örnek aldığım, tez çalışmamda konu seçiminde, deneysel çalışmaların yönlendirilmesi, sonuçların değerlendirilmesi ve yazımı aşamasında bilgi birikimi ve anlayışıyla desteğini, ilgisini hiç esirgemeyerek, büyük katkılarını gördüğüm, birlikte çalışmaktan onur duyduğum çok değerli danışmanım Prof. Dr. Abdullah ERYAVUZ’a,

Mesleki bilgilerinin yanı sıra sahip olduğu engin bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan Prof. Dr. Recep ASLAN’a, çalışmam süresince emeği geçen bütün hocalarıma,

Çalışmamın deneysel aşaması dahil her daim bilgi ve deneyimleriyle yardımlarını esirgemeyen Öğr. Gör. Mehmet BAŞEĞMEZ’e (Acıpayam Meslek Yüksekokulu),

İlgilerinden dolayı Sağlık Bilimleri Enstitüsüne,

Eğitim hayatım boyunca hep arkamda olan bu günlere gelmemde desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen tez çalışmamın tamamlanması için beni sürekli moral ve motive eden çok kıymetli annem Ummahan ŞAVKLIYILDIZ ve babam Kamil ŞAVKLIYILDIZ’a, değerli aileme sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Yapılan tez çalışması her türlü maddi destek sağlayan Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Proje Araştırmaları Kooordinasyon Birimi (BAPK) tarafından ‘‘20.SAĞ.BİL.35’’ proje numarası ile desteklenmiştir.

Saime ŞAVKLIYILDIZ

Afyonkarahisar

2022

İÇİNDEKİLER

SAYFA

ÖZET.....	i
SUMMARY.....	ii
ÖNSÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER.....	vi
ÇİZELGELER.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Koenzim Q ₁₀	2
1.1.1. Koenzim Q ₁₀ Nerede Bulunur?	4
1.1.2. Koenzim Q ₁₀ 'nun Metabolik Etkileri	5
1.1.3. Koenzim Q ₁₀ Bio-Sentezi.....	8
1.1.4. Koenzim Q ₁₀ Takviyesinin Etkileri.....	10
1.2. Vitamin C.....	12
1.2.1. Vitamin C Nerede Bulunur?.....	13
1.2.2. Vitamin C'nin Metabolik Etkileri	14
1.2.3. Vitamin C Takviyesinin Etkileri	17
2. MATERYAL VE METOT.....	19
2.1. Materyal.....	19
2.1.1. Deney Hayvanlarının Temini	19
2.1.2. Deney Hayvanlarının Hazırlanması	19
2.1.3. Deney Gruplarının Oluşturulması	19
2.1.3.1. Vitamin C Grubu	20
2.1.3.2. Kontrol Grubu	20
2.1.4. Analizde Kullanılan Cihazlar	21
2.1.5. Analizde Kullanılan Kimyasallar, Malzeme ve Kitler	22
2.2. Metot	22
2.2.1. Anestezi Uygulaması, Doku ve Kan Örneklerinin Alınması	22
2.2.2. Doku Örneklerinin Homojenizasyonu ve Hazırlanması	23
2.2.3. Kalp ve Karaciğer Dokularının Koenzim Q ₁₀ Tayini.....	24
2.2.4. Serum Örneklerinin Koenzim Q ₁₀ Tayini	25
2.3. İstatistiksel analizler	26

3. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	28
4. TARTIŞMA.....	31
5. SONUÇ.....	37
6. KAYNAKLAR.....	38
7. EKLER	
.....	HATA!
YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.	
ÖZGEÇMİŞ	
.....	HATA!
YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.	

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%	: Yüzde
ALS	: Amyotrofik lateral skleroz
ATP	: Adenozin trifosfat
Aβ	: Amiloid-beta
CA	: Canlı Ağırlık
CoQ10	: Koenzim Q ₁₀
DHA	: Dehidroaskorbik asit
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
g	: Gram
IL-6	: Interleukin 6
iv	: İntravenöz
kg	: Kilogram
L	: Litre
ml	: Mililitre
mg	: Miligram
mM	: Milimolar
ng	:Nanogram
nm	: Nanometre
NADP(H)	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat hidrojen
p	: Anlamlılık (önemlilik) testine ilişkin olasılık değeri
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri

TNF	: Tümör nekrozis faktör
SVCT	: Sodyum bağımlı C vitamini taşıyıcıları
µg	: Mikrogram
µL	: Mikrolitre
µM	: Mikron
µmol	: Mikromol

ŞEKİLLER

SAYFA

Şekil 1. 1: Koenzim Q ₁₀ , K2 vitamini ve E vitamininin iskelet yapıları (Wainwright, 2018)...	3
Şekil 1. 2: Koenzim Q ₁₀ 'nun Yapısı: Tamamen oksitlenmiş form (Ubikinon), indirgenmiş form (Ubikinol) ve redoks döngüsü dahil yarı indirgenmiş form (Ubisemikinon) (Aaseth vd., 2021).....	4
Şekil 1. 3: Koenzim Q ₁₀ biyosentezi (Aaseth vd., 2021)	9
Şekil 1. 4: Vitamin C kimyasal Yapısı (Decker ve Clarkson, 1999)	13
Şekil 1. 5: C Vitamininin Doku Dağılımı (Coker vd., 2022).....	14

ÇİZELGELER

SAYFA

Çizelge 2. 1 : Deney ve kontrol grupları.....	20
Çizelge 2. 2: Vitamin C içeriğine ait bilgiler.....	21
Çizelge 2. 3: Araştırmada kullanılan standart sıçan yeminin besin madde değerleri.	21
Çizelge 2. 4: Testin Prensibi	24
Çizelge 2. 5: Testin Prensibi	25
Çizelge 3. 1 : Farklı yaş ve cinsiyetteki sıçanlarda 500 mg/kg vitamin C takviyesinin, serum biyokimya parametrelerine etkisi (n:7, mean±SE).	29
Çizelge 3. 2 : Sıçanlarda 500mg/kg vitamin C takviyesinin serum, kalp ve karaciğer Koenzim Q ₁₀ düzeyleri üzerine etkisi (n=42, mean ± SE).....	30
Çizelge 3. 3: Sıçanlarda serum, kalp ve karaciğer Koenzim Q ₁₀ düzeyleri üzerine cinsiyetin etkisi (n=42, mean ± SE).	30
Çizelge 3. 4: Sıçanlarda serum, kalp ve karaciğer Koenzim Q ₁₀ düzeyleri üzerine yaşın etkisi n=28, mean±SE).	30

1. GİRİŞ

Son yıllarda hekimlik alanındaki bilgilerin büyük ilerleme kaydetmesi nedeniyle dünyanın yaşlanan nüfusu sayısında gittikçe artış olmaktadır. Bu durum, sağlıklı ve uzun yaşam beklentisinin dünya genelinde artmasına sebep olmuş ve yaşlıların fizyolojisini keşfetme ihtiyacını doğurmuştur. Bu nedenle günümüzde, fiziksel ve zihinsel sağlığın mümkün olduğu kadar ileri yaşlara kadar sürdürülmesinin sağlanmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak bunu sağlamanın bir bedeli bulunmaktadır. İlerleyen yaşlarda sağlığın zayıflaması, sağlık ve sosyal bakım bütçelerinde artışa yol açmaktadır. Yaşlanma birçok fizyolojik fonksiyonun azalmasıyla ilişkilidir ve yaşlanmaya bağlı sistem ve organlardaki fizyolojik fonksiyon azalmasındaki değişikliklerin temel mekanizmaları tam olarak anlaşılmamıştır. Doğal yaşlanmanın çok çeşitli bilişsel işlevleri de olumsuz yönde etkilediği kanıtlanmış olmasına rağmen, bu değişiklikleri açıklayabilecek temel fizyolojik mekanizmaları belirlemeye yönelik çalışmalar oldukça yetersizdir. Bu nedenle, yaşlanmaya bağlı fizyolojik ve patofizyolojik fonksiyonlara biraz ışık tutmak toplumun sağlıklı yaşamı için pratik bir ihtiyaç haline gelmektedir. Vücut metabolizması için önemli olan vitaminlerin çoğu canlıların sağlıklı yaşamları için gereklidir. Bununla birlikte, yaşlanmaya bağlı vitamin gereksinimlerine yönelik çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu vitaminler arasında vitamin C de yer almakta ve insan ve hayvanlarda sağlıklı bir yaşlanmanın devam edebilmesi için yeterli düzeyde vitamin C sağlanılmasının gerekliliği önem arz etmektedir.

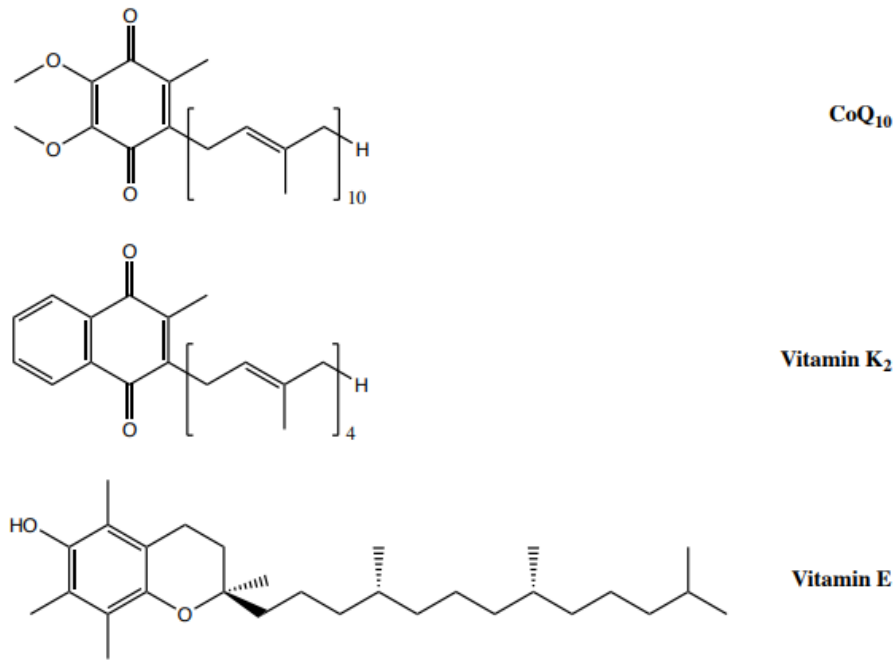
Yaşlanmaya bağlı kronik hastalıkların tedavilerinde kullanılan ilaçların hem yan etkilerinin olması hem de pahalı olması nedeniyle sağlık giderlerinde bir artışa yol açmakta ve ülkelerin sağlık hizmetlerinde yeni ilkeler belirlemelerine neden olmaktadır. Sağlıklı ve uzun yaşam beklentisi, yaşlıların fizyolojisini keşfetme ihtiyacını doğurmuş ve fiziksel ve zihinsel sağlığın mümkün olduğu kadar ileri yaşlara kadar sürdürülmesinin sağlanması gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. Bu gereksinimi diyet yoluyla gidermek ve yaşlanma sürecini diyet yoluyla ertelemek, yıllardır bilim insanlarının ilgisini uyandırmıştır. Hücrede oksidatif faaliyetlerin yürütüldüğü ve enerjinin üretildiği mitokondrilerin de yaşlanma süreci ile yakın bir ilişkisinin olduğu öne sürülmektedir (Lee vd., 2015). Yaşlılarda mitokondriyal elektron taşıma zincirinde bulunan koenzim Q₁₀ düzeylerinde bir azalmanın olduğu tespit edildiği için (Schniertshauer vd., 2018; Ayunin vd., 2022), koenzim Q₁₀'un yaşlanmada bir etkisi olup olmadığı hala araştırılmaktadır. Serbest radikal saldırılarına karşı koenzim Q₁₀ korunmasının kan ve doku koenzim Q₁₀ seviyelerine etkisinin olabileceği ve bu kapsamda antioksidan

vitaminlerin yararlı olabileceği ileri sürülmektedir (Oliveira vd., 2004). Hücre içi en güçlü antioksidan ve suda çözünebilen bir vitamin olan vitamin C takviyelerinin vücut koenzim Q₁₀ düzeylerine etkilerine yönelik veriler bulunmamaktadır. Bununla birlikte, vitamin C oral takviyelerinin bağırsaktan emilmesi, plazma düzeyleri, kullanımı ve dışarı atılımını içeren farmakokinetik etkileri hem yaşa hem de cinsiyete göre farklılık gösterebilir. Nitekim, kadınların erkeklerden daha yüksek vitamin C düzeylerine sahip olduğu tespit edilmiştir (Jungert ve Neuhauser-Berthold, 2015). Vücutta strese karşı verilen yanıtlarda cinsiyet farklılığının olduğu bilinmektedir. Vitamin C takviyelerinin farklı cinsiyete sahip yaşlılarda benzer etkilere sahip olup olmadığı bilinmemektedir. Özellikle kan ve dokularda yaşla birlikte seviyesi azaldığı ileri sürülen (Schniertshauer vd., 2018; Ayunin vd., 2022) koenzim Q₁₀'un vitamin C takviyelerinden nasıl etkilendiğinin ortaya konması, yaşlılarda besin takviyeleri açısından önemli veriler sağlayacak ve yeni yapılacak olan çalışmalara referans olarak yeni bakış açıları sağlayacaktır. Bu nedenle; bu tez çalışmasında, farklı yaş ve cinsiyetteki sağlıklı sıçanlarda vitamin C'nin oral takviyesinin; serum, kalp ve karaciğer koenzim Q₁₀'un düzeylerine etkileri tespit edilerek, doku koenzim Q₁₀'un seviyelerini korumadaki vitamin C takviyelerinin katkıları ortaya konmaya çalışıldı. Bu sayede, hem dokularda koenzim Q₁₀ seviyelerini artırma stratejilerine hem de kan ve doku koenzim Q₁₀'un düzeylerindeki etkilerinden yola çıkarak vitamin C'nin hücre fizyolojisinde farklı fonksiyonlarının ve bunların yaş ve yaşa bağlı hastalıklarla muhtemel ilişkilerinin yorumlanmasına katkı sağlayacak bakış açıları geliştirileceği beklendi.

1.1. Koenzim Q₁₀

Vitamin Q₁₀, ubikinon, CoQ gibi isimlerle bilinen koenzim Q₁₀ (CoQ₁₀) yağda eriyen hücre membranlarında iç fosfolipit tabakasında bulunan vitamin benzeri endojen olarak sentezlenen tek antioksidandır (Littarru ve Tiano, 2007; Torlak vd., 2012). Kimyasal yapısı koenzim Q₁₀'un 2,3 dimethoxyl-5-methyl-6-decaprenil-1,4 benzoquinone şeklindedir. 6, 7, 8, 9, 10 rakamları ise isoprenoid yan zincirinde kaç adet prenil ünitesi içerdiğini; Q harfi ise kinon halkasını bulundurduğunu göstermektedir (Crane, 2001). Tarihte ilk kinon, 1946 yılında Vitamin K aktivitesi olan bileşikler araştırırken Kofler tarafından keşfedilmiştir. Doğada yaygın olarak bulunan bileşiklerdir, tüm canlı organizmalarda bulunan enerji koruma sistemlerinin temel bileşenleri olarak kabul edildikleri için doğada büyük öneme sahiptirler. (Kofler, 1946). Koenzim Q₁₀ tarihte ilk izolasyonu ise 1957 yılında ABD'nin Winconsin şehrinde Dr. Frederick Crane tarafından sığır kalbinin mitokondrisinden yapılmıştır. Yine aynı sene

İngiltere’de Prof. Dr. Morton tarafından rat karaciğerinde K vitaminine benzeyen yapıda koenzim Q₁₀’nu bulmuştur. Bu yapı kinon formunda olduğu, K vitaminiyle benzer yapıda olduğu lakin K vitamini olmadığı ve bu yapının "Ubikinon" ya da “Koenzim Q₁₀” olduğu bildirilmiştir (Şekil 1.1). Vitamin K’dan farkı ise bileşik benzen halkasında 2 metoksi grubunun yer değiştirmiş olmasıdır (Turunen vd., 2004).

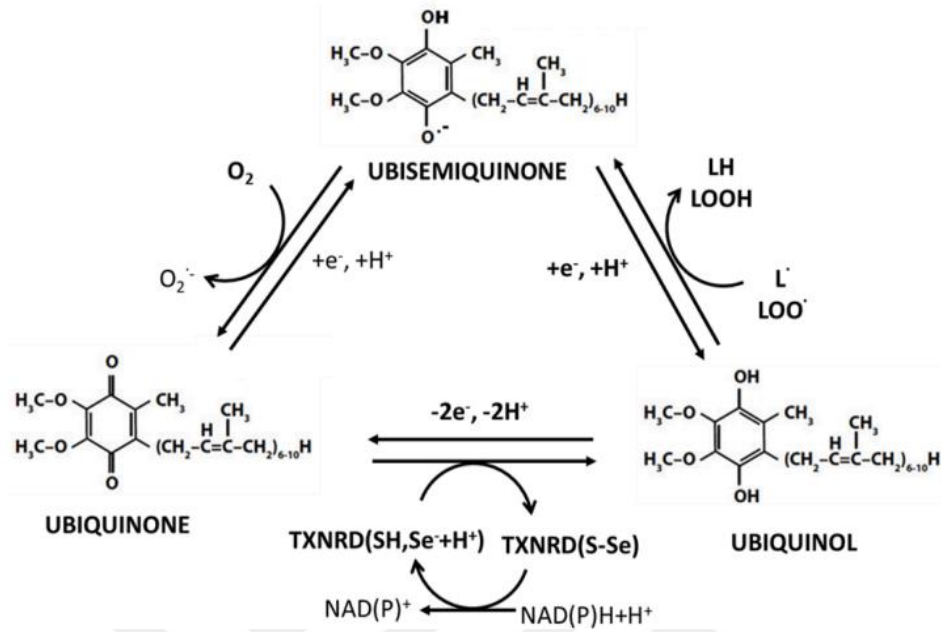


Şekil 1. 1: Koenzim Q₁₀, K2 vitamini ve E vitamininin iskelet yapıları (Wainwright, 2018).

Koenzim Q₁₀, hücrelerimizin ana enerji tesisi olan mitokondrinin önemli bir bileşenidir (Littarru ve Lambrechts, 2011). Hem mitokondride hem de ekstrasitokondriyal yapılarda bulunur. Tamamen oksitlenmiş formu (ubikinon), kısmen indirgenmiş durum (ubisemikinon) ve tamamen indirgenmiş durum (ubikinol) olmak üzere üç farklı (Şekil 1.2) oksidasyon durumunda bulunabilir (Wang ve Hekimi, 2016).

Diyet takviyelerinde kullanılan ubikinon formu lipofilisitesi, kristal hali ve yüksek moleküler ağırlığı nedeniyle çok düşük bir biyoyararlanıma sahiptir (Bhagavan ve Chopra, 2006). Bu form glutatyon redüktaz, tiyoredoksin redüktaz ve NAD(P)H kinon oksidoredüktaz 1 gibi bir takım enzim yardımı ile ubikinole indirgenmektedir (Miles vd., 2004). Koenzim Q₁₀, mitokondri ve plazmada ubiquinol formunda bulunur. Ubiquinol, reaktif oksijen türlerini (ROS) azaltarak veya Vitamin E gibi diğer antioksidanları yenileyerek bir antioksidan görevi görebilir (Yubero vd., 2015). Ubikinol formu mitokondriyal elektron taşıma zincirinde önemli bir bileşen olmasının yanı sıra, hücresel membranlar ve lipoproteinler gibi lipid yapılarında

antioksidan olarak önemli bir rol oynar ve serbest radikallerin doğrudan uzaklaştırılmasında etkin olarak vücudu oksidatif stresten korumada katkı sağlamaktadır (Lopez-Lluch vd., 2019).



Şekil 1. 2: Koenzim Q₁₀'nun Yapısı: Tamamen oksitlenmiş form (Ubikinon), indirgenmiş form (Ubikinol) ve redoks döngüsü dahil yarı indirgenmiş form (Ubisemikinon) (Aaseth vd., 2021).

1.1.1. Koenzim Q₁₀ Nerede Bulunur?

Mitokondri hücrede büyük bir ROS kaynağı olduğundan, oksidatif hasarı ve sonrasındaki işlev bozukluğunu önlemek için antioksidanların her zaman mevcut olması hayati önem taşımaktadır (Yubero vd., 2015). Mitokondriyal solunum zincirinin bir üyesi olan koenzim Q₁₀, tüm hücre zarlarında, kanda, lipoproteinler, lizozomlar, peroksizomlar, golgi aygıtı ve endoplazmik retikulum dahil olmak üzere her yerde bulunan bir lipofilik moleküldür (Turunen vd., 2004; Pahari vd., 2016; Heaton vd., 2020). Koenzim Q₁₀, bu yapılarda oksidatif strese karşı antioksidan koruma sağlamanın yanı sıra intralizozomal pH'nın korunmasında da rol oynamaktadır (Heaton vd., 2020). Koenzim Q₁₀, elektron transfer zincirinde yükseltgenme-indirgenme tepkimelerinde görev yapan kompleks I, II ve III olarak adlandırılan bu üç mitokondriyal enzimin etkinlikleri için gerekli bir koenzimdir. Koenzim olarak fonksiyon yaparken taşımakla görevli olduğu elektron ve protonları (2H⁺ + 2e⁻) yapısındaki kinon halkasına katarak hidroksikinona dönüşümünü sağlamaktadır. Yapısındaki kinon grubu koenzim Q₁₀'a elektron taşıyıcısı özelliğini kazandırmaktadır (Overvad vd., 1999; Kayapınar, 2002; Turunen vd., 2004). Redoks özelliği (indirgenme-yükseltgenme) ile elektronların kompleks I (nikotinamid adenin dinükleotid dehidrogenaz) ve kompleks II'den

(süksinat dehidrogenaz) kompleks III'e (ubikinon- sitokrom c redüktaz) taşınmasını sağlamaktadır ve böylelikle bu aşamada ATP üretimi gerçekleşmektedir (Overvad vd., 1999; Crane, 2001; Bhagavan vd., 2007).

1.1.2. Koenzim Q₁₀'nun Metabolik Etkileri

Yaşlanma; bir sistemin biyolojik, fiziksel ve kimyasal ajanlardan kaynaklı endojen ve eksojen stres faktörlerine karşı cevap verme yetisinde azalma ile karakterize olan çok yönlü ve zaman geçtikçe çeşitli fizyolojik işlevlerde gerileme ile kendini gösteren kompleks bir olaydır (Beğ'er ve Yavuzer, 2012). Yaşlı nüfusun gün geçtikçe hem dünyada hem de ülkemizde artması nedeniyle 2019 yılı Türkiye'de yaşlı yılı olarak ilan edilmiştir. Yaşlılık dönemlerinde sağlık hizmetleri ile bakım önem kazanmakta, sağlıklı bir yaşlanma için yeni ve güncel politikalar geliştirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle, insan ve hayvanlarda yaşlanmaya bağlı fizyolojik ve patofizyolojik fonksiyonlara biraz ışık tutmak, insan ve hayvanların sağlıklı yaşamı için pratik bir ihtiyaç haline gelmektedir (Lee vd., 2015). Yaşlanma; artan serbest radikal üretimi ve sınırlı antioksidan savunma ile ilişkilidir. Bu sebeple kanserler, kardiyometabolik hastalıklar ve bilişsel gerileme/demans gibi bazı sekel bozukluklar görülmektedir (Bhagavan ve Chopra, 2007). Yaşlanma gibi çeşitli nedenlerden dolayı dokularda meydana gelen bozulmalar sonucunda hücredeki koenzim Q₁₀'unun plazmaya sızması ile plazma koenzim Q₁₀ seviyelerini artırabileceğini ve koenzim Q₁₀'un kan ve doku düzeylerinin, yaşlanma ve nörodejeneratif hastalıklara bağlı olarak değiştiği belirtilmektedir (Lopez-Lluch vd., 2010). Bu sebeple son yıllarda koenzim Q₁₀ ile ilgili çalışmalar daha çok yaşlılar, çeşitli hastalığı olanlar üzerinde yoğunlaşmaktadır. Sebebi ise yaşla birlikte ve hastalık anında miktarında azalmalar ya da değişiklikler meydana gelmesidir (Lopez-Lluch vd., 2010). Önemli bir antioksidan olan koenzim Q₁₀, yaşa bağlı semptomlara ve hastalıklara karşı koruma sağlayabilmektedir (Bhagavan ve Chopra, 2007; Vitetta vd., 2018). Hayvan çalışmalarında yaşlılarda kastaki koenzim Q₁₀ düzeylerinde fark edilir düzeyde düşüş olduğunu gözlemlenmiştir (Beyer vd., 1985). Eirin ve diğerleri (2016), mitokondriyal solunum zincirinden reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminin yaşla birlikte arttığını ve mitokondriyal DNA'nın muhtemelen mitokondriyal türevli ROS için ana hedef olduğunu öne sürmüştür. Böylelikle koenzim Q₁₀'un farelerde normal yaşlanma ile ilişkili mitokondriyal fonksiyondaki düşüşü önlediği belirtilmektedir (Takahashi ve Takahashi, 2019). Koenzim Q₁₀ düzeylerinin gençlerde yaşlılardan farklı bir davranış gösterdiğini ve muhtemelen oksidatif hasar seviyeleriyle ilişkili farklı bir fizyolojik yanıtı temsil ettiğini ifade edilmektedir (del Pozo-

Cruz vd., 2014a). Özellikle kardiyovasküler ve metabolik hastalığı olanlar olmak üzere yaşlanma ile ilgili bozukluklarda koenzim Q₁₀'un terapötik faydalar sağladığı ileri sürülmektedir (Diaz-Casado vd., 2019). Fiziksel aktivitenin yaşlıların kanında koenzim Q₁₀ seviyesini yükselttiği ve gençlere (30 yaşından küçük) kıyasla yaşlılarda (50 yaşından büyük) plazma koenzim Q₁₀ seviyelerinde daha fazla artış sağladığı ifade edilmektedir (del Pozo-Cruz vd, 2014a). Bu nedenle, koenzim Q₁₀ eksikliğine yol açan yaşlanma gibi vakalarda koenzim Q₁₀'un diyetle takviye edilmesine dayanan tedavilerin dikkate alınması gerektiği ileri sürülmektedir (Lopez-Lluch vd., 2010).

Koenzim Q₁₀'nun ana görevi oksidatif fosforilasyon döngüsünde yani adenosin trifosfat (ATP) üretiminde mitokondriyal elektron taşıma sisteminin elemanı olarak elektron taşınmasında fonksiyon almaktadır. Hücrelerin yaşamsal fonksiyonları ve kas kasılması için gerekli ATP üreterek yaşlanmayı geciktirir ya da yavaşlatabilir. Kalp kası hücrelerinde adenin nükleotid havuzunun bitmesine engel olarak da ATP miktarının azalmasının da önüne geçer (Ito vd., 1991; Varela-Lopez vd., 2016).

Antioksidanlar kendi aralarında sistemli bir şekilde çalışarak antioksidan savunma sisteminin işlevsel yapısını oluşturmaktadır (Aslan, 2018). Yağda çözünen antioksidan vitaminler olan A ve E vitaminlerinin emilimini koenzim Q₁₀'nun kolaylaştırdığı da bilinmektedir (Shekelle vd., 2003; Niklowitz vd., 2004). Ayrıca vitamin E ile selenyum eksikliğinin koenzim Q₁₀ alınımları ile düzeltilebileceği ifade edilmektedir (Alcazar-Fabra vd., 2016). Koenzim Q₁₀, α -tokoferol ile sinerjik olarak çalışarak aktif formunu yenileyebilme özelliğine sahip olabilmekte ve suda çözünen bir vitamin olan C vitamini ile aynı mekanizma içinde çalışabilmektedir (Kalen vd., 1989). Koenzim Q₁₀'un ROS'u temizleme yeteneği, E vitamininden çok daha fazla olduğu ve ayrıca koenzim Q₁₀'un antioksidan kapasitesi, C vitamini ve E vitamininden çok daha yüksek olduğu belirtilmektedir (Shekelle vd., 2003; Niklowitz vd., 2004). Sıçanlara koenzim Q₁₀ takviyesi verilen bir çalışmada ise takviyenin sıçanların kanında; vitamin C ve vitamin E düzeylerinde yararlı etkiler gösterdiği sonucuna varılmıştır (Pavlovic vd., 2001).

Koenzim Q₁₀, kanda düşük ve yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin bir bileşenini oluşturur ve böylece bunları lipid peroksidasyonuna karşı antioksidan koruma sağlar, arterioskleroz riskini azaltabilir (Pacanowski vd., 2008). Koenzim Q₁₀ eksikliğinin giderilmesi ile kardiyak ve nöral koruma sağlandığı ifade edilmektedir (Belousova vd., 2014; Garrido-Maraver vd., 2014). Koenzim Q₁₀ seviyelerinin yüksek olması ile daha iyi fiziksel aktivite ve kardiyovasküler sağlık ile ilişkili olduğu (Martelli vd., 2020) ve endotelial damar sistemi korunmasında artış görüldüğü (de la Bella-Garzón vd., 2022) ifade edilmektedir. Koenzim Q₁₀'un kalp ameliyatı geçiren hastalarda komplikasyonların önlenmesi üzerindeki etkisini inceleyen bir meta-analiz

çalışmada, koenzim Q₁₀ tedavisinin ameliyattan sonra ventriküler aritmilerin görünümünü azalttığı belirtilmiştir (de Frutos vd., 2015). Diyabetli hastalarda artan oksidatif stres ile birlikte antioksidan düzeylerinde azalmalar olduğu görülmüş ve diyabette meydana gelen semptomları azaltmada antioksidan kullanımı tedavi yöntemleri açısından bir tür seçenek oluşturmaktadır (Çelik ve Yıldız, 2010). Deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlara bir ay boyunca 10 mg/kg canlı ağırlık düzeyinde koenzim Q₁₀ takviyesinin hastalık seyri sırasında klinik komplikasyonları önlemeye yardımcı olduğu gözlenmiştir (Al-Thakafy vd., 2004).

Hücrelerin koenzim Q₁₀ sentezleyememesi başta beyincik, böbrekler ve kasları etkileyen birçok ciddi sorunlara neden olabilir. Bu yüzden çoğu organ sağlığı ve doğru fizyolojik aktivite için koenzim Q₁₀ seviyelerinin korunması büyük öneme sahiptir (Santos-Ocana vd., 2021). Koenzim Q₁₀ sentezinin genetik temelli bir başarısızlığı, bazı mitokondriyal hastalık biçimlerine neden olmaktadır (Rodriguez-Aguilera vd., 2017). Mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres, Parkinson hastalığı (Subramiam ve Chesselet, 2013), Alzheimer hastalığı (Wang vd., 2014), ALS (Obrador vd., 2020) ve inme (Narne vd., 2017) gibi hastalıkların patogenezinde de koenzim Q₁₀ eksikliği yer almıştır. Parkinson hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların plazma koenzim Q₁₀ düzeyinde azalmalar olduğu bildirilmiştir (Matsubara vd., 1991). Nitekim bu düşüşün sebebi belli olmasa da artan oksidatif stresle ilişkili olduğu ya da hastalığın koenzim Q₁₀ katabolizmasını artırabileceği veya biyosentezinde yer alan enzimleri inhibe edebileceği düşünülmektedir (Galpern ve Cudkowicz, 2007). Bununla birlikte Parkinson hastalığını karakterize eden dopaminerjik nöronların kaybını koenzim Q₁₀ takviyesinin azaltabileceğinin sonucuna varılmıştır (Schulz ve Beal, 1995). İnsan damar endotel hücrelerini (HVEC) kullanan in vitro çalışmalar, Alzheimer hastalığının erken asemptomatik evrelerinde açığa çıkan β -amiloid birikiminin nöropatolojik ilerlemesini geciktirebilecek zararlı etkilerin önlenmesinde koenzim Q₁₀ takviyesinin terapötik rolünün olduğu sonucuna varılmıştır. HVEC'nin koenzim Q₁₀ ile tedavisinde, mitokondride β -amiloid kaçak oluşumunu ve birikimini önleyerek β -amiloid kaynaklı hücrel toksisiteyi ve oksidatif hasarı önlediği bulunmuştur (Duran-Prado vd., 2014). Hayvan modeli üzerinde yakın tarihli yapılan başka bir çalışmada (El-Laithy vd., 2018) ise vitamin C ve koenzim Q₁₀ kombinasyon kullanımının sinerjik antioksidan etkiler gösterdiği sonucuna varılmıştır. Koenzim Q₁₀ ve C vitamini kombinasyonunun, malondialdehit ve amiloid-beta (A β) proteinlerinin seviyelerindeki bir azalmanın yansıttığı gibi lipopolisakaritlerin neden olduğu oksidatif stresin serebral seviyesini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (El-Laithy vd., 2018). Fakat yapılan bazı çalışmalarda; Alzheimer hastalığında (16 hafta boyunca 1200 mg/gün), Parkinson hastalığında (16 ay boyunca 1200–2400 mg/gün)

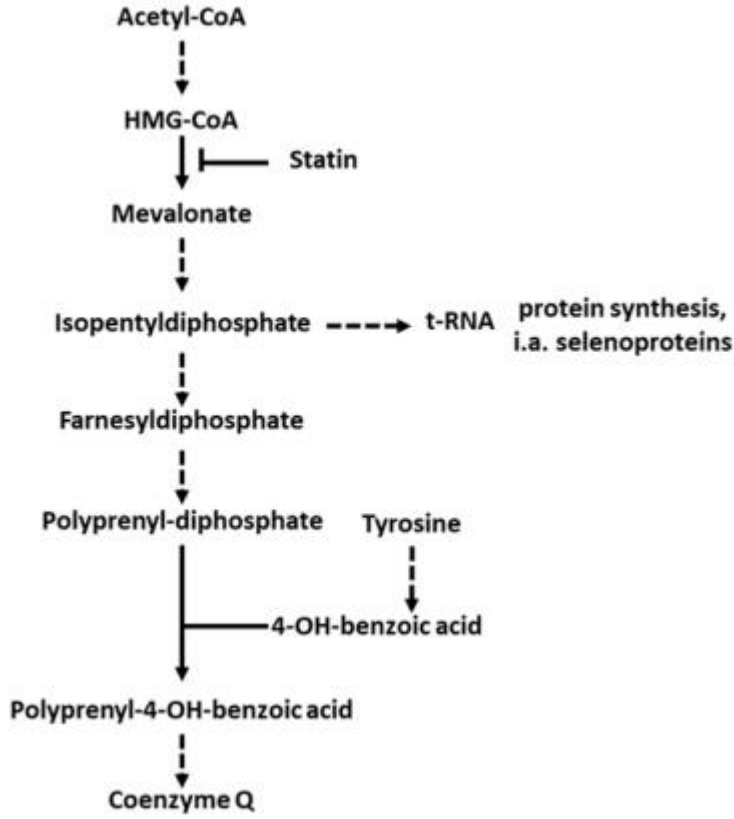
ve ALS'de (9 ay boyunca 2700 mg/gün) yüksek doz koenzim Q₁₀'un uygulaması Faz II veya Faz III denemeleri sırasıyla oluşan bozuklukların ilerlemesini yavaşlatmadığı görülmüştür (Galasko vd., 2012; Beal vd., 2014; Kaufmann vd., 2009). Oksidatif DNA hasarının biyomarkeri olan 8-okso-7,8-dihidro-2'-deoksiguanozinin (8-oxodG) idrardaki seviyeleri ölçülerek sağlıklı genç insanlarda koenzim Q₁₀'nun diyet takviyesinin sağlıklı genç kişilerde bile oksidatif stresin yol açtığı DNA hasarına karşı hafif koruyucu bir etki gösterdiği belirtilmektedir (Ito vd., 2015).

Akut influenza hastalarında koenzim Q₁₀ miktarının daha düşük olduğu bulunmuş (Chase vd., 2019). Koenzim Q₁₀'un, inflamatuvar süreçte yer alan enzimler dahil olmak üzere bir dizi genin ekspresyonunu doğrudan etkilediği gösterilmiştir (Schmelzer vd., 2008). Septik şok geçiren hastaların koenzim Q₁₀ düzeylerinin daha düşük olduğu belirtilmiştir (Donnino vd., 2011). Down sendromlu hastalarda koenzim Q₁₀ ile tedavinin oksidatif hasarın ilerlemesine ve mitokondriyal disfonksiyona karşı koruma sağladığı da bulunmuştur (Tiano ve Busciglio, 2011). Metabolik sendromlu yetişkin hastaların yüksek plazma seviyelerinin total koenzim Q₁₀ ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Miles vd., 2004). Koenzim Q₁₀ seviyeleri; obezite ve plazmadaki oksidatif hasar ile ters bir ilişki olduğu bildirilmiştir (del Pozo-Cruz vd., 2014b). Koenzim Q₁₀'un hayvan türlerinde kan-beyin bariyerine nüfuz edebileceğine dair kanıtlar var iken insanlarda henüz daha belirlenmemiştir (Wainwright, 2018). Down sendromlu kişiler üzerinde yapılan bir çalışmada koenzim Q₁₀ seviyelerinin daha düşük ve TNF alfa ve IL-6 seviyelerinin ise daha yüksek olduğu bulunmuştur (Zaki vd., 2017). Eksikliği ayrıca metabolik sendrom ve tip 2 diyabetin patogenezi ile ilgili olarak tartışılmıştır (Garrido-Maraver vd., 2014).

1.1.3. Koenzim Q₁₀ Bio-Sentezi

Karaciğer, koenzim Q₁₀ için bir depolama organıdır ve karaciğerin fizyolojik işlevlerinden biri de koenzim Q₁₀'u sentezlemek, dolaşıma salmaktır (Kalenikova vd., 2016). Koenzim Q₁₀ sentezi (Şekil 1.3), insanlarda Asetil-KoA ve eksojen kaynaklı tirozin amino asitinin katkılarıyla kolesterol sentezinin de yapıldığı ortak bir yolda sentezlenir (Overvad vd., 1999). Tirozinin aromatik halka ön maddesi olarak koenzim Q₁₀ sentezine katılabilmesi için B6 (pridoksal- 5 fosfat) vitaminine ihtiyaç vardır (Dallner ve Sindelar, 2000; Kayapınar, 2002; Stocker, 2007). Endoplazmik retikulum ve mitokondri arasında görev yapan en az 11 farklı protein sentezde yer alır (Hernandez-Camacho vd., 2021). Koenzim Q₁₀ sentezi endoplazmik retikulumda başlayıp golgide tamamlanmaktadır. Sonrasında hücredeki diğer kısımlara

dağılmaktadır. Fazlalığı ise plazma membranından kana geçip buradan plazma lipoproteinlere bağlanmaktadır (Altekin, 1999).



Şekil 1. 3: Koenzim Q₁₀ biyosentezi (Aaseth vd., 2021)

Koenzim Q₁₀ bağırsaktan emilir, ancak suda çözünürlüğünün düşük olması nedeniyle önce lenf sistemine girer ve daha sonra sistemik dolaşıma geçer (Palamakula vd., 2005). Koenzim Q₁₀ emilimi, E vitamininin birlikte uygulanmasıyla geciktirilebilir (Constantinescu vd., 2007). Koenzim Q₁₀ eksikliği çok nadir görülmesinin sebebi vücutta endojen olarak biyosentezinin olabilmesidir (Potgieter vd., 2013; Acosta vd., 2016). Aşırı koenzim Q₁₀ sentezine neden olan rapor edilmiş bir genetik bozukluk yoktur ve araştırmaların çoğu, hastalığın fazlalıktan ziyade koenzim Q₁₀ eksikliği ile ilişkili olduğunu belirtmektedir (Wood, 2020). Bazı bilim insanları koenzim Q₁₀ eksikliğini primer ve sekonder eksiklik olarak ikiye ayırmışlardır. Primer eksiklik genetik faktörlerle yani koenzim Q₁₀ sentezini kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanan bir eksiklik olarak tanımlanmaktadır. Primer koenzim Q₁₀ eksikliği olan hastalar, beyin, iskelet kası ve böbrekler gibi yüksek düzeyde metabolik dokuları etkileyen bir dizi fenotipe sahip olabilir. Bu da nefrotik sendrom, serebellar ataksi, miyopati ve ensefalopatiye neden olabilmektedir (Yubero vd., 2015). Sekonder koenzim Q₁₀ eksikliğine, hastalık veya statinler gibi ilaç kullanımı ile ilişkili olabilmektedir ve ikincil eksikliğin tedavisi olarak koenzim Q₁₀ takviyesi her zaman başarılı olmamaktadır (Rodriguez-Aguilera vd., 2017;

Stefely ve Pagliarini, 2017). Koenzim Q₁₀ eksikliğinin iyi karakterize edilmiş olması gerekmektedir. Eksikliğin ne tür sebepten kaynaklandığı patolojilerde etkili tedavilerin geliştirilmesinde ve doğru tanı koyulmasında katkıda bulunabilir böylelikle oluşan bozuklukların tedavisini kolaylaştırabilir (Pallotti vd., 2021).

1.1.4. Koenzim Q₁₀ Takviyesinin Etkileri

Yaşlanma ve hastalık halinde dokulardaki seviyelerinde azalmalar görülen Koenzim Q₁₀, takviyelerle çeşitli hastalıklarda faydalar göstermiştir (Crane, 2001). Mitokondriyal enerji üretiminin bozulmasına ve çoklu organ hastalığına yol açan genetik bir hastalık olan MELAS sendromu, koenzim Q₁₀ ile tedavi edilmiştir (El-Hattab vd., 2015). Oosit rezervi azalmış genç kadınlarda, koenzim Q₁₀ takviyesi ile oosit sayısını ve dölleme oranını önemli ölçüde iyileştirdiği bulunmuştur (Xu vd., 2018). Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı olan kişilerde takviye sonrası karaciğer ve sistemik inflamasyon belirteçlerini iyileştirdiği görülmüştür (Farsi vd., 2016).

Koenzim Q₁₀ kalp yetmezliği olan hastaları üzerinde tedavi amaçla ilk 1967 yılında kullanılmaya başlanmıştır (Langsjoen ve Folkers, 1993). Kalp yetmezliği olan 420 hasta üzerinde yapılan randomize kontrollü çok merkezli bir çalışmada yardımcı tedavi olarak koenzim Q₁₀ (300 mg/gün) ile 2 yıllık bir tedavide, majör kardiyovasküler olaylarda bir azalma olduğunu göstermiştir (Mortensen vd., 2014). Farelerde koenzim Q₁₀ takviyesinin, viral miyokardit şiddetini azalttığı ve oksidatif stresin azalmasıyla birlikte mortalitenin de azaldığı belirtilmiştir (Miyamoto vd., 2019). Başka bir çalışmada ise yaşlı bireylerden oluşan bir gruba 4 yıllık bir süre boyunca selenyum ve ubikinon kombinasyonu verilmesi ile gelişmiş bir fiziksel performansta artış olduğu ve koenzim Q₁₀ takviyesinin, kardiyovasküler ve diğer hastalıklarla ilişkili oksidatif stresi önleyerek yaşlı insanlarda sağlık yararları sağladığı sonucuna varılmıştır (Gonzalez-Guardia vd., 2015). Ayrıca yaşlanma ile ilişkili olan kardiyovasküler fibrozisin azaltılmasında koenzim Q₁₀ takviyesi fayda sağlayabildiği ifade edilmektedir (Hargreaves ve Mantle, 2019).

Antikanser ilacı olan Doxorubicin alan ratlarda yapılan bir çalışmada yüksek dozda (100 mg) koenzim Q₁₀ uygulaması Doxorubicin'nin neden olduğu böbrek fonksiyonunun bozulmasını iyileştirdiği fakat yüksek dozda koenzim Q₁₀'un prooksidan etkinin olduğu bulunmuş yine aynı çalışmada düşük doz (10 mg) koenzim Q₁₀ uygulamasının sıçanlarda Doxorubicin kaynaklı nefrotoksisiteye karşı koruma sağladığı belirtilmiştir (El-Sheikh vd., 2012). 13 hafta süresince dişi ve erkek sıçanlara tekrarlayan dozlarda günlük 300, 600 ve 1200 mg/kg

koenzim Q₁₀ verilmiştir ve deney süresince hayvanlarda ölüm ya da toksisite belirtisi görülmemiştir. Günlük oral koenzim Q₁₀ miktarı 1200 mg/kg kadar alınabileceği sonucuna varılmıştır. Yine başka bir çalışmada (Hyson vd., 2010) Huntigton hastalığı ve sağlıklı olan bireylere takviye ile günlük 1200, 2400 ve 3600 mg olmak üzere yüksek dozlarda koenzim Q₁₀ verilmiştir. 20 hafta sonra katılımcıların bazılarında mide ve bağırsak rahatsızlığı dışında başka bir sorun gözükmemiştir ve bu çalışma sonunda en iyi tolere edilen dozun günlük 2400 mg olduğu sonucunda varılmıştır (Honda vd., 2007). Yapılan çalışmaların meta-analiz sonuçları koenzim Q₁₀ takviyesinin; hipertansiyon, dislipidemi ve inflamasyon için yararlı etkilerinin olduğu sonucuna varılmıştır (Sahebkar vd., 2016; Tabrizi vd., 2018). Diyabetli kişilerde yapılan koenzim Q₁₀ takviyesi; total kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein seviyelerinde iyileşmeler kaydedilmiştir (Dludla vd., 2020). Endotoksinin neden olduğu karaciğer hasarını koenzim Q₁₀ takviyesi ile iyileştirildiği bildirilmiştir. Sebebinin ise, toksik ajanların neden olduğu ROS ve lipid peroksidasyonuna karşı hücre bütünlüğünü korumak için koenzim Q₁₀'un yüksek antioksidan etkinliğine bağlanmaktadır (Frei vd., 1990; Maruyama vd., 1995).

Koenzim Q₁₀ iki formunu (ubikinol ve ubikinon) İV olarak verilen bir çalışmada koenzim Q₁₀'nun dokulardaki içeriğinin hızlı bir şekilde artış görüldüğü ve uzun süre kalp, beyin, böbrekler ve karaciğerde yüksek seviyelerde kaldığı gözlemlenmiştir. Yine aynı çalışmada plazma ve karaciğerdeki kinetik profillerinin karşılaştırılmasında karaciğerin koenzim Q₁₀ için depolama organı olduğunu bulunmuştur. Koenzim Q₁₀'nun parenteral yol ile uygulanması, plazma ve doku seviyelerinde hızlı yükselişi, uzun süreli kalıcılığı nedeniyle iskemi ve miyokard enfarktüste acil müdahale için bir tür tedavi yöntemi olarak seçenек olmuştur (Ivanov vd., 2014; Kalenikova vd., 2021).

İnsanlarda, koenzim Q₁₀ seviyeleri genel olarak kan örnekleri alınarak ölçülür fakat kan koenzim Q₁₀ seviyeleri ile dokulardaki değerler arasında farklılıklar görülebilmektedir. Bu farklılıklar nedeniyle çalışmalarda doğru değerlere ulaşmak için kan almak yerine konu alınan doku ile çalışmak daha doğru sonuçları verecektir. Bununla ilgili kas biyopsi örnekleri ile koenzim Q₁₀ değerlerini ölçülebileceğini ileri süren birtakım tartışmalar da mevcuttur. (Yubero vd., 2014). Birçok klinik çalışmada koenzim Q₁₀'un doku hücrelerine ne ölçüde girdiği bilinmediği ifade edilmektedir. Kemirgen modellerinde koenzim Q₁₀ takviyesinin karaciğer ve dalaktaki doku seviyelerini artırabildiği, ancak beyin ve kas dokusundaki seviyeleri artırmak için çok daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir (Bhagavan ve Chopra, 2006).

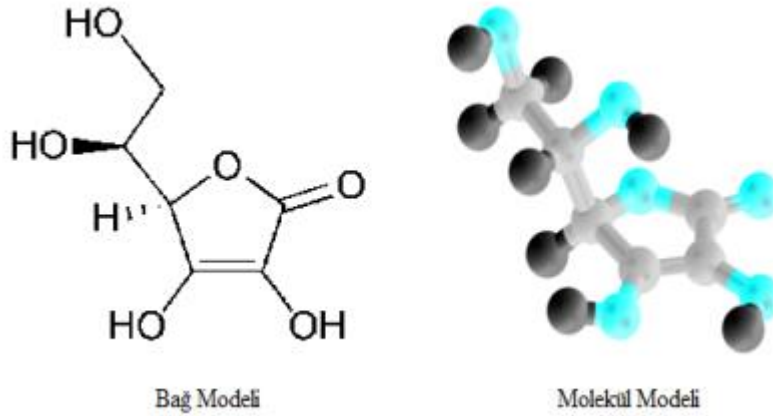
Koenzim Q₁₀'nun plazma seviyelerinin ne olması gerektiği açık değildir, çünkü farklı çalışmalar sağlıklı popülasyonlarda plazma koenzim Q₁₀ için farklı değerler bulmuştur ve ortalamaya yakın geniş aralıklar vardır (Sharma vd., 2016). Enerji gereksinimi fazla olan organlarda nispeten daha fazla bulunur (Folkers, 1996). En fazla mitokondriyal membranlarda bulunur. Normal kan seviyesi ortalama 0,7–1,0 µg/mL arasındadır (Folkers, 1996). Kandaki koenzim Q₁₀ seviyesini 2 µg/ml civarında çıkartmak için günde 100 mg koenzim Q₁₀ almak gerektiği ifade edilmektedir (Ercan ve El, 2010). Endojen koenzim Q₁₀'nun insan vücudunda en fazla miktarda bulunduğu organlar sırasıyla kalp (114 µg/g doku), böbrekler (66.5 µg/g doku) ve karaciğer (54.9 µg/g doku) iken en az miktarda bulunduğu organlar ise akciğerler (8 µg/g doku), testis (11 µg/g doku) ve kalın bağırsaktır (11 µg/g doku). İnsanda beyin ve akciğer dokuları hariç büyük bir bölümü koenzim Q₁₀'nun indirgenmiş formunu içermektedir (Turunen vd., 2004; Ercan ve El, 2010).

Koenzim Q₁₀'un etkinliği, canlının fizyolojik durumuna, sağlık ve hastalıklarına, diyet koenzim Q₁₀ takviyesinin konsantrasyonuna, süresine, diğer besinlerle etkileşimi ve kullanılan takviyedeki taşıyıcı lipitin özelliği gibi faktörlere göre değişiklik gösterebilmektedir (Shekelle vd., 2003; Sohal vd., 2006; Acosta vd., 2016; Lopez-Lluch vd., 2019). Dışarıdan gıdalarla vücuda alınımı (ortalama koenzim Q₁₀ 5 mg/gün düzeyinde) ile az miktarda elde edilse de günlük vücudun koenzim Q₁₀ gereksiniminin çoğu endojen sentezden karşılanmaktadır. Koenzim Q₁₀ için günlük gereksinim kesin olarak bilinmemekle birlikte günlük yaklaşık 500 mg olduğu tahmin edilmektedir (Weber vd., 1997).

1.2. Vitamin C

Vitamin C, askorbik asit olarak bilinen kokusuz, beyaz katı kıvamda olan suda çözünebilen bir vitamindir. Erime noktası 192 °C'dir. Molekül ağırlığı 176 g/mol'dür (Dizlek ve Gül, 2007). Drummond isimli çalışmacı 1919 yılında ilk defa vitamin C'yi bitki öz suyundan almıştır. Tarihte vitamin C'yi ilk defa izole eden Albert Szent Györgyi'dir ve 'antiskorbüt öz'' olarak isimlendirmiştir. Vitamin C oksidan molekülleri ortamdan kaldırdığından dolayı antioksidan denilmektedir (Szent-Györgi, 1928; Sorice vd., 2014; Uetaki ve vd., 2015). Vücutta depolanmaz her gün alınması gerekmektedir. Yapı olarak glukozu benzemekte olup altı karbonlu ketatlon bileşimidir. Kimyasal formülü C₆H₈O₆ dır (Şekil 1.4) (Groff vd, 1995; Coşkun, 2021). Çoğu bitki ve hayvan D- glukozu kullanarak D- glukuronik asit ve L-glolonik asitten vitamin C'yi sentezlemektedirler fakat insanlar kuşlar ve balık gibi bazı hayvanlar L-glulonolakton oksidaz enziminin yokluğundan dolayı vücutlarında vitamin C'yi üretmezler

(Savran, 2018). Vitamin C'nin indirgenmiş formu (L-askorbik asit) ve oksitlenmiş formu (dehidroaskorbik asit) olmak üzere iki önemli biyolojik formu vardır. C vitamini konsantrasyonu en yüksek doku düzeyinde bulunur, bu nedenle taşınması önemlidir. Sağlıklı bireylerde indirgenmiş formu, diğer formuna göre daha ağırlıklı bulunmaktadır. Bu form hücre içi olarak SVCT'ler (Sodyum bağımlı C vitamini taşıyıcıları) taşıyıcıları aracılığıyla taşınır. Dehidroaskorbik asit yani oksitlenmiş formu ise glikoz (C₆H₁₂O₆) ve C vitamini (C₆H₈O₆) arasındaki kimyasal benzerlik nedeniyle GLUT (glikoz taşıyıcı) tarafından taşınır. C vitamininin oksitlenmiş formu (DHA), hücre içine ulaştığında, glutatyonun etkisiyle indirgenmiş formuna veya askorbik aside kendiliğinden geri dönmektedir (Koshiishi vd., 1998; Padayatty vd., 2003; Rivas vd., 2008; Verrax ve Calderon, 2008). Böylelikle oral vitamin C alınımları hücreye ve hücre içi organellere geçişi, plazma konsantrasyonu sıkı kontrollerle ve ilgili taşıyıcılarla gerçekleşmektedir (Uğur vd., 2020). İnsanda biyolojik olarak eşit şekilde aktivite gösteren bu iki form çeşitli yollarla birbirine dönüşebilmektedir ve indirgenmiş şekli dehidro şekline göre daha dayanıklıdır (Savran, 2018).

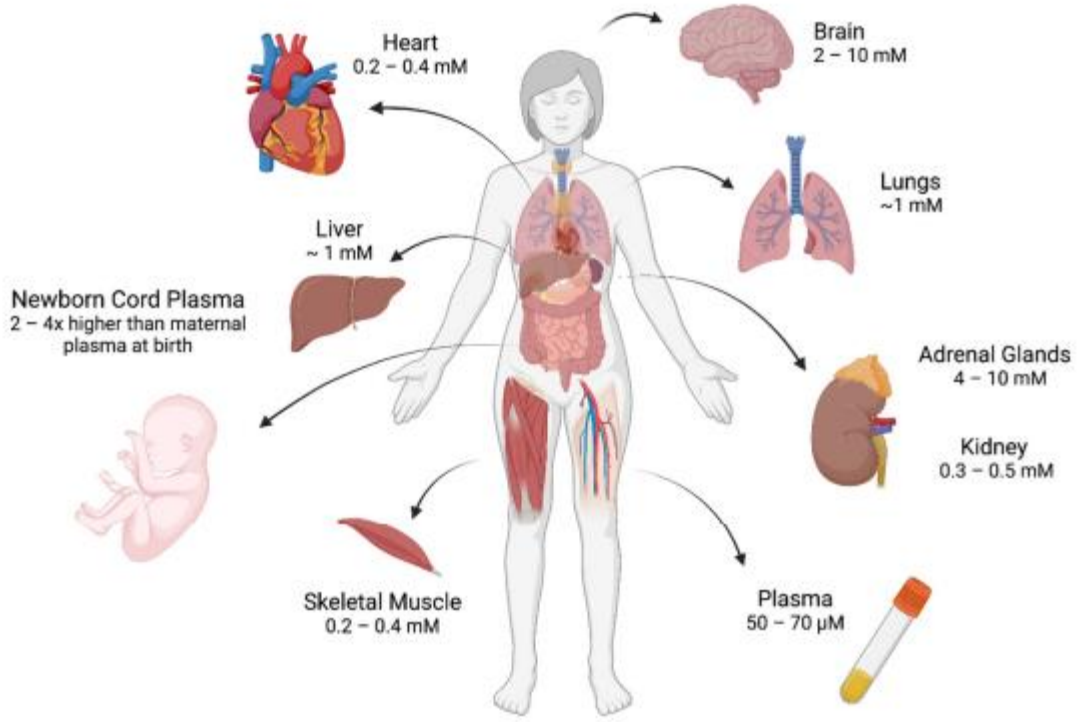


Şekil 1. 4: Vitamin C kimyasal Yapısı (Decker ve Clarkson, 1999)

1.2.1. Vitamin C Nerede Bulunur?

Bağışıklık sisteminin güçlendirilmesinde önemli vitaminlerden biri olan vitamin C vücudun günlük olarak ihtiyaç duyduğu vitaminler arasında yer alır. Turunçgiller, biber, salatalık, patates, domates, lahana başta olmak üzere tüm meyve ve sebzeler C vitamini açısından zengin besinlerdir (Aslan, 2018). Vücutta farklı homeostatik konsantrasyonlarla bulunur. Beyin ve adrenal bezlerde C vitamini konsantrasyonu daha yüksektir. Kronik diyet eksikliği dönemlerinde beyin yüksek C vitamini içeriğini koruyabilmektedir (Lindblad vd., 2013; Hansen vd., 2014; Hasselholt vd., 2015; Lykkesfeldt ve Tveden-Nyborg, 2019). Kalpte

ortalama 0,2-04 mM, beyinde 2-10 mM, plazmada ise 50-70 μ M gibi farklı miktarlarda bulunmaktadır (Şekil 1.5) (Rice ve Russo-Menna, 1997; Lykkesfeldt ve Tveden-Nyborg, 2019; Tveden-Nyborg, 2021). Yenidoğan doğum anında annesine göre daha yüksek C vitamini plazma konsantrasyonları bulunmaktadır (Teel vd., 1938). Bu sebeple, bebeğin nöronal gelişimi için C vitamininin rolü büyük öneme sahiptir (Coker vd., 2022).



Şekil 1. 5: C Vitamininin Doku Dağılımı (Coker vd., 2022).

1.2.2. Vitamin C'nin Metabolik Etkileri

Vücutta Vitamin C alımı, dağılımı ve atılımı, hücre içi geri dönüşüm için hücresel kapasite ile birlikte çok karmaşık bir dağılım profiline sahip farklı taşıma mekanizmaları tarafından düzenlenen bir sistem içerisinde bulunmaktadır (Lykkesfeldt ve Tveden-Nyborg, 2019). Vitamin C'nin, keşfedildiği günden günümüze kadar hayati tehlike oluşturan hastalık riskini azaltmada büyük katkısı olması nedeniyle sağlıklı yaşam ile hastalıklardaki rolüne yönelik pek çok çalışma yapılmıştır (Du vd., 2012, Pearson vd., 2017, Shivavedi vd., 2019). Yapılan bazı araştırmalarda (Padayatty vd., 2003; Droogmans vd., 2007; Hirano, 2007) C vitaminin bağışıklık sistemini güçlendirdiği, kalp ve kanser gibi hastalıkların önlenmesinde önemli etkilerinin olduğu belirtmektedir. Vücudu bakteri toksinlerinden ve enfeksiyonlardan

korumaktadır ve enfeksiyon durumunda ise vitamin C düzeyinde düşüşler gözlenebilmektedir (Harris, 1937; Hughes, 1981; Carpenter, 1986).

Serbest radikal teorisi, yaşlanmanın, metabolizmanın yan ürünleri olarak üretilen serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasar birikimi sonucu geliştiği varsayılmaktadır (Harman, 1972). Oksitlenmiş makro moleküllere dayalı hasar birikimi, yaşa bağlı gelişen birçok hastalıkta da bulunmaktadır (Lee vd., 2015). Askorbik asit; nitrojen dioksit, ozon, singlet oksijen, süperoksit, hipokloröz asit, peroksinitrit, hidroperoksil gibi reaktif oksijen türlerini ve reaktif nitrojen türlerini temizleyerek oksidatif hasara etkili koruma sağlar ve dolaylı olarak diğer antioksidan sistemlerin yeniden üretilmesinde yardımcı olmasıyla bilinen güçlü bir antioksidandır (Robichova vd., 2004; Karabulut ve Gülay, 2016). İleri yaşlardaki insanların kanında genç yaşlardaki kontrollere kıyasla serumdaki oksitlenmiş koenzim Q₁₀'un toplam koenzim Q₁₀'a yüzdesinde (koenzim Q₁₀'un redoks dengesinin oksitlenmiş forma geçtiğini gösterir) bir artış ve vitamin C'de ise bir azalmanın gözlemlendiği ve bu bulguların ileri yaşlardaki insanların kanında oksidatif stresin arttığına işaret ettiği kaydedilmektedir. Koenzim Q₁₀'nun tek başına ya da vitamin C ile kullanımı ileri yaşlarda artan oksidatif hasar ile mücadele etmede faydalı olabileceği ifade edilmektedir (El-Laithy vd., 2018).

C vitamininin hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklık sisteminin hücresel işlevleri üzerinde çok sayıda faydalı etki gösterdiği belirtilmektedir. Vücudu endojen ve eksojen oksidatif zorluklara karşı koruyan ve çok sayıda enzim için bir kofaktör olarak etkisi ile önemli bir güçlü bir antioksidandır (Carr ve Maggini, 2017). Vitamin C potansiyel anti-inflamatuar ve terapötik rolü ve sağlıklı bireylerde bağışıklık artırıcı gibi özellikleriyle “bağışıklık güçlendirici” olarak destek tedavilere eklenmektedir (Marik, 2018). C vitamini, inflammatuar mediatörlere yanıt olarak nötrofiller göçünü uyararak mikropların fagositozunun artırımı ile inflammatuar yanıtı yardımcı olmaktadır. Bağışıklık sistemindeki aktif rolü ile organizmanın aşırı zarar görmesini önleyerek patojenlere karşı yeterli bir yanıt oluşturmaları ve bu yanıtın sürdürmesinde rolü ile C vitamininin önemi büyüktür. Özellikle yaşlılar ve C vitamini yetersizliğinde risk faktörlerine maruz kalan bireylerde, diyet veya takviye yoluyla yeterli C vitamini alımının sağlanması, uygun bağışıklık fonksiyonu ve enfeksiyonlara karşı direnç için gereklidir (Carr ve Maggini, 2017).

Son birkaç yıldır ortaya çıkan tüm dünyayı etkisi altına Covid-19 hastalığı üzerinde vitamin C'nin etkisi ile ilgili birtakım çalışmalar yapılmıştır. Covid-19 Ciddi akut solunum sendromu olan Covid-19 tanılı 323 hastada yapılan bir çalışmada yüksek doz intravenöz C vitamininin etkisini araştırmışlardır. Kişi sayısı yetersizliği ve küçük örneklerle dayanan sınırlı kanıtlar sebebiyle yüksek doz vitamin C uygulamasının Covid-19 hastalığı üzerinde herhangi bir fark

bulunmamıştır (Kavurgacı vd., 2021). Başka bir çalışmada ise yüksek doz vitamin C takviyesinin; Covid-19 pnömonisiyle ortaya çıkan akut solunum yetmezliğinde; yoğun bakım yatış süresini, mortaliteyi, vazopressör tedavi ve invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacını azalttığı bulunmuştur (Coşkun, 2021). Ciddi pnömonisi olan durumu kritik olan hastalara yüksek dozda intravenöz C vitamini uygulamasının genel olarak güvenli olduğunu ve mortalite üzerinde önemli bir etki olmaksızın inflamasyonu, mekanik ventilasyon süresini ve vazopresör kullanımını azaltabileceğini belirtilmektedir (Mahmoodpoor vd., 2021). Başka bir çalışmada C vitamini takviyesinin, resüsite edilen septik şok hastalarında; C vitamininin plazma seviyeleri ne olursa olsun mikrovasküler reaktiviteyi ve periferik doku perfüzyonunu iyileştirdiği görülmüştür (Lavillegrand vd., 2022).

C vitamini beyin gelişimi ve işlevi için önemli bir vitamindir. Beyin ve adrenal bezler C vitamini kronik eksikliği ve tükenme durumlarında bile yüksek vitamin C seviyelerini koruma yeteneğine sahiptirler (Rice vd., 2002). Yüksek doz vitamin C uygulamalarında beyin ve adrenal bezler kolayca depolama yaptığı sonucuna varılmış bu da bu organların vitamin C depolamada yüksek bir önceliğinin olduğunu göstermektedir (Tveden-Nyborg vd., 2012; Hasselholz vd., 2015; Lykkesfeldt ve Tveden-Nyborg, 2019). C vitamininin sinir sisteminde birçok işlevi vardır. Epigenetik düzenleme, katekolamin nörotransmitterlerinin ve hormonlarının biyosentezi, kollajen üretimi ve anjiyogenez gibi çeşitli süreçlerde yer alan çok sayıda farklı enzim için bir ortak faktör olarak görev yapmaktadır (Coker vd., 2022).

Epidemiyolojik çalışmalar, vitamin C eksikliğinin Batı popülasyonlarında hala yaygın olduğunu ve C vitamini eksikliğinin Amerika Birleşik Devletleri'nde dördüncü önde gelen besin eksikliği olduğunu ifade edilmektedir. Sebeplerinin ise sınırlı vücut depoları ile birlikte azaltılmış alımı ve çeşitli hastalıklara dayandırılmaktadır. Hava kirliliği ve sigara içme, enfeksiyonlarla mücadele, oksidatif ve inflamatuvar bileşenlere sahip hastalıklar, tip 2 diyabet vb. nedenlerle artan ihtiyaçlar olarak açığa çıkmaktadır (Carr ve Maggini, 2017). Vitamin C eksikliğinde kan ve idrardaki miktar C vitamini miktarı da azalmakta ve bu eksikliğe bağlı vücutta semptomlar görülmeye başlanır. İştahın azalması, yorgunluk, yara iyileşmesindeki gecikmeler gibi belirtiler hafif semptomlar iken anemi, epistaksis (burun kanaması), büyüme ve gelişmede duraklama, diş dökülmesi, diş eti şişmesi ve kanaması, ateş, enfeksiyonlara karşı direnci azalması, kemiklerde bazı kırılmalar gibi belirtiler ise ileri düzey semptomlardır (Carpenter, 1986; Hughes, 1981). Vitamin C eksiklik durumları bazen genç bireylerde, ölümle sonuçlanabilmektedir. İskorbüt hastalığının erken belirtileri arasında, ilerleyen vitamin C eksikliğinin beyin üzerindeki olumsuz etkisini destekleyen, spesifik olmayan duygudurum bozuklukları ve depresyon hali gözükülebilmektedir (Institute of Medicine, 2000). Fareler

üzerinde yapılan bir çalışmada ise vitamin C'nin hayati rolüne dikkat çekilmektedir. Beyine aktif vitamin C taşınmasında problemliler olarak doğan fareler serebral kanamalar sergilerler ve doğumdan sonra uzun süre hayatta kalmazlar, bu da C vitamini tükenmesinin beyine zararlı etkilerinin olduğunu ve perinatal hayatta kalmaya etkilerinin olduğunu göstermektedir (Sotiriou vd., 2002; Harrison vd., 2010). Bununla birlikte, kobaylarda uygulanan doz seviyelerinin insanlara ne dereceye kadar aktarılabileceği ve vitamin C eksikliğinin insan beyninde nasıl fonksiyonel sonuçlara yol açabileceğini tahmin etmek güç olduğu ifade edilmektedir. Hamile kadınlar, erken doğmuş çocuklar ve düşük gelirli ve eğitim düzeyine sahip aileler gibi belirli alt grupların vitamin C eksikliği riskinin yüksek olduğu belirtilmektedir (Tveden-Nyborg, 2021).

1.2.3. Vitamin C Takviyesinin Etkileri

Vitamin C'nin, keşfedildiği günden günümüze kadar hayati tehlike oluşturan hastalık riskini azaltmada büyük katkısı olması nedeniyle sağlıklı yaşam ile hastalıklardaki rolüne yönelik pek çok çalışma yapılmıştır (Du vd., 2012, Pearson vd., 2017, Shivavedi vd., 2019). Bu çalışmalar neticesinde vitamin C'nin en önemli etkisinin, hücrelerel metabolizmanın normal bir parçası olarak oluşan ancak yaşlanma ile birlikte kanser ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıklarda yüksek seviyelerde gözlenen oksidatif strese karşı vücudu koruduğu tespit edilmiştir (Duarte ve Lunec, 2005, Shivavedi vd., 2019). Ayrıca vitamin C takviyelerinin şeker hastalığı, depresyon, endişe ve merkezi sinir sistemindeki nörotransmitter üretimi ve salınımında iyileşme sağladığına yönelik kanıtlar da bulunmaktadır (Fernandes vd., 2011, Jungert ve Neuhauser-Berthold, 2015, Pearson vd., 2017, Shivavedi vd., 2019).

Bir vitaminin önerilen diyet miktarını belirlemek için biyoyararlanımını, absorpsiyonunu, idrarla atılımını ve potansiyel toksisitesini bilmek ve farklı dozlarda kullanımında serum ve doku konsantrasyonunun belirlenmesini gerekmektedir (Levine ve Cantillena, 1996). Gelişmiş ülkelerde klinik iskorbüt vakaları plazma vitamin C konsantrasyonunun 23 umol/L altına düşmesi olarak tanımlanır ve bu değer yetişkin popülasyonun yaklaşık %15'ini etkilemektedir (Pearson vd., 2017; Rowe ve carr, 2020). Bu oran hamileler, sigara içenler ve düşük sosyoekonomik sınıflar gibi belirli alt gruplarda belirgin şekilde daha yüksektir (de Oliveira vd., 2004; Schleicher vd., 2009; Wang vd., 2009; Pearson vd., 2017). 1943 yılında C vitamini doz miktarının önerileri belirlendi ve bazı sonuçlar elde edildi. Günlük 60 mg'lık bir dozun iskorbütü önlemek için gereken dozun iki katı olduğunu ve bu dozun idrarla atılan C vitamininin eşik değeri olduğunu açıklandı. Daha sonraki yapılan farmakokinetik çalışmalarda

günlük 100 mg'lık bir dozda düşük bir idrar atılımı insidansı, 200 mg'lık bir dozda %100'lük bir biyoyararlanım olduğu doz miktarının 1000 mg'a ulaştığında ise tam bir doygunluğa ulaşıldığı bulunmuştur. Günlük vitamin C dozu RDA 90 mg olmasına rağmen farmakokinetik olarak günlük RDA 200 mg'lık dozu desteklemektedir (Levine ve Cantillena, 1996). Fakat hedeflenen MDA “minimum diyet toleransı” veya eksikliğin minimum önleyici dozunun belirlenmesi değil, her hastanın klinik durumuna göre değişebilen optimal dozun belirlenmesi gerektiği düşünülmelidir (Velarde, 2019).

C vitamini suda çözünen bir vitamindir ve genellikle daha yüksek dozlarda bile kullanılması güvenli kabul edilir. Yüksek doz C vitamininin etkinliğini değerlendiren çalışmalarda ciddi yan etkiler bildirilmemiştir (Padayatty vd., 2010; Yanase vd., 2020). Fakat bazı durumlarda vücuda yüksek dozda C vitamini alınması toksik olabileceği ifade edilmektedir (Levine vd., 1999). Fazla olan vitamin C idrarla itrah olur yalnız böbrek yetmezliği olan hastalarda ya da diyalize giren hastalarda çeşitli organlarda birikebilir (McAllister vd., 1984; Wong vd., 1994). Yüksek dozlarda C vitamini uygulaması, glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği olan hastalarda, oksalat böbrek taşı veya hiperoksalürisi olan hastalarda kontrendikedir (Rivers, 1987; Levine vd., 1999).

Bu çalışmanın ana hipotezi, antioksidan takviyelerin hücre ve doku koenzim Q₁₀ düzeylerini serbest radikal saldırılarından koruyabileceği ve böylece yaşlanmadaki koenzim Q₁₀'un etkilerini artırabileceği şeklindedir. Bu nedenle çalışmada; farklı yaş ve cinsiyetteki sağlıklı sıçanlara oral vitamin C takviyesinin kan, kalp ve karaciğer dokusu koenzim Q₁₀ düzeylerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. MATERYAL VE METOL

2.1. Materyal

Çalışmada değişik yaş ve cinsiyet grubunda sağlıklı 84 sıçan kullanılarak vitamin C takviyesinin kandaki serum, kalp ve karaciğer dokularındaki koenzim Q₁₀ düzeylerine etkisi incelenmiştir. Bu çalışmada; hayvan materyali olarak, endojen vitamin C sentezi yapabilen sıçanlardan (Svrbely, 1936) alınan kan ve doku örnekleri materyal olarak kullanılmıştır.

Çalışmamız için AKÜ Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu'nun (AKÜHADYED) 24.06.2020 tarihli 49533702/280 nolu izni doğrultusunda gerçekleştirilmiştir.

2.1.1. Deney Hayvanlarının Temini

Çalışmadaki hayvanlardan; genç (2-3 aylık) dişi ve erkek sıçanlar ile yetişkin (12-18 aylık) erkek sıçanlar Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden ve yetişkin (12-18 aylık) dişi sıçanlar ile yaşlı (18 ay üstü) erkek ve dişi sıçanlar Eskişehir Anadolu Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama biriminden temin edilmiştir. Hayvanlar etik kurallar çerçevesinde Pamukkale Üniversitesi Deneysel Cerrahi Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne getirildi.

2.1.2. Deney Hayvanlarının Hazırlanması

Pamukkale Üniversitesi Deneysel Cerrahi Uygulama ve Araştırma Merkezine getirilen hayvanlara uygulama öncesi adaptasyon için 7 gün boyunca karantina uygulandı. Sıçanlar deney hayvanları ünitesindeki kafeslerinde; 22±1 °C sıcaklıkta, %50-55 nem ortamında 12 saat ışık/karanlık ve düzenli havalandırılan ortamda bulundurulmuş olup özenle bakılmıştır.

2.1.3. Deney Gruplarının Oluşturulması

Çalışmada; hayvan materyali olarak 100-600 g ağırlığında ve farklı yaşlarda Sprague Dawley türü erkek ve dişi toplam 84 sağlıklı sıçan bulunmaktadır. Hayvanlar yaş, cinsiyet ve vitamin C uygulamasına göre gruplara ayrılmıştır ve özel kafeslerde bakılmıştır.

Çizelge 2. 1 : Deney ve kontrol grupları.

Deney ve kontrol grupları	Grup başına hayvan adeti		Kullanılan toplam hayvan sayısı/grup
	Erkek	Dişi	
Genç (2-3 aylık) Kontrol Grup	7	7	14
Genç (2-3 aylık) 500mg/kg CA Vitamin C grup	7	7	14
Yetişkin (12-18 aylık) Kontrol Grup	7	7	14
Yetişkin (12-18 aylık) 500mg/kg CA Vitamin C grup	7	7	14
Yaşlı (18 ay üstü) Kontrol Grup	7	7	14
Yaşlı (18 ay üstü) 500mg/kg CA Vitamin C grup	7	7	14
Toplam	42	42	84

2.1.3.1. Vitamin C Grubu

Vitamin C grubu dişi ve erkek olmak üzere genç, yetişkin ve yaşlı 42 hayvandan oluşturulmuştur. Hayvanlar 30 gün boyunca katkısız yem ve şebeke suyu ile beslemesi yapılmıştır. Takviye olarak Carlo Erba Reagents ticari marka L(+) Askorbik asit (Carlo Erba Reagents, 402406 Fransa) kullanılmıştır. Doz ayarlamasında (Tekstar Kd-Tbc 300G 0.001G) marka hassas terazi kullanılmıştır. Askorbik asit %0,9 izotonik (Polifleks) içerisinde vorteks (Velp Scientifica ZX³) karıştırıcıda tamamen yüksek devirde içerisinde partikül kalmayacak şekilde homojen olarak karıştırılmıştır. Hazırlanan karışım 500 mg/kg CA olacak şekilde hayvanlara ml hesabı ile 30 gün süresince gastrik gavajla uygulandı.

2.1.3.2. Kontrol Grubu

Vitamin C grubu dişi ve erkek olmak üzere genç, yetişkin ve yaşlı 42 hayvandan oluşturulmuştur. Hayvanlar 30 gün boyunca katkısız yem ve şebeke suyu ile beslemesi yapılmıştır. Kontrol grubuna, deney grubu ile aynı stres oluşması adına 1 cc distile su gavaj olarak verilmiştir.

Çizelge 2. 2: Vitamin C içeriğine ait bilgiler

Üretici Firma	Dasitgroup
Ticari İsim	Carlo ErbaReagents
Doğrusal Formül	COCOH: COHCHCHOHCH ₂ OH
Kurutma Kaybı	<=0.1%
Suda çözünmeyen madde	<=30 ppm
Ağır metaller (Pb)	<=10 ppm
Ateşleme kalıntısı	<=300 ppm
Parti No	V8B510039I
Son Kullanım Tarihi	2025/9

Çizelge 2. 3: Araştırmada kullanılan standart sıçan yeminin besin madde değerleri.

Yem İçerik	Değer
Kuru madde (%)	88,9
Ham protein (%)	24,3
Ham selüloz (%)	5,1
Ham kül (%)	6,6
Ham yağ (%)	3.2
Metabolize olabilir enerji (kcal/kg)	2850
Nem/Rutubet (%)	11,1
Kalsiyum (En az, %)	%0,95
Fosfor (En az, %)	%0,98
Sodyum (En az, %)	%0.05
Lizin (%)	%1.32
Methionin (%)	%0.49

2.1.4. Analizde Kullanılan Cihazlar

- Analitik hassas terazi (kernacs 220-4m)
- Karıştırıcı (Velp ZX3 Vortex)
- Homojenizer ika t18 ultra-turrax
- Santrifüj makinesi (thermo scientific megafuge 8r marka)
- Derin dondurucu -80 °C (Panasonic MDF-U5386S-PE)
- İnkübasyon cihazı (nüve incubator en 055)
- Eliza cihazı (Thermo Scientific)

- Hassas terazi (Tekstar Kd-Tbc 300G 0.001 g' a duyarlı)
- Canlı ağırlık tartım terazi (Sswock TCS-B 30 Kg-05 G)

2.1.5. Analizde Kullanılan Kimyasallar, Malzeme ve Kitler

- Kan tüpleri (BD Vacutanier SST II Advance Serum Separatör 8,5 ml)
- Alüminyum folyo
- Eppendorf tüpü
- Potasyum hidrojen fosfat 50mM (merck)
- Eppendorf tüpleri
- Otomatik pipetler (Dragon med 0,5-10 µl, Biohit 0,5-10 µl ve Eppendorf 12 kanallı ayarlanabilir hacimli 30-300 ul)
- Rat Coenzyme Q₁₀ ELİSA ticari kiti (bioassay technology laboratory, Cat. No: E2429Ra)
- L (+) Ascorbic Acid (Vitamin C) Carlo Erba Reagents, 402406, Fransa
- %0,9'luk izotonik sodyum klorür solüsyonu
- 5 cc ve 10 cc'lik enjektörler
- Penset, pens, cerrahi makas, portegü
- Kilitli poşet

2.2. Metot

2.2.1. Anestezi Uygulaması, Doku ve Kan Örneklerinin Alınması

Hayvanların 30 gün boyunca beslemesi yapıldıktan sonra deney gününden 12 saat öncesi su dahil beslemesi kesildi. Anestezi olarak ketamin hidroklorür (87 mg/kg) ve ksilazin (13 mg/kg) karışımı sağ arka ayak adalesine intramusküler yolla uygulandı. Anestezik maddenin dozu hayvanların solunumları spontan olarak devam edecek şekilde ayarlandı. Anestezik madde uygulandıktan sonra (ortalama 10-15 dakika) hayvanların refleks noktalarına belli uyarılar verilerek anestezik maddeye karşı hayvanların uyarıları ölçüldü. Uyarısı olmayan hayvanlar önceden temiz olarak hazırlanmış olan üstten aydınlatmalı olan masaya supin pozisyonunda yatırıldı. Tüm sıçanların ciltleri batikon ile aseptik olarak hazırlandıktan sonra

Pubisin 0,5 cm altından ksifoide kadar olan orta hatta median laparotomi yapıldı. Laparotomi sonrası barsaklar sağa deviye edildi. Vena kava inferiora ulaşarak oradan yeterli miktarda alınan kan örnekleri daha önceden her hayvan için ayrı ayrı numara ve isimlendirilmiş olan 8,5 ml'lik kan tüplerinde muhafaza edildi. Daha sonrasında yine her hayvanının doku numunesi için ayrı ayrı numaralandırılmış olan kilitli poşetlere kalp ve karaciğer numuneleri alındı. Alınan kan ve doku numuneleri deney süresince +4 °C'de laboratuvarında saklandı. Biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri 3000 rpm'de soğutmalı santrifüjde (Hettich Universal 320R) 10 dakika santrifüj ile serumları ayrıldı. Ayrışan serumlar eppendorf tüplerine alınarak daha sonraki bir günde analizi yapılması için -80 °C'de dondurucuda saklandı. Deney süresince laboratuvarında +4 derecede saklanan doku numuneleri ise daha sonraki bir günde homojenizasyon ve analizi için -20°'de dondurucuda saklandı.

2.2.2. Doku Örneklerinin Homojenizasyonu ve Hazırlanması

Dondurucuda -20 °C'de saklanılan kalp ve karaciğer numuneleri homojenizasyon için gerekli hazırlıklar yapıldıktan sonra dondurucudan çıkarılmış ve çözünmesi için 3-4 saat beklenmiştir. Kalp ve karaciğer dokularının homojenizasyonu ayrı ayrı yapılmış olup aynı yöntem ile aynı kimyasal kullanılmıştır. Dokuların ağırlıkları 0,5 gram olacak şekilde alüminyum folyo üzerinde analitik hassas terazi (kernacs 220-4m) ile tartımları yapılmıştır. Homojenizasyon için potasyum hidrojen fosfat 50mM kullanılmıştır. Ürünün prospektüsündeki tarife göre 1 litre distile su için 136 gr potasyum hidrojen fosfat ile çözündürülmüştür. Hazırlanan bu karışım Velp ZX3 Vortex marka karıştırıcı ile partikül kalmayacak şekilde homojen olarak karıştırılmıştır. 0,5 gr doku örneği için hazırlanan karışımdan 5 ml kullanılmıştır. Doku bu çözeltiyle birlikte cam tüpler içinde homojenizer (ika t18 ultra-turrax marka) ile homojenizasyonu yapılmıştır. Daha sonra otomatik pipetler ile cam tüplere alınan örnekler santrifüj makinesi (thermo scientific megafuge 8r marka) ile 3000 devirde 10 °C'de 5 dakika santrifüj edilmiştir. Sonrasında örnekler otomatik pipet yardımıyla eppendorf tüplerine alınan numuneler sonraki bir günde analizi yapılması için -20 °C'de saklanmıştır.

2.2.3. Kalp ve Karaciğer Dokularının Koenzim Q10 Tayini

Rat Koenzim Q₁₀ ELİSA ticari Kit (bioassay technology laboratory, Cat. No: E2429Ra) ile manuel olarak ELİSA cihazında çalışıldı.

Çizelge 2. 4: Testin Prensibi

100 ng/ml	Standard No.5	120µl Original Standard + 120µl Standard Diluent			
50 ng/ml	Standard No.4	120µl Standard No.5 + 120µl Standard Diluent			
25 ng/ml	Standard No.3	120µl Standard No.4 + 120µl Standard Diluent			
12.5 ng/ml	Standard No.2	120µl Standard No.3 + 120µl Standard Diluent			
6.25 ng/ml	Standard No.1	120µl Standard No.2 + 120µl Standard Diluent			
Standard	Standard	Standard	Standard	Standard	Standard
Concentration	No.5	No.4	No.3	No.2	No.1
200ng/ml	100ng/ml	50ng/ml	25ng/ml	12.5ng/ml	6.25ng/ml

Bu kit, ratlarda koenzim Q₁₀'u analiz etmek için kullanılan Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Testidir (ELISA). Mikro plakalarda rat koenzim Q₁₀ antikoruna ile önceden kaplanmış kuyucuklar bulunur. Numuneler bu kuyucuklara eklenir. Numunelerdeki koenzim Q₁₀ kuyucuklarda kaplanmış halde bulunan antikorlara bağlanır. Ardından streptavidin-HRP koenzim eklenerek inkübe edilir. Daha sonra bağlanmamış enzimler yıkaması yapılarak uzaklaştırılır. Substrat solüsyonları eklenerek tekrar inkübe edilir. Reaksiyonu durdurmak için eklenen asidik stop solüsyonuyla mavi renk sarıya döner ve böylece reaksiyon sonlanır. 450 nm'de absorbans ölçülür. OD değerleri hesaplanır.

Testin Yapılışı

- Standart grafiği oluşturulması için kuyucuklara 50µL standart eklendi.
- Koenzim Q₁₀ miktarlarını ölçmek için oda sıcaklığındaki doku numunelerinden kuyucuklara 40µL örnek eklendi ve 10µL anti koenzim Q₁₀ antikorları eklendi

ardından 50µL streptavidin-HRP eklendi karıştırıldı ve sonrasında plaka kapatıcı ile örtüldü 37°C’de 60 dakika inkübe edildi.

- Kuyucukların her biri 350µL yıkama çözeltisi doldurularak ortalama 30 ile 60 saniye beklendikten sonra hafifçe çalkalandı. Yıkama işlemi 5 kez tekrarlandı. Geriye kalan yıkama çözeltisi kuyucuklardan uzaklaştırıldı. Plaka kağıt havlu yardımıyla kurulandı.
- Kurulama işleminden sonra kuyucuklara 50µL substrat A ardından 50µL substrat B eklendi. Plaka yeni bir kapatıcı ile kaplanarak karanlıkta 37°C’de 10 dakika boyunca inkübe edildi.
- Reaksiyonu durdurmak için her bir kutucuğa 50µL stop solüsyonu eklendi. Ardından mavi renk sarıya döndü.
- Stop solüsyonu eklendikten sonra 10 dakika içinde 450 nm’ ye ayarlanmış mikropilaka okuyucuda okundu.
- Her bir kuyunun optik yoğunluğu (OD değeri) hesaplandı.

2.2.4. Serum Örneklerinin Koenzim Q₁₀ Tayini

Analiz için -80 °C’de ependorf tüplerinde saklanan serum örnekleri rat Coenzyme Q₁₀ ELİSA ticari kiti (bioassay technology laboratory, Cat. No: E2429Ra) ile oda sıcaklığında analizi yapılmıştır.

Çizelge 2. 5: Testin Prensibi

100 ng/ml	Standard No.5	120µl Original Standard + 120µl Standard Diluent			
50 ng/ml	Standard No.4	120µl Standard No.5 + 120µl Standard Diluent			
25 ng/ml	Standard No.3	120µl Standard No.4 + 120µl Standard Diluent			
12.5 ng/ml	Standard No.2	120µl Standard No.3 + 120µl Standard Diluent			
6.25 ng/ml	Standard No.1	120µl Standard No.2 + 120µl Standard Diluent			

Standard	Standard	Standard	Standard	Standard	Standard
Concentration	No.5	No.4	No.3	No.2	No.1
200ng/ml	100ng/ml	50ng/ml	25ng/ml	12.5ng/ml	6.25ng/ml

Bu kit, ratlarda koenzim Q₁₀’u analiz etmek için kullanılan Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Testidir (ELISA). Mikro plakalarda rat koenzim Q₁₀ antikoru ile önceden kaplanmış kuyucuklar bulunur. Numuneler bu kuyucuklara eklenir. Numunelerdeki koenzim Q₁₀

kuyucuklarda kaplanmış halde bulunan antikorlara bağlanır. Ardından streptavidin-HRP koenzim eklenerek inkübe edilir. Daha sonra bağlanmamış enzimler yıkaması yapılarak uzaklaştırılır. Substrat solüsyonları eklenerek tekrar inkübe edilir. Reaksiyonu durdurmak için eklenen asidik stop solüsyonuyla mavi renk sarıya döner ve böylece reaksiyon sonlanır. 450 nm'de absorbans ölçülür. OD değerleri hesaplanır.

Testin Yapılışı

- Standart grafiği oluşturulması için kuyucuklara 50µL standart eklendi.
- Koenzim Q₁₀ miktarlarını ölçmek için oda sıcaklığındaki doku numunelerinden kuyucuklara 40µL örnek eklendi ve 10µL anti koenzim Q₁₀ antikorları eklendi ardından 50µL streptavidin-HRP eklendi karıştırıldı ve sonrasında plaka kapatıcı ile örtüldü 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
- Kuyucuklar otomatik yıkama ile yıkandı. Tüm kuyucuklar tek tek aspire edildi ardından yıkama solüsyonu ile tamamen dolduruldu ve 5 kez yıkandı. Yıkama sonrası plaka kağıt havlu ile kurulandı.
- Sonrasında kuyucuklara 50µL substrat A ardından 50µL substrat B eklendi. Plaka yeni bir kapatıcı ile kaplanarak karanlıkta 37°C'de 10 dakika boyunca inkübe edildi.
- Reaksiyonu durdurmak için her bir kutucuğa 50µL stop solüsyonu eklendi. Ardından mavi renk sarıya döndü.

Stop solüsyonu eklendikten sonra 10 dakika içinde 450 nm' ye ayarlanmış mikroparka okuyucuda okundu.

- Her bir kuyunun optik yoğunluğu (OD değeri) hesaplandı.

2.3. İstatistiksel Analizler

Çalışmada elde edilen veriler SPSS 22.0 istatistiksel paket programı kullanılarak değerlendirilmesi yapıldı. Değişkenler ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu ShapiroWilk testi ile varyans homojenliği varsayımı ise Levene istatistiği ile incelendi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında One Way ANOVA testi kullanıldı. Gruplar arası farkın belirlenmesi için de Duncan çoklu karşılaştırma testi uygulandı. Ayrıca bağımsız iki grubun ortalamaları arasındaki farklılıkların karşılaştırılmasında da bağımsız iki örnek t testi (Independent Samples t testi) kullanılmıştır. Tüm analizlerde ($p < 0.05$) değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



3. ARAŞTIRMA BULGULARI

Çalışmamızda 30 gün boyunca genç, yetişkin, yaşlı olmak üzere dişi ve erkek sağlıklı sıçanlara günlük 500mg/kg vitamin C'nin oral uygulamasının serum, kalp ve karaciğer üzerindeki koenzim Q₁₀ seviyelerine etkisi incelendi.

Çalışmada vitamin C takviyesi yapılan farklı yaş ve cinsiyetteki sıçanların koenzim Q₁₀ değerlerine etkisi Çizelge 3.1'de incelendi. Yapılan analiz sonucu vitamin C takviyesinin serum, kalp ve karaciğer koenzim Q₁₀ seviyelerine istatistiksel olarak ($p>0.05$) etkisi olmadığı gözlemlendi.

Yaş ve cinsiyet faktörleri göz ardı edilerek vitamin C takviyesinin serum, kalp ve karaciğer doku koenzim Q₁₀ düzeyleri üzerine etkisi Çizelge 3.2'de gösterildi. Vitamin C takviyesinin serum, kalp ve karaciğer koenzim Q₁₀ düzeylerine istatistiksel olarak ($p>0.05$) etkisi olmadığı bulundu.

Vitamin C oral takviyesinin ve yaştan etkisi göz ardı edilerek cinsiyetin serum, kalp ve karaciğer koenzim Q₁₀ düzeylerine etkisi Çizelge 3.3'de gösterildi. Serum koenzim Q₁₀ değeri dişi sıçanlarda erkek sıçanlara kıyasla ($p<0.01$) önemli derecede yüksek olduğu bulundu. Kalp ve karaciğer koenzim Q₁₀ değerlerinde cinsiyetin etkisinin olmadığı gözlemlendi.

Cinsiyet ve vitamin C oral takviyesinin etkisi göz ardı edilerek yaştan serum, kalp ve karaciğer koenzim Q₁₀ düzeyleri üzerine etkisi Çizelge 3.4'te gösterildi. Çalışmada, 3-6 aylık genç sıçanların serum koenzim Q₁₀ değerleri 18 ay üstü yaşlı sıçanlara kıyasla yüksek olduğu ($p<0.05$) bulundu (Çizelge 3.4). 18 ay üstü yaşlı sıçanların kalp dokusu koenzim Q₁₀ düzeyleri 3-6 aylık genç sıçanlar ve 12-18 aylık yetişkin sıçanlarınkine göre daha yüksek olduğu ($p<0.05$) bulundu (Çizelge 3.4).

Çizelge 3. 1 : Farklı yaş ve cinsiyetteki sıçanlarda 500 mg/kg vitamin C takviyesinin, serum biyokimya parametrelerine etkisi (n:7, mean±SE).

Gruplar	Kalp Koenzim Q ₁₀ ng/g	Karaciğer Koenzim Q ₁₀ ng/g	Serum Koenzim Q ₁₀ ng/ml
3-6 Aylık Erkek Kontrol	1,949±0,209	2,952±0,204 ^{ab}	19,359±0,658 ^{ab}
3-6 Aylık Erkek Vit C	2,381±0,215	4,079±0,413 ^{abcd}	20,079±0,837 ^{ab}
3-6 Aylık Dişi Kontrol	2,227±0,162	3,497±0,340 ^{abc}	21,004±0,874 ^{ab}
3-6 Aylık Dişi Vit C	1,818±0,152	3,531±0,180 ^{abcd}	22,327±0,687 ^b
12-18 Aylık Erkek Kontrol	1,853±0,098	3,715±0,294 ^{abcd}	19,141±0,802 ^{ab}
12-18 Aylık Erkek Vit C	2,122±0,138	3,228±0,918 ^{ab}	19,891±0,619 ^{ab}
12-18 Aylık Dişi Kontrol	2,381±0,135	3,921±0,415 ^{abcd}	21,326±0,909 ^{ab}
12-18 Aylık Dişi Vit C	2,064±0,099	2,567±0,189 ^a	20,886±0,815 ^{ab}
18 Ay Üzeri Erkek Kontrol	1,987±0,221	5,084±0,333 ^d	19,634±0,947 ^{ab}
18 Ay Üzeri Erkek Vit C	2,142±0,174	5,036±0,238 ^{cd}	18,547±0,800 ^a
18 Ay Üzeri Dişi Kontrol	1,974±0,157	3,813±0,480 ^{abcd}	19,223±0,367 ^{ab}
18 Ay Üzeri Dişi Vit C	2,310±0,109	4,332±0,355 ^{bcd}	19,063±0,482 ^{ab}

a,b,c,d. Aynı satırda farklı harflere sahip değerler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05).

Çizelge 3. 2 : Sıçanlarda 500mg/kg vitamin C takviyesinin serum, kalp ve karaciğer Koenzim Q₁₀ düzeyleri üzerine etkisi (n=42, mean ± SE)

Değişkenler	Kontrol	500 mg/kg Vitamin C
Serum Koenzim Q₁₀ ng/ml	19,88±0,34	20,24±0,32
Kalp Koenzim Q₁₀ ng/g	3,86±0,17	3,72±0,16
Karaciğer Koenzim Q₁₀ ng/g	2,08±0,07	2,12±0,65

Tüm analizlerde (p<0,05) değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çizelge 3. 3: Sıçanlarda serum, kalp ve karaciğer Koenzim Q₁₀ düzeyleri üzerine cinsiyetin etkisi (n=42, mean ± SE).

Değişkenler	Erkek	Dişi	P Değeri
Serum Koenzim Q₁₀ ng/ml	19,47±0,31 ^b	20,66±0,34 ^a	p<0,01
Kalp Koenzim Q₁₀ ng/g	4,02±0,17	3,60±1,03	p>0,05
Karaciğer Koenzim Q₁₀ ng/g	2,06±0,73	2,14±0,62	P>0,05

a,b Aynı satırda farklı harflere sahip değerler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05).

Çizelge 3. 4: Sıçanlarda serum, kalp ve karaciğer Koenzim Q₁₀ düzeyleri üzerine yaşın etkisi n=28, mean±SE).

Parametreler	3-6 Aylık Genç Sıçan	12-18 Aylık Yetişkin Sıçan	18 Ay Üstü Yaşlı Sıçan
Serum Koenzim Q₁₀ ng/ml	20,69±0,43 ^a	20,31±0,41 ^{ab}	19,14±0,33 ^b
Kalp Koenzim Q₁₀ ng/g	3,49±0,16 ^b	3,36±0,18 ^b	4,55±0,20 ^a
Karaciğer Koenzim Q₁₀ ng/g	2,09±0,10	2,11±0,07	2,10±0,05

a,b. Aynı satırda farklı harflere sahip değerler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05).

4. TARTIŞMA

ATP üretimi için enerji eşleşmesi ve antioksidan eylemler dahil olmak üzere hücresel metabolizma üzerindeki etkileriyle iyi bilinen koenzim Q₁₀'un, çok çeşitli fizyolojik fonksiyonlara ve terapötik değere sahip olmakla birlikte, çözünme düzeyinin azlığı ve düşük biyoyararlanıma sahip olması, hastalık tedavisi veya takviye olarak biyomedikal uygulamasında kullanılmasını sınırlandırmaktadır (Yang vd., 2021). Fizyolojik olarak koenzim Q₁₀'un yaklaşık %50'si günlük tüketilen gıdalardan, kalan %50'sinin ise bir statin etkisi ile inhibe edilen mevalonat yolu kullanılarak endojen sentezlendiği bildirilmektedir (Mancuso vd., 2010). Bu nedenle, koenzim Q₁₀'un dozlanması, oral uygulamadan sonra klinik fayda elde etmek için >2 mg/L serum hedeflerinin makul olduğunu düşündürse de uygun bir formülasyon olmadan oral uygulamadan sonra bu kan düzeyine ulaşmak kolay değildir. Nitekim, oral olarak verilen koenzim Q₁₀'un büyük bir kısmının dışkı yoluyla atıldığı, sindirilen ve emilen koenzim Q₁₀'un sadece küçük bir kısmının kana ve nihayetinde çeşitli doku ve organlara ulaştığı bildirilmektedir (Bentinger vd., 2003). Bunun yerine vücut koenzim Q₁₀ düzeyini koruyacak antioksidan vitaminlerin kullanılmasının etkileri çalışılmaktadır (Oliveira vd., 2004). Hastalıkların tedavisi ve membran lipidlerini peroksidasyondan koruyan güçlü bir antioksidan görevi ile yaşlanma sürecinin yavaşlamasına sağladığı katkı nedeniyle üzerinde durulan koenzim Q₁₀'un (Hernandez-Camacho vd., 2018); serum, kalp ve karaciğer düzeylerinde suda çözünen bir antioksidan olan vitamin C takviyesinin etkilerinin belirlenmesi amacıyla yapılan bu çalışmada; farklı yaş ve cinsiyetteki sıçanlara oral olarak günde 500 mg/ kg düzeyinde vitamin C verildi.

Çalışmada sıçanlara oral vitamin C takviyesinin, serum, karaciğer ve kalp koenzim Q₁₀ düzeylerine etki etmediği bulundu. Bu bulgu, vitamin E verilen sıçanların kalp dokusunda vitamin E düzeyinde artışın olmadığı, bunun yerine koenzim Q₁₀ artışına neden olduğu, sonuç olarak vitamin E'nin koenzim Q₁₀ üzerinde koruyucu bir etkiye aracılık ettiği (Oliveira vd., 2004) ve vitamin E takviyesinin koenzim Q₁₀'nun biyosentezini arttırdığı (Donchenko vd., 1991) yönündeki bildirimler ile uyumlu değildi. Vitamin E'de gözlenen koenzim Q₁₀ düzeyindeki artışın bu çalışmada vitamin C takviyesinde gözlenmemesindeki tutarsızlığın birden çok nedeni olabilir. Vitamin C de E vitamini gibi ana işlevi lipid peroksidasyonunu engellemek olan enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemine ait olmasına rağmen, yağda çözünen vitamin E nin aksine suda çözünme özelliği, vücutta depo edilememesi ve kolayca atılabilmesi (Uğur vd., 2020) bu iki vitaminin koenzim Q₁₀ düzeylerine olan etkilerindeki farklılığı açıklayabilir. Nitekim, koenzim Q₁₀'un, diğer fonksiyonlarının yanı

sıra, lipofilik ortamdaki A ve E vitamini kaynaklarını yenilemeye hizmet eden bir endojen metabolit olduğu ve sentezinin, statin preparatları tarafından doğrudan bloke edildiği bildirilmektedir (Motkowski vd., 2022). Ayrıca, endojen vitamin C sentezine sahip sıçanlarda oral verilen vitamin C'nin gastrointestinal kanaldan yeterince emilip kana geçmemesi ve kan düzeyinde bir değişikliğe yol açmaması kan koenzim Q₁₀ düzeyinin değişmemesine katkı sağlayabilir. Nitekim, son yapılan bir çalışmada, sıçanlara yüksek düzeyde oral vitamin C takviyesinin, kan vitamin C düzeylerini yükseltmediği gözlenmiştir (Başegmez ve Eryavuz, 2021).

Koenzim Q₁₀ eksikliğinin vücutta olası olumsuz metabolik sonuçlara yol açması (Qu vd., 2018) nedeniyle çalışmada, vitamin C takviyesinin koenzim Q₁₀'un kan ve doku düzeyleri üzerinde etki etmemesi, vitamin E'nin aksine (Donchenko vd., 1991, Oliveira vd., 2004), vitamin C'nin kan ve doku koenzim Q₁₀ düzeylerinde koruyucu bir etkisinin olmadığını ve koenzim Q₁₀'un vücuttaki fizyolojik etkilerine önemli bir katkısının bulunmadığını gösterebilir. Hem vitamin E hem de koenzim Q₁₀'un, biyolojik zarlarda belirgin lipoprotektif antioksidan özelliklere sahip olmaları ve bunların birleşik antioksidan aktivitelerinin her ikisi birlikte mevcut olduğunda belirgin şekilde sinerjik yapı arz etmesi (Kagan vd., 2000), vücut koenzim Q₁₀ üzerine vitamin E'nin vitamin C'ye göre daha yararlı olmasına katkı sağlayabilir. Bununla birlikte, hücre içi güçlü bir antioksidan olan ve diğer nonenzimatik antioksidanların inaktivasyonunun önlenmesi gibi işlevleri (Han vd., 2018) bulunan vitamin C'nin, vücudu zorlanım altına sokan stres, hastalıklar ve enfeksiyon gibi durumlarında günlük gereksinimlerinin artması (Uğur vd., 2020) nedeniyle, hastalık farklılıkları ve bu hastalığın şiddetinin de vitamin C takviyesinin koenzim Q₁₀ düzeylerinde değişiklik yapabilmesi mümkün görünmektedir. Nitekim, tip 1 diyabetli çocuklar arasında yapılan bir çalışmada, metabolik olarak dengesiz diyabeti olanlarda sağlıklı çocuklarınkine göre daha yüksek plazma vitamin E ve koenzim Q₁₀ konsantrasyonları gösterdikleri gözlenmiştir (Alkholy vd., 2019).

Hücrede serbest radikal üretimindeki artış veya antioksidan aktivitedeki azalma; oksidatif stres olarak adlandırılan oksidasyon reaksiyonuna karşı bir dengesizliğe neden olmaktadır. Bu dengesizliğe karşı korumada, reaktif oksijen türlerinin süpürücülerini içermektedir. Hücrede bulunan nonenzimatik antioksidanları; sulu ortamda vitamin C, ürik asit ve glutatyon oluştururken, lipofilik ortamda ise vitamin E, retinol, karotenoidler ve koenzim Q₁₀ oluşturmaktadır (Gutteridge ve Halliwell, 2010). Kan ve doku koenzim Q₁₀ durumundaki değişikliklerin, vücuttaki oksidatif stresin bir göstergesi olarak kabul edilebileceği yönündeki bildirim (Alkholy vd., 2019) dikkate alınır çalışmada, vitamin C takviyesinin kan ve kalp ile karaciğer doku koenzim Q₁₀ durumunu etkilememesi, çalışmada kullanılan hayvanların

sağlıklı olmaları ve vücudun oksidatif stres durumunu artıracak bir şartın bulunmamasından kaynaklanabilir. Yapılacak yeni çalışmalar ile vücutta serbest radikal üretimini artıran değişik stres şartlarında (enfeksiyon, nakil, gebelik, laktasyon vb.), vitamin C takviyesinin kan ve doku koenzim Q₁₀ düzeylerine etkilerinin ortaya konması gerekmektedir. Çalışmadaki bulgular, sağlıklı sıçanlarda bir antioksidan vitamin olarak vitamin C'nin oral takviyesinin vücut koenzim Q₁₀ düzeyini koruyamayacağını göstermektedir ve ortalama ve maksimum yaşam süresi üzerinde olumlu etkileri bulunduğu ileri sürülen (Schniertshauer vd., 2018; Ayunin vd., 2022) koenzim Q₁₀ düzeylerine etkisini göstermesi bakımından önemlidir.

Çalışmada; dişi sıçanların serum koenzim Q₁₀ düzeylerinin erkeklerinkinden daha yüksek olduğu gözlenirken, kalp ve karaciğer dokusu koenzim Q₁₀ düzeyleri arasında fark olmadığı bulundu (Çizelge 3.3). Bu bulgu, kadınlarda erkeklere göre daha güçlü korelasyonlar gösteren cinsiyet farklılıkları bulunduğu yönündeki bildirimi desteklemektedir (de la Bella-Garzón vd., 2022). Erkeklerle karşılaştırıldığında, dişilerin daha yüksek seviyelerde antioksidanlar içerdiği ve bunun sonucu olarak da daha düşük oranda oksidatif hasara maruz kaldıkları bildirilmektedir (Borrás vd., 2003). Nitekim, dişilerde gözlenen antioksidan enzimlerin genetik aşırı ekspresyonunun östrojen reseptörlerinin aktivasyonu ile ilişkili olabileceği ve testosteronun oksidatif strese karşı savunma sisteminin etkinliğini azaltabileceği ileri sürülmektedir (Bokov vd., 2009). Çalışmada, dişi sıçanlarda daha yüksek serum koenzim Q₁₀ düzeyi; erkeklere kıyasla dişilerde, östrojen ve progesteron (Kume-Kick vd., 1996) gibi bir dizi faktörün oksidatif strese karşı koruyucu olan bir antioksidan görevi görebilmesi (Bokov vd., 2009) nedeniyle, vücutta antioksidan olarak daha düşük koenzim Q₁₀ kullanılmasına katkıda bulunabilir. Nitekim, serum veya plazma koenzim Q₁₀ düzeylerinin klinik olarak insanlarda fonksiyonel koenzim Q₁₀ durumu için ham bir gösterge olarak sıklıkla kullanıldığı ve plazmadaki düşük koenzim Q₁₀ seviyelerinin, daha yüksek lipit peroksidasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Stocker vd., 1991).

Koenzim Q₁₀'un tüm dokularda sentezlendiği ve muhtemelen yaşa bağlı değişiklikler ile hastalıklarda rol oynadığı bildirilmektedir (Niklowitz vd., 2016). Çalışmada; koenzim Q₁₀ düzeyinin yaşlı hayvanların serumunda azaldığı ve kalp dokusunda ise arttığı gözlemlendi. Bu bulgu; hücre metabolizması ve antioksidan koruma için önemli bir bileşeni olması nedeniyle koenzim Q₁₀'un, yaşlanmanın ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı (de la Bella-Garzón vd., 2022) ve insanlarda her iki cinsiyette de yaşın kan koenzim Q₁₀ düzeylerini etkilediği (Niklowitz vd., 2016) yönündeki bildirimleri desteklemektedir. Nitekim, Beyer vd. (1985), sıçanlarda çeşitli dokuların koenzim Q₁₀ içeriğinin doğumdan sonra arttığını, 18 ayda maksimum seviyeye ulaştığını, sonrasında yaş ilerledikçe koenzim Q₁₀ içeriğinin azaldığını

bulmuşlardır. Niklowitz vd. (2016)'nin, yaşları 18 ile 82 arasında değişen 860 Avrupalı yetişkinde yaşlanma ve cinsiyetin serum koenzim Q₁₀ durumu üzerindeki etkisini inceledikleri çalışmada, yaşlıların gençlere göre daha düşük serum koenzim Q₁₀ düzeylerine sahip olduklarını gözlemlemişler ve yaşlıların düşük koenzim Q₁₀ düzeyleri ve buna eşlik eden koenzim Q₁₀ redoks kapasitesindeki düşüş nedeniyle bozulmuş koenzim Q₁₀ durumu ile karakterize olduklarını belirtmişlerdir. Nitekim, yaşlı insanlarda koenzim Q₁₀ seviyelerindeki azalmanın, bazı organların işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmekte ve hücrelerin koenzim Q₁₀ sentezleyememesinin, esas olarak beyincik, böbrekler ve kasları etkileyen çok ciddi semptom ürettiği ileri sürülmektedir (Santos-Ocaña vd., 2021). Bu, birçok organda fizyolojik aktivitenin normal çalışması için koenzim Q₁₀ seviyelerinin korunmasının önemini göstermektedir. Nitekim, dolaşımda toplam koenzim Q₁₀'u düşük olan insanların, bozulmuş antioksidan kapasiteye sahip olduğundan, antioksidan kaynaklarının artan tüketiminden veya oksidatif strese karşı daha duyarlı olduğundan şüphelenildiği ifade edilmektedir (Niklowitz vd., 2016).

Çalışmada vitamin C takviyesinin yaşlı hayvanların serumlarındaki düşük koenzim Q₁₀ düzeylerine olumlu etkisinin olmadığı bulundu (Çizelge 3.4). Bu durum, strese karşı zayıf tepki verme ve endojen koruyucu mekanizmaların etkinliğinin azalması ile karakterize yaşlılarda (Corbi vd., 2012), kritik koenzim Q₁₀ statüsüne sahip risk gruplarına antioksidan olarak vitamin C takviyesinin kan ve doku koenzim Q₁₀ düzeylerini artırmak için etkisinin olmadığına işaret etmektedir. Ayrıca, koenzim Q₁₀'a artan ilgi ve bunun çeşitli hastalık ve durumlarla ilişkisi göz önüne alındığında (Aaseth vd., 2021), sadece kan düzeylerinin değil doku koenzim Q₁₀ konsantrasyonlarının da izlenmesinin önemini göstermektedir.

Doku koenzim Q₁₀ seviyeleri esas olarak de novo senteze bağlıyken, plazma koenzim Q₁₀ konsantrasyonları diyet alımından önemli ölçüde etkilenmektedir (Zhang vd., 1995). Nitekim, sıçanlarda oral yoldan verilen koenzim Q₁₀'un sadece bir kısmının kana ulaşırken, büyük bir kısmının dışkı yoluyla atıldığı gözlenmiştir (Benrtinger vd., 2003). Vücut koenzim Q₁₀ düzeyindeki azalmanın; endojen sentezin azlığı ya da diyet yoluyla yetersiz alınmasına bağlı şekillendiği ve bu azalmanın endojen sentezinin ya da diyetle alınımının artırılması ile dengelenmediği takdirde, vücutta koenzim Q₁₀ açığına yol açacağı bildirilmektedir (Motkowski vd., 2022). Bu nedenle, dokularda koenzim Q₁₀ ölçümü hem endojen sentezin hem de diyetle alınan koenzim Q₁₀ eksikliğinin teşhisi için en güvenilir standart olarak kabul edilmektedir (Niklowitz vd., 2016). Çalışmada, koenzim Q₁₀ düzeyleri; yaşlı hayvanların serumlarında azalırken, kalp dokusunda artması ve karaciğer dokusunda değişmemesi, kalp ve karaciğer dokularının diyetten bağımsız koenzim Q₁₀ sentezleyebilme yeteneklerinden

kaynaklanabilir (Zhang vd., 1995). Endojen biyosentez yoluyla iyi korunduğu için dokularda koenzim Q₁₀ eksikliği çok nadir görülmesine rağmen, çalışmada, yaşlı hayvanlarda gençlere göre karaciğerde değişmezken, kalpte koenzim Q₁₀ seviyesinin artması; kullanılmasının az olması ya da sentezin fazlalığı veya her ikisinin birlikte etkisi ile, yaşla birlikte giderek arttığını göstermektedir. Kardiyovasküler hastalıkları olan kişilerde anormal koenzim Q₁₀ düzeylerinin bildirilmesi (Lagendijk vd., 1997), yaşlı hayvanların kalp koenzim Q₁₀ düzeyindeki artışı önemli kılabilir. Nitekim, sıçanların bazı organlarında yaşla birlikte koenzim Q₁₀ seviyelerinin arttığı bulunmuş (Quiles vd., 2002) ve küçük dozlarda koenzim Q₁₀ ile uzun süreli bir takviyenin, PUFA bazlı bir diyetle beslenen sıçanlarda iyi bir yaşlanma karşıtı tedaviyi temsil edebileceği gözlenmiştir (Quiles vd., 2004). Bununla birlikte, rodentlerde yapılan çalışmalarda kullanılan biyolojik materyalin türü (doku homojenatı, serum, hücre altı fraksiyonları vb.), doku türü, hayvan yaşı ve koenzim Q₁₀'u saptamak için kullanılan analitik yöntem gibi faktörlere bağlı olarak koenzim Q₁₀ düzeyinin de büyük ölçüde değişebileceği ileri sürülmektedir (Matthews vd., 1998; Solovieva vd., 1999; Kwong vd., 2002). Genel olarak, kan ve karaciğer gibi yüksek düzeyde metabolik dokuların, beyin veya kalp gibi dokulardan daha iyi bir adaptasyon modeli gösterdiği belirtilmektedir (Kwong vd., 2002). Sıçanlara koenzim Q₁₀ takviyesi yapıldığında, dokulardaki koenzim Q₁₀ düzeylerinin hızla arttığı ve kalp, beyin, böbrekler ve karaciğerde uzun süre yüksek seviyelerde kaldığı gözlenmiştir (Kalenikova vd., 2021). Takviyeden sonra kalpteki koenzim Q₁₀ içeriği ilk 0.25 saatten sonra 2.5 kat arttığı, en az 2 saat boyunca ulaşılan seviyede kaldığı ve daha sonra kademeli olarak azaldığı gözlenmiştir (Kalenikova ve vd., 2021).

Çalışmada, kalp dokusu koenzim Q₁₀ düzeylerinin yaşlı hayvanlarda yükselmesi, kardiyovasküler hastalıkların, yaşlanmayla ilgili yaygın bir sorun olması nedeniyle önemli olabilir. Nitekim, kalp yetmezliği hastalarının çoğunun yetersiz mikro besin desteği gösterdiğine ve böyle bir durumun hastalığın prevalansının artmasına yol açtığına dair kanıtlar bulunduğu ileri sürülmektedir (Pinho ve da Silveira, 2014). Çalışmada; yaşlı hayvanlarda gençlere göre koenzim Q₁₀ düzeyleri serumda azalırken kalp dokusunda artması ve karaciğer dokusunda değişmemesi; Abdelkader vd. (2021)'nin serum ve doku koenzim Q₁₀ seviyeleri arasında anlamlı bir pozitif korelasyonun olduğu bunun serum koenzim Q₁₀'un normal koşullar altında dokular tarafından alındığı ve bu ilişkinin patolojik koşullarda alımın azalması veya yıkımın artması nedeniyle kaybolduğu yönündeki bildirimleriyle uyumlu değildi. Koenzim Q₁₀'un nörodejeneratif ve kalp hastalıkları için koruyucu faydalarının bulunduğu yönündeki bildirimler (Sacher vd., 1997; Crestanello vd., 2002) dikkate alınırsa, yaşlı hayvanlarda kalp dokusu koenzim Q₁₀ düzeyinin diğer yaş gruplarına göre daha yüksek

olması, sadece serbest radikallerin oluşumlarını temizleyerek veya inhibe ederek zararlı etkilerinden koruyan antioksidan özelliklerinin bir sonucu olmayabilir, bunun yanında başka mekanizmalar da söz konusu olabilir. Nitekim, yaşlanmanın, azalan gıda alımı, azalan besin emilim etkinliği ve ilaç kullanımı gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak vücuttaki koenzim Q₁₀ durumunda ilerleyici bir düşüş ile ilişkili olduğu göz önüne alındığında (Zhang vd., 1995; Kalenikova vd., 2021), diyetle alınandan daha ziyade dokulardaki biyosentezin ön plana çıktığı düşünülebilir. Ayrıca, yaşlıların kardiyak fonksiyonuna katkı sağlamasının yanında, miyokardiyal enerji metabolizmasına da olumlu yansıması olabilir (Diamant vd., 2003).

Vitamin E verilen sıçanların kalp dokusunda vitamin E düzeyinde artışın olmadığı, bunun yerine koenzim Q₁₀ artışına neden olduğu görülmüş ve vitamin E'nin koenzim Q₁₀ üzerinde koruyucu bir etkiye aracılık ettiği ileri sürülmüştür (Oliveira vd., 2004). Bu bilgilerden yola çıkarak çalışmanın bulguları, hücre içi bir antioksidan olan vitamin C takviyesinin, vitamin E takviyesinde gözlenen etkilere benzer etkiler göstermediğine işaret etmektedir. Bu durum; koenzim Q₁₀ takviyesinin yaşlanma ve yaşa bağlı hastalıklarla ilişkili birçok işlev bozukluğunu azalttığına öne sürülmesi (Bella-Garzón vd., 2022) nedeniyle, vitamin C takviyesinden en fazla fayda sağlayabilecek yaşlı sıçanlarda koenzim Q₁₀ değişimlerini göstermesi bakımından önemlidir. Ayrıca, bilgimize göre çalışmanın bulguları; vitamin C takviyelerinin koenzim Q₁₀'un biyolojik etkinliğine ilişkin etkileri bilinmemesi nedeniyle, endojen vitamin C sentezi bulunan sıçanlarda oral vitamin C takviyelerinin kan ve dokulardaki koenzim Q₁₀ düzeylerine etkisini inceleyen ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır. Bu nedenle çalışmanın bulguları, vitamin C takviyesinin, başta serum düzeyi olmak üzere kalp ve karaciğer organları arasında koenzim Q₁₀ düzeylerini nasıl etkilediğini göstermesi açısından önemlidir.

5. SONUÇ

Çalışmada; koenzim Q₁₀'un kan, karaciğer ve kalp dokusu düzeylerinin yaşa bağlı değişiklikler gösterdiği ve bu değişikliklere oral vitamin C takviyesinin etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Hem yaşlı hem de dişilere göre erkek sıçanlarda, serum koenzim Q₁₀ düzeylerinde gözlenen azalmanın, bu hayvanlarda kanın antioksidatif kapasitesinin düşebileceğini ve oksidatif hasara daha duyarlı olabileceğini gösterebilir. Aynı zamanda bir serbest radikal temizleyicisi olan vitamin C'nin oral takviyelerinin, vücut koenzim Q₁₀ havuzlarını yenileyebilme özelliği göstermediğini ortaya koymaktadır. Bu çalışmada elde edilen bulgular; sağlıklı sıçanlarda, yaşlanmanın yanı sıra cinsiyetin de kan ve doku koenzim Q₁₀ seviyesini etkileyebileceğini ve bu etkide vitamin C takviyesinin herhangi bir değişikliğe yol açmadığını göstermektedir. Bu durum, sıçanlarda yaşa bağlı kan koenzim Q₁₀ düzeylerindeki düşmeyi azaltmanın oral vitamin C takviyesi ile üstesinden gelinemeyeceğine işaret etmektedir. Çalışmada elde edilen bulguların;

- 1- antioksidan vitaminler kullanılarak koenzim Q₁₀'un kan ve doku düzeylerinde artış sağlamak amacıyla vitamin C'nin ek bir takviyesine gerek olmadığı,
- 2- sıçanlarda normal referans aralıkları oluşturmada bilgi sağlayacağı,
- 3- araştırmacılara ve klinisyenlere yaşa bağlı gelişen hastalıklar ve tedavileri ile ilgili olarak koenzim Q₁₀ düzeylerini değerlendirmede yardımcı olacağı,
- 4- vücut koenzim Q₁₀ düzeylerinin korunmasında antioksidan vitaminlerin kullanılması ve etkinliklerine yönelik yapılacak çalışmalara katkı sunacağı kanaatine varılmıştır.

6. KAYNAKLAR

- Aaseth, J., Alexander, J., Alehagen, U. (2021). Coenzyme Q10 supplementation–In ageing and disease. *Mechanisms of Ageing and Development*, 197: 1-7.
- Abdelkader, H. A., Rashed, L. A., Assaad, E., Saleh, M. A. (2021). Serum and tissue levels of coenzyme Q10 in pemphigus vulgaris. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 1-5. <https://doi.org/10.1111/jocd.14511>
- Acosta, M. J., Fonseca, L. V., Desbats, M. A., Cerqua, C., Zordan, R., Trevisson, E., Salviati, L. (2016). Coenzyme Q biosynthesis in health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, 1857(8): 1079-1085.
- Alcazar-Fabra, M., Navas, P., Brea-Calvo, G. (2016). Coenzyme Q biosynthesis and its role in the respiratory chain structure. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, 1857(8): 1073-1078.
- Alkholly, U. M., Abdalmonem, N., Zaki, A., Elkoumi, M. A., Hashim, M. I. A., Basset, M. A., Salah, H. E. (2019). The antioxidant status of coenzyme Q10 and vitamin E in children with type 1 diabetes. *Jornal de Pediatria*, 95: 224-230.
- Altekin, E., 1999, HMG CoA Redüktaz İnhibitörlerinin Plazma Ubikinon, ATP Düzeyi ve Total Antioksidan Kapasite Üzerine Etkilerinin İncelenmesi, Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, 76s.
- Al-Thakafy, H. S., Khoja, S. M., Al-Marzouki, Z. M., Zailaie, M. Z., Al-Marzouki, K. M. (2004). Alterations of erythrocyte free radical defense system, heart tissue lipid peroxidation, and lipid concentration in streptozotocin-induced diabetic rats under coenzyme Q10 supplementation. *Saudi medical journal*, 25(12): 1824-1830.
- Aslan, R. (2018). Vitaminler oksidan antioksidan dengeyi nasıl etkiliyor? *Ayrıntı Dergisi*, 6(68): 1-5.
- Ayunin, Q., Miatmoko, A., Soeratri, W., Erawati, T., Susanto, J., Legowo, D. (2022). Improving the anti-ageing activity of coenzyme Q10 through protransfersome-loaded emulgel. *Scientific Reports*, 12(1): 1-13.
- Başegmez, M., Eryavuz A (2021). "Sıçanlarda oral yüksek doz vitamin C takviyesinin serum vitamin C, Leptin ve Kortizol parametrelerine etkisi." *Kocatepe Veterinary Journal*, 14(3): 339-345.
- Beal, M. F., Oakes, D., Shoulson, I., Henchcliffe, C., Galpern, W. R., Haas, R., Lumina, L. P. (2014). A randomized clinical trial of high-dosage coenzyme Q10 in early Parkinson disease: no evidence of benefit. *JAMA neurology*, 71(5): 543-552.
- Beğer, T., Yavuzer, H. (2012). Yaşlılık ve yaşlılık epidemiyolojisi. *Klinik gelişim*, 25(3): 1-3.
- Belousova, M., Povarova, O., Gorodetskaya, E., Kalenikova, E., Medvedev, O. (2014). P. 1. g. 001 Neuroprotective efficacy of coenzyme Q10 in rat model of transient focal ischemia. *European Neuropsychopharmacology*, (24). doi: 10.1016/S0924-977X(14)70312-8
- Bentinger, M., Dallner, G., Choknacki, T., and Swiezewska, E. (2003). Distribution and breakdown of labeled coenzyme Q10 in rats. *Free Radical Biology and Medicine*, 34(5): 563–575.
- Beyer, R. E., Burnett, B. A., Cartwright, K. J., Edington, D. W., Falzon, M. J., Kreitman, K. R., Kuhn T.W., Ramp, B.J. Shikrhee, S.Y., Rosenwasser, M.J. Stein, M., An, L. C. I. (1985). Tissue coenzyme Q (ubiquinone) and protein concentrations over the life span of the laboratory rat. *Mechanisms of ageing and development*, 32(2-3): 267-281.
- Bhagavan, H. N., Chopra, R. K. (2006). Coenzyme Q10: absorption, tissue uptake, metabolism and pharmacokinetics. *Free radical research*. 40(5): 445–453.
- Bhagavan, H. N., Chopra, R. K. (2007). Plasma coenzyme Q10 response to oral ingestion of coenzyme Q10 formulations. *Mitochondrion*, 7: 78-88.

- Bhagavan, H. N., Chopra, R. K., Craft, N. E., Chitchumroonchokchai, C., Failla, M. L. (2007). Assessment of coenzyme Q10 absorption using an in vitro digestion-Caco-2 cell model. *International journal of Pharmaceutics*, 333(1-2): 112-117.
- Bokov, A. F., Ko, D., Richardson, A. (2009). The effect of gonadectomy and estradiol on sensitivity to oxidative stress. *Endocrine research*, 34(1-2): 43-58.
- Borrás, C., Sastre, J., García-Sala, D., Lloret, A., Pallardó, F. V., Viña, J. (2003). Mitochondria from females exhibit higher antioxidant gene expression and lower oxidative damage than males. *Free radical biology and medicine*, 34(5): 546-552.
- Carpenter K. J. (1986). The history of scurvy and vitamin C. Cambridge University Press. New York.
- Carr, A. C., Maggini, S. (2017). Vitamin C and immune function. *Nutrients*. 2017; 9 (11): 1211.
- Chase, M., Cocchi, M. N., Liu, X., Andersen, L. W., Holmberg, M. J., Donnino, M. W. (2019). Coenzyme Q10 in acute influenza. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 13(1): 64-70.
- Crane, F. L. (2001). Biochemical functions of coenzyme Q10. *Journal of the American College of Nutrition*, 20(6): 591-598.
- Coker, S. J., Smith-Diaz, C. C., Dyson, R. M., Vissers, M., Berry, M. J. (2022). The Epigenetic Role of Vitamin C in Neurodevelopment. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3): 1208.
- Constantinescu, R., McDermott, M.P., Diczno, R., de Blicke, E.A., Hyson, H.C., Beal, M. F., Bednarczyk, E.M., Bogdanov, M., Metakis, L.J., Browne, S.E., Lorenzo, B.J., Ravina, B., Kieburtz, K., (2007). A randomized study of the bioavailability of different formulations of coenzyme Q(10) (ubiquinone). *Journal of clinical pharmacology*, 47(12): 1580-1587.
- Corbi, G., Conti, V., Russomanno, G., Rengo, G., Vitulli, P., Ciccarelli, A. L., Filippelli, A., Ferrara, N. (2012). Is physical activity able to modify oxidative damage in cardiovascular aging?. *Oxidative medicine and cellular longevity*, Doi: 10.1155/2012/728547
- Coşkun, N. (2021). Covid-19 Pnömonisine bağlı gelişen akut solunum yetmezliğinde yüksek doz intravenöz C vitamini tedavisinin mortalite ve yoğun bakım yatış süresi üzerine etkisi retrospektif kohort çalışması, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Uzmanlık tezi, 60s, İstanbul.
- Crestanello, J. A., Doliba, N. M., Doliba, N. M., Babsky, A. M., Niborii, K., Osbakken, M. D., Whitman, G. J. (2002). Effect of coenzyme Q10 supplementation on mitochondrial function after myocardial ischemia reperfusion. *Journal of surgical research*, 102(2): 221-228.
- Çelik, F., Yıldız, E. A. (2010). Diyabet ve Antioksidan Vitaminler. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 38(1-2): 35-44.
- Dallner, G., Sindelar, P. J. (2000). Regulation of ubiquinone metabolism. *Free Radical Biology and Medicine*, 29(3-4): 285-294.
- Decker, E.A., Clarkson, P.M. (1999). Dietary sources and bioavailability of essential and antioxidants. 334-337.
- de Frutos, F., Gea, A., Hernandez-Estefania, R., Rabago, G. (2015). Prophylactic treatment with coenzyme Q10 in patients undergoing cardiac surgery: could an antioxidant reduce complications? A systematic review and meta-analysis. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 20(2): 254-259.
- de la Bella-Garzón, R., Fernández-Portero, C., Alarcón, D., Amián, J. G., López-Lluch, G. (2022). Levels of Plasma Coenzyme Q10 Are Associated with Physical Capacity and Cardiovascular Risk in the Elderly. *Antioxidants*, 11(2): 279.
- del Pozo-Cruz, J., Rodríguez-Bies, E., Ballesteros-Simarro, M., Navas-Enamorado, I., Tung, B.T., Navas, P., López-Lluch, G. (2014a). Physical activity affects plasma coenzyme Q10 levels differently in young and old humans. *Biogerontology*, 15(2): 199-211

- del Pozo-Cruz, J., Rodríguez-Bies, E., Navas-Enamorado, I., Cruz, B.D.P., Navas, P., López-Lluch, G. (2014b). Relationship between functional capacity and body mass index with plasma coenzyme Q10 and oxidative damage in community-dwelling elderly people. *Experimental gerontology*, 52: 46–54.
- de Oliveira, A.M., de Carvalho Rondó, P.H., de Moraes Barros, S.B. (2004). Concentrations of Ascorbic Acid in the Plasma of Pregnant Smokers and Nonsmokers and Their Newborns. *International journal for vitamin and nutrition research*, 74(3): 193-198.
- Diamant, M., Lamb, H. J., Groeneveld, Y., Endert, E. L., Smit, J. W., Bax, J. J., Romijn J. A., de Roos A., Radder, J. K. (2003). Diastolic dysfunction is associated with altered myocardial metabolism in asymptomatic normotensive patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Journal of the American College of Cardiology*, 42(2): 328-335.
- Diaz-Casado, M. E., Quiles, J. L., Barriocanal-Casado, E., González-García, P., Battino, M., López, L. C., Varela-López, A. (2019). The paradox of coenzyme Q10 in aging. *Nutrients*, 11(9): 1-33.
- Dizlek, H., Gül, H. (2007). L-Askorbik Asit ve ekmekçilikteki işlevleri. *Ziraat Fakültesi Dergisi*, 2(1): 26-34.
- Dludla, P. V., Nyambuya, T. M., Orlando, P., Silvestri, S., Mxinwa, V., Mokgalaboni, K., Louw J., Muller C.J.F., Tiano, L. (2020). The impact of coenzyme Q10 on metabolic and cardiovascular disease profiles in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrinology, diabetes & metabolism*, 3(2): 1-8.
- Donchenko, G.V., Kruglikova, A.A., Shavchko, L.P., Polishchuk, N.L., 1991. The role of vitamin E in the biosynthesis of ubiquinone (q) and ubiquinol (qc) in rat liver. *Biokhimiia* 56(2): 354-360.
- Donnino, M. W., Cocchi, M. N., Saliccioli, J. D., Kim, D., Naini, A. B., Buettner, C., Akuthota, P. (2011). Coenzyme Q10 levels are low and may be associated with the inflammatory cascade in septic shock. *Critical Care*, 15(4): 1-8.
- Droogmans, S., Franken, P.R., Garbar, C., Weytjens, C., Cosyns, B., Lahoutte, T., Caveliers, V., Pipeleers-Marichal, M., Bossuyt, A., Schoors, D. (2007). In vivo model of drug-induced valvular heart disease in rats: pergolide-induced valvular heart disease demonstrated with echocardiography and correlation with pathology. *European heart journal*, 28(17): 2156-2162.
- Duarte, T. L., Lunec, J. (2005). When is an antioxidant not an antioxidant? A review of novel actions and reactions of vitamin C. *Free radical research*, 39(7): 671-686.
- Du, J., Cullen, J.J., Buettner, G.R. (2012). Ascorbic acid: chemistry, biology and the treatment of cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1826(2): 443-457.
- Duran-Prado, M., Frontiñán, J., Santiago-Mora, R., Peinado, J.R., Parrado-Fernandez, C., Gomez, M.V., Moreno, M., Lope-Dominguez, J.A., Villalba, J.M., Alcain, F.J. (2014). Coenzyme Q10 protects human endothelial cells from β -amyloid uptake and oxidative stress-induced injury. *PLoS One*, 9(10): 1-13.
- Eirin, A., Lerman, A., Lerman, L. O. (2016). The emerging role of mitochondrial targeting in kidney disease. *Pharmacology of Mitochondria*, 240: 229-250.
- El-Hattab, A. W., Adesina, A. M., Jones, J., Scaglia, F. (2015). MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Molecular genetics and metabolism*, 116(1-2): 4-12.
- El-Laithy, N. A., Mahdy, E. M., Youness, E. R., Shafee, N., Mowafy, M. S., Mabrouk, M. M. (2018). Effect of Co Enzyme Q10 Alone or in Combination with Vitamin C on Lipopolysaccharide-Induced Brain Injury in Rats. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 11(3): 1215-1226.
- El-Sheikh, A. A., Morsy, M. A., Mahmoud, M. M., Rifaai, R. A., Abdelrahman, A. M. (2012). Effect of coenzyme-Q10 on doxorubicin-induced nephrotoxicity in rats. *Advances in pharmacological sciences*. <https://doi.org/10.1155/2012/981461>

- Ercan, P., El, S. (2010). Koenzim Q10'un beslenme ve sağlık açısından önemi ve biyoyararlılığı. *TÜBAV Bilim Dergisi*, 3(2): 192-200.
- Farsi, F., Mohammadshahi, M., Alavinejad, P., Rezazadeh, A., Zarei, M., Engali, K. A. (2016). Functions of coenzyme Q10 supplementation on liver enzymes, markers of systemic inflammation, and adipokines in patients affected by nonalcoholic fatty liver disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Journal of the American College of Nutrition*, 35(4): 364-353.
- Fernandes, G. S., Fernandez, C. D., Campos, K. E., Damasceno, D. C., Anselmo-Franci, J. A., Kempinas, W. D. (2011). Vitamin C partially attenuates male reproductive deficits in hyperglycemic rats. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 9(1): 1-9.
- Folkers K. (1996). Relevance of the Biosynthesis of Coenzyme Q10 and of the Four Bases of DNA as a Rationale for the Molecular Causes of Cancer and a Therapy. *Biochemical and biophysical research communications*, 224(2): 358-361.
- Frei, B., Kim, M. C., Ames, B. N. (1990). Ubiquinol-10 is an effective lipid-soluble antioxidant at physiological concentrations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(12): 4879-4883.
- Galasko, D. R., Peskind, E., Clark, C. M., Quinn, J. F., Ringman, J. M., Jicha, G. A., Cotman, C., Cottrell, B., Montine, T.J., Thomas, R.G., Aisen, P. (2012). Antioxidants for Alzheimer disease: a randomized clinical trial with cerebrospinal fluid biomarker measures. *Archives of neurology*, 69(7): 836-841.
- Galpern, W. R., Cudkowicz, M. E. (2007). Coenzyme Q treatment of neurodegenerative diseases of aging. *Mitochondrion*, 7: 146-153.
- Garrido-Maraver, J., Cordero, M. D., Oropesa-Avila, M., Vega, A. F., de la Mata, M., Pavon, A. D., Alcocer-Gomez, E., Calero, C.P., Paz, M.V., Alanis, M., de Laveria, I., Cotan, D., Alcázar, J. A. S. (2014). Clinical applications of coenzyme Q10. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 19(4): 619-633.
- Gonzalez-Guardia, L., Yubero-Serrano, E.M., Delgado-Lista, J., Perez-Martinez, P., Garcia-Rios, A., Marin, C., Camargo, A., Delgado-Casado, N., Roche, H.M., Perez Jimenez, F., Brennan, L., Lopez-Miranda, J., (2015). Effects of the Mediterranean diet supplemented with coenzyme q10 on metabolomic profiles in elderly men and women. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 70(1): 78-84.
- Groff, J. L., Gropper, S. S., Hunt, S. M. (1995). The water soluble vitamins. *Advanced nutrition and human metabolism*, 222-237.
- Gutteridge, J. M., Halliwell, B. (2010). Antioxidants: molecules, medicines, and myths. *Biochemical and biophysical research communications*, 393(4): 561-564.
- Hansen, S. N., Tveden-Nyborg, P., Lykkesfeldt, J. (2014). Does vitamin C deficiency affect cognitive development and function?. *Nutrients*, 6(9): 3818-3846.
- Han, Q. Q., Shen, T. T., Wang, F., Wu, P. F., Chen, J. G. (2018). Preventive and therapeutic potential of vitamin C in mental disorders. *Current medical science*, 38(1): 1-10.
- Hargreaves, I. P., Mantle, D. (2019). Coenzyme Q10 supplementation in fibrosis and aging. *Reviews on Biomarker Studies in Aging and Anti-Aging Research*, 1178: 103-112.
- Harman, D. (1972). The biologic clock: the mitochondria?. *Journal of the American Geriatrics Society*, 20(4): 145-147.
- Harris L. J. (1937). Vitamins in theory and practice. New York and Cambridge.
- Harrison, F.E., Dawes, S.M., Meredith, M.E., Babaev, V.R., Li, L., May, J.M. (2010). Low vitamin C and increased oxidative stress and cell death in mice that lack the sodium-dependent vitamin C transporter SVCT2. *Free Radical Biology and Medicine*, 49(5): 821-829.

- Hasselholt, S., Tveden-Nyborg, P., Lykkesfeldt, J. (2015). Distribution of vitamin C is tissue specific with early saturation of the brain and adrenal glands following differential oral dose regimens in guinea pigs. *British Journal of Nutrition*, 113(10): 1539-1549.
- Heaton, R. A., Heales, S., Rahman, K., Sexton, D. W., Hargreaves, I. (2020). The effect of cellular coenzyme Q10 deficiency on lysosomal acidification. *Journal of clinical medicine*, 9(6): 1923.
- Hernandez-Camacho, J. D., Bernier, M., López-Lluch, G., Navas, P. (2018). Coenzyme Q10 supplementation in aging and disease. *Frontiers in physiology*, 9:44. doi: 10.3389/fphys.2018.00044.
- Hernandez-Camacho, J. D., García-Corzo, L., Fernández-Ayala, D. J. M., Navas, P., López-Lluch, G. (2021). Coenzyme Q at the Hinge of Health and Metabolic Diseases. *Antioxidants*, 10(11). <https://doi.org/10.3390/antiox10111785>
- Hirano, A., Ueoka, H. (2007). Successful treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura by Chinese herbal medicine EK-49 and ascorbic acid in an elderly patient developing chronic subdural hematoma. *Geriatrics & Gerontology International*, 7(1): 83-88.
- Honda K., Tominaga S., Oshikata T., Kamiya K., Hamamura M., Kawasaki T., Wakigawa K. (2007). Thirteen-week repeated dose oral toxicity study of coenzyme Q10 in rats. *The Journal of Toxicological Sciences*, 32(4): 437-448.
- Hughes R. E. (1981). Vitamin C: Some current problems. British Nutrition Foundation, London.
- Hyson HC, Kieburz K, Shoulson I, McDermott M, Ravina B, de Blicke EA, Cudkowicz ME, Ferrante RJ, Como P, Frank S, Zimmerman C, Cudkowicz ME, Ferrante K, Newhall K, Jennings D, Kelsey T, Walker F, Hunt V, Daigneault S, Goldstein M, Weber J, Watts A, Beal MF, Browne SE, Metakis LJ. (2010). Safety and tolerability of high-dosage coenzyme Q10 in Huntington's disease and healthy subjects. *Movement Disorders*, 25(12): 1924- 1928.
- Institute of Medicine (US) (2000). Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids: A Report of the Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds, Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrients and of Interpretation and Use of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, *Institute of Medicine; National Academy Press*, Washington, DC, USA, 506s.
- Ito, H., Nakajima, T., Takikawa, R., Hamada, E., Iguchi, M., Sugimoto, T., Kurachi, Y. (1991). Coenzyme Q10 attenuates cyanide-activation of the ATP-sensitive K⁺ channel current in single cardiac myocytes of the guinea-pig. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 344(1): 133-136.
- Ito, K., Watanabe, C., Nakamura, A., Oikawa-Tada, S., Murata, M. (2015). Reduced coenzyme Q10 decreases urinary 8-oxo-7, 8-dihydro-2'-deoxyguanosine concentrations in healthy young female subjects. *Journal of medicinal food*, 18(8): 835-840.
- Ivanov, A., Tokareva, O., Gorodetskaya, E., Kalenikova, E., Medvedev, O. (2014). Cardioprotection with intravenous injection of coenzyme Q10 is limited by time of administration after onset of myocardial infarction in rats. *J. Clin. Exp. Cardiol*, 5: 299.
- Jungert, A., Neuhäuser-Berthold, M. (2015). The lower vitamin C plasma concentrations in elderly men compared with elderly women can partly be attributed to a volumetric dilution effect due to differences in fat-free mass. *British Journal of Nutrition*, 113(5): 859-864.
- Kagan, V. E., Fabisiak, J. P., Quinn, P. J. (2000). Coenzyme Q and vitamin E need each other as antioxidants. *Protoplasma*, 214(1): 11-18.
- Kalen, A., Appelkvist, E. L., Dallner, G. (1989). Age-related changes in the lipid compositions of rat and human tissues. *Lipids*, 24(7): 579-584.
- Kalenikova, E.I., Gorodetskaya, E.A., Obolenskaya, O.N., Shapavo, N.S., Makarov, V.G., Medvedev, O.S. 2021. Pharmacokinetics and tissue distribution of oxidized and reduced Coenzyme Q10

- upon intravenous administration. *Administration. Pharmaceutical Chemistry Journal*, 55(7): 3-7, 633-637.
- Kalenikova, E. I., Gorodetskaya, E. A., Tokareva, O. G., Belousova, M. A., Kulyak, O. Y., Artem'eva, M. M., Medvedev, O. S. (2016). Multi-day monitoring of ubidecarenone level in rat plasma and tissues after a single intravenous injection. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 49(11): 719-723.
- Karabulut, H., Gülay, M. Ş. (2016). Antioksidanlar. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 1(1): 65-76.
- Kaufmann, P., Thompson, J. L., Levy, G., Buchsbaum, R., Shefner, J., Krivickas, L. S., Katz, J., Rollins, Y., Barohn, R.J., Jackson, C.E, Levin, B. (2009). Phase II trial of CoQ10 for ALS finds insufficient evidence to justify phase III. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 66(2): 235-244.
- Kavurgacı, S., Uzel Şener, Yıldız, M., Öztürk Ergür, F., Öztürk, A. (2021). Effect of high-dose intravenous vitamin C on prognosis in patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Medicina Clinica*, 158(8): 356-360.
- Kayapınar, D., (2002). Akut koroner sendromlu olgularda Koenizm Q10 Düzeyleri, Biyokimya (Eczacılık) Programı Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 61s.
- Kofler, M. (1946). Über ein pflanzliches Chinon. *Festschrift Emil Christoff Barell*, 199-212.
- Koshiishi, I., Mamura, Y., Liu, J., Imanari, T. (1998). Degradation of dehydroascorbate to 2, 3-diketogulonate in blood circulation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1425(1): 209-214.
- Kume-Kick, J., Ferris, D. C., Russo-Menna, I., Rice, M. E. (1996). Enhanced oxidative stress in female rat brain after gonadectomy. *Brain research*, 738(1): 8-14.
- Kwong, L.K., Kamzalov, S., Rebrin, I., Bayne, A.C.V., Jana, C.K., Morris, P., Forster, M.J., Sohal, R.S., 2002. Effects of coenzyme Q10 administration on its tissue concentrations, mitochondrial oxidant generation, and oxidative stress in the rat. *Free Radical Biology and Medicine*, 33(5): 627–638.
- Legendijk, J., Ubbink, J. B., Delport, R., Vermaak, W. J., Human, J. A. (1997). Ubiquinol/ubiquinone ratio as marker of oxidative stress in coronary artery disease. *Research communications in molecular pathology and pharmacology*, 95(1): 11-20.
- Langsjoen P. H., Folkers K. (1993). Isolated diastolic dysfunction of the myocardium and its response to CoQ10 treatment. *The clinical investigator*, 71(8): 140-144.
- Lavillegrand, J. R., Raia, L., Urbina, T., Hariri, G., Gabarre, P., Bonny, V., Bige, N., Baudel, J.L., Brunel, A., Dupre, T., Guidet, B., Maury, E., Ait-Oufella, H. (2022). Vitamin C improves microvascular reactivity and peripheral tissue perfusion in septic shock patients. *Critical Care*, 26(1): 1-9.
- Lee, D., Hwang, W., Artan, M., Jeong, D. E., Lee, S. J. (2015). Effects of nutritional components on aging. *Aging cell*, 14(1): 8-16.
- Levine M, Cantillena C. (1996). Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: Evidence for a recommended dietary allowance, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(8): 3704-3709.
- Levine, M., Rumsey, S. C., Daruwala, R., Park, J. B., Wang, Y. (1999). Criteria and recommendations for vitamin C intake. *Jama*, 281(15): 1415-1423.
- Lindblad, M., Tveden-Nyborg, P., Lykkesfeldt, J. (2013). Regulation of vitamin C homeostasis during deficiency. *Nutrients*, 5(8): 2860-2879.

- Littarru, G. P., Lambrechts, P. (2011). Coenzyme Q 10: multiple benefits in one ingredient. *Oléagineux, Corps gras, Lipides*, 18(2): 76-82.
- Littarru, G. P., Tiano, L. (2007). Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q10: recent developments. *Molecular biotechnology*, 37(1): 31-37.
- Lopez-Lluch, G., del Pozo-Cruz, J., Sánchez-Cuesta, A., Cortés-Rodríguez, A. B., Navas, P. (2019). Bioavailability of coenzyme Q10 supplements depends on carrier lipids and solubilization. *Nutrition*, 57: 133-140.
- Lopez-Lluch, G., Rodríguez-Aguilera, J. C., Santos-Ocaña, C., Navas, P. (2010). Is coenzyme Q a key factor in aging?. *Mechanisms of ageing and development*, 131(4): 225-235.
- Lykkesfeldt, J., Tveden-Nyborg, P. (2019). The pharmacokinetics of vitamin C. *Nutrients*, 11(10): 2412.
- Mahmoodpoor, A., Shadvar, K., Sanaie, S., Hadipoor, M. R., Pourmoghaddam, M. A., Saghaleini, S. H. (2021). Effect of Vitamin C on mortality of critically ill patients with severe pneumonia in intensive care unit: a preliminary study. *BMC infectious diseases*, 21(1): 1-7.
- Mancuso, M., Orsucci, D., Volpi, L., Calsolaro, V., Siciliano, G. (2010). Coenzyme Q10 in neuromuscular and neurodegenerative disorders. *Current drug targets*, 11(1), 111-121.
- Marik, P. E. (2018). Vitamin C for the treatment of sepsis: the scientific rationale. *Pharmacology & therapeutics*, 189: 63-70.
- Maruyama, H., Furukawa, K., Onda, M. (1995). Effect of coenzyme Q10 on endotoxin induced hepatocyte injury modulation of endotoxin-activated polymorphonuclear neutrophils. *Nihon Ika Daigaku Zasshi*, 62(3): 271-282.
- Martelli, A., Testai, L., Colletti, A., Cicero, A. F. G. (2020). Coenzyme Q10: Clinical applications in cardiovascular diseases. *Antioxidants*, 9(4): 341.
- Matsubara, T., Azums, T., Yoshids, S., Yamegami, (1991). Serum coenzyme Q-10 level in parkinson syndrome. *Biomedical and clinical aspects of coenzyme Q*, 159-166.
- Matthews, R. T., Yang, L., Browne, S., Baik, M., Beal, M. F. (1998). Coenzyme Q10 administration increases brain mitochondrial concentrations and exerts neuroprotective effects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(15): 8892-8897.
- McAllister, C. J., Scowden, E. B., Dewberry, F. L., Richman, A. (1984). Renal failure secondary to massive infusion of vitamin C. *Jama*, 252(13): 1684-1684.
- Miles, M. V., Morrison, J. A., Horn, P. S., Tang, P. H., Pesce, A. J. (2004). Coenzyme Q10 changes are associated with metabolic syndrome. *Clinica Chimica Acta*, 344(1-2): 173-179.
- Miyamoto, S., Ito, T., Terada, S., Eguchi, T., Furubeppu, H., Kawamura, H., Yasuda, T., Kakihana, Y. (2019). Fulminant myocarditis associated with severe fever with thrombocytopenia syndrome: a case report. *BMC Infectious Diseases*, 19(1): 266.
- Mortensen, S.A., Rosenfeldt, F., Kumar, A., Dolliner, P., Filipiak, K.J., Pella, D., Alehagen, U., Steurer, G., Littarru, G.P., Q-SYMBIO Study Investigators (2014). The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from Q-SYMBIO: a randomized double-blind trial. *JACC Heart Failure*, 2(6): 641-649.
- Motkowski, R., Maciejczyk, M., Hryniewicka, M., Karpińska, J., Mikołuc, B. (2022). Effect of Statin Therapy on the Plasma Concentrations of Retinol, Alpha-Tocopherol and Coenzyme Q10 in Children with Familial Hypercholesterolemia. *Cardiovascular drugs and therapy*, 36: 75-84.
- Narne, P., Pandey, V., Phanithi, P. B. (2017). Interplay between mitochondrial metabolism and oxidative stress in ischemic stroke: an epigenetic connection. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 82: 176-194.

- Niklowitz, P., Menke, T., Andler, W., Okun, J. G. (2004). Simultaneous analysis of coenzyme Q10 in plasma, erythrocytes and platelets: comparison of the antioxidant level in blood cells and their environment in healthy children and after oral supplementation in adults. *Clinica Chimica Acta*, 342(1-2): 219-226.
- Niklowitz, P., Onur, S., Fischer, A., Laudes, M., Palussen, M., Menke, T., Frank, D. (2016). Coenzyme Q10 serum concentration and redox status in European adults: influence of age, sex, and lipoprotein concentration. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 58(3): 240-245.
- Obrador, E., Salvador, R., López-Blanch, R., Jihad-Jebbar, A., Vallés, S. L., Estrela, J. M. (2020). Oxidative stress, neuroinflammation and mitochondria in the pathophysiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Antioxidants*, 9(9): 901.
- Overvad K., Diamant B., Holm L., Hølmer G., Mortensen S. A., Stender, S. (1999). Coenzyme Q10 in health and disease. *European Journal of Clinical Nutrition*, 53(10): 764-770.
- Pacanowski, M. A., Frye, R. F., Enogieru, O., Schofield, R. S., Zineh, I. (2008). Plasma coenzyme Q10 predicts lipid-lowering response to high-dose atorvastatin. *Journal of clinical lipidology*, 2(4): 289-297.
- Padayatty, S. J., Katz, A., Wang, Y., Eck, P., Kwon, O., Lee, J. H., Levine, M. (2003). Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *Journal of the American college of Nutrition*, 22(1): 18-35.
- Padayatty, S. J., Sun, A. Y., Chen, Q., Espey, M. G., Drisko, J., Levine, M. (2010). Vitamin C: intravenous use by complementary and alternative medicine practitioners and adverse effects. *PloS one*, 5(7): 1-8.
- Pahari, S. K., Ghosh, S., Halder, S., Jana, M. (2016). Role of Coenzyme Q10 in human life. *Research journal of pharmacy and technology*, 9(6): 635-640.
- Palamakula, A., Soliman, M., Khan, M. M. A. (2005). Regional permeability of coenzyme Q10 in isolated rat gastrointestinal tracts. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 60(3): 212-214.
- Pallotti, F., Bergamini, C., Lamperti, C., Fato, R. (2021). The roles of coenzyme Q in disease: direct and indirect involvement in cellular functions. *International journal of molecular sciences*, 23(1): 128.
- Pavlovic, S. Z., Ognjanovic, B. I., Stajn, A. S., Zikic, R. V., Saicic, Z. S., Petrovic, V. M. (2001). The effect of coenzyme Q 10 on blood ascorbic acid, vitamin E, and lipid peroxide in chronic cadmium intoxication. *Journal of environmental pathology, toxicology and oncology*, 20(2): 133-140.
- Pearson, J.F., Pullar, J.M., Wilson, R., Spittlehouse, J.K., Vissers, M.C.M., Skidmore, P.M.L., Willis, J., Cameron, V.A., Carr, A.C. (2017). Vitamin C Status Correlates with Markers of Metabolic and Cognitive Health in 50-Year-Olds: Findings of the CHALICE Cohort Study. *Nutrients*, 9(8): 831.
- Pinho, C. P. S., da Silveira, A. C. (2014). Nutritional aspects in heart failure. *J Nutr Health Sci*, 1(3): 305.
- Potgieter, M., Pretorius, E., Pepper, M. S. (2013). Primary and secondary coenzyme Q10 deficiency: the role of therapeutic supplementation. *Nutrition reviews*, 71(3): 180-188.
- Qu, H., Guo, M., Chai, H., Wang, W. T., Gao, Z. Y., Shi, D. Z. (2018). Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Heart Association*, 7(19).
- Quiles, J.L., Martí'nez, E., Iba'ñez, S., Ochoa, J.J., Martí'n, Y., Lo'pez-Fri'as, M., Huertas, J.R., Mataix, J., 2002. Ageing-related tissue-specific alterations in mitochondrial composition and

- function are modulated by dietary fat type in the rat. *Journal of bioenergetics and biomembranes*, 34(6): 517–524.
- Quiles, J.L., Ochoa, J., Huertas, J., Mataix, J. 2004. Coenzyme Q supplementation protects from age-related DNA double-strand breaks and increases lifespan in rats fed on a PUFA-rich diet. *Experimental Gerontology*, 39(2): 189–194.
- Rice, M. E., Forman, R. E., Chen, B. T., Avshalumov, M. V., Cragg, S. J., Drew, K. L. (2002). Brain antioxidant regulation in mammals and anoxia-tolerant reptiles: balanced for neuroprotection and neuromodulation. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 133(4): 515-525.
- Rice, M. E., Russo-Menna, I. (1997). Differential compartmentalization of brain ascorbate and glutathione between neurons and glia. *Neuroscience*, 82(4): 1213-1223.
- Rivas, C. I., Zuniga, F. A., Salas-Burgos, A., Mardones, L., Ormazabal, V., Vera, J. C. (2008). Vitamin C transporters. *Journal of physiology and biochemistry*, 64(4): 357-375.
- Rivers, J. M. (1987). JM: Safety of high-level vitamin C ingestion. *Ann NY Acad Sci*.
- Robichova, S., Slameňová, D., Chalupa, I., Sebová, L. (2004). DNA lesions and cytogenetic changes induced by N-nitrosomorpholine in HepG2, V79 and VH10 cells: the protective effects of Vitamins A, C and E. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 560(2): 91-99.
- Rodriguez-Aguilera, J., Cortés, A., Fernández-Ayala, D., Navas, P. (2017). Biochemical Assessment of Coenzyme Q10 Deficiency. *Journal of Clinical Medicine*, 6(27): 1–9.
- Rowe, S., Carr, A. C. (2020). Global vitamin C status and prevalence of deficiency: a cause for concern?. *Nutrients*, 12(7): 2008.
- Sacher, H. L., Sacher, M. L., Landau, S. W., Kersten, R., Dooley, F., Sacher, A., Sacher, M. Dietrick, K., Ichkhan, K. (1997). The clinical and hemodynamic effects of coenzyme Q10 in congestive cardiomyopathy. *American journal of therapeutics*, 4(2-3): 66-72.
- Sahebkar, A., Simental-Mendía, L. E., Stefanutti, C., Pirro, M. (2016). Supplementation with coenzyme Q10 reduces plasma lipoprotein (a) concentrations but not other lipid indices: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacological Research*, 105: 198-209.
- Santos-Ocana, C., Cascajo, M. V., Alcázar-Fabra, M., Staiano, C., López-Lluch, G., Brea-Calvo, G., Navas, P. (2021). Cellular Models for Primary CoQ Deficiency Pathogenesis Study. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19): 1-20.
- Savran, M., (2018), Ratlarda Metotreksat Kaynaklı Karaciğer ve Böbrek Hasarında C Vitamininin Koruyucu Etkisinin Araştırılması, Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 57s, Isparta.
- Schleicher, R. L., Carroll, M. D., Ford, E. S., Lacher, D. A. (2009). Serum vitamin C and the prevalence of vitamin C deficiency in the United States: 2003–2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *The American journal of clinical nutrition*, 90(5): 1252-1263.
- Schmelzer, C., Lindner, I., Rimbach, G., Niklowitz, P., Menke, T., Döring, F. (2008). Functions of coenzyme Q10 in inflammation and gene expression. *Biofactors*, 32(1-4): 179-183.
- Schniertshauer, D., Gebhard, D., Bergemann, J. (2018). Age-dependent loss of mitochondrial function in epithelial tissue can be reversed by coenzyme Q10. *Journal of aging research*, <https://doi.org/10.1155/2018/6354680>
- Schulz, J. B., Beal, M. F. (1995). Neuroprotective effects of free radical scavengers and energy repletion in animal models of neurodegenerative disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 765(1): 100-110.

- Sharma, A., Fonarow, G. C., Butler, J., Ezekowitz, J. A., Felker, G. M. (2016). Coenzyme Q10 and heart failure. *Circulation: Heart Failure*, 9(4): 1–8.
- Shekelle, P., Morton, S., Hardy, M. L. (2003). Effect of supplemental antioxidants vitamin C, vitamin E, and coenzyme Q10 for the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Evidence report/technology assessment (Summary)*, 83: 1-3.
- Shivavedi, N., Tej, G. N. V. C., Neogi, K., Nayak, P. K. (2019). Ascorbic acid therapy: a potential strategy against comorbid depression-like behavior in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 109: 351-359.
- Sohal, R. S., Kamzalov, S., Sumien, N., Ferguson, M., Rebrin, I., Heinrich, K. R., Forster, M. J. (2006). Effect of coenzyme Q10 intake on endogenous coenzyme Q content, mitochondrial electron transport chain, antioxidative defenses, and life span of mice. *Free Radical Biology and Medicine*, 40(3): 480-487.
- Solovieva, A.S., Blukhterova, N.V., Zhizhina, G.P., Obukhova, L.K., 1999. Effect of beta-carotene and coenzyme Q10 on life span and endogenous DNA during radiation and physiological aging in mice. *Tsitologia*, 41: 790.
- Sorice, A., Guerriero, E., Capone, F., Colonna, G., Castello, G., Costantini, S. (2014). Ascorbic acid: its role in immune system and chronic inflammation diseases. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 14(5): 444-452.
- Sotiriou, S., Gispert, S., Cheng, J., Wang, Y., Chen, A., Hoogstraten-Miller, S. Miller, G.F., Kwon, O., Levine, M., Guttentag, S.H., Nussbaum, R. L. (2002). Ascorbic-acid transporter Slc23a1 is essential for vitamin C transport into the brain and for perinatal survival. *Nature medicine*, 8(5): 514-517.
- Subramiam, S.R., Chesselet, M.F. (2013). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease. *Progress in neurobiology*, 106: 17–32.
- Svirbely, J. L. (1936). Vitamin C studies in the rat and guinea pig. *Journal of Biological Chemistry*, 116: 543-553.
- Stefely, J. A., Pagliarini, D. J. (2017). Biochemistry of mitochondrial coenzyme Q biosynthesis. *Trends Biochem Sci.*, 42(10): 824–843.
- Stocker, R. (2007). Coenzyme Q10, Reviewed, Linus Pauling Institute Micronutrient Research for Optimum Health. <http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/othernuts/coq10/> (Erişim tarihi: 25 Mart 2022).
- Stocker, R., Bowry, V. W., Frei, B. (1991). Ubiquinol-10 protects human low density lipoprotein more efficiently against lipid peroxidation than does alpha-tocopherol. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 88(5): 1646-1650.
- Szent-Györgyi, A., (1928). Observations on the function of the peroxidase systems, *Biochemical Journal*, 22(6): 1387-1409.
- Tabrizi, R., Akbari, M., Sharifi, N., Lankarani, K. B., Moosazadeh, M., Kolahdooz, F., Asemi, Z. (2018). The effects of coenzyme Q10 supplementation on blood pressures among patients with metabolic diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, 25(1): 41-50.
- Takahashi, M., Takahashi, K. (2019). Water-soluble CoQ10 as a promising anti-aging agent for neurological dysfunction in brain mitochondria. *Antioxidants*, 8(3): 61.
- Teel, H. M., Burke, B. S., Draper, R. (1938). Vitamin C in human pregnancy and lactation: I. Studies during pregnancy. *American Journal of Diseases of Children*, 56(5): 1004-1010.
- Tiano, L., Busciglio, J. (2011). Mitochondrial dysfunction and Down's syndrome: Is there a role for coenzyme Q10?. *Biofactors*, 37(5): 386-392.

- Torlak, S., Okudan, N., Gökbıl, H., Belviranlı, M., Kıyıcı, A. (2012). Dört haftalık koenzim Q10 desteğinin sedanter genç erkeklerde egzersizle oluşan kas hasarı üzerine etkileri. *Genel Tip Dergisi*, 22(1).
- Turunen, M., Olsson, J., Dallner, G. (2004). Metabolism and function of coenzyme Q. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1660(1-2): 171-199.
- Tveden-Nyborg, P. (2021). Vitamin C Deficiency in the Young Brain- Findings from Experimental Animal Models. *Nutrients*, 13(5): 1685.
- Tveden-Nyborg, P., Vogt, L., Schjoldager, J. G., Jeannet, N., Hasselholt, S., Paidi, M. D., Christen, S., Lykkesfeldt, J. (2012). Maternal vitamin C deficiency during pregnancy persistently impairs hippocampal neurogenesis in offspring of guinea pigs. *PLoS One*, 7(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048488>
- Uetaki, M., Tabata, S., Nakasuka, F., Soga, T., Tomita, M. (2015). Metabolomic alterations in human cancer cells by vitamin C-induced oxidative stress. *Scientific reports*, 5(1): 1-9.
- Uğur, H., Eker, S., Çatak, J., Yaman, M. (2020). Vitamin C ve hastalıklar üzerine etkisi. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (19): 746-756.
- Varela-López A., Giampieri F., Battino M., Quiles J. L. (2016). Coenzyme Q and its role in the dietary therapy against aging. *Molecules*, 21(3): 373.
- Velarde, E. R. C. (2019). Vitamin C in health and disease. *Rev Fac Med Hum*, 19: 95-100.
- Verrax, J., Calderon, P. B. (2008). The controversial place of vitamin C in cancer treatment. *biochemical pharmacology*, 76(12): 1644-1652.
- Vitetta, L., Leong, A., Zhou, J., Dal Forno, S., Hall, S., Rutolo, D. (2018). The plasma bioavailability of coenzyme Q10 absorbed from the gut and the oral mucosa. *Journal of Functional Biomaterials*, 9(4): 73. <https://doi.org/10.3390/jfb9040073>
- Wainwright, L. (2018). Mechanisms of coenzyme Q10 blood-brain barrier transport, University College London, Institute of Neurology, Doktora tezi, 213s, Londra.
- Wang, X., Wang, W., Li, L., Perry, G., Lee, H. G., Zhu, X. (2014). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1842(8): 1240-1247.
- Wang, Y., Hekimi, S. (2016). Understanding ubiquinone. *Trends in cell biology*, 26(5): 367-378.
- Wang, Y. Z., Ren, W. H., Liao, W. Q., Zhang, G. Y. (2009). Concentrations of antioxidant vitamins in maternal and cord serum and their effect on birth outcomes. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 55(1): 1-8.
- Weber, C., Bysted, A., Hlmer, G. (1997). The coenzyme Q10 content of the average Danish diet. *International Journal for Vitamin and Nutrition research. Internationale Zeitschrift für Vitamin-und Ernährungsforschung. Journal International de Vitaminologie et de Nutrition*, 67(2): 123-129.
- Wong, K., Thomson, C., Bailey, R. R., McDiarmid, S., Gardner, J. (1994). Acute oxalate nephropathy after a massive intravenous dose of vitamin C. *Australian and New Zealand journal of medicine*, 24(4): 410-411.
- Wood, E. 2020, Effect of coenzyme Q10 and MitoQ on mitochondrial function in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, University of Otago, Doktora Tezi, 125s, New Zealand.
- Xu, Y., Nisenblat, V., Lu, C., Li, R., Qiao, J., Zhen, X.M., Wang, S. Y. (2018). Pretreatment with coenzyme Q10 improves ovarian response and embryo quality in low-prognosis young women with decreased ovarian reserve: a randomized controlled trial. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 16(1): 1-11.

- Yanase, F., Fujii, T., Naorungroj, T., Belletti, A., Luethi, N., Carr, A. C., Bellomo, R. (2020). Harm of IV high-dose vitamin C therapy in adult patients: a scoping review. *Critical care medicine*, 48(7). <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004396>
- Yang, S., Fan, B., Chen, X., Meng, Z. (2021). Supplementation of the freezing medium with Coenzyme Q10 attenuates oxidative stress and improves function of frozen-thawed giant grouper (*Epinephelus lanceolatus*) spermatozoa. *Theriogenology*, 175: 77-82.
- Yubero, D., Montero, R., Artuch, R., Land, J. M., Heales, S. J. R., Hargreaves, I. P. (2014). Biochemical diagnosis of Coenzyme Q10 deficiency. *Molecular Syndromology*, 5(3–4): 147–155.
- Yubero, D., Montero, R., Armstrong, J., Espinós, C., Palau, F., Santos-Ocaña, C., Artuch, R. (2015). Molecular diagnosis of coenzyme Q10 deficiency. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 15(8): 1049–1059.
- Zaki, M. E., El-Bassyouni, H. T., Tosson, A., Youness, E., Hussein, J. (2017). Coenzyme Q10 and pro-inflammatory markers in children with Down syndrome: clinical and biochemical aspects. *Jornal de Pediatria*, 93: 100-104.
- Zhang, Y., Åberg, F., Appelkvist, E. L., Dallner, G., Ernster, L. (1995). Uptake of dietary coenzyme Q supplement is limited in rats. *The Journal of nutrition*, 125(3): 446-453.