

T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF ve ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

SIÇAN İNFERİOR EPİGASTRİK ADA FLEBİNDE
KOENZİM Q₁₀'un VENÖZ REPERFÜZYON HASARINI
ÖNLEYİCİ ETKİSİ

Dr. Burhan ÖZALP
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

DANIŞMAN
Prof. Dr. HÜLYA AYDIN

İSTANBUL

2011

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimi süresince, engin bilgi birikimleri ve sonsuz tecrübelerinden istifade ederek hem mesleki alanda hem de toplum hayatı içinde bana her zaman rehberlik edecek olan kazanımlarla donanmama neden olan,

Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Metin ERER ve değerli öğretim üyelerimiz; Prof. Dr. Hülya AYDIN, Prof. Dr. Türker ÖZKAN, Prof. Dr. Atilla ARINCI, Prof. Dr. Orhan ÇİZMECİ, Prof. Dr. İsmail ERMİŞ, Prof. Dr. Ufuk EMEKLİ, Prof. Dr. Tamer KOLDAŞ, Prof. Dr. Murat TOPALAN, Prof. Dr. Aylin Bilgin KARABULUT, Prof. Dr. Atakan AYDIN ve uzmanlarımız Op. Dr. Erdem GÜVEN, Op. Dr. Samet Vasfi KUVAT ile Op. Dr. Burcu Ç. ÖZDEN'e,

Tezimi hazırlama sürecinde ilgisini ve engin bilgi birikimlerini benden esirgemeyen ve tüm uzmanlık eğitim hayatım boyunca bana olan desteğinden dolayı kendisine şükran ve minnet duyduğumu ifade etmek istediğim Prof. Dr. Hülya AYDIN'a,

Deneysel çalışmada cerrahi yetenek ve tecrübesiyle, tezimin hazırlanması sürecinde ise yardımseverliğiyle sürekli yanımda olan Op. Dr. Emre HOCAOĞLU'na,

Başta deneysel çalışma olmak üzere her daim fedakarlığı ve emeğiyle yardımına koşan Dr. Hüseyin ELBEY'e,

Asistanlığım süresince aralarında kendimi bir aile gibi hissettiğim ve beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum bütün asistan arkadaşlarım ve Plastik Cerrahi Anabilim Dalı personeline,

Deneysel çalışmaların yapıldığı İ.Ü HADYEK çalışanlarına teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük sabır ve emek sahibi olan aileme, ayrıca neşe kaynağım kızım Sude Eylül ÖZALP'in annesi, hayat arkadaşım Nalan ÖZALP'e sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Burhan ÖZALP

Nisan, 2011.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER	II
RESİMLER LİSTESİ	IV
TABLolar LİSTESİ	V
GRAFİKLER LİSTESİ.....	VI
SEMBOLLER/ KISALTMALAR LİSTESİ	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.A TARİHÇE.....	4
2.B FLEPLER.....	6
2.B.1 FLEPLERİN DOLAŞIMINA GÖRE SINIFLANDIRILMASI.....	6
2.B.2 FLEP DOLAŞIMINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	10
2.B.3 FLEP VİYABİLİTESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	12
2.B.4 FLEP SÜRÜVİSİNİ ARTTIRAN ETKENLER.....	18
2.C. CoQ ₁₀	21
2.C.1. CoQ ₁₀ 'un FONKSİYONLARI	22
2.C.2 CoQ ₁₀ 'un BİYOSENTEZİ.....	25

2.C.3. CoQ ₁₀ 'un HÜCRELERE TRANSPORTU.....	27
2.C.4 ENZİMATİK REDÜKSİYON.....	27
2.C.5 GASTROİNTESTİNAL EMİLİM VE DOKULARA DAĞILIM.....	27
2.C.6 CoQ SEVİYESİNİN DÜZENLENMESİ VE YIKILMASI.....	28
2.C.7 CoQ ₁₀ 'un KLİNİKSEL YÜZÜ.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
4. BULGULAR.....	41
5.TARTIŞMA.....	51
6.SONUÇ.....	59
KAYNAKLAR.....	60
ETİK KURUL KARARLARI.....	73
ÖZGEÇMİŞ.....	75

RESİMLER LİSTESİ

Resim 2.B.1: Fasyokutan flep sınıflaması.....	8
Resim 2.B.2: Kas flepleri sınıflaması	9
Resim 2.B.3. Reperfüzyon hasarında süperoksit oluşumu	14
Resim 2.C.1 CoQ ₁₀ bileşik formülü	21
Resim 2.C.2 Mevalonat Yolu	26
Resim 3.A.1 Sıçanlara oral yoldan CoQ ₁₀ verilmesi.....	32
Resim 3.B.1 İnférieur epigastrik ada flebinin çizilmesi	34
Resim 3.B.2 Flebin pedikülüne baze olarak kaldırılması.....	34
Resim 3.B.3 Vascu-Stat 1001-502 model buldog mikroklemp.....	35
Resim 3.B.4 Flebin iadesi ve mikroklempin sabitlemesi	35
Resim 3.B.5 Operasyon sonrası pansuman	36
Resim 3.B.6 Flepte venöz yetmezlik bulguları.....	37
Resim 3.B.7 Ven düzeyinde kan akım blokajı	37
Resim 3.B.8 Klempin uzaklaştırılması sonrası vende yeniden akım sağlanması.....	37
Resim 3.C.1 Fleplerin nekroz alanının milimetrik kağıtla ölçümü	38
Resim 4.C.1 Deney grubu mikroskopik incelemesi	45
Resim 4.C.2 Deney grubu mikroskopik incelemesi	46
Resim 4.C.3 Kontrol grubu mikroskopik incelenmesi	46
Resim 4.C.4 Kontrol grubu mikroskopik incelenmesi	47
Resim 7.1. Glutasyonun antioksidan özelliği.....	54

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.B.1: Deri ve kas fleplerinde kan akımının düzenlenmesi.....	11
Tablo 3.E.1: Histopatolojik değerlendirme kriterleri	40
Tablo 4.A.1: Deney grubu flep sürvi-nekroz alanları yüzdesel değerleri.....	42
Tablo 4.A.2: Kontrol grubu flep sürvi-nekroz alanları yüzdesel değerleri.....	43
Tablo 4.B.1: Deneklerin biyokimyasal parametreleri	44
Tablo 4.D.1: Kontrol ve deney grubu biyokimyasal parametre-flep sürvi yüzdeleri.....	48

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 4.A.1: Deney grubu flep sürvi-nekroz oranları	41
Grafik 4.A.2: Kontrol grubu flep sürvi-nekroz oranları.....	42
Grafik 4.D.1: MDA-F lep yaşama yüzdesi korelasyon eğrisi.....	49
Grafik 4.D.2: GSH-Flep yaşama yüzdesi korelasyon eğrisi.....	49
Grafik 4.D.3: GSH-MDA korelasyon eğrisi	50

SEMBOLLER/KISALTMALAR LİSTESİ

A.V: Arteriyovenöz

ATP: Adenozin Trifostat

Ca: Kalsiyum

CoQ: Koenzim Q

CoQ₁₀: Koenzim Q₁₀

CO₂: Karbondioksit

DNA: Deoksiribonükleik Asit

GSH: İndirgenmiş Glutatyon

MDA: Malondialdehid

mg: Miligram

H₂O₂: Hidrojen Peroksit

kg: kilogram

LDL: Low-Dansity Lipoprotein

NADH: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Hidrogenaz

NO: Nitrik oksit

NOX: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Hidrojenaz Oksidaz

O₂⁻: Süperoksit

O₂: Oksijen

PMNL: Polimorf Nüveli Lökosit

SOD: Süperoksit Dismutaz

VLDL: Very Low-Dansity Lipoprotein

ÖZET

Özalp B. Sıçan İnförör Epigastrik Ada Flebinde Koenzim Q₁₀'un Venöz Reperfüzyon Hasarını Önleyici Etkisi. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cer AD. Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul 2011

Flepler plastik cerrahide yaygın olarak kullanılan rekonstrüksiyon seçeneğidir. Primer ve sekonder iskeminin her ikisi de serbest ve pediküllü fleplerde sıkça görülebilmektedir. Bu durum iskemi reperfüzyon hasarına yol açarak parsiyel flep kaybına neden olabilir. Klinikte daha sık görülen venöz iskemidir. Venöz iskemi arteriyel iskemiden daha zararlıdır. Venöz iskemide acilen önlem alınması gerekir. Venöz iskeminin düzeltilmesi sonrasında tekrardan perfüze olan bölgelerde ortaya çıkan serbest radikaller; membran lipitlerini, DNA sarmal zincirini ve proteinleri oksitleyerek hücreye zarar verir ve hücre ölümüne neden olurlar.

CoQ₁₀ endojen sentezlenen bir antioksidandır. CoQ₁₀'un etkileri arasında, lipit, protein ve DNA peroksidasyonunu önlemek, nitrik oksit salınımı sitümüle ederek endotel disfonksiyonunu engellemek, mitokondride solunum zincirinde görev almak, LDL gibi lipoproteinleri oksidasyondan koruyarak antiaterosklerotik etki göstermek, anti-inflamatuar etki göstermek bulunmaktadır. Bu çalışmada CoQ₁₀'un antioksidan özelliği 18 adet erkek erişkin Sprague-Dawley cinsi sıçanda, epigastrik ada flebinde venöz reperfüzyon hasarı oluşturarak araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda 200 mg/kg/gün dozunda 8 hafta süreli CoQ₁₀ replasmanının, venöz reperfüzyon hasarına bağlı flep nekroz oranını azalttığı aynı zamanda süperoksit dismutaz ve indirgenmiş glutatyon düzeylerini yükseltirken malondialdehit düzeylerini düşürdüğü saptanmıştır. Bu veriler doğrultusunda CoQ₁₀'un venöz reperfüzyon hasarında kullanılabilecek faydalı bir antioksidan olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Koenzim Q₁₀, Venöz iskemi-reperfüzyon hasarı, İnförör epigastrik ada flebi

ABSTRACT

Özalp B. The Effect Of Coenzyme Q₁₀ on Venous Reperfusion Injury In Rat Inferior Epigastric Island Flap. Istanbul University, Istanbul Faculty Of Medicine, Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. İstanbul 2011.

Flaps are the reconstruction alternatives which mostly used in plastic surgery. Both of primer and seconder ischemia might commonly occur in free and pedicled flaps. In this circumstances it can cause partial flap failure due to ischemia-reperfusion injury. Venous ischemia is more commonly encountered in clinical applications. Venous ischemia is more dangerous than arterial ischemia. It should be taken precaution when venous ischemia occurs. After improvement of venous ischemia free radicals might form in reperfused area and can oxidate of membrane lipids, helical chain of DNA, protein compounds and cause to death of the cell.

CoQ₁₀ is an endogenously synthesized antioxidant. CoQ₁₀'s effects consist of prevention of lipids, proteins and DNA from peroxidation, counteraction of endothelial dysfunction via stimulating endothelial release of nitric oxide, electron carriage in mitochondria, protection of lipoproteins such as LDL as anti-atherosclerotic property and acting as an anti-inflammatory role. In this study, antioxidant effects of CoQ₁₀ were investigated on ischemia-reperfusion injury in rat epigastric island flap by creating venous reperfusion injury in 18 adult male Sprague-Dawley rats. By the end of the study, it is observed that oral supplementation in a dose of 200 mg/kg/day during a period of 8 weeks, CoQ₁₀ diminished rate of flap necrosis due to venous reperfusion injury and in additionally elevated levels of superoxid dismutase with reduced glutathione while reducing level of malondialdehyde. In consideration of these parameters, it is concluded that CoQ₁₀ is a beneficial antioxidant agent which can be used in venous reperfusion injury.

Key words: Coenzyme Q₁₀, Venous ischemia-reperfusion injury, Inferior epigastric island flap

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Plastik cerrahinin temel uğraşı alanlarından biri doğumsal ya da edinsel nedenlere bağlı olarak gelişen anomalilerin ve doku defektlerinin çeşitli flepler kullanılarak onarılmasıdır. Tarihsel sürece baktığımızda onarım işleminin sekonder yara iyileşmesinden başlayarak kompozit serbest doku aktarımına kadar devam eden bir gelişim kaydettiği görülmektedir. Bu süreç günümüzde halen geçerliliğini korumakta olan **rekonstrüksiyon basamağının da** temelini oluşturur. Bu prensibe göre rekonstrüksiyon en basitten en zora doğru sekonder yara iyileşmesi, primer kapatma, deri grefti, lokal flep, doku genişletici, uzak flep, free flep alternatiflerinden birini kullanarak gerçekleştirilir. Her türlü onarımda ilk tercih ideal sonucu veren en basit yöntem olmalıdır (1).

Flep fizyolojisinin giderek daha iyi anlaşılması, fleplerin beslenmesini sağlayan damarsal yapıları detaylı ortaya koyan anatomik ve klinik çalışmalar, cerrahi tekniğin ilerlemesi ve son yıllarda yaygın olarak klinik uygulamaya giren perforatör flepler rekonstrüksiyon cerrahisinin uygulama alanını oldukça genişletmiş, daha kompleks ve zor ameliyatlara başarılı şekilde yapılmasına imkan vermiştir. Flep kullanımındaki çeşitlilik ise klinik uygulamalarda daha fazla komplikasyonla karşılaşmayı kaçınılmaz hale getirmiştir.

Fleplerde dolaşım bozukluğuna bağlı komplikasyonları düzeltmek için kullanılan dekstran, heparin, streptokinaz gibi antitrombotik ilaçlar, steroid ve aspirin gibi anti-inflamatuarların ya da lidokain ve nitrogliserin gibi vazodilatatörlerin deneysel çalışmalarda flepte sürvi oranlarını arttırdığı tespit edilmiştir. Bu veriler flep cerrahisinde başarı oranını arttırmak için gerekli olan yeni çalışmaların da önünü açmıştır (2).

Fleplerde ciddi oranlarda nekroza neden olan faktörlerden birisi de iskemi-reperfüzyon hasarıdır. Serbest fleplerde anastomoz hattında meydana gelen tromboz, vasküler pedikülün katlanması, pediküle dışarıdan basıya bağlı kan akımının azlığı flepte ciddi hasara yol açar. Bu gibi durumlarda flepte kan akımı yeniden normale dönse bile **no-reflow fenomeni** denen durum ortaya çıkar ve dolaşımı engelleyen sebep ortadan kalkmasına rağmen kan akımı yeniden sağlanamaz (3). Yine ekstremitelerde amputasyonlarında, özellikle kasların iskemiye olan duyarlılığı

nedeniyle teknik olarak başarılı bir ameliyat yapılsa bile oluşan reperfüzyon hasarı, replante edilen ekstremitelerde ciddi hasarlar bırakabilir (2).

Plastik cerrahinin dışında, kalp damar cerrahisinde miyokart infarktüsü ya da nöroşirurjide stroke (inme) gibi durumlar sonrasında da meydana gelen iskemi-reperfüzyon hasarı ciddi morbiditelere neden olmakta ve iskemiden daha fazla doku hasarına yol açabilmektedir (4-6). Bunun yanında karaciğer transplantasyonunda reperfüzyon hasarı önemli bir sorun olarak kendini göstermektedir. Farklı ajanlarla yapılan deneysel çalışmalarla hasarı önleyici mekanizmalar hakkında araştırma yapılmakta ve zarar en aza indirilmeye çalışılmaktadır (6,7).

İskemi-reperfüzyon hasarı üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda esas yıkımı oluşturan hasarın iskemiye maruz kalan dokuda, iskemi süresince ve sonrasında kan akımının yeniden sağlanmasıyla ortaya çıkan serbest radikaller ve bunların kemotaktik etkisiyle ortama gelen nötrofillerden kaynaklandığı bulunmuştur (8-12). Bu bilgiler ışığında plastik cerrahlar sayıları gittikçe artan antioksidan ajanların reperfüzyon hasarını önlemedeki etkilerini araştıran çalışmalar yapmış ve başarılı sonuçlar elde etmişlerdir (13-15).

İnsan hücrelerinde enerji sentezlenmesi esnasında ya da iskemi-reperfüzyon sonrasında süperoksit (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi serbest radikaller oluşabilmekte ve bunlar süperoksit dismutaz, katalaz gibi enzimlerle parçalanmaktadır (16-19). Bu enzimlerin aktivitesini arttıran ya da direkt olarak bu radikallerin oluşumunu önleyen vitamin ve farmakolojik ajanlar reperfüzyon hasarını önlemede katkı sağlayabilirler.

CoQ₁₀ (ubiquinone-10) yakın bir zamana kadar tek görevi oksidatif fosforilasyonda elektron transportu olarak düşünülen bir koenzim olup daha sonra antioksidan özelliğiyle ön plana çıkan bir bileşiktir. CoQ₁₀'un yaşlanmayı önleyici (antiaging) ve antioksidan özelliği üzerine birçok araştırma yapılmış ve kas hastalıklarından fertilité tedavisine kadar geniş bir yelpazede klinik olarak faydaları ispatlanmıştır (20).

Fleplerde iskemi-reperfüzyon hasarını önlemede çeşitli antioksidanların faydalı etkisi yapılan deneysel çalışmalarla ortaya konmuş; bu ajanlar flep sürvi oranlarına istatistiksel olarak anlamlı katkı sağlamıştır (13-15).

Bu çalışmada, insan vücudunda endojen sentezlenen bir antioksidan olan CoQ₁₀'un venöz iskemi-reperfüzyon hasarında flep sürvisine olan etkisi araştırılmıştır. Genç erişkin sıçanlarda inferior epigastrik arter-ven pedikülüne baze olarak kaldırılan ada flebinde venöz reperfüzyon oluşturarak CoQ₁₀ verilen deney grubuyla verilmeyen kontrol grubu arasında flep sürvi oranlarındaki fark saptanmıştır. CoQ₁₀'un etkisinin mekanizması ve diğer antioksidan enzimlerle olan etkileşimini ortaya koymak için kan ve serum örneklerinden süperoksit dismutaz, indirgenmiş glutatyon ve malondialdehit ölçülmüş ve iki grup arasındaki farklar göz önüne alınarak sonuçlar değerlendirilmiştir.

1. GENEL BİLGİLER

2.A. TARİHÇE

Rekonstrüktif cerrahide fleplerin kullanılması milattan önce 600'lü yıllara kadar uzanırken kayıtlara geçen ilk pediküllü flep uygulaması 1916 yılında burun rekonstrüksiyonu için yapılmıştır (2, 21). İkinci dünya savaşı süresince Avrupa ve Kuzey Amerika'da plastik cerrahi kompleks yaraların kapatılmasında büyük ilerleme kat etmiştir. Defekt bölgesi, etraftaki sağlam dokuların hem ilerletme ve hem de değişik geometrik şekillerde rotasyon, transpozisyonu ile kapatılmıştır. Bu flepler genellikle random paternli olup belirgin bir damar sistemi içermemekteydi. Bu süreçte çok uzak yerlere taşınan dokularda ya da büyükçe planlanan flep ilerletmelerinde meydana gelen komplikasyon ve nekrozlar sonucunda tüm vücut bölgelerinde lokal fleplerde en-boy oranı hesaplanmış ve ameliyatlar buna göre planlanmıştır.

Manchot isimli Alman tıp bilim adamı 1889 yılında derinin damarsal bölgelerini gösteren çalışmasını yayımlamıştır (2, 22). Bu çalışmada deri perforatörlerini altındaki besleyici damarlara göre isimlendirmiş ve tüm vücudun damarsal bölgelerini (**vascular territories of body**) çizerek resmetmiştir.

1893 yılında Spalteholz jelatinin içine değişik renkte pigmentler karıştırarak renklenmesini sağlamış ve kadavrada bu sıvıyı arterden enjekte ederek, damarın beslediği bölgeleri tespit etmiştir (2, 23). Spalteholz bu çalışmasıyla direkt ve indirekt deri perforatörlerinin ayrımını yapmış, deri dolaşımının ana hatlarını ortaya koymuştur (2, 23).

Bir sonraki aşama Salmon tarafından yaklaşık 1930'lu yılların başında gerçekleştirilmiş, radyolojinin yardımıyla 80'den fazla damarsal zon tespit edilmiştir (2, 24, 25). Aynı zamanda bu zonlar arasında geçişlerin olduğunu, zonları besleyen damar çaplarındaki farklılardan dolayı bazı alanların diğerlerine göre daha iyi kanlandığını da ifade etmiştir. 1975 yılında Alman bilim adamı Schafer kadavralarla yaptığı çalışmalar sonucunda alt ekstremitede venöz perforatörlerin yapısını ortaya koymuştur (2, 26).

Tüm bu anatomik çalışmalara paralel olarak klinisyenler de benzer şekilde flep ve flep pedikülü konusunda çeşitli araştırmalar yapmıştır. Tansini postmastektomi sonrası meme

rekonstrüksiyonu için 1896 yılında M. Latissimus Dorsi kasını kullanmış ve 1906 yılında latissimus dorsi miyokütan flebini tanımlamıştır (2,27,28). 1919 yılında Davis, aksiyel ve pediküllü kas flebiyle fasya fleplerini tariflemiştir (2, 29). 1946 yılında osteomyelit gibi tedavisi o dönemde imkansız görülen bir hastalık Stark tarafından kan dolaşımı zengin kas flebiyle tedavi edilmiştir (2,30). McGregor 1963 yılında orta ve alt yüzde donör saha morbiditesini azaltan temporal flebi tanımlamıştır (2,31). Bunu izleyen süreçte birçok flep, kendini besleyen damarsal pedikülü ile beraber tanımlanmış ve klinik uygulamaya girmiştir.

McGregor ve Morgan 1973 yılında aksiyel ve random paternli flepleri tanımlamış (32), Daniel ve Williams ise daha önce yapılan çalışmaları inceleyerek deri arterlerini direkt kütanöz yada muskulokütanöz olarak sınıflandırmıştır (33). Mathes ve Nahai kas fleplerini vasküler yapılarına göre sınıflandırmış ve vasküler kas flepleri sayesinde geniş tümör rezeksiyonları yapılmasının önünü açmışlardır (34).

Tüm bunların yanında son zamanlarda serbest doku aktarımı; defektin tipi ve lokalizasyonuna göre çoğu zaman tercih edilen bir flep türü olmuştur. Mikro cerrahinin ilk klinik uygulaması 1964 yılında kopan bir kolun replantasyonu ile başlamıştır (35). Canlıda ilk serbest doku aktarımı 1965 yılında köpekte gerçekleştirilmiştir (36). İnsanda ilk free (serbest) flep nakli resmi olarak 1971 yılında serbest dermolipomatöz kasık flebinin yüze taşınmasıdır (37). Ancak 1970 yılında McLean ve Buncke omentumu geniş skalp defektlerinin rekonstrüksiyonu için kullanmış ve tam manasıyla ilk başarılı serbest doku aktarımını gerçekleştirmiştir (38). Seksenli yıllardan itibaren serbest flepler plastik cerrahinin rutin ameliyatları arasına girmiş ve başarı oranları % 99'lara kadar ulaşmıştır ancak en tecrübeli ellerde bile hala komplikasyonlar olabilmekte ve özellikle pediküllü fleplerde başarı oranları dramatik olarak düşmektedir (38-40).

Bu süreç içerisinde, çeşitli ilaçların bulunup kullanılmasıyla fleplerde sürvi oranında artışlar görülmüş ve iskemi-reperfüzyon hasarı gibi doku kaybına neden olan durumlarla başa çıkmak için çeşitli antioksidan özellikli vitamin ve farmakolojik ajanların kullanılması gündeme gelmiştir. A ve E vitamini kombinasyonu kullanımının fasyokutan fleplerde iskemi-reperfüzyon hasarı oranını % 30'lara kadar azalttığı, taurinin bilinen antioksidan etkisiyle de yine kas fleplerinde reperfüzyon hasarını önlemede başarılı olduğu görülmüştür (13,15).

Son yıllarda birçok faydalı özelliği keşfedilen koenzim Q (CoQ) vücuttaki tüm hücrelerin, hücre membranında mevcuttur. Hücrel metabolizma için büyük öneme sahip birçok fonksiyonu olan CoQ ilk defa 1955 yılında dokulardan izole edilmiş, 1957 yılında ise Crane tarafından mitokondriyel solunum zincirinin bir ögesi olduğu bildirilmiştir (41, 42). 1958 yılında Wolf ve arkadaşları tarafından CoQ'nun kompleks yapısı ortaya konmuştur (43). Uzunca bir dönem bu bileşiğin sadece indirgeyici etkisi bilinirken son 20 yıldır antioksidan ve antiaging özelliği keşfedilerek üzerinde yoğun bilimsel çalışmalar yapılmaktadır.

2.B. FLEPLER

Flepler plastik cerrahinin vazgeçilmez rekonstrüksiyon silahlarıdır. Flep, bir donör alandan alıcı başka bir alana kendi dolaşım ağıyla taşınan doku şeklinde tarif edilebilir. Fleplerin kendine ait bir dolaşım sistemi bulunmaktayken greftler taşındığı yataktan vaskülarizasyon gelişene kadar diffüzyonla beslenirler. Fleplerin daha sık kullanılmasıyla beraber kompleks ve geniş doku defektlerinin onarılmasının önü açılmıştır. Hatta gelişen cerrahi tekniklerle sinir dokusu da fleplere dahil edilip fonksiyonel onarımlar yapılmaktadır. Zengin dolaşım ağına sahip kas flepleri sayesinde osteomyelit gibi kronik hastalıklar da tedavi edilmekte, yüksek basınca maruz kalan ayak topuğu gibi bölgelerin rekonstrüksiyonu da yapılabilmektedir (2,30).

2.B.1 Fleplerin Dolaşımına Göre Sınıflandırılması

Flep sınıflamasında genellikle 3 temel kriter kullanılır, bunlar; hareket ya da taşıma şekli, içerdiği doku tipi ve dolaşım paternidir. Fleple onarımlarda odaklanacağımız nokta; fleplerde dolaşım ve dolaşımı etkileyen faktörler olacaktır. Flepler, dolaşım desteğine göre değişik sınıflandırmalara tabi tutulmuşlardır.

Taylor ve Palmer vücutta bulunan dolaşım ağı ile ilgili olarak iki teori ortaya atmıştır. Bunlardan ilkinde göre vücutta **anjiozom** olarak adlandırılan ve deri ile kemik arasında aynı arterden beslenen doku blokları bulunur (44). Taylor ve Palmer 1987 yılında yayımladıkları makaleyle vücutta 40 tane anjiozom tanımlamışlardır. Kaynak arterin beslediği alanlarda deri beslenmesi direkt deriye yönelen damarlarla olabileceği gibi indirekt olarak kas gibi derin dokuları besleyen damarların deriye ulaşması sayesinde de olabilir. Bu bölgeler birbirleriyle gerçek arterler ya da çapları daha küçük olan **choke** arterlerle bağlantı halindedir. Delay

prosedürü uygulanan fleplerde, sempatik tonusun azaltılmasıyla bu damarların çapı artarak kuvvetli bir kompensasyon mekanizması oluşur.

Taylor ve Palmer'in doku dolaşımını açıklamaya yönelik ikinci teorisi ise **fasyokutanöz pleksus** teorisidir (45). Buna göre farklı damarlardan gelen kan akımı vücudu bir ağ gibi örer ve birbiri ile ilişkili pleksuslar oluşturur. Bu pleksuslarla deri ve deri altı dokuları kanlanır. Bu sistemde kan akımı dermal, subdermal, superfisyal ve derin adipofasyal pleksuslarda dolaşır.

2.B.1.a Deri Flepleri;

Deri flepleri McGregor ve Morgan tarafından random paternli flepler ve aksiyel paternli flepler olarak ayrılmıştır (32).

2.B.1.a.1. Random paternli fleplerde flep dolaşımını sağlayan dominant bir pedikül yoktur. Flep esas olarak tabanından giren septokütan veya muskülökutan perforatörlerden beslenir. Geleneksel olarak en boy oranı 1:3'tür. Limberg flebi bu flep tipine güzel bir örnektir.

2.B.1.a.2. Aksiyel paternli fleplerde flebi besleyen ve flebin uzun eksenine paralel olarak seyreden, anatomik lokalizasyonu belli bir vasküler pedikül bulunur. Revers aksiyel flep ve ada flebi aksiyel paternli fleplere örnek olarak gösterilir ve defektin yerleşimine göre planlanır.

2.B.1.b. Fasyokutan Flepler

Deri ve deri altı derin fasyanın birlikte kaldırılmasıyla hazırlanır. Fasyokutan flepler fasyokutanöz pleksus tarafından beslenirler. Fasyokutan flepler için halen kullanılan iki sınıflama mevcuttur. Sınıflama, flebi besleyen perforatörlerin kaynağına göre yapılır (1,46), (Şekil 2.B.1).

2.B.1.b. 1. Cormack-Lamberty Sınıflaması;

Tip-A:Birden çok perforatör vardır

Tip-B: Tek bir perforatör bulunur.

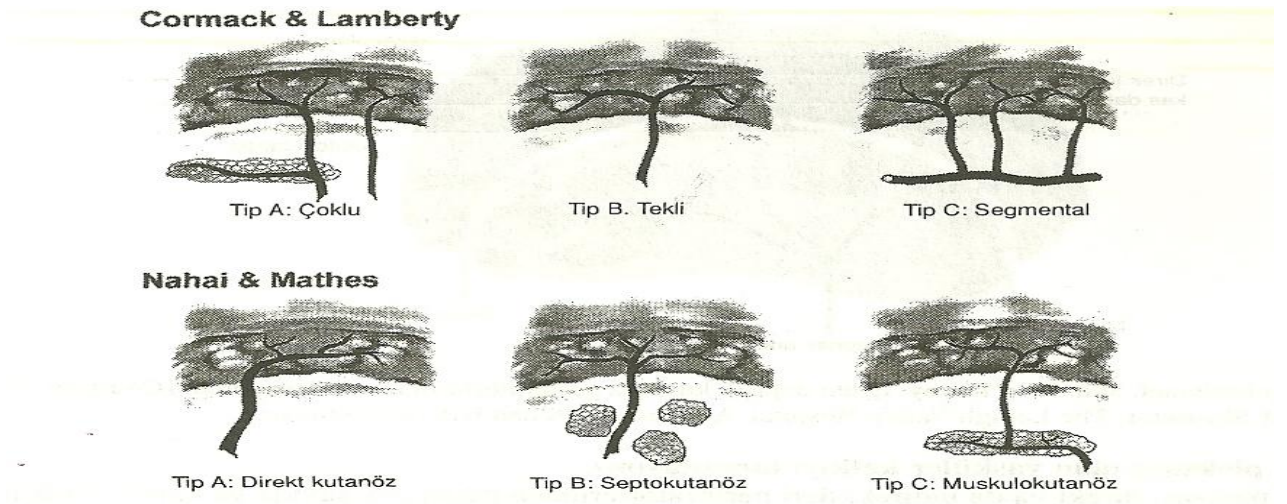
Tip-C: Segmental pediküller

2.B.1.b.2. Nahai-Mathes Sınıflaması;

Tip-A:Direkt deri perforatörü.

Tip-B: Septokutanöz perforatörler.

Tip-C: Muskülökutanöz perforatörler.



Resim 2.B.1. Fasyokutan fleplerinin perforatörlerine göre sınıflanması. (Courtesy of Carol Varma, Medical Illustrator, The Lehigh Valley Hospital, Allentown, PA.)

2.B.1.c. Kas ve Kas-Deri Flepleri

Bu tarz fleplerde en sık Nahai-Mathes'in yaptığı sınıflama kullanılır (34), (Şekil 2.B.2).

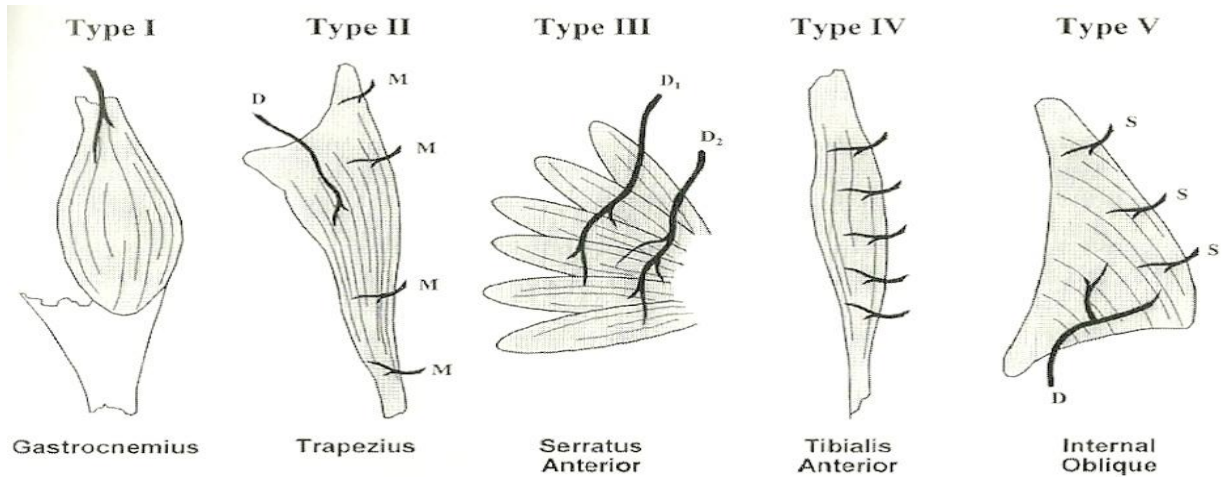
Tip-1: Tek bir vasküler pedikül: M. Gastrokinemius, M. Genioglossus, M. Vastus Lateralis, M. Tensor Fasya Lata.

Tip-2: Dominant pedikül(ler) ve minör pedikül(ler): M. Gracilis, M. Fleksör Karpi Ulnaris, M. Platisma, M. Rektus Femoris.

Tip-3: İki dominant pedikül: M. Gluteus Maksimus, M. Rektus Abdominis, M. Temporalis.

Tip 4: Segmental pediküller: M. Sartoryus, M. Tibialis Anterior.

Tip 5: Dominant pedikül ve sekonder segmental pediküller: M. Pektoralis Major, M. Latissimus Dorsi, M. Oblikus İnternus.



Resim 2.B.2. Mathes-Nahai tarafından geliştirilen, vaskülarizasyonuna göre kas flebi sınıflaması (Courtesy of Carol Varma, Medical Illustrator, The Lehigh Valley Hospital, Allentown, PA.)

2.B.1.d. Perforatör Flepler

Bir perforatör pedikül tarafından beslenen deri ve deri altı yağ dokusunu içeren fleplerdir. Yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki, perforatör korunduğunda yeterli dolaşım için kas ya da fasyanın flebe dahil edilmesi zorunlu değildir. Perforatör fleplerde pediküllerin kökenine göre sınıflandırılır (47).

2.B.1.d.1. İndirekt kas perforatörü: Derin fasya dokusunu delip deriye ulaşmadan önce kas dokusunda seyrederler.

2.B.1.d.2. İndirekt septal perforatörler: Derin fasyaya ulaşmadan önce intermusküler septumdan geçerler.

2.B.1.d.3. Direkt deri perforatörleri: Vasküler yapının direkt olarak deriye ulaştığı fleplerdir.

2.B.2. Flep Dolaşımını Etkileyen Faktörler

Fleplerde dolaşımın yeterli olması için pedikülün sağlam olarak korunması şarttır. Bunun yanında dolaşımın devamlılığını etkileyen pek çok faktör de vardır. Bu faktörler sistemik ve lokal olarak aşağıdaki gibi sınıflandırılır (2).

2.B.2.a.Sistemik Etkenler;

2.B.2.a.1. Nörolojik faktörler:

- α -adrenerjik reseptörler: Vazokonstrüksiyona neden olur.
- β - adrenerjik reseptörler: Vazodilatasyona neden olur.
- Serotonin reseptörleri: Vazokonstrüksiyona neden olur.

2.B.2.a.2. Hümorale faktörler:

- **Vazokonstriksiyon mediyatörleri:** Epinefrin, norepinefrin, serotonin, tromboksan A₂, prostoglandin F₂α
- **Vazodilatasyon mediyatörleri:** Histamin, bradikinin, prostoglandin- E₁

2.B.2.b. Lokal Etkenler

2.B.2.b.1. Metabolik faktörler: Hiperkapni, hipoksi, asidoz, hiperkalemi, hipertermi vazodilatasyona neden olurlar.

2.B.2.b. 2.Fiziksel faktörler:

- **Miyojenik refleks:** Damarın distansiyonuna vazokonstriksiyonla cevap verilmesidir.
- **Lokal hipotermi:** Damardaki düz kasları etkileyerek kan akımını azaltır.
- **Artmış viskozite:** Hematokrit değerinin %45'in üzerine çıkması kan akımını azaltır.

Tablo 2.B.1: Deri ve Kas Flepleri Kan Akımının Düzenlemesindeki Farklılıklar

	Deri	Kas
Nöronal Kontrol		
*Sempatik Vazokonstriksiyon	En önemlisi	Daha az önemli
Hümorale Kontrol		
*Epinefrin	Vazokonstriksiyon	Vazodilatasyon
Metabolik Faktörler		
Oto regülasyon	Önemli	En önemlisi
Fiziksel Faktörler		
Isı	Önemli	Önemsiz

2.B.3 Flep Viyabilitesi ve Etkileyen Faktörler

Flep cerrahisinde başarı oranı günümüzde %95-%98'lere kadar yükselmiş olsa da özellikle pediküllü fleplerde distal nekrozlar hala görülmektedir (40,41).

Bazı durumlarda, onarım cerrahisinde, flep distalinin ya da flep kenarlarının nekroz olması birçok çalışmayla araştırılmış, nedenlerinin multifaktöriyel olduğu görülmüştür. Başarısız bir onarımda flebin türü ve kendi iç hemodinamisi çok önemlidir. Deri ve fasyokutan fleplerin iskemiye dayanıklılığı kas fleplerine göre oldukça iyidir. Bunda şüphesiz dokuların metabolizması, enerjiye olan ihtiyaçları önemli parametrelerdir. İskemiye dayanıklılık kas gruplarında bile farklılık gösterir. Örneğin alt ekstremitte kas dokusu 2-3 saat kadar iskemiye dayanırken, kalp kasında bu süre 20-30 dakikadır. Geciktirme işlemi yapılan fleplerin distalindeki arteriyovenöz şantların (A.V) açılması sebebiyle akut kaldırılan fleplere oranla distal dolaşımın daha az bozulduğu düşünülmüştür (48). Daha sonra yapılan çalışmalarda distal A.V şantların açılmasının nekroz oluşumunda küçük bir rol oynadığı, esas etkenin (küçük damarlardaki vazokonstriksiyonla) pedikülden uzaklaştıkça kan basıncının azalması ve perfüzyonun yetersiz kalması olduğu anlaşılmıştır (49,50).

Flep kaldırıldıktan sonra flebin proksimal kısmında sempatik sistem cevabı ile katekolamin deşarjı olurken lokal yaralanmaya bağlı salınan faktörlerle kan akımı oldukça azalır. Buna karşılık flep distalinde maksimal vazodilatasyon olsa da, distal flepteki nekrozunun esas nedeni kan akımındaki azalmadır (51).

Fleplerde meydana gelen arteriyel ve venöz yetmezliklerde, venöz yetmezlik daha ciddi bir yıkıma neden olur. Yeterli arteriyel akım varlığında bile venöz yetmezlik olursa flepte nekroz görülebilir (52). Serbest doku transferlerinde de aynı durum söz konusudur. Deneysel çalışmalarda venöz yetmezliğin arteriyel yetmezliğe oranla daha zararlı olduğu ortaya konmuştur (52,53).

Aksiyel ve random paternli fleplerde arteriyel ve venöz tromboz genellikle flep içinde mikro sirkülasyondaki yetersizliğe bağlıdır. Serbest doku transferinde ise genellikle anastomoz hattında oluşan tromboz nedeniyle flep kaybı yaşanır. Endotelial hasar, tunika medianın açıkta

birakılması, lümenе adventisyanın girmesi, kötü cerrahi teknik anastomoz bölgesinde tromboza neden olmaktadır (2).

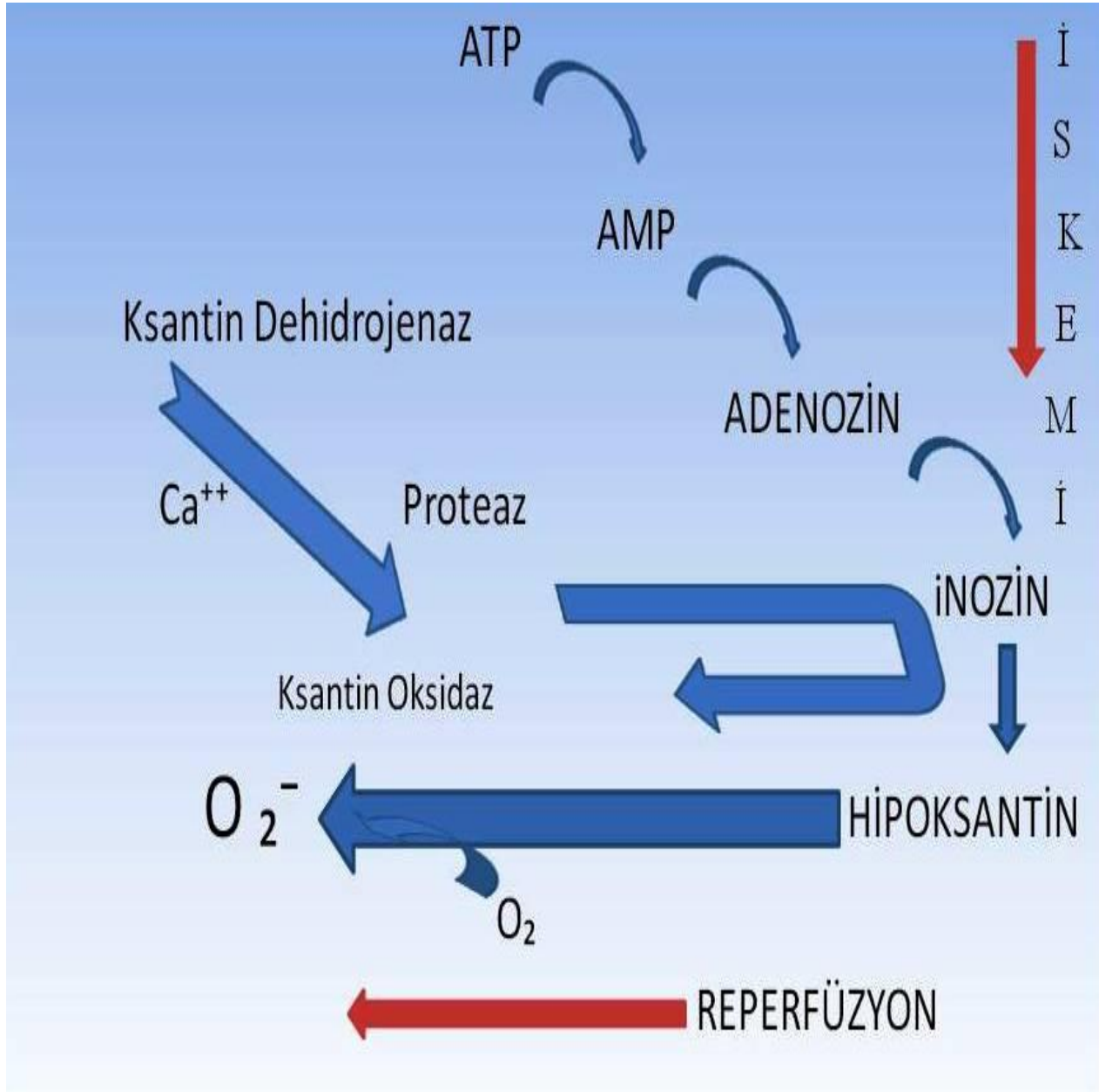
2.B.3.a. Flep Dokusunda Anaerobik Solunum ve Serbest Radikaller

Flep distalinde dolaşımın zayıflaması birtakım metabolik değışikliklere yol açar. İskemide kalan dokuda oksijen yetersizliğinden dolayı aerobik solunum devam edemez ve doku enerji üretimini anaerobik solunumdan sağlar (8). Bunun sonucu olarak hızlı bir şekilde oksijen, glukojen ve adenzin trifosfat (ATP) depoları tükenir ve dokuda karbondioksit (CO₂) ve laktik asit birikir, prostosiklin ve tromboksan seviyeleri artar.

Anaerobik solunum artışına paralel olarak toksik süperoksit radikallerin oluşumu da artar. Bu oksijen radikalleri direkt sitotoksik etkiye neden oldukları gibi doku hasarını da artırırlar. Bunun sonucunda lokal inflamasyon tetiklenir (8-10,54,55). Lökositler ve özellikle nötrofiller o bölgeye toplanır, çok zararlı olan süperoksitlerin ortaya çıkması ile geri dönüşümsüz hücre hasarı olur (9, 11, 55).

İskemik dönemde anaerobik solunumun aktiflenmesiyle ATP'den hipoksantin oluşur (56). Azalan enerji nedeniyle hücre içinde normalde eser miktarda bulunması gereken iyonize kalsiyum miktarı ATP bağımlı iyon pompalarının çalışmaması nedeniyle giderek artar ve hücre sitozolünde inaktif durumda olan bazı proteazları aktif hale getirir. Bu proteazlar ksantin dehidrojenazı ksantin oksidaza dönüştürür. Dokuda tekrar reperfüzyonun sağlanmasıyla ksantin oksidaz ortama gelen oksijen (O₂) varlığında hipoksantinle etkışerek süperoksit (O₂⁻) oluşumuna neden olur (56).

O₂⁻ oldukça kararsız bir yapıya sahip olup hem direkt hücre sel zedelenmeye yol açar hem de başka oksijen radikallerinin oluşumuna neden olur (9,10). İskemik dokunun reperfüzyonuyla beraber ortaya çıkan serbest radikaller (süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri) endotel hasarına ve doku kaybına yol açar. Doku iskemisi ve reperfüzyonu bölgeye nötrofillerin gelmesine neden olur ve nötrofillerden salınan serbest radikaller de olayın patogenezi hızlandırır.



Resim 2.B.3.1 İskemik dokuda miktarı artan hipoksantin, reperfüzyon sonrasında ortama gelen oksijenle ksantin oksidaz varlığında reaksiyona girerek süperoksit (O_2^-) serbest radikallerini oluşturur.

2.B.3.1.a Serbest Radikallerinin Hücre Zedelenmesine Yol Açma Mekanizmaları

Etki mekanizmaları direkt ya da indirekt olarak gerçekleşebilir (57).

2.b.3.1.a.1. Direkt olarak;

- 1. Membran lipitlerinin peroksidasyonu:** Hücre ve organellerin zar yapısındaki poliansatüre doymamış yağlar, oksijen türevi serbest radikallerle etkileşerek, labil olan peroksit oluşumuna neden olurlar.
- 2. Proteinlerde çapraz bağ oluşumu:** Direkt olarak protein yapısının parçalanmasına ya da sülfidril bağlarıyla protein çapraz bağlanmasına neden olarak proteinlerin yapı ve fonksiyonlarını bozarlar.
- 3. DNA lezyonları:** Serbest radikaller nükleik asitlerin yapısında bulunan timinle reaksiyona girerek sarmal yapının kırılmasına neden olurlar.
- 4. Hücre zarı permeabilitesinde artma:** Buna bağlı olarak hücre sel şişme ve disfonksiyon meydana gelir.

2.b.3.1.a.2. İndirekt olarak:

İndirekt etki oksijen türevlerinin nötrofiller için kemotaktik olma özelliğinden kaynaklanır. Başta süperoksit anyonu olmak üzere serbest radikaller nötrofilleri bölgeye çekerek doku hasarı oluşturmalarına neden olur (58). İn vitro denemelerde süperoksitin nötrofiller için kemotaktik etkisi kanıtlanmış olup, bu etki ortama süperoksit dismutaz (SOD) eklendiğinde ortadan kalkar (58).

Deney sel çalış malar da iskemi sonrasında fleplerin distal bölgelerinde ksantin oksidazla beraber malondialdehitin (MDA) arttığı gözlemlenmiştir (59-61). Tek doz SOD uygulamanın random paternli fleplerde sürvi oranını % 38'den %76'lara kadar yükselttiği gösterilmiştir (62). Bu gözlemden yola çıkılarak yapılan deney sel çalış malar da allopurinol, ksantin oksidaz inhibitörü, defero ksamin, demir bağlayıcı ajanlar ve serbest radikal temizleyicilerinin etkileri araştırılmış ve benzer şekilde sürviye katkı sağlamışlardır (61,63).

2.B.3.b. İskemi-Reperfüzyon Hasarı

İskemi-reperfüzyon hasarı klinikte sıkça karşılaşılan miyokard infarktüsü, inme, vasküler hastalıklar, organ transplantasyonu gibi birçok durumda hasar oluşumuna neden olan temel bir durumdur. Plastik cerrahide flep ameliyatları ve replantasyonlarda iskemi-reperfüzyon hasarı meydana gelebilir. Bu durumun patofizyolojisini bilmek, plastik cerrahi ekibine ameliyat öncesi planlamadan ameliyat sonrası oluşabilecek komplikasyonlarla baş etmeye kadar geniş bir yelpazede müdahalede bulunma imkanı sunar.

İskemi-reperfüzyon hasarında doku zedelenmesinin önemli bir kısmı iskemiden değil, iskemiye maruz kalan bölgenin tekrar kanlanmasından dolayıdır. Yapılan araştırmalar reperfüzyon hasarında nötrofillerin oldukça önemli bir rolü olduğunu göstermiştir. Dokuda hızla toplanan nötrofiller **no-reflow fenomenine** yol açarak tekrardan kan akımı sağlansa bile dolaşımın tamamen kaybolmasına neden olabilir (3).

Reperfüzyon hasarı oluşumunda bir diğer mekanizma da araşidonik asit ve türevleri üzerinden işler. İskemide lipo oksijenazın aktiflenmesi lökotrien B₄ oluşumuna neden olur. Lökotrien B₄ nötrofillerin degranülasyonuna ve süperoksit radikallerin oluşumunu artırır. Nötrofillerde, lökotrien B₄ üretimine devam ederek inflamasyon sürecini hızlandırır. Diğer yandan siklooksijenaz yolunun da aktiflenmesiyle tromboksan ve prostoglandinler oluşur. Tromboksan A₂ etkili bir vazokonstrüktör olup trombosit toplanmasını tetikler. Prostosiklinler (özellikle prostoglandin I₂) ise etkili bir vazodilatatör ve trombosit agregasyon inhibitörüdür. Bu yüzden yapılan çalışmalar araşidonik asit metabolizmasını değiştirerek prostosiklin üretimini artırırken, tromboksan A₂ oluşumunu azaltmaya odaklanmıştır. Prostosiklin ve analogu olan ilprost kullanımıyla flep sürvisinde ciddi artma sağlanmıştır (64).

Nitrik oksit (NO); iskeminin başında oldukça fazla üretilen ancak ilerleyen safhalarda prekürsörü L-arginin azalmasına bağlı olarak yerine serbest oksijen radikalleri üretilen bir vazodilatatör madde olup, reperfüzyon hasarını oluşturan diğer mekanizmaya öncülük eder (2,7).

2.B.3.c. Delay Fenomeni

Delay fenomeni flepte yaşama oranını arttıran güvenilir bir prosedürdür (2). Bu işlemde önce flebin bir kısmı kaldırılır distal kısmın iskemiye maruz kalması sağlanır. Daha sonra flep tamamen kaldırıldığında nekroza uğraması muhtemel olan kısmın iskemiye olan dayanıklılığı kompensasyon mekanizmalarıyla arttırılır. Flebin geciktirmeye uğraması sonucunda kapalı olan choke damarları açılır ve çaplarında artış izlenir, subdermal pleksustaki damarlarda artma olur ve küçük damarlar flebin uzun aksına paralel olacak şekilde yeniden düzenlenir (2).

2.B.3.d. Apoptozis

Apoptozisin kelime anlamı ayrı düşmek olup tıp literatüründe programlı hücre ölümü anlamındadır. Apoptozis moleküler düzeyde kontrol edilmekte olup hem fizyolojik (embriyogenez döneminde, menstrüel siklüste endometriyumda, laktasyon sonrası memede, barsak kript epiteli gibi çoğalan hücrelerde, oto reaktif T hücrelerinin timustaki ölümü) fizyolojik hem de patolojik olaylar (iskemi-reperfüzyon hasarı, travma) sonucunda ortaya çıkabilir.

İskemi-reperfüzyon hasarında oluşan serbest radikaller hücrede zedelenmeye yol açarak hücre içinde kalsiyum (Ca^{++}) artışına neden olur ve böylece inaktif durumda bulunan bazı proteazlar aktif hale gelir. Bu enzim aktivasyonu giderek çoğalır ve örneğin endonükleaz gibi enzimlerin aktivasyonu sonucunda kaçınılmaz olan hücre intiharı yani apoptozis ortaya çıkar (65). Apoptozis reperfüzyon hasarından bağımsız bir süreçtir ancak reperfüzyon hasarında ortaya çıkan radikaller tarafından tetiklendiği için aralarında dolaylı bir ilişki bulunmaktadır.

2.B.3.e Neovaskülarizasyon

Son yıllarda flep vaskülaritesi ve viyabilitesine etki eden birtakım büyüme faktörleri tanımlanmıştır. Flep dokusundaki yeni damar oluşumunda vasküler endotelyal growth (büyüme), (VEGF), oldukça önemlidir. Bunun yanında fibroblast büyüme faktörü de iskemiye uğramış fleplerde yeni oluşan damarlarla flep yatağı arasındaki bağlantıları zenginleştirip, flep distalinin dolaşımına katkıda bulunur (66, 67).

2.B.4. Flep Sürvisini Arttıran Etkenler

Flep yaşamını mümkün kılan en önemli unsurlar doğru flep seçimi ve dizaynı, alıcı sahanın hazırlığı, flep cerrahisinin titiz ve dikkatlice gerçekleştirilmesi ve ameliyat sonrasında uygun takiptir.

Kötü cerrahi planlama ve tekniğin yol açtığı sorunlar hiçbir medikal tedavi ve yardımcı ekipmanlarla düzeltilemez. Gerek pediküllü ve gerekse serbest fleplerde ameliyat sonrasındaki oluşabilecek bir komplikasyona derhal müdahale edebilme hayati önem taşır.

Flep cerrahisinden önce hastanın dikkatlice muayene edilmesi ve birtakım parametrelerin değerlendirilmesi önemlidir. Hastanın kan basınç değerleri, vücut sıcaklığı, sistemik dolaşımı etkileyecek medikasyon (nikotin, efedrin, kokain gibi illegal ilaçlar) ya da sepsis gibi durumların varlığı dikkatlice sorgulanır, bu gibi durumlar düzelene kadar ameliyat ertelenir. Sigara içiciliği sistemik vazokonstrüksiyona neden olduğundan flep cerrahisinin başarısını olumsuz etkilemektedir (68). Sigara özellikle mikrocerrahi sonrası kontrolsüz vazospazma neden olduğundan tam flep kaybı görülebilir. Anamnezde sigara kullanımı öyküsü iyice sorgulanmalı ve sigara içiciliği varsa ameliyattan haftalar öncesi ve sonrasında sigara kullanımı yasaklanmalıdır.

Hipotermi mikrosirküler dolaşımda vazokonstrüksiyona neden olarak doku perfüzyonunu azaltırken aynı zamanda iskemi-reperfüzyon hasarına karşı da koruyucu bir etkiye sahiptir. Dokuyu soğutmak; dokunun metabolik ihtiyacını azaltarak başarılı reperfüzyon süresini ciddi olarak uzatır. Bu süre kas içermeyen parmak dokusunda günlerle ifade edilirken, kas içeren dokularda birkaç saat kadar kısa olabilir. Hipoterminin flep cerrahisi üzerine esas olumlu etkisi iskemi döneminden çok reperfüzyon döneminde olmaktadır. Orta dereceli hipotermi reperfüzyon dönemindeki nötrofil akümülyasyonunu bloke ederek nötrofil kaynaklı hasarı önlemeye yardımcı olur (69).

2.B.4.a. Flep Viyabilitesini Arttırmada Farmakolojik Ajanlar

Bu alanda kullanılan ilaçlara aşağıda kısaca değinilecektir.

2.B.4.a.1. Antikoagülanlar

Flep cerrahisinde yaygın kullanılan farmakolojik ajanlar antikoagülanlar ve dolaşım düzenleyicileridir. Bunlar gerek serbest doku aktarımlarında gerekse pediküllü fleplerde hem tromboz oluşumunu azaltıcı etkisi, hem de kan akışkanlığını arttırıcı özellikleri nedeniyle kullanılmıştır.

- A) Dekstran:** Bakterilerce sükrozdan üretilen bir polisakkarit olup, önce volüm genişletici olarak düşünülmüş, zamanla pek çok faydalı etkileri olduğu görülmüştür. Trombosit agregasyon ve adezyonunu azaltır, kanama zamanını uzatır ve viskoziteyi azaltarak kanın sirkülasyonunu kolaylaştırır (70). Dekstranın kullanımını sınırlandıran ciddi komplikasyonları arasında aşırı volüm yüklenmesi, akciğer ödemi ve solunum distres sendromu (özellikle yaşlı ve yandaş hastalığı bulunanlarda), böbrek yetmezliği sıralanabilir (70). Bunun için uygulama öncesi test dozu uygulanmalı ve yaşlı hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır.
- B) Heparin:** Cerrahi ve medikal tedavide geniş kullanım alanı bulmuş antitrombotik bir ajandır (2). Etkisini antitrombin-III'e bağlanıp Faktör X'u inhibe ederek gösterir. Flep cerrahisinde hem anastomoz bölgesine topikal olarak hem de sistemik olarak kullanılabilir. Heparinin venöz trombozu önlemedeki etkisi arteriyal trombozu önlemeden daha çoktur (70,71). Flep cerrahisinde oldukça yüksek bir hematom riskini beraberinde getirdiğinden sistemik kullanımdan daha çok anastomoz bölgesine topikal olarak (100 ünite/ml dozunda) kullanılır (70,71). Ancak daha sonra yapılan geniş serili çalışmalar, subkutanöz heparin injeksiyonu dışındaki diğer uygulamaların anlamlı sonuç vermediğini ortaya koymuştur (2). Bu uygulamalarda da düşük molekül ağırlıklı heparinin (fraksiyarin gibi) daha etkin olduğu kanıtlanmıştır (71).
- C) Trombolitik Ajanlar:** Plazminojeni plazmine dönüştürerek etki gösterirler. Streptokinaz ve ürokinaz ilk kuşak ilaçlar olup bunlara daha sonra doku plazminojen aktivatörü ve asetile plazminojen-streptokinaz aktivatör kompleks eklenmiştir. Bu ajanların hepsi de mikrovasküler trombozların tedavisinde etkilidir.

D) Sülükler: Eski antik çağlardan beri değişik hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Plastik cerrahi pratiğinde ise flep ve replantasyon cerrahisi sonrasında venöz konjesyonun tedavisi amacıyla kullanılır. Isırıklarıyla ortama saldıkları hirudin; fibrinojenin fibrine dönüşümünü (antitrombin-III'e gerek duymadan) engeller, etkili vazodilatasyon yapar (2,71). Sülüğün ağız salgısında bulunan hyalüronidaz ise hirüdininin etkisini artırır. Sülüğün kan emerken mekanik dekompresyon yapması tedavideki etkinliğini arttırmaktadır. Bu tedavinin en önemli yan etkileri fazla kanama, aşırı skar oluşumu, anafilaksi ve aeromos hidrofiliya enfeksiyonudur (2).

2.B.4.a. 2. Vazodilatatörler

A) Kalsiyum kanal blokerleri: Etkilerini damarlarda bulunan düz kasları gevşeterek gösterirler. Deneysel çalışmalarda faydalı olduğu ifade edilmişse de klinik uygulamalarda etkinliği görülmemiştir.

B) Topikal nitrogliserin: Potent bir vazodilatatör olup venlerin üzerindeki etkisi diğer damarlara göre daha fazladır. Transdermal uygulamalarda aksiyel fleplerde sürviyi arttırdığı gösterilmiştir (72).

C) Topikal lidokain: Mekanik kaynaklı vazospazmı önlediği bildirilmiştir (73).

2.B.4.a.3. Antiinflamatuvarlar

A) Steroidler: Flep viyabilitesine olan katkısı membran stabilizatörü olması, antiinflamatuvar etkilerine bağlı nötrofil kaynaklı reperfüzyon hasarını önlemesine bağlı olabilir. Klinik olarak cerrahiye bağlı oluşan flepteki ödemi önleyerek etki gösteriyor da olabilir ancak sistemik uygulamanın potansiyel zararları göz önüne alındığında yaygın kullanım alanı bulamamıştır.

B) Aspirin: Flep cerrahisinde yaygın kullanılan bir ilaçtır. Aspirin etkisini siklooksijenaz yolu üzerinden üretilen, potent bir vazokonstrüktör ve trombosit agreganı olan tromboksan üretimini engelleyerek gösterir (2). Çok yüksek dozlarda uygulanan aspirin paradoksal bir etki ile endotelial siklooksijenazı inhibe ederek potent bir vazodilatatör olan prostosiklin üretimini bloke eder. Bu yüzden prostosiklin üretimini engellemeden

tromboksan üretimini engelleyen 50-100 mg. arası dozlar flep viyabilitesini arttırmak için kullanılır (74). Dekstran kadar yan etkisi olmadığından daha sık kullanım alanı bulmuştur.

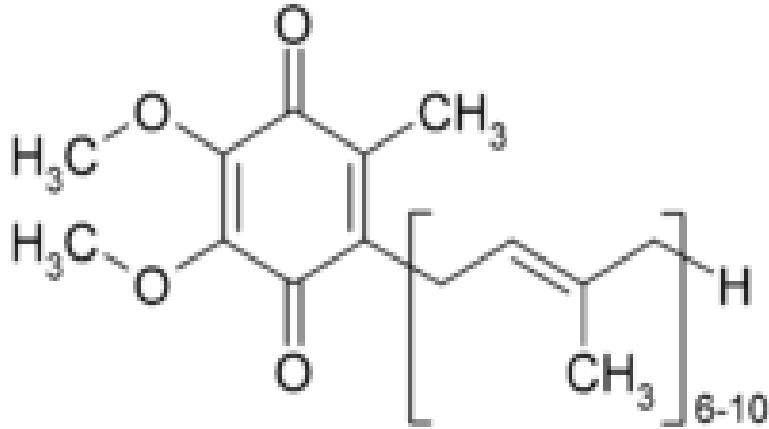
2.B.4.a.4. Nikotin

Sigara kullanan hastalarda nikotine bağlı olarak yükselen norepinefrin ve endotele bağlı vazodilatasyonun engellenmesi dolaşım sıkıntısına neden olur (75).

2.C. Koenzim Q₁₀ (CoQ₁₀)

CoQ, değişken uzunlukta tekrarlayan bir izoprenoid yan zinciriyle redoks etkili bir benzokinon halkasının birleşmesiyle oluşan hidrofobik yapıda bir maddedir. Yan zincire bağlanan izoprenoid sayısına göre alt tipleri bulunur ve CoQ₁₀ 10 adet tekrarlayan izoprenoidden oluşan yan zincire sahiptir. (Resim2.C.1) . Bu sayı CoQ₉'da dokuz adet olup her canlı türünde farklı alttipleri baskın olarak bulunmaktadır, örneğin insanda en yaygın CoQ₁₀ iken, sıçanda CoQ₉'dur.

Uzun hidrofobik yan zinciri nedeniyle vücuttaki membranların iç kısmında yerleşik olarak bulunurlar ve vücutta lipoproteinler ile taşınırlar.



Resim 2.C.1 İndirgeme özelliğine sahip benzokinon ve hidrofobik özellikteki izoprenoid yan kuyruğun birleşmesiyle CoQ₁₀ oluşur.

Bileşik ilk keşfedildiği yıllarda sentez ve fonksiyonu mitokondrinin iç membranına has olarak düşünülmüştür. Oksidatif fosforilasyonda elektronların kompleks 1 ve kompleks 2'den kompleks 3'e aktarılması esnasında görev aldığı kabul edilmekteydi. 1960'lı yıllar boyunca CoQ'un nikotinamid adenin dinükleotit dehidrogenaz (NADH) ve süksinat dehidrojenazın aktivitesini düzenlediği bilinmekteydi (76). Daha sonralarda mitokondriyel solunum zincirindeki yeri ile ilgili geniş çalışmalar yapılmış ve CoQ'nun başka özellikleri de keşfedilmiştir.

2.C.1. CoQ 'nun Fonksiyonları

Kısaca fonksiyonları aşağıdaki şekilde özetlenebilir.

- a- Elektron taşıyıcı olarak mitokondriyel solunum zincirine katkısı
- b- Ekstra mitokondriyel elektron taşıyıcı olarak bulunur (hücre zarı ve lizozomlar)
- c- Endojen sentezlenen antioksidan
- d- Mitokondride protein yapıların ayrılmasında aktivatör
- e- Mitokondri zarındaki taşıyıcı proteinlerin regülasyonu
- f- Membranların fizikokimyasal özelliklerinin düzenlenmesi
- g- Monositlerin yüzeyindeki B2-integrinlerin miktarının düzenlenmesi
- h- Endotel disfonksiyonun düzeltilmesi (Muhtemelen nitroz oksit miktarını arttırarak)
- i- Mayalarda sülfid oksidasyonu
- j- Bakterilerde disülfid bağlarının oluşumu

Bu özelliklerden bazıları kısaca açıklanırsa;

2.C.1.a. Plazma Membranı Redoks Sistemi

Ökaryotik hücrelerin çoğunun membranında CoQ bağımlı NADH oksidaz (NOX) yer almaktadır ve bu enzim hücre membranındaki elektron taşıma sistemine aktif olarak katılır. NOX hücre zarının dış yüzeyinde bulunur; hem NADH'ın oksidasyonunda hem de hormon ve büyüme

faktörlerine hücresele düzeyde yanıt vermede protein-disülfid-tiol bağ değişikliklerinin oluşmasında görev alır (77-79). NOX'un bir diğer görevi de askorbatın indirgenmesidir.

2.C.1.b Antioksidan Özelliği ve Reaktif Oksijen Türevlerinin Oluşumu

CoQ₁₀'un indirgenmiş formu aktif bir antioksidan olarak görev yapar. CoQ₁₀ iskemi-reperfüzyon hasarında hücre membranı ve subselüler membranlarda lipit peroksidasyonunun oluşmasını önler (80). Bunun yanında dolaşımda lipoprotein yapısına katılması etkinliğini artırır. CoQ₁₀ hücresele düzeyde aktif formu olan redükte şekilde tutularak etkisi devam ettirilir. Memelilerin normal oksijen tüketiminin %80'i mitokondrilerde ATP üretimi için olmaktadır (81). Bu sürecin son ürünleri arasında %1-2 oranında reaktif oksijen radikalleri bulunmaktadır. Hücrede oluşan serbest radikaller oksidatif stres olarak bilinen lipit, protein ve DNA hasarına yol açarlar. CoQ₁₀ endojen sentezlenen ve lipitte çözünebilen antioksidan bir ajandır.

CoQ₁₀'un esas antioksidan etkisi lipitlerin peroksidasyonunu önleyerek lipit peroksil radikallerinin ortaya çıkmasını engellemesidir. Vitamin E'de CoQ₁₀ gibi membran lipitlerinin yapısında bulunur ve lipit peroksitlerinin oluşumunu önler ancak bunun için yüksek konsantrasyonlarda olması gerekir. CoQ₁₀'un lipit peroksidasyonu direkt olarak başlangıç aşamasında önlediği ve vitamin E'nin rejenerasyonunu sağladığı düşünöldüğünde, E vitamininden üstün bir antioksidan gibi gözükmemektedir. Ne var ki bu konunun açıklığı kavuşması için ek çalışmalar yapılması gerekmektedir (52). Ayrıca CoQ₁₀'un tüm bu özelliklerini fizyolojik konsantrasyonlarda sağlayabilmesi etkinliğini daha da artırır

2.C.1.c Ayırıcı Proteinler

Ayırıcı proteinler (uncoupling proteins) mitokondrilerin iç membranında yerleşik olarak bulunurlar ve organelin dışından içeriye H⁺ iyonu transportunda görev alırlar. CoQ'nun ayırıcı proteinlerin çalışmasını düzenleyerek ortaya çıkardığı ısı aerobik solunumda üretilen ısıdan daha verimlidir (82). Bilinen 5 çeşit ayırıcı protein mevcuttur. Tip-I kahverengi yağ dokusunda mevcut olan, termogenezde rol alan olan tiptir (83). Termogenezdeki görevleri haricinde bu proteinler oksijen radikallerinin süpresyonunda da görev almaktadır. Ayırıcı proteinlerin

ekspresyonundaki farklılıkların obezite ve diyabetle de ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ecthay bakteriyel lipozomlarda ayrıştırıcı proteinlerin tip 1, 2 ve tip 3'ü ile ilgili çalışmalar yaparak, bu proteinlerin etkili çalışması için CoQ'nun gerekli bir kofaktör olduğunu ortaya koymuştur (84). CoQ yokluğunda lizozomların H⁺ iyonu transportu gerçekleşmemekte, ortama yağ asitleri ile beraber CoQ eklendiğinde ise hidrojen transportu tekrardan başlamaktadır (84).

2.C.1.d. Mitokondrial Taşıyıcı Poradaki Etkisi

Mitokondrinin iç zarı normal şartlarda iyon ve çözünen maddelere karşı düşük bir geçirgenliğe sahiptir. Bu geçirgenliği arttırmak için mitokondri iç zarı taşıyıcı makromoleküller ve iyon zarları içermektedir. CoQ'un sahip olduğu benzokinon halkası ve doymuş ya da doymamış izopren halkaları bu porlarla etkileşime girerek onların aktivitelerinin düzenlenmesinde rol alırlar (85). Bu sayede molekül ağırlıkları 1500 Dalton ya da daha büyük olan moleküllerin içeri girerek mitokondriyal fonksiyonları bozması önlenmiş olur (85).

2.C.1.e. Lenfosit ve Monosit

İzole edilmiş insan kan lenfositlerinin CoQ₁₀ içeren lipozomlarla inkübasyonu sonrasında içerdikleri CoQ oranının kat kat arttığı görülmüştür (86). İnsanlara 1 hafta süreyle, günde 300 mg. CoQ₁₀ verildiğinde lenfositlerdeki CoQ içeriğinin 14 pmol/10⁶'dan 32 pmol/10⁶'ya çıktığı saptanmıştır (87). İn vitro çalışmalarda CoQ₁₀'un monositlerde hidrojen peroksit kaynaklı oksidasyona karşı DNA dayanıklılığı sağladığı kanıtlanmış ancak DNA helikal yapısının kırılmasına etkisi olmadığı gösterilmiştir (86). Yine invivo ortamda CoQ₁₀ zenginleştirilmesiyle insan lenfositlerinde DNA'nın hidrojen peroksit kaynaklı oksidasyonunda azalma ve DNA onarım enzimlerinin aktivitesinde artma saptanmıştır (87). Ayrıca iki aylık kullanım sonrasında T4/ T8 oranında ciddi bir artma olduğu gözlenmiştir (88). İnsanlarda 3 aylık CoQ₁₀ alımı sonrasında total lenfosit sayısında artmada saptanmıştır (89). Ayrıca yaşlı popülasyonda NK hücrelerinin sitotoksik aktivite ve etkinliğinin CoQ₁₀ ile arttığı saptanmıştır. Günlük alınan CoQ₁₀ takviyesi monositlerdeki CoQ₁₀ seviyelerini arttırmıştır. Buna paralel olarak ateroskleroz oluşumunun başlangıcında monositlerin zedelenen damar cidarına tutunup makrofaja dönüşümünün engellendiği ve böylece CoQ₁₀'un ateroskleroz oluşumunda azalmaya neden olduğu saptanmıştır (88,89).

2.C.1.f. Endotel Fonksiyonu

Diyabet ve ateroskleroz gibi birçok hastalıkta görülen endotelial disfonksiyon ciddi komplikasyonlara neden olur. Tip-2 diyabet hastalarına ekzojen CoQ₁₀ takviyesi sonrasında sistolik arteriyal kan basıncında azalma ve HbA_{1c} düzeyinde düşme saptanmıştır (90). Bu etkilerin muhtemel olarak endotelial nitrik oksit salınımı üzerinden oluştuğu düşünülmektedir.

2.C.1.g Lipoproteinleri koruyucu etkisi

Karaciğerde lipoproteinlerin yapısına katılan CoQ₁₀ ilerde bahsedileceği gibi, bu lipoproteinleri oksidasyondan korur. Düşük ağırlıklı lipoprotein (LDL) oksidasyondan korunması sayesinde CoQ₁₀ antiaterosklerotik etki göstermiş olur (91). Aynı zamanda antioksidan özelliği olan lipit peroksidaz düzeyini azaltıp LDL ile daha az etkileşime girmesine neden olması anti-aterosklerotik etkisini artırır.

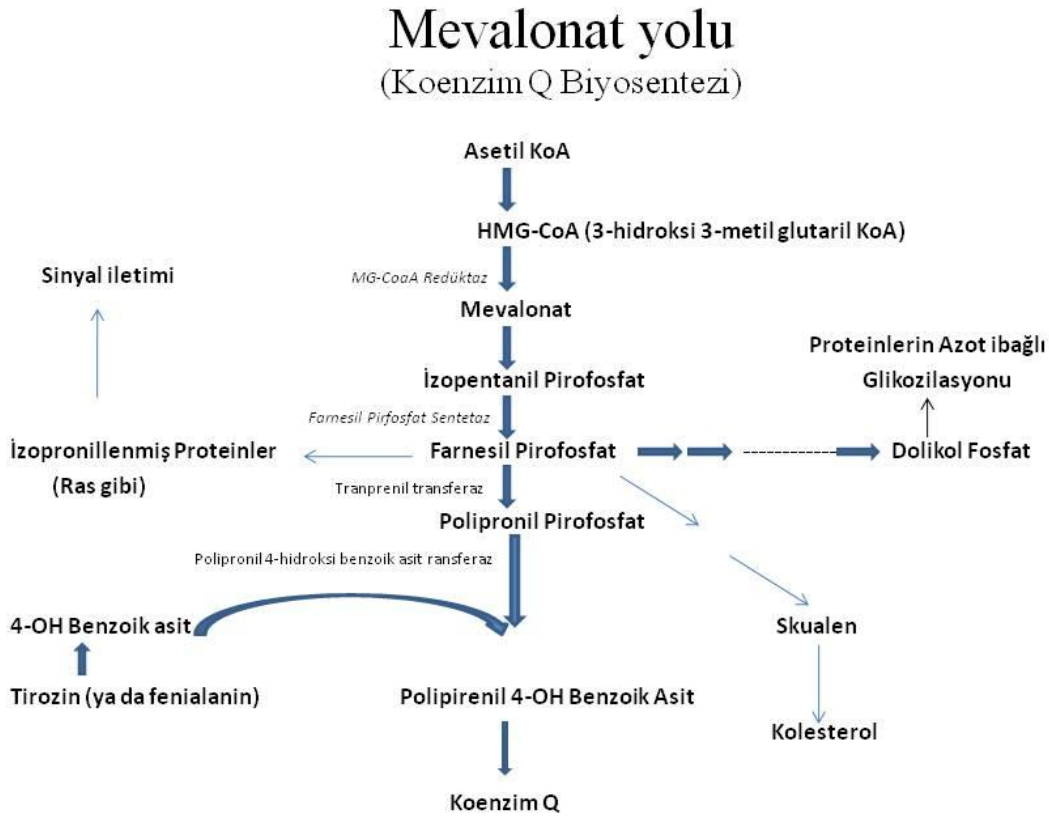
2.C.2. CoQ₁₀ 'un Biyosentezi

Koenzim Q (CoQ) biyosentezi üzerine bakteriler ve mayalarda oldukça fazla çalışma yapılmış ve bu olayın ayrıntıları ortaya konmuştur. Mayalarda CoQ biyosentezinden sorumlu toplam 8 gen bulunmuş ve 3 ile 7 numaralı genlerin memelilerdeki biyosentezle paralellik gösterdiği saptanmıştır (92). Normal şartlarda vücuttaki tüm hücre membranlarında bulunan CoQ yine tüm vücut hücrelerinde sentezlenebilir. Bundan dolayı kolesterol gibi vücudun bir kısmında sentezlenip diğer bölgelere taşınma gerekliliği de yoktur. Karaciğerden sentezlenen ya da sindirim sisteminden emilim sonrası karaciğere gelen CoQ₁₀, lipoproteinlerin yapısına katılarak lipoproteinlerin oksidasyonunu engeller.

Mevalonat yolu

Bu yol asetil-koenzim-A (asetil-CoA) ile başlayıp kolesterol, dolikol ve CoQ öncüsü olan farnesil pirosofat (FPP) üretimi ile devam eder (93). Bu aşama tüm son ürünler için ortak yol olup daha sonra FPP'den değişik reaksiyonlar sonucunda CoQ'nun izoprenoid yan zinciri sentezlenir. CoQ'nun uzun yan zinciri, farklı türlerde sayısı 6-10 arasında tekrarlayan izopren

ünitesi taşır. Tirozin yada fenialaninden elde edilen 4-OH benzoik asit ile polipirenil pirofosfat transferaz enziminin katalizlediği reaksiyonla Polipirenil 4-OH Benzoik asidi oluşturur ve bu CoQ'un prekürsörüdür (Resim 2.C.2). Gösterilen yolda 3-hidroksi 3-metil glutaril koenzim A (HMG-CoA) redükte edilerek mevalonata çevrilir ve bu basamağı katalizleyen HMG-CoA redüktaz bu yolun düzenleyici enzimi olarak düşünülmektedir (94). Ortamda kolesterolün bulunması bu enzimi negatif geri besleme ile düzenlerken günlük ritim, hormon ve oksisterollerde enzimin diğer düzenleyicileridir (95,96).



Resim 2.C.2. Endojen sentezlenen antioksidan CoQ₁₀ biyosentezinde anahtar basamaklar ve rol alan enzimler görülmektedir. İlk basamaklar kolesterol sentezi ile ortaktır ve karmaşık bir mekanizma ile kontrol edilir [Turunen ve arkadaşlarının makalesinden değiştirilerek alınmıştır (52)].

Bu sentez aşamaları daha önce belirtildiği gibi memelilerde ya da insan hücrelerinde tam açıklığıyla ortaya konamamıştır ancak bu bilinmeyen aşamalardan herhangi birindeki eksikliğin, ilişkili kas hastalıklarında olduğu gibi, klinikte değişik fenotiplerde kendini göstereceği de muhakkaktır.

2.C.3. CoQ₁₀'un Hücelere Transportu

CoQ₁₀ tüm hücre membranı ve subselüler membran yapılarında bulunur. CoQ₁₀ metabolik olaylar zincirinde vücudun neresine gerekli ise oraya lipoproteinlerle kolayca taşınır. Sıçanlarda yapılan karaciğer perfüzyon çalışmaları ile endoplazmik retikulum ve golgi sisteminden toplanan çok hafif dansiteli lipoproteinlerin (VLDL), yeni sentezlenmiş CoQ taşıdığı gösterilmiştir (97). Yeni sentezlenen lipitin endoplazmik retinakulum-golgi kompleksinden diğer hücresel kısımlara, örneğin mitokondri iç zarına, nasıl transport edildiği tam olarak anlaşılamamıştır. CoQ₁₀ transportunun insan vücudunda lipit taşınması için kullanılan üç ana yoldan biriyle olduğu düşünülmektedir; veziküler transport, taşıyıcı proteinler aracılığıyla transport ve miçel şeklinde transport (98). Ekzojen alınan CoQ₁₀'un şilomikronlarla karaciğere gelip, büyük kısmını VLDL'ye olmak üzere lipoproteinlerin yapısına katıldığı düşünülmektedir.

2.C.4. Enzimatik Redüksiyon

İndirgenmiş CoQ'un sahip olduğu antioksidan özellikten dolayı vücutta redükte formun tekrardan oluşturulması büyük önem taşımaktadır (99). Yapılan çalışmalarda farklı birtakım redüktaz enzimleri bulunmuştur. DT dioforaz, üzerinde en fazla çalışma yapılan sitozolik bir homodimerik enzimdir (100). Son çalışmalarla lipoamid dehidrojenaz, tioredoksin redüktaz ve glutatyon redüktazın CoQ₁₀'u indirgeyici özellikleri olduğu saptanmıştır (101-102).

2.C.5. Gastrointestinal Emilim ve Dokulara Dağılım

CoQ₁₀, 10 adet izoprenoidden oluşan uzun yan halkasından dolayı suda çözünmeyen lipofilik bir özelliğe sahiptir. Bundan dolayı ekzojen olarak alınan CoQ₁₀'un emilimi şilomikronlar tarafından lenf ve periferel kan dokusuna taşınması gerekir. Henüz insanlar için intravenöz form bulunmadığından çalışmalar oral formlara yönelik olarak yapılmıştır. Hidrofobik özelliğinden dolayı soya yağı gibi maddeler CoQ₁₀ emilimine fayda gösterir (97).

Gönüllülerle yapılan çalışmalar sonucunda CoQ₁₀ seviyesinin aç olarak 180 mg alınmasından 2 saat sonra bazal seviyenin üstüne çıkarak yükseldiği saptanmıştır (103-104). Plazma pik noktasına ise oral alımdan ortalama 6-8 saat sonra ulaşmaktadır (103-104).

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda gastrointestinal sistemde esas emilim yerinin dudodenum olduğu ve bunu kolon, ileum ve jejunumun izlediği belirlenmiştir (105).

Kwong ve Kamzalov sıçanlarda yaptığı çalışmalarla 150-650 mg/kg/gün gibi yüksek dozlarda verilen CoQ₁₀'un hızlıca tüm dokularda enzimin konsantrasyonunu arttırdığını göstermiştir (106-107).

İnsanda en fazla bulunan ubikinol formu CoQ₁₀ olup, kalp, böbrek ve karaciğerde yoğun akciğer ve kolonda düşük seviyededir (108).

2.C.6. CoQ Seviyesinin Düzenlenmesi ve Yıkılması

CoQ'nun sentezi ve yıkımı bir denge halindedir. Hızlıca yıkıma uğrayan CoQ'nun yarı ömrü dokulara göre değişir ve ortalama 49-125 saat arasındadır (109). CoQ yıkımında başlangıç aşaması ω-oksidasyon ve bunu takip eden β-oksidasyonla yan zincirin parçalanması olarak düşünülmektedir (109). Primer yıkım ürünü tamamen benzer ana halkaya bağlanmış 5-7 karbon uzunluğunda yan zincir ve karboksile olmuş ω terminal kısımdan oluşur (110). Fosforilasyon sonucu suda çözünen diğer bir yıkım ürünü ise böbrekler yoluyla ekstrakte edilir (111).

2.C.7. CoQ₁₀'un Kliniksel Yüzü

Koenzim Q₁₀ mitokondrilerde enerji biyosentezinde görev alan bir bileşiktir. CoQ₁₀'un bilinen diğer bir özelliği de antioksidan etkisidir. CoQ₁₀ hakkında en fazla araştırma kardiyovasküler hastalıklar için yapılmaktadır. Kardiyak hastalığı olan kişilerde CoQ₁₀ kullanımı mortaliteyi azaltmıştır (112). CoQ₁₀ bu etkisini endotel düzeyinde yaptığı düzenlemelerle göstermektedir.

Mitokondriyal miyopatilerde primer CoQ₁₀ eksikliği tanımlanmış ve eksikliğin CoQ₁₀ biyosenteziyle ilgili çeşitli genlerle ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu hastalıklardan bazılarında

CoQ₁₀ replasmanı ile ciddi düzelmeler elde edilmiş ve tedavide protokolüne CoQ eklenerek kullanılmıştır.

Parkinson ve Hungtington hastalığında CoQ₁₀ defekti tespit edilmiştir (20). Daha sonra yapılan araştırmalarda Friedreich ataksisinde de CoQ₁₀ eksikliği saptanmış olup hala bu yöndeki çalışmalar devam etmektedir (20). Günümüzde halen Parkinson hastalığı tedavisinde CoQ₁₀ kullanımı ile ilgili faz III klinik araştırmaları halen devam etmektedir (20).

2.C.7.a. Kardiyovasküler hastalıklar

CoQ₁₀'un kardiyovasküler sistemdeki etkisi kanda LDL oksidasyonunu antagonize etmesi ve endotelial fonksiyonları düzenlemesiyle ilişkilidir (113). Rosenfeldt'in çalışmalarında CoQ₁₀ kullanımının hipertansiyon hastalarının sistolik kan basıncında 17 mmHg, diyastolik kan basıncında ise 10 mmHg'ya kadar düşme sağladığı saptanmıştır (114). Bu etkinin endotelial nitrik oksit salınımıyla ilişkili olduğu görüşü vardır.

Hipertrofik kardiyomiyopati tedavisinde günlük 200 mg CoQ₁₀ kullanım dozunun diyastolik disfonksiyonu belirgin olarak düzelttiği bildirilmiştir (115). CoQ₁₀'un faydalı olduğu bir diğer kardiyovasküler hastalık grubu koroner arter by-pass grefti uygulananlardır. Ameliyattan 7-10 gün önce, günlük 150-180 mg verilen CoQ₁₀'un kontrol grubuyla karşılaştırıldığında belirgin olarak reperfüzyon aritmisinde, inotropik ilaç gereksiniminde, mediastinel drenajda, kan replasmanı gereksiniminde azalmaya neden olduğu ve hastanede kalış süresini kısalttığı saptanmıştır (116). Kardiyak cerrahi girişimlerde CoQ₁₀'un kullanılması, iskemi-reperfüzyon hasarını önleyici etkisi ile ilişkilidir.

2.C.7.b. Fertilite Tedavisi

Son yıllarda yapılan çift kör randomize bir klinik çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında CoQ₁₀'un erkeklerde semen kalitesini arttırdığı görülmüştür. Okside ve indirgenmiş CoQ₁₀'un seminal plazmada anlamlı oranda yükselmesiyle beraber sperm hücre sayısında ve motilitesinde de artma saptanmıştır (117).

2.C.7.c. CoQ₁₀ ve Statinler

Statinler 3-hidroksi 3-metilglutaril koenzim A redüktaz inhibitörleri olup mevalonat oluşumunu azaltarak kolesterol sentezinde regülasyonu sağlarlar. Ancak bu ilaçların miyopati ve miyalji gibi yan etkileri bulunmaktadır. Mevalonat aynı zamanda CoQ₁₀ izoprenoid yapıdaki yan zinciri oluşumunda da gerekli olan bir ön bileşik olduğundan kasa bağlı semptomların CoQ₁₀ ile olan ilişkisi araştırma konusu olmuştur. Son zamanlardaki çalışmalarda gösterilmiştir ki; yüksek doz statin tedavisi kas CoQ₁₀ seviyesinde ve mitokondriyal solunum zinciri aktivitesinde azalmaya yol açarak muhtemelen kastaki toplam mitokondri sayısında da gerilemeye neden olurlar (118, 119). CoQ₁₀ kullanımının statinlere toleransı arttırdığı görüşü hala tartışmalıdır (120).

2.C.7.d. CoQ₁₀ ve Fiziksel Egzersiz

CoQ₁₀ ve egzersiz kapasitesi arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarla incelenmiştir. Cooke ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2 hafta süreyle verilen CoQ₁₀ ile egzersiz esnasındaki yorgunluk belirtilerinin daha geç ortaya çıktığı saptanmıştır (121).

Başka bir çift körleme çalışma ise Japonya'da kano atletleri üzerinde yapılmış ve plasebo grubuyla karşılaştırıldığında CoQ₁₀ alan grupta kreatin kinaz, miyogloblin ve lipit peroksidaz değerlerinin daha düşük bulunduğu bildirilmiştir (122).

2.C.7.e. İnsanda CoQ₁₀ Eksikliğine Bağlı Hastalıklar ve Tedavisi

İnsanlarda çeşitli mitokondriyal miyopatilerde CoQ₁₀ tedavisinin etkinliği gösterilmiş olup bunların bazılarında hastalığın düşük CoQ₁₀ seviyesiyle ilişkisi saptanmıştır. İnsanlarda yapılan çalışmalar sonucunda CoQ₁₀ biyosentezinde görev alan genlerin mutasyonuna bağlı olarak 4 ana klinik fenotip saptanmıştır. Solunum zinciri disfonksiyonu ve oksidatif stresin direkt olarak CoQ₁₀ seviyeleri ile korele olduğu ve bunlarda ekzojen CoQ₁₀ verilmesine çok iyi yanıt alındığı gösterilmiştir (123).

2.C.7.f. Nörodejeneratif Hastalıklar

Friedreich'in ataksisi, ekstremitelerde güçsüzlük, yürümede zorlanma, derin tendon reflekslerinin kaybı, hipertorfik kardiyomiyopati gibi bulguların eşlik ettiği ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır (124).

Friedreich'in ataksisi, CoQ₁₀ ve vitamin E kombine tedavisine oldukça iyi yanıt verir. Bir klinik çalışmada 50 tane Friedreich'in ataksisi hastası randomize olarak yüksek ve düşük doz CoQ₁₀/vitamin E gruplarına ayrılmış ve iki yıl süreli ilaç tedavisi sonrasında her iki grubunda klinik semptomlarında yaklaşık %49 oranında düzelme saptanmıştır (125). Düzelme gösteren hastaların başlangıç serum CoQ₁₀ düzeylerinin oldukça düşük olduğu görülmüştür (125). Yüksek doz ve düşük dozlar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmaması CoQ₁₀ ve E vitamini kombine replasman tedavisinin düşük dozlarda bile etkili olduğunu göstermiştir.

2.C.7.g. Diğer Klinik Kullanım Alanları

Down sendromlu çocuklarda oksidatif imbalansa karşı koymak için CoQ₁₀ replasmanı faydalı bir tedavi olarak kullanılmaktadır (126).

Inui ve arkadaşları 2008 yılında yayımladıkları çalışmayla CoQ₁₀ kullanımının UV-B kaynaklı kırışıklık oluşumunu önlediğini belirtmişlerdir. CoQ₁₀'un bu etkisini interlökin-6 ve metalloproteinaz üretimi inhibe ederek gerçekleştirir (127).

Değişik çalışmalarla tamoksifen kullanan meme kanseri hastalarında, CoQ₁₀'un antianjionetik ve hipolipidemik etkisi olduğu saptanmıştır (128). Yine müzmin bir hastalık olan migren proflaksisinde CoQ₁₀ oldukça faydalıdır ve bu etkinin antioksidan özelliğiyle ilgili olduğu düşünülmektedir (129).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 169/2010 ve 10/2011 sayılı izinleri ile İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü bünyesinde gerçekleştirilmiştir.

3.A. Hayvan Grupları ve Bakımı

Çalışmada 320-400 gr. ağırlığında 18 adet Sprague-Dawley cinsi erişkin erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar randomize olarak dokuz adet denek içeren deney ve kontrol grubuna ayrıldı. Sıçanların her kafeste üçer adet olacak şekilde, standart koşullar (21 ± 2 °C, %40-60 bağıl nem ve 12 saat aydınlık/ 12 saat karanlık ışık periyodu) altında, yeteri kadar yem ve su verilerek barınmaları sağlandı. İlaç gurubunda bulunan dokuz adet sıçana sekiz hafta boyunca, her gün 200 mg/kg CoQ₁₀ (Kirkland, A.B.D) oral yolla verildi (Resim 3.A.1), kontrol gurubunun diyetine ise deney grubu formülasyonunda CoQ₁₀ taşıyıcısı olarak kullanılan soya yağı eklendi. Cerrahi girişim sonrasında sıçanlar tekli kafeslere konuldu, üç gün süreyle deney grubuna CoQ₁₀ verilmeye devam edildi.



Resim 3.A.1. Oral yoldan CoQ₁₀ verilmesi.

3.B. Cerrahi Girişim

Sıçanlara intraperitoneal olarak 50 mg/kg ketamin hidroklorür ve 10 mg/kg ksilazin hidroklorür ile genel anestezi verildi. Hayvanların karın bölgeleri tıraşlandıktan sonra % 7.5 iyodin solüsyon ile silinip steril olarak örtülerek operasyona başlandı. Ksifoidten penise uzanan orta hat steril marker kalemle işaretlendi. Karton kalıplardan hazırlanan 3x6 cm boyutundaki standart flep taslağı penisin 1 cm üstünden orta hatla birleştirilerek sol karın bölgesinde inferior epigastrik ada deri flebi çizildi (Resim 3.B.1). Flep kranio-kaudal doğrultuda diseke edilerek inferior epigastrik arter-ven-sinir pedikülüne baze olarak kaldırıldı (Resim 3.B.2). İnfierior epigastrik ven pedikülden diseke edilerek Vascu-Statt 1001-502 (Scanlan Group, Hollanda) buldog klemp (ortalama basınç değeri 10-15 gr) (Resim 3.B.3) ile venöz akım bloke edildi ve mikroklemp ayrılma ya da torsiyona uğrama ihtimaline karşı 3-0 ipek suturele çevre yumuşak dokuya tespit edildi (Resim 3.B.4). Deri flebi daha sonra 4-0 prolene suturele yerine iade edildi ve flep üstü kapanacak (otokanabalizmi engelleyecek) şekilde pansuman yapılarak operasyon sonlandırıldı (Resim 3.B.5). İlk operasyon sonrasında itibaren sıçanlar tekli kafeslere alınarak standart koşullar (21 ± 2 °C, %40-60 bağıl nem ve 12 saat aydınlık/ 12 saat karanlık ışık periyodu) altında, yeteri kadar yem ve su verilerek barınmaları sağlandı.

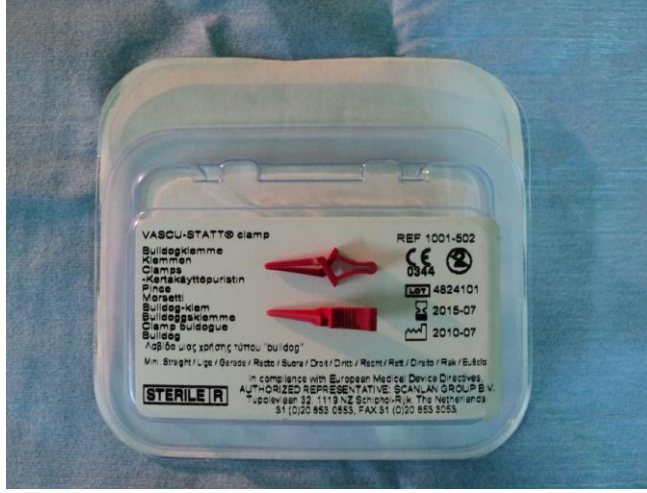
İlk operasyondaki venöz klempmeden sonraki dokuzuncu saatte sıçanlara 50 mg/kg ketamin hidroklorür ve 10 mg/kg ksilazin hidroklorür ile genel anestezi verilerek ikinci operasyon gerçekleştirildi. Fleplerin hepsi siyanoze ve ödemli olup venöz yetmezlik bulguları göstermekteydi (Resim 3.B.7). Flebin pediküle yakın olan kısmındaki dikişler, klempin alınmasına izin verecek kadar açılarak mikroklemp ortaya kondu. Mikroklemi sabitleyen dikiş alındıktan sonra venöz akımı tekrardan sağlamak üzere inferior epigastrik ven üzerindeki klemp uzaklaştırıldı ve sağma yöntemi uygulanarak venöz akımın döndüğü görüldükten sonra (3.B.8, 3.B.9) flep tekrar yerine adapte edildi, uygun şekilde pansuman yaparak operasyon sonlandırıldı. İkinci operasyondan sonraki 5. günde deneklere, 50 mg/kg ketamin hidroklorür ve 10 mg/kg ksilazin hidroklorür ile anestezi vererek biyokimyasal ve histopatolojik değerlendirme için örnekler alındı ve inrakardiyak yüksek doz pentotal ile hayvanlar sakrifiye edildi.



Resim 3.B.1. İnferior Epigastrik Ada Flebinin Çizilmesi



Resim 3.B.2. Flep inferior epigastrik damar-sinir pedikülüne baze olacak şekilde kaldırıldı.



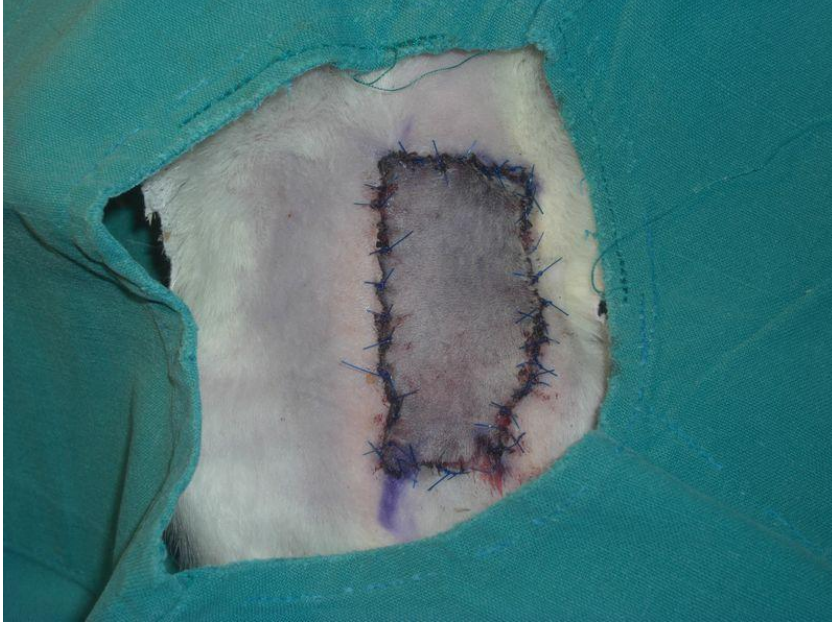
Resim 3.B.3. Vascu-Statt 1001-502 (Scanlan Group, Hollanda) buldog mikroklemp venöz akım blokajı için kullanıldı.



Resim 3.B.4 Klemp flep iadesi sonrasında torsiyone olmasının diye ipek sütürlerle çevre yumuşak dokuya sabitlendi.



Resim 3.B.5 Operasyon sonrası pansuman görülmektedir.



Resim 3.B.6. İnförör epigastrik venin kleplenmesi sonrası 9. saate flepte venöz yetmezlik bulguları görölmekte.



Resim 3.B.7. Venöz akım blokajı ile klemp proksimalinde kanın biriktiği görölmektedir.



Resim 3.B.8: Klemp uzaklaştırıldıktan sonra ven distale sağılarak akım tekrardan sağlanmaktadır.

3.C. Flep Nekroz Alanı Ölçümü

İnferior epigastrik ada flebi milimetrik ölçüm kağıdında değerlendirildi. Flepler iskemi-reperfüzyon hasarı sonrası kontrakte olduğundan nekroz alanları toplam yüzey alanlarına bölünerek yüzde biriminden hesaplandı. Yaşayan flep kısımları aynı şekilde hesaplanarak karşılaştırma yapıldı (Resim 3.C.1).



Resim 3.C.1. Fleplerde nekroz ölçümü milimetrik kağıtlarda boyama suretiyle yapıldı. Karşılaştırma açısından deney grubundan 4 numaralı deneğin tamamen yaşayan flebiyle, kontrol grubundan 3 numaralı deneğin tamamen nekroze olan flebi demonstrate edilmiştir.

3.D. Biyokimyasal Değerlendirme

Her denekten intrakardiyak olarak ortalama 6 cc kan alındı. Kan örneği daha önceden cidarları heparinle yıkanmış standart tüplere konuldu. Materyaller İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Biyokimya Anabilimdalı'na soğuk zincire uygun şekilde gönderildi.

3.D.1. Süperoksit Dismutaz Aktivitesi Ölçümü

Süperoksit dismutaz aktivitesi Sun ve arkadaşlarına ait olan yöntemin modifiye edilmesiyle belirlenmiştir (130,131). Bu metot örneklerden elde edilen süperoksantin/ksantin oksidaz sistemi ile üretilen süperoksidin NBT'yi indirgemesi esasına dayanır. Oluşan süperoksit radikalleri ortamdaki NBT'yi indirgeyerek renkli formazonlar oluşturur. Bu kompleks 560 nm de maksimum absorbands verir. Enzimin bulunmadığı (SOD) veya aktivitenin düşük olduğu ortamda bu indirgenme meydana gelir ve mavi mor-renk oluşur.

3.D.2. Malondialdehit Tayini

Serbest radikallerin oluşturduğu peroksidasyon reaksiyonu ürünlerinden MDA tayini, Draper ve Hadley'in çift kaynatma yöntemini kullanarak yapılmıştır (132). Metot, yağ asitlerinin peroksidasyonunda bir son ürün olan MDA'nın, tiyobar- faiturik asit ile reaksiyona girerek 532 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçümde maksimum absorbands vermesi prensibine dayanmaktadır

3.D.3. Glutatyon Tayini

İndirgenmiş glutatyon (GSH) ölçümü Beutler ve arkadaşlarının bildirdiği yöntemine göre yapılmıştır (133). Bu yöntemde 3 kez serum fizyolojikle yıkanan heparinli kanın distile su ile hazırlanan hemolizatında, sülfidril taşımayan tüm proteinler çöktürölmektedir. Elde edilen berrak sıvıda,sülfidril gruplarının 5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoik asitle (DTNB) oluşturduğu sarı renkli kompleks, 412 nm dalga boyunda kolorimetrik olarak ölçölmektedir.

3.E. Histopatolojik İnceleme

Sakrifiye edilen sıçanların flep dokusu milimetrik kağıtta nekroz ölçümü yapıldıktan sonra İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Patoloji Laboratuarına incelenmek üzere

gönderildi. Histopatolojik inceleme aynı patolog tarafından doku örneklerinin ait olduğu grup bilinmeden körlemesine ve rastgele seçilerek yapıldı.

Gönderilen flep örnekleri %10' luk tamponlanmış formolinde 1 hafta süre ile fikse edildi ve fiksasyondan sonra her flepten, flep tabanından itibaren 1'er cm aralıklarla üçer adet kesit alındı. Alınan materyal rutin doku takibinden geçirildikten sonra hazırlanan parafin bloklardan elde edilen 5-7 mikron kalınlığındaki kesitler hematoksilin-eozin (H&E) yöntemiyle boyanıp ışık mikroskopunda incelendi. Kesitler kapiller damar yapıları, iltihap, nekroz, ödem, nekroz etrafında polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu kriter alınarak incelendi (Tablo 3.E.1).

Tablo 3.E.1 Histopatolojik Değerlendirme Kriterleri

Skor	Nekroz	PMNL ¹	Ödem	Damarlanma
0	Yok	Normal	Normal	Normal
1	Yüzeysel	Hafif	Hafif	Hafif
2	Belirgin	Belirgin	Belirgin	Belirgin
3	İleri derecede	İleri derecede	Yoğun	Yoğun

¹PMNL; Polimorf nüveli lökosit

3.F. İstatiksel inceleme

Flep nekroz alanı, GSH, SOD, MDA verilerinin istatistiksel değerlendirilmesinde, elde edilen verilerin dağılım özelliklerine göre; ortalamalar arasındaki farkın belirlenmesinde non-parametrik Mann-Whitney testi, değerler arasındaki ilişkinin araştırılmasında ise Pearson korelasyon testi uygulandı. İşlemler, SSPS 11.0 programını kullanarak yapıldı, p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

Histopatolojik verilerin değerlendirilmesinde ise ki-kare testi kullanıldı ve p<0.05 anlamlı kabul edildi.

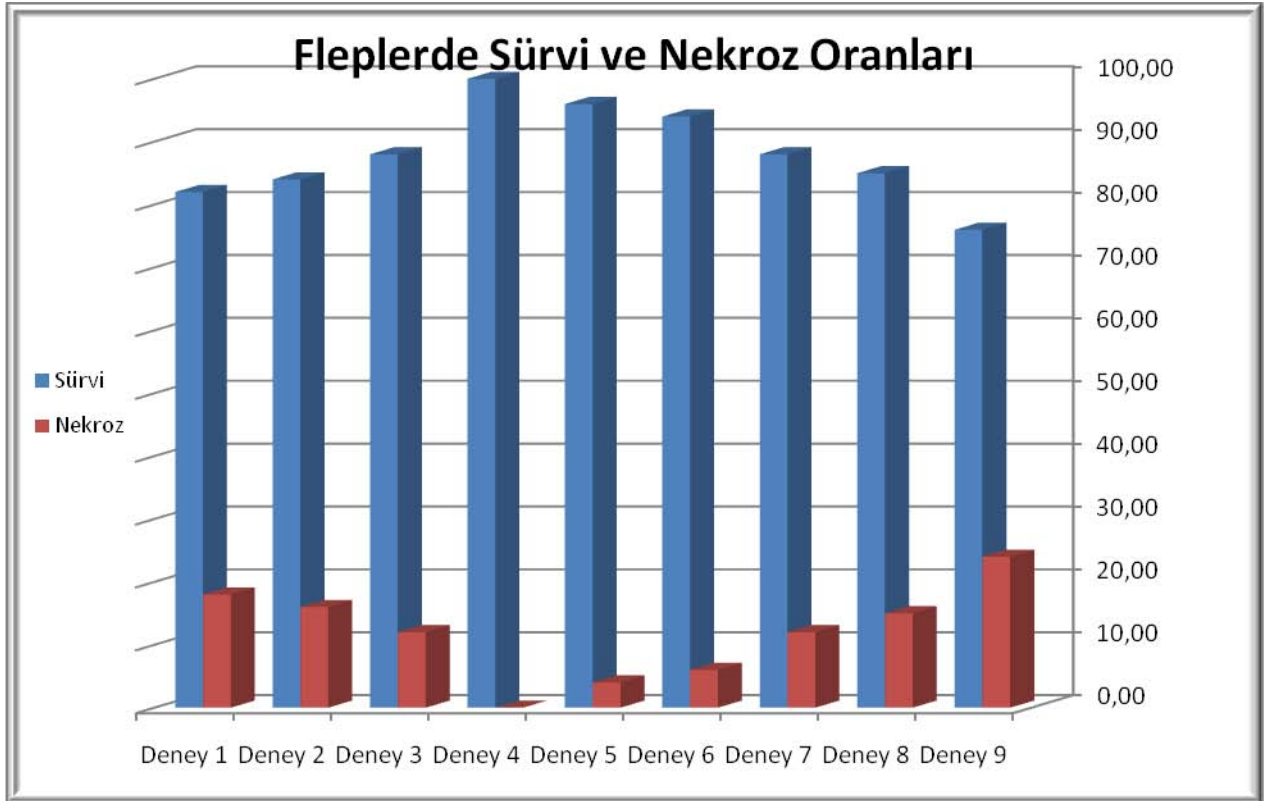
4. BULGULAR

Toplam 18 adet sıçan kullanılan çalışmada çalışma süresince denek kaybı yaşanmadı. Ortalama ameliyat süresi yaklaşık 45 dakika olarak belirlendi. Postoperatif dönemde deneklerin hiçbirinde yara ayrışması, infeksiyon bulguları görülmedi.

4.A Flep Nekroz Alanları

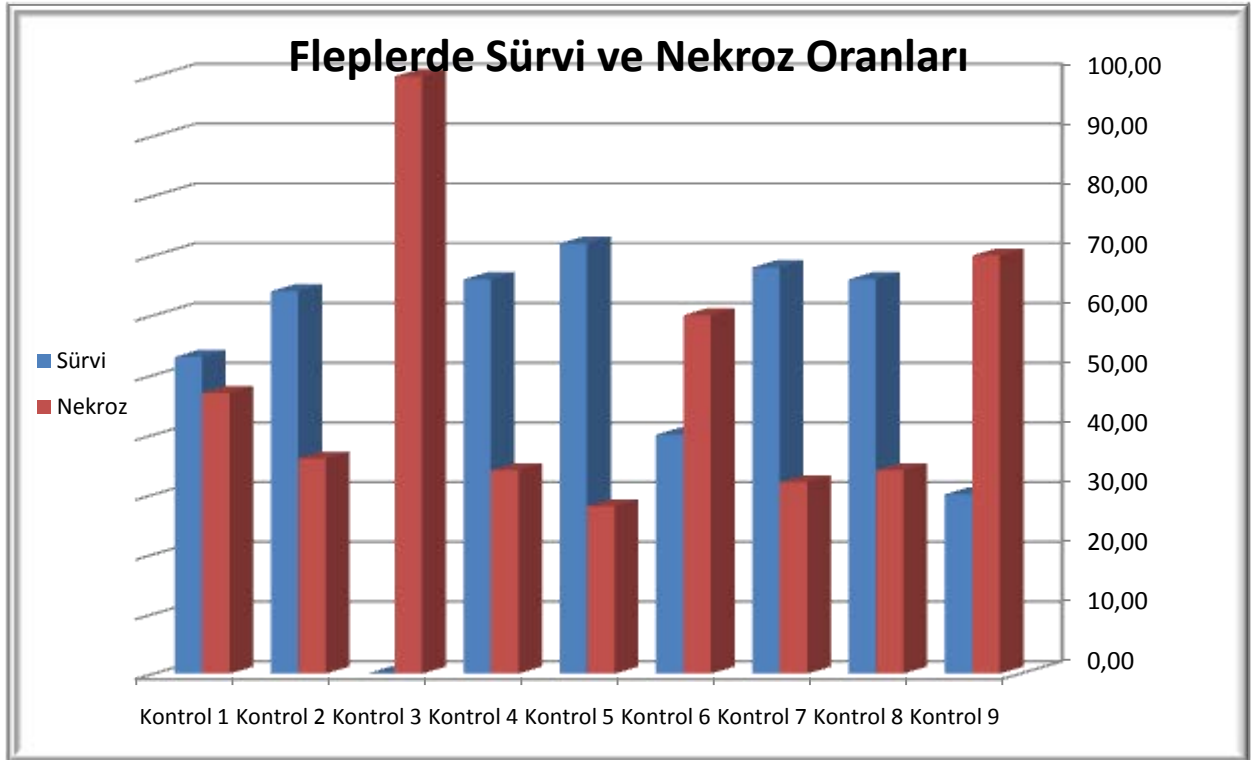
Reperfüzyon sonrası 5. günde sakrifiye edilen sıçanların flepleri alınarak milimetrik kağıtlarda ölçüm ile nekroz alanları hesaplandı. (Grafik 4.A.1, 4.A.2 ve Tablo 4.A.1 ve 4.A.2)

Grafik 4.A.1. Deney grubunda nekroz ve sürvi oran grafiği.



Tablo 4.A.1. Deney grubunda flep nekroz ve sürvi alanlarının yüzdesel değer tablosu.

	Deney 1	Deney 2	Deney 3	Deney 4	Deney 5	Deney 6	Deney 7	Deney 8	Deney 9
Sürvi oranı %	82	84	88	100	96	94	88	85	76
Nekroz Oranı %	18	16	12	0	94	6	12	15	24

Grafik 4.A.2. Kontrol grubunda nekroz ve sürvi oran grafiği.

Tablo 4.A.2. Kontrol grubunda flep nekroz ve sürvi alanlarının yüzdesel değer tablosu.

	Kontrol 1	Kontrol 2	Kontrol 3	Kontrol 4	Kontrol 5	Kontrol 6	Kontrol 7	Kontrol 8	Kontrol 9
Sürvi oranı %	53	64	0	66	72	40	68	66	30
Nekroz Oranı %	47	36	100	34	28	60	32	34	70

Deney grubunda sürvi değeri ortalama % 88 iken bu oran kontrol grubunda ancak % 51 olarak tespit edildi.

4.B. Biyokimya Bulguları

Sıçanlardan alınan örneklerin analiziyle elde edilen veriler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 4.B.1). Buna göre SOD ve GSH deney grubunda, MDA ise kontrol grubunda yüksek olarak bulundu.

Biyokimyasal analiz sonucunda deney grubunda ortalama MDA değeri 7,69 mikromol/L iken kontrol grubunda 8,58 mikromol/L bulundu.

Tablo 4.B.1 Deneklerin biyokimyasal parametreleri

	SOD ¹ (Ünite/Litre)	MDA ² (mikromol/Litre)	GSH ³ (Mikrogram/ gramHb)
Deney 1	1,51	8,70	84,04
Deney 2	2,96	8,43	91,03
Deney 3	1,32	7,11	157,99
Deney 4	2,03	7,49	161,64
Deney 5	1,36	8,24	178,92
Deney 6	1,32	6,20	182,00
Deney 7	1,40	6,88	186,88
Deney 8	2,52	7,79	163,72
Deney 9	1,73	8,40	160,10
Ortalama Değer	1,79	7,69	151,81
Kontrol 1			
Kontrol 1	0,65	10,14	162
Kontrol 2	1,32	7,19	89,40
Kontrol 3	1,70	8,62	54,01
Kontrol 4	0,86	9,45	123,00
Kontrol 5	0,76	7,87	137,50
Kontrol 6	1,20	8,47	128,00
Kontrol 7	0,58	7,72	128,92
Kontrol 8	1,14	8,93	49,37
Kontrol 9	1,70	8,85	110,85
Ortalama Değer	1,10	8,58	109,23

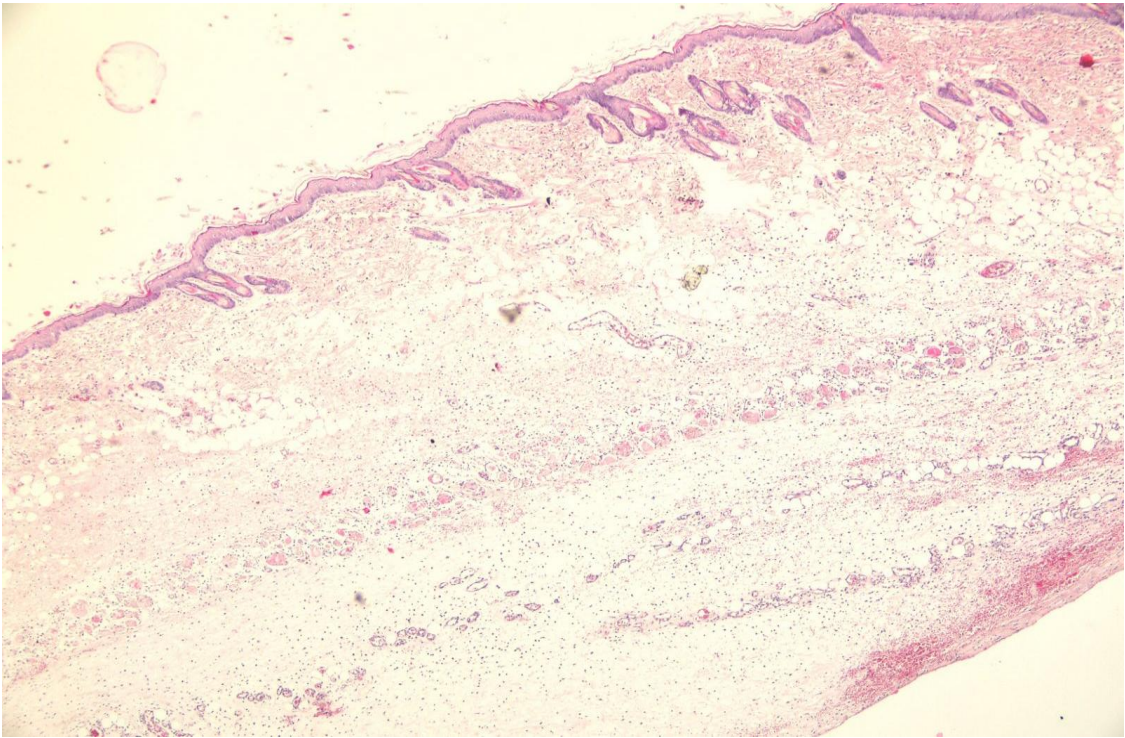
¹ Süperoksit Dismutaz, ²Malondialdehit, ³ İndirgenmiş Glutasyon

4.C. Histopatolojik Değerlendirme

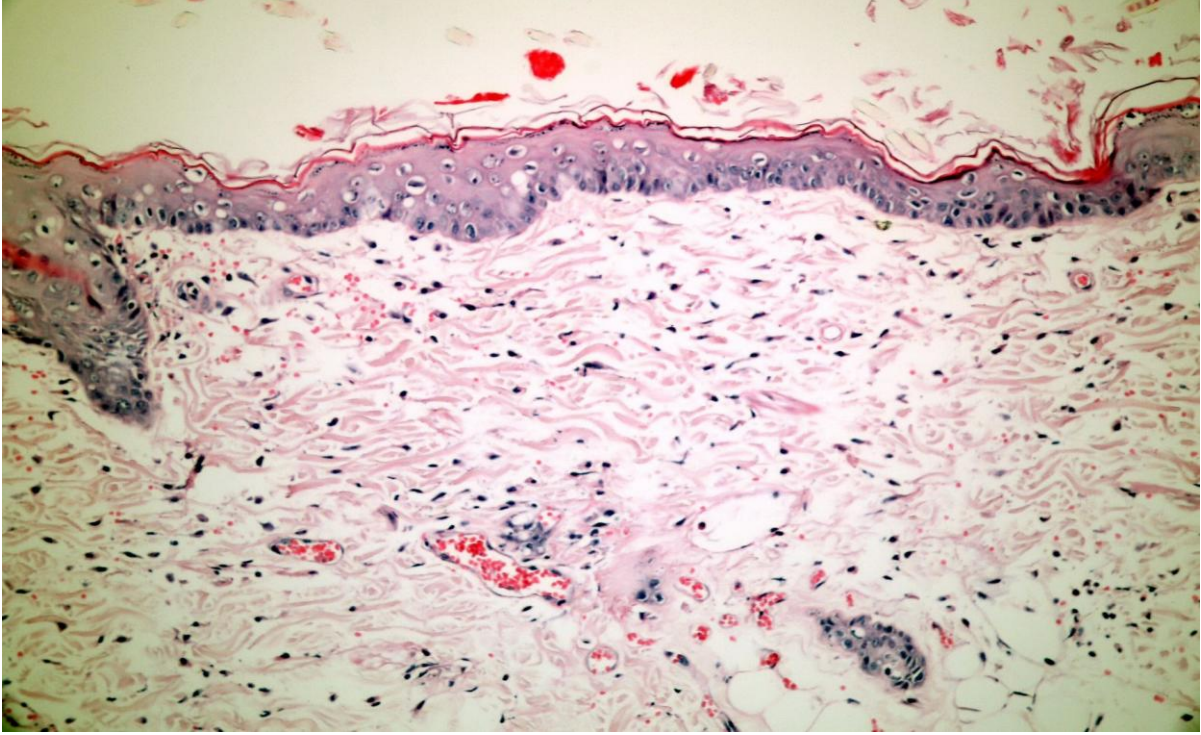
Flep dokularının ödem, polimorf nüveli lökosit (PMNL), damarlanma ve nekroz kriterlerine göre incelenmesi sonucunda deney ve kontrol grubu arasında nötrofil infiltrasyonu ve ödem miktarı arasında farklılıklar izlendi.

Deney grubunda yüzey epitel bütünlüğünün daha fazla alanda korunmuştu. Nekroz oranı ve nötrofil infiltrasyonu kontrol grubuna göre daha az olarak görüldü ve epitel altında bağ dokusu sağlam olarak izlendi (Resim 4.C 1-2).

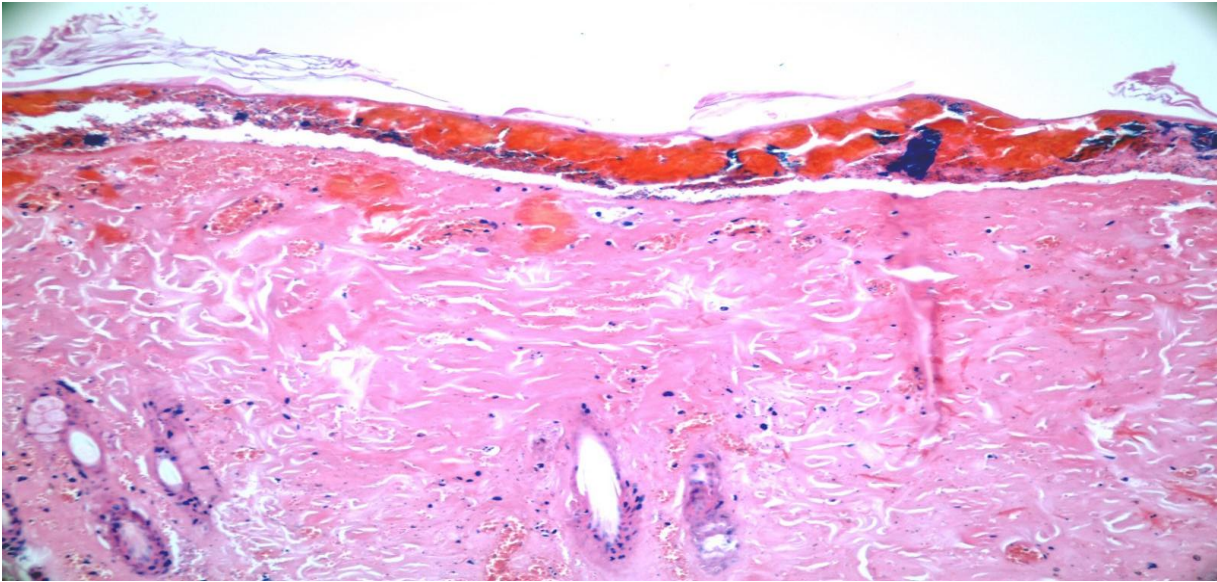
Kontrol grubundaysa ödem, nekroz ve polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu deney grubuna göre fazla olup ve deri altı bağ dokusu bütünlüğü bozulmuştu. (Resim 4.C 4-5)



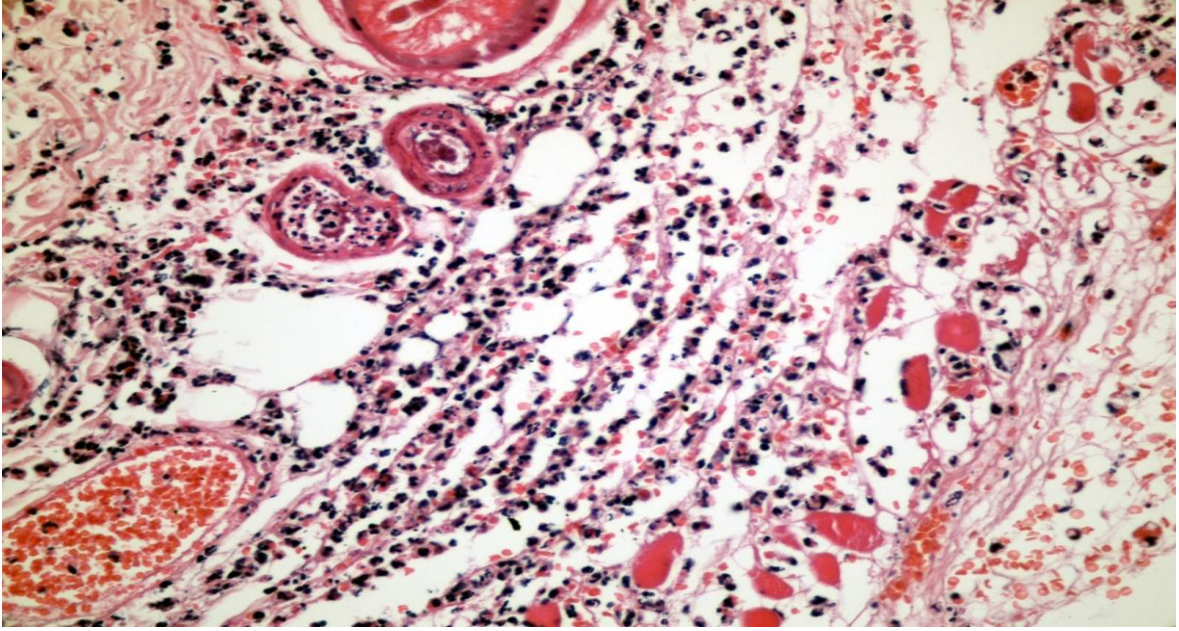
Resim 4.C.1.Sağlam yüzey epiteli ve altında ödemli, yer yer nekrotik , kronik iltihap infiltrasyonu içeren deri altı dokusu (H&E 40)



Resim 4.C.2. Büyük büyütmede yüzeyi örten epitel ve altında yer yer hiyalinize, kollajenden zengin bağ dokusu(H&Ex200)



Resim 4.C.3. Genişçe alanlarda ortadan kalkmış ve yer yer krutlu görünüm alan yüzey epiteli ve bunun altında nekrotik bağ dokusu içinde canlılığını sürdüren birkaç deri adneksi (H&E x200)



Resim 4.C.4 Kıl folikülleri ve damar kesitleri çevresinde yoğun nötrofil polimorf infiltrasyonu (H&E x200)

Değerlendirmede esas alınan kriterlere göre her bir kriter için şiddet ve derecesine bağlı olarak 0 ile 3 arasında değerler verilerek skorlama yapılması gerekmektedir. Preparatların ışık mikroskobu ile incelenmesinde her iki gruptaki deneklerin skorlama kriterleri açısından net ayrımı yapılamamıştır.

4.D. İstatiksel Değerlendirme

Biyokimyasal parametrelerin ortalama değer (mean) +/- standart sapma değerleri hesaplandı (Tablo 4.D.1). Sonuçlar non-parametrik Mann-Whitney testi ile değerlendirildi. Deney ve kontrol grubu arasında SOD, MDA, GSH ortalama değerlerinin hepsi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p < 0.05$) saptandı.

Grupların tümünde flep yaşama ve MDA düzeyleri arasında negatif, flep yaşama ve GSH düzeyleri arasında ise pozitif korelasyon saptandı (Grafik 4.D.1 ve Grafik 4.D.2) . Deney grubunda ise MDA ve GSH düzeyleri arasında negatif korelasyon bulundu (Grafik 4.D.3). Yani

MDA değeri arttıkça fleplerde sürvi oranı azalmakta, artan SOD ve GSH düzeyi flepte sürviyi arttırmaktadır. Deney grubuna verilen CoQ₁₀ takviyesi ile flep sürvi oranı, SOD ve GSH değerleri artmış ve MDA oranları azalmış olarak değerlendirildi. Aynı korelasyon kontrol grubunda da izlendi.

Tablo 4.D.1. Kontrol ve deney grubunda SOD, MDA ve GSH düzeyleri ile flep yaşama yüzdeleri.

	Kontrol (n=9)	Deney (n=9)	p
SOD (U/L)	1.10±0.42	1.79±0.16	0.008
MDA (mikromol/L)	8.58±0.91	7.69±0.21	0.040
GSH (M/gHb)	109.23±37.98	151.81±53.78	0.031
Flep Yaşama (%)	0.51±0.24	0.88±0.04	0.000

SOD: Süperoksit dismutaz; MDA: Malondialdehit; GSH: İndirgenmiş Glutasyon p< 0.001 ileri derece anlamlı p< 0.05 anlamlı.

Grafik 4.D.1. Deneýgrubunda MDA seviyesi-Flep yařama yüzdesi korelasyon grafięi.

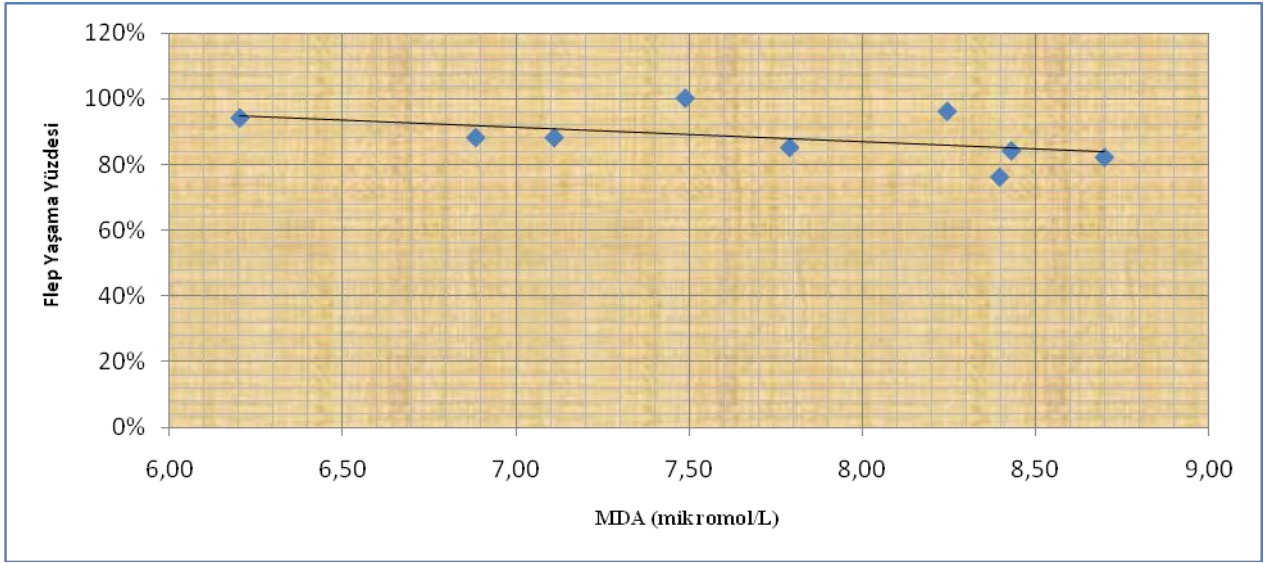
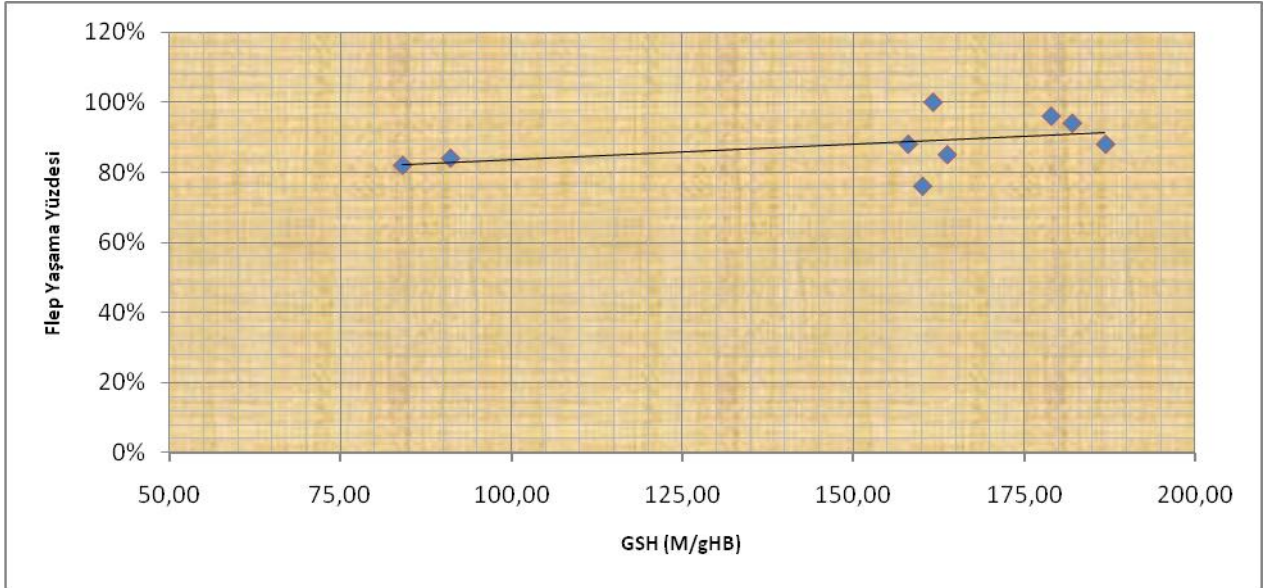
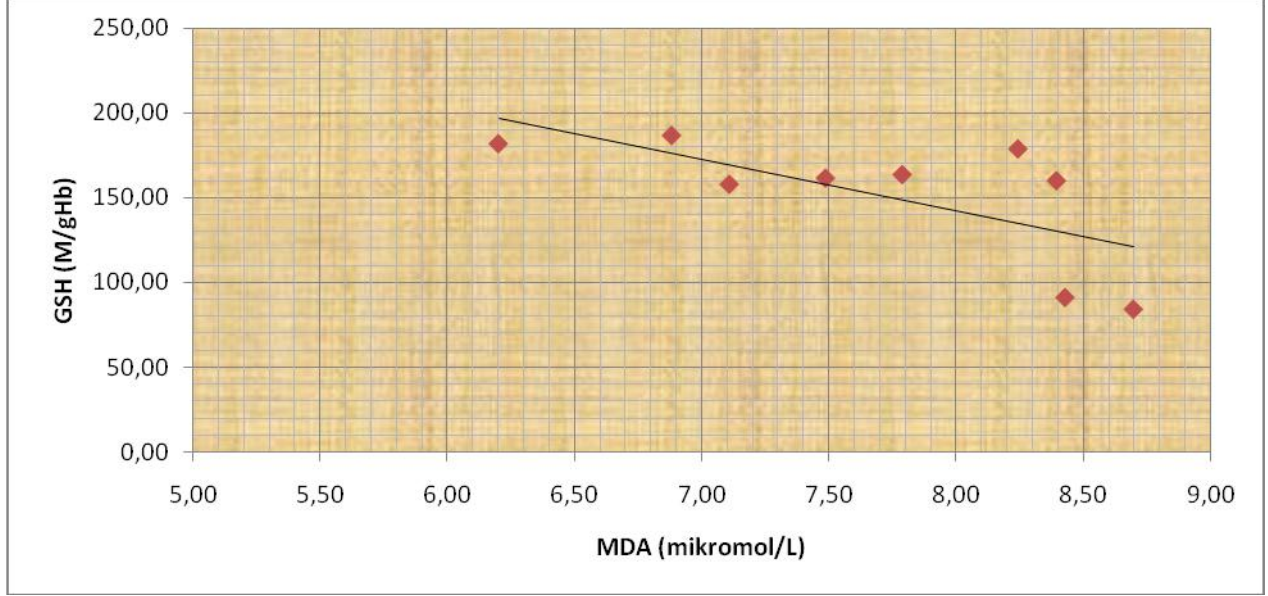


Figure 4.D.2. Deneý grubunda GSH seviyesi-Flep yařama yüzdesi korelasyon grafięi.



Grafik 4.D.3. Deney grubunda indirgenmiş glutatyon-MDA seviyesi korelasyon grafiği

TARTIŞMA

Tıp tarihinde flepler M.Ö 600'lü yıllardan bu yana kullanılmasına rağmen moleküler flep fiziolojisi ve moleküler düzeyde flep sürvisine katkı sağlayacak uygulama ve maddelerin araştırılması son yüzyıl içerisinde olmuştur. Flep tarihine göre nispeten oldukça yeni sayılabilecek bu dönemde cerrahi tekniğin önemi özellikle vurgulanmış ancak bununla beraber flebin iskemiye dayanıklılığını arttıran geciktirme cerrahisi (delay phenomenon), iskemi-reperfüzyon hasarının önlenmesi, flep vaskülaritesini arttıran faktörlerin kullanımı, dolaşım düzenleyiciler ve antitrombotik ilaçlar ön plana çıkmıştır (2).

Flep cerrahisinde son zamanlarda en çok çalışma yapılan alanlardan biri de iskemi-reperfüzyon hasarının önlenmesidir. İskemi-reperfüzyon hasarı özellikle parsiyel flep kaybına neden olmaktadır. Flep cerrahisi ile uğraşan her cerrahın hastalarda morbiditeye neden olan ve cerrahın kendisi için de sıkıntılı bir duruma yol açabilen bu patolojik sürecin mekanizmasını anlaması ve uygulanabilecek müdahaleleri zamanında yapması çok önemlidir.

Free flep cerrahisinde kaçınılmaz olarak doku iskemiye maruz kalmaktadır. Flep dokusu donör alandan alıcı sahaya taşınırken anastomoz sağlanana kadar geçen dönem **primer iskemi** olarak adlandırılır ve normal şartlardaki doku tarafından iyi tolere edilir. Anastomozun kusursuz olması flep sürvisi için temel koşulken anastomoz yapılmasının gecikmesi primer iskemi dönemini uzatır ve özellikle kas dokusu içeren fleplerde bu durum reperfüzyon hasarına neden olabilir. Bunun yanında anastomoz sonrası herhangi bir nedenden dolayı, pediküle dışarıdan bası uygulanması, anastomozun tromboze olması gibi durumlarda ortaya çıkan iskemi ise **sekonder iskemi** olarak adlandırılır ve yıkım etkisi primer iskemiye göre oldukça fazladır (2).

Yine pediküllü fleplerde pedikülün katlanması, hematoma ve ödeme bağlı basıya maruz kalması dolaşımın kötü olduğu distal kısımda iskeminin şiddetini arttırmaktadır.

Flep fiziolojisi başlığı altında değinildiği gibi bu şartlarda dokuda enerji üretimi için anaerobik solunum tercih edilir. İskemik dokunun tekrardan perfüze edilmesi bazen esas yıkıcı etkiyi oluşturabilmekte ve reperfüzyon hasarı dediğimiz mekanizmayı işletmektedir. Reperfüzyon

hasarı bazı durumlarda dokunun primer iskemisinin neden olduğundan daha fazla doku kaybına sebep olur.

Bu çalışmada venöz reperfüzyon hasarını önlemede son yıllarda oldukça popüler bir enzim olan CoQ₁₀'un etkisi araştırılmıştır. CoQ₁₀'un insanlar için yalnızca oral formu bulunduğundan bu çalışmada sıçanlara oral replasman tedavisi verilmiştir.

Arteriyel ve venöz reperfüzyon karşılaştırıldığında venöz reperfüzyonun yıkım gücünün çok daha büyük olması ve klinik uygulamalarda venöz iskeminin daha sık görülmesi, basıya maruz kalma durumlarında venin artere oranla daha çok etkilenmesi göz önüne alınarak venöz reperfüzyon modeli tercih edilmiştir (51,134).

Sıçanlarda epigastrik ada flebi iyi tanımlanmış bir flep olup Kerrigan ve arkadaşları ile Hjortdal ve arkadaşlarının belirttiği gibi no-reflow fenomeni daha az görüldüğünden venöz iskemi için uygun flep modeli olarak değerlendirilmiştir (51,52).

Çalışmada iskemi ve reperfüzyon arasındaki zamanın süresi Karabulut ve arkadaşlarının yaptığı çalışma esas alınarak belirlenmiştir. Bu çalışmada A ve E vitaminlerinin venöz reperfüzyon hasarı sıçanlarda inferior epigastrik flep modelinde çalışılmış ve ön çalışmada flep modeli için uygun iskemi süresi araştırılmıştır. Buna göre sekizer denekten oluşan 5 sıçan grubu sırasıyla 2, 5, 7, 9 ve 10 saatlik venöz reperfüzyon hasarına maruz bırakılmış ve deney için en uygun iskemi süresinin 9 saat olduğu belirtilmiştir (13).

Çalışma sonuçları değerlendirildiğinde SOD ve GSH değerlerinin deney grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yükseldiği görülmüş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$).

SOD vücutta üretilen, süperoksit radikallerinin hidrojen peroksit dönüşümünü sağlayan antioksidan bir enzimdir. Oluşan hidrojen peroksit katalaz tarafından suya dönüştürülür ve oldukça zararlı serbest radikal olan O₂⁻ dönüşümü tamamlanmış olur (52).

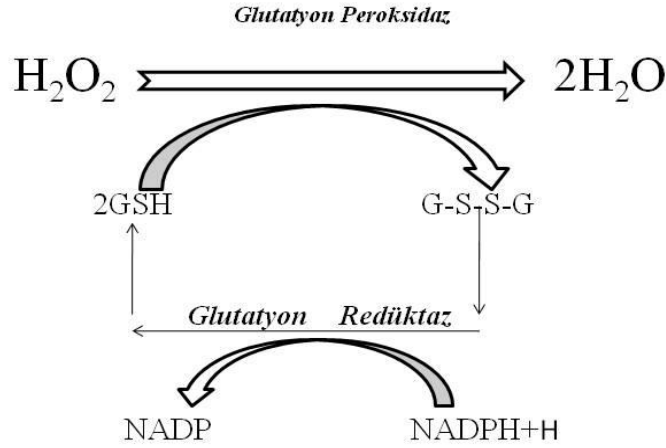
SOD'un deney grubunda yüksek oranda bulunması CoQ₁₀'un SOD düzeylerini direkt olarak yükselttiğini düşündürebilir ancak henüz bunu doğrulayan bir çalışma yoktur. Diğer yandan CoQ'nun direkt olarak lipit peroksidasyonunu önlediği göz önüne alındığında oksidatif

stresin şiddetini azaltarak SOD kullanılmasını azaltıp dolaylı olarak enzim seviyelerini yükselttiği de alternatif bir mekanizma olarak düşünülebilir (57,80). Bununla beraber CoQ₁₀ vitamin E'nin α -tokoferolden rejenerasyonunu arttırarak antioksidan etkinliğini arttırır ve bu sinerjik etki oksidatif stresi kısmen önleyerek SOD kullanımının azalmasına bağlı olarak enzim seviyesini yükseltmiş olabilir. SOD uygulamasının random paternli fleplerde sürvi oranlarını oldukça yükselttiği bildirilmiştir (62). Deney grubu ile kontrol grubu arasında nekroz oranları arasında %37'lik deney grubu lehine bir fark bulunmaktadır. Bu bulgu SOD ile flep sürvi oranları arasında pozitif korelasyon olduğunu bildiren daha önce yapılmış çalışmaları destekler niteliktedir (62, 135,136).

MDA lipid peroksidasyonunun göstergesidir ve iskemi-reperfüzyon hasarı süresince seviyesi artış gösterir. Ashoori ve arkadaşları MDA ile sıçanlarda random paternli deri flebi nekroz oranları arasında direkt bir ilişki olduğundan bahsetmişlerdir (140). Deney grubunun 7.69 ± 0.21 olan değerleriyle kontrol grubunun 8.58 ± 0.91 olan değerleri arasında istatikselsel olarak anlamlı bir fark ($p < 0.05$) oluşmuştur. Bu sonuçlara göre kontrol grubunda lipid peroksidasyonunun daha fazla olduğu görülmektedir.

GSH dokularda oldukça fazla miktarda bulunan antioksidan bir maddedir. Antioksidan özelliği içerdiği sisteine ait olan tiol gruplarının okside olabilme yeteneğine bağlıdır ve kan düzeyleri ile flep sürvisi arasında pozitif korelasyon bulunur. Hidrojen peroksitin suya dönüştürülmesinde rol alan glutatyon peroksidazın tiol grupları oksitlenme özelliği ile reaksiyonu katalize ederler (Resim 7.1).

Glutatyonun Antioksidan Özelliği



Resim 7.1. Glutatyonun antioksidan özelliği

Bu işlem esnasında glutatyon peroksidaz indirgenmiş glutatyona ihtiyaç duyar ve bu ihtiyacı NADPH+H kullanan glutatyon redüktaz tarafından temin edilir. Reperfüzyon esnasında bolca üretilen H_2O_2 , GSH varlığında suya parçalanarak uzaklaştırılmış olur ve bu glutatyonun esas etki mekanizmasıdır.

Çalışmamızın sonuçları kısmında belirtildiği gibi deney ve kontrol grubu arasında GSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Deney grubunda yüksek olan değerler CoQ_{10} 'un deneklerdeki oksidatif stresi azalttığı ya da iskemi-reperfüzyon hasarını azaltarak glutatyon seviyelerinin yüksek kalmasına neden olduğu gibi düşünülebilir. Yine korelasyon grafiği ile flep sürvi oranlarıyla GSH arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Plastik cerrahinin ilgilendiği temel alanlardan biri de yanıklardır. Yanık travmasında serbest radikal ve lipit peroksidasyonuna bağlı oluşan süreç JW Horton tarafından incelenmiştir (141). Buna göre; yanık hastalarında yanık travması ile kan basıncı düşer, metabolik asidoz ve respiratuar alkoloz görülür. Yanık dokusundan dolaşıma katılan mediyatörler ile dokularda perfüzyon azalır ve iskemi-reperfüzyon hasarı başlar. Yanık travmasına bağlı olarak aktif hale geçen nötrofiller serbest radikaller üreterek, dokularda yıkım hızının artmasına neden olur. Yanık hastalarında en şiddetli komplikasyonlar solunum ve böbrek yetmezliğidir. Yanıktaki yaygın hasarın önlenmesi için vücutta antioksidan özellikteki A ve C vitamini ile N-asetil sisteinin kullanımı artmaktadır.

Konukoğlu ve arkadaşları sıçanlarla yaptıkları çalışmada, deride oluşturulan yanık sonrası doku MDA seviyelerinde istatikselsel olarak anlamlı bir yükselme ve doku GSH düzeylerinde yine istatikselsel olarak anlamlı bir düşüklük saptamıştır (142).

LaLonde ve arkadaşları tarafından inhalasyon yanığı sonrasında glutatyon, vitamin E ve katalaz seviyelerinde düşüş olduğu gösterilmiştir (143,144). Yine bu çalışmada oral antioksidanların verilmesi sonucunda yanığa bağlı sepsis ve mortalitede düşüş olmuştur.

L-arjinin, immün stimülan bir maddedir ve nitrik oksik sentezinde öncül olarak kullanılır. Yanık travmasında vücutta NO oluşumu artar ve bu durum L-arjinin aminoasitinin hızla azalmasına neden olur. (145). NO iskemi-reperfüzyon hasarında dokularda damar tonusunu ayarlar. NO, trombosit agregasyon ve adezyonunu azaltarak, serbest radikalleri temizlemeye yardım eder, immün sistemi güçlendirir endotel rejenerasyonunu kolaylaştırır (146-148). Bu yüzden yanık hastalarının tedavisinde L-arginin verilir. (149)

iNOS; nitrik oksit sentetazın bir izoformudur ve oksijen radikalleri ile reaksiyona girerek peroksinitrit oluşumuna neden olur (145, 148). Peroksinitrit oldukça zararlı bir bileşendir, yağların peroksidasyonuna ve daha fazla serbest radikal oluşumuna neden olur ve iskemi-reperfüzyon hasarına yol açar (147). Hipertiroidik sıçanlarda CoQ₁₀ uygulaması sayesinde iNOS'un azaldığı gösterilmiştir (150). Bu etkinin yanık hastalarında yükselen iNOS değerlerini düşürmek içinde kullanılması dşnlmelidir.

Tüm bu bilgilerin ışığında yanıkta oluşan süreç ve CoQ₁₀'un etkileri dikkate alınarak yanık hastalarına CoQ₁₀ replasman tedavisi uygulamak faydalı olacaktır. Literatür taraması sonucunda CoQ₁₀ ve yanık ile ilişkili bir çalışmanın henüz yapılmadığı görülmüştür.

CoQ₁₀, NO salınımını düzenler ve endotel dayanıklılığını artırır bu nedenle yanık hastalarına CoQ₁₀ replasmanı NO fonksiyonlarını düzenleyerek faydalı etkiler sağlayabilir (90). Öte yandan iNOS'un düzeyi yanık hastalarında artar, bu da yağ peroksidasyonuna ve diğer serbest radikallerin oluşumuna neden olurken CoQ₁₀ bu enzimin seviyesini düşürür (147,150). Bu varsayımın doğruluğunda, yanık travmasında CoQ₁₀ replasmanı ile L-arginin hızlıca tükenmeyecek, immün sistem sitümlasyonu etkisi daha iyi şekilde gerçekleşecek ve buna bağlı olarak yanık enfeksiyonu insidansı azalacaktır.

CoQ₁₀'un iskemi-reperfüzyon hasarında lipit peroksidasyonunu başlangıç aşamasında bloke ettiğini, vitamin E'nin α -tokoferolden rejenerasyonunu arttırdığını daha önce belirtmiştik. Yanık hastalarında ise lipit peroksidasyonu nötrofil kaynaklı olmakta ve buna bağlı olarak vitamin E'nin düzeyleri hızlıca düşmektedir (141). Bu düşünüldüğünde CoQ₁₀ hem lipit peroksidasyonunu önleyerek membran bütünlüğünü koruyacak hem de vitamin E'nin kullanımını azaltıp rejenerasyonunu arttırarak toplam antioksidan gücünü yükseltecektir.

Konukoğlu ve arkadaşlarını N-asetilsisteinle tedavinin sıçanlarda deri yanık modelinde MDA seviyelerini azaltıp, GSH seviyelerini arttırdığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer bulgular elde edilmiştir. Böylece aynı etkiye neden olan iki etken maddenin aynı sonucu doğuracağı düşünülebilir. Böylece yanık hastalarına CoQ₁₀ replasman tedavisinin NO sentez ve fonksiyonlarını düzenleyerek, lipit peroksidasyonunu önleyerek, GSH ve diğer antioksidan maddelerin kullanımını azaltarak tedaviye faydalı olacağı kanısındayız ve bu konuda yapılacak deneysel ve klinik çalışmaların gerekliliğini belirtmek isteriz.

Akdemir ve arkadaşları sıçan grasilis kasında taurinin iskemi-reperfüzyon hasarına olan etkilerini araştırmışlardır (151). Taurin, reaktif oksijen türevlerini temizleyip membran hasarını önleyen bir antioksidandır (151). Bu çalışmada deney ve tedavi grubunda doku MDA düzeyleri, su içeriği ve viyabilite değerlendirilmiş ve her üç parametrede deney grubuyla kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. Bizim çalışmamızda antioksidan madde olarak

CoQ₁₀, fasyokutan flep modelinde değerlendirilmiş, Akdemir ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak total iskemi değil venöz iskemi sonrası reperfüzyon oluşturulmuştur. Ancak iki çalışmada da flep sürvi oranları deney grubunda yüksek, MDA oranları düşük görölmüştür. Yazar bunun nedeni olarak taurinin nötrofil infiltrasyonunu bloke edip, oksijen radikali oluşumu önlediğini göstermiştir. CoQ₁₀ NFKB1-bağımlı genleri aktifleyerek çok yönlü anti inflamatuar etki gösterir (152). CoQ₁₀ bu özellikleri sayesinde kas dokusunda aynı şekilde reperfüzyon hasarını önleyebilir.

CoQ₁₀ ile ilgili iskelet kasında yapılmış reperfüzyon hasarı modeli yoktur. Kalp kasında yapılan çalışmalarda ise fonksiyonel olarak değerlendirme yapılmasına rağmen histopatolojik değerlendirme yapılmamıştır (153). Bu alışmalarda CoQ₁₀'un kalp kasını iskemiye bağlı nekrozdan koruduğu ve kalp kası fonksiyonlarını daha iyi hale getirdiği belirtilmiştir (154). Akdemir ve arkadaşlarının çalışması sonucu, CoQ₁₀'nun kalp kasındaki reperfüzyon hasarını önlemedeki başarısıyla beraber değerlendirildiğinde CoQ₁₀'un kas dokusunda reperfüzyon hasarını önlemede faydalı olacağı düşünölmöür.

Bu çalışmada oral CoQ₁₀ alımı ile reperfüzyon hasarı arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur. İnsanlarda oral CoQ₁₀ alımından 1-2 saat sonra serum değerleri bazal seviyenin üstüne çıkıp 6 saat sonra pik yapar. Uzun süreli alım kadar etkili olmasa da, uzamış primer iskemi durumlarında CoQ₁₀ alımı reperfüzyon hasarına bağlı olan doku hasarını önlemede faydalı olacaktır. Yine kompartman sendromlarında CoQ₁₀ replasmanına erken dönemde başlanırsa iskemi-reperfüzyon hasarı azaltılabilir.

Pediköüllü flep onarımlarında, flep distalinde siyanoze görönmö sonrası ve venöz yetmezlik durumlarında CoQ₁₀ desteği ile doku kaybı önlenabilir. Çalışmamızda sıçanlarda venöz reperfüzyon hasarı oluşturulmuştur. CoQ₁₀ oral uygulamalarının etkinliği ile ilgili daha önce yapılan deneysel çalışmalarda genellikle 6-8 hafta süresince replasman yapılmıştır (155-157). Bu süre sıçan metabolizmasında CoQ₁₀'un kararlı döneme girip etkilerini göstermek için geçmesi gereken süredir. Bizim çalışmamız sonucunda, vücutta antioksidan maddelerin düzeyi artarken, reperfüzyon hasarı azalmış ve fleplerde sürvi oranlarının arttığı görölmüştür.

CoQ₁₀ düzeyi daha önce de belirtildiği gibi insanlarda oral alım sonrası 2. saatte artmaya başlar, 6. saatte pik yapar. Langsjoen ve arkadaşları CoQ₁₀'un kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisini 1 yıl süreli oral replasman tedavisi sonrası araştırmış ve faydalı bulunmuşken Turunen; CoQ₁₀ ve antiaterosklerotik ilişkiyi 5 ve 10 haftalık tedavi gruplarında araştırmış ve 8 haftalık sürenin faydalı olduğu görüşünü bildirmiştir (158,159). Bu alanda, CoQ₁₀'un etkisinin ortaya çıkması için gerekli olan süre tam olarak belli değildir.

Elektif flep cerrahisi öncesinde 2 aylık replasman tedavisi şeklinde CoQ₁₀ uygulanması önerilebilir ancak kullanım süresinin az olacağı replantasyon ya da travma sonrası akut fleple onarım gibi durumlarda CoQ₁₀'un etkisi daha kısıtlı olacaktır. Plastik cerrahide sıkça uygulanan transvers rektus abdomis kası ve deep inferior epigastrik perforatör flepleriyle meme rekonstrüksiyonu ya da serbest fibula transferlerinde bazen uzun olan primer iskemi süresi kötü cerrahi tekniğe bağlı olarak daha da uzamaktadır. Yine anastomoz trombozu ya da pediküle bası gibi sekonder iskemi durumlarında flep dokusuna ek serbest radikal yükü olmakta ve doku hasarının boyutları artabilmektedir. Bu gibi elektif ameliyatlardan önce iki ay süreli oral CoQ₁₀ replasmanının proflaktik olarak kullanımı flep sürvisini olumlu etkileyebilir.

Aynı şekilde özellikle intraoral kanserler olmak üzere tümör hastalarının önemli bir kısmında malnütriyon görüldüğü ve bu hastaların gerekli vitamin ve mineralleri alamadığı bilinen bir gerçektir. Bu durumlarda preoperatif hazırlıkta hastalara A ve E vitamini replasmanı ile beraber CoQ₁₀ replasmanı yapmanın tümöre bağlı olarak hızlı tüketimi olan antioksidan maddelerin düzeyini destekleyeceği ve belki L-arjinin gibi immün stimulan bir antioksidanın seviyelerine destek vererek bağışıklık sistemini güçlendireceği düşünülebilir. İlerleyen zamanlarda üretilebilecek olan paranteral form sayesinde tüm bu etkiler hızlıca ve proflaktik olduğu kadar tedavi amaçlı da kullanılabilir.

SONUÇ

Bu çalışmada sıçanlara 2 ay süreli oral olarak CoQ₁₀ verildi. İki ay sonunda sıçanlarda hazırlanan inferior epigastrik ada fleplerinde venöz reperfüzyon hasarı oluşturularak kanda SOD, MDA, GSH değerlerine bakıldı. Buna paralel olarak fleplerde oluşan nekrozun yaşayan kısma oranlarını belirlendi. Çalışmamızın sonunda kan değerlerine göre deney grubunda kontrol grubuna kıyasla SOD ve GSH değerleri yüksek, MDA değerleri düşük bulundu. İki grup arasında 3 parametredeki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Postoperatif flep değerlendirmesinde deney grubundaki deney hayvanlarında kontrol grubuna oranla % 37 ek sürvi kazanımı görüldü. Bu sonuçlar eşliğinde CoQ₁₀'un epigastrik ada flebi modelinde venöz reperfüzyon hasarını önleyici etkisi olduğu ortaya çıkmış ve antioksidan özelliğinin insanlardaki flep cerrahisinde iskemi-reperfüzyon hasarını önlemede faydalı olacağı tespit edilmiştir. Bu deneysel çalışma sonucuna göre ameliyat süresi uzun olan fleple rekonstrüksiyon hastaları, fleple onarım düşünülen malnütrisyonlu hastalar, preoperatif değerlendirmede sekonder iskemi riskinin yüksek olduğu hastalarda CoQ₁₀ kullanılması flep cerrahisi sonrası iskemi oluşan durumlarda flep sürvisine ciddi katkılar sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Mathes SJ, Nahai F. Clinical applications for Muscle and Musculocutaneous Flaps. St. Louis, Toronto London: CV Mosby, 1982.
2. Vedder NB. Flap Physiology. In: Mathes SJ, editor. Plastic Surgery, volume I, 2nd edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006; 483-506.
3. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB ve arkadaşları. The “no-reflow” phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. J Clin Invest. 1974; 54: 1496-508
4. Becker LC, Ambrosio G. Myocardial consequences of reperfusion. Prog Cardiovasc Dis 1987; 30: 23–4
5. Opie LH. Reperfusion injury and its pharmacological modification. Circulation 1989; 80:1049–62.
6. Daglar G, Karaca T, Yuksek YN ve arkadaşları. Effect of Montelukast and MK-886 on Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. J Surg Res 2009; 153: 31-8
7. Giovanardi OR, Rhoden EL, Cerski CT. Pharmacological Preconditioning Using Intraportal Infusion of L-Arginine Protects Against Hepatic Ischemia Reperfusion Injury. Journal of Surgical Research 2009; 155: 244-53
8. Im MJ, Su CT, Hoopes JE ve arkadaşları. Skin-flap metabolism in rats: oxygen consumption and lactate production. Plast Reconstr Surg. 1983; 71: 685-8
9. Manson PN, Anthenelli RM, Im MJ ve arkadaşları. The role of oxygen-free radicals in ischemic tissue injury in island skin flaps. AnnSurg. 1983; 198: 87-90.
10. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. N Eng J Med 1985; 312: 159-63.
11. Romson JL, Hook BG, Kunkel SL ve arkadaşları. Reduction of the extent of ischemic myocardial injury by neutrophil depletion in the dog. Circulation 1983; 67:1016-23.

12. Vedder NB, Winn RK, Rice CL ve arkadaşları. Inhibition of leukocyte adherence by anti-CD18 monoclonal antibody attenuates reperfusion injury in the rabbit ear. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990; 87: 2643-6.
13. Bilgin-Karabulut A, Ademoğlu E, Aydın I ve arkadaşları. Protective effects of vitamins A and E pretreatment in venous ischemia-reperfusion injury. *J Reconstr Microsurg*. 2000;17: 425-9.
14. Aydoğan H, Gurlek A, Parlakpınar H ve arkadaşları. Beneficial effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on the ischemia-reperfusion injury in rat skin flaps. *JPRAS*; 2007;60;563-8.
15. Akdemir O, Hede Y, Zhang F ve arkadaşları. Effects of taurine on reperfusion injury. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011 Jan 21. [Epub ahead of print]
16. Papa S, Skulachev VP. Reactive oxygen species, mitochondria, apoptosis and aging. *Mol Cell Biochem*. 1997; 174: 305-9.
17. Skulachev VP. Uncoupling: new approaches to an old problem of bioenergetics. *Biochim Biophys. Acta* 1998; 1363: 100-24.
18. Holmgren A, Björnstedt M. Thioredoxin and thioredoxin reductase. *Methods Enzymol*. 1995; 252:199-208.
19. Wood ZA, Poole LB, Karplus Pa. Peroxiredoxin evolution and the regulation of hydrogen peroxide signaling. *Science* 2003; 300:650-3
20. Littarru GP, Tiano L. Clinical aspects of coenzyme Q₁₀: an update. *Nutrition* 2010; 26: 250-4.
21. Bhisagratna KK. An English Translation of Sushruta Samhita Based on Original Sanskrit Text. Calcutta, Bose 1916.
22. Manhot C. Die Hautarterien des menschlichen Körpers. Leipzig, FCW Vogel. 1889.
23. Spalteholz W. Die Vertheilung der Blutgefasse in der Haut; *Arch Anat Entwicklungsgesch* (Leipz) 1893; 1:54.
24. Salmon M. Arteres de la Peau. Paris, Masson 1936
25. Salmon M. Arteres des Muscles des Membres et du Tronc. Paris, Masson 1936
26. Schafer K. Das subcutane Gefass-System (untere Extremitat). *Mikropräparatorische Untersuchungen. Gegenbarus Morphol Jahrb* 1975; 121:492.

27. Tansini I. Sopra il mio nuovo processo di amputazione della mammella. *Gazz Med Ital* 1906;57:141
28. Tansini. Nuovo processo per l'amputazione della mammella per cancre. *Riforma Med* 1896; 12:3
29. Davis JS. *Plastic Surgery. Its Principles and Practices Philadelphia* Blakiston's Son & Co, 1919
30. Stark WJ. The use of pedicled muscle flaps in the treatment of chronic osteomyelitis resulting from compound fractures. *J Bone Joint Surg Am.* 1946; 28: 343-50.
31. McGregor IA. The temporal flap in intra-oral cancer: its use in repairing the post-excisional defect. *Br J Plast Surg* 1963; 16:318-35.
32. McGregor IA, Morgan G. Axial and random pattern flaps. *Br J Plast Surg* 1973; 26:202-13.
33. Daniel RK, Williams HB. The free transfer of skin flaps by microvascular anastomoses. An experimental study and a reappraisal. *Plast Reconstr Surg* 1973; 52:16-31.
34. Mathes SJ, Nahai F. Classification of the vascular anatomy of muscles. Experimental and clinical correlation. *Plast Reconstr Surg* 1981; 67:177-87.
35. Malt RA, McKhann CF. Replantation of severed arms. *JAMA* 1964;189:114.
36. Krizek TJ, Tani T, Desprez JD ve arkadaşları. Experimental transplantation of composite grafts by microsurgical vascular anastomoses. *Plast Reconstr Surg* 1965; 36:538-46.
37. Antia NH, Buch VI. Transfer of an abdominal dermo-fat graft by direct anastomosis of blood vessels. *Br J Plast Surg.* 1971; 24:15-9.
38. McLean DH, Buncke HJ Jr. Autotransplant of omentum to a large scalp defect, with microsurgical revascularization. *Plast Reconstr Surg* 1972; 49:268-74.
39. Schusterman MA, Kroll SS, Weldon ME. Immediate breast reconstruction: why the free TRAM over the conventional TRAM flap? *Plast Reconstr Surg* 1992; 90: 255-61.
40. Watterson PA, Bostwick J, Hester TR ve arkadaşları. TRAM flap anatomy correlated with a 10-year clinical experience with 556 patients. *Plast Reconstr Surg* 1995; 95: 1185-94.
41. Festenstein GN, Heaton FW, Lowe JS ve arkadaşları. A constituent of the unsaponifiable portion of animal lipids (λ max 272. m μ) *Biochem J* 1955; 59: 558-66.
42. Crane FL, Hatefi Y, Lester RL ve arkadaşları. Isolation of a quinone from beef heart mitochondria. 1957. *Biochim Biophys Acta* 1989; 1000: 362-3

43. Wolf DE, Hoffman CH, Trenner NR ve arkadaşları. Coenzyme Q Structure studies on the Coenzyme Q group. *J Am Chem Soc* 1958;80:4750-2
44. Taylor GI, Palmer JH. The vascular territories (angiosomes) of the body. experimental study and clinical applications. *Br J Plast Surg* 1987; 40:113-41.
45. Taylor GI. The blood supply to the skin in Aston SJ, Beasley RW, Thorne CH, ve arkadaşları edit. *Grabb and Smith's Plastic Surgery* 6th ed. Philadelphia, Lippincott 2007: 33-41.
46. Cormack GC, Lamberty BGH. The arterial anatomy of skin flaps. Edinburgh, Churchill Livingstone. 1994.
47. Blondeel PN, Van Laduyt K, Hamdi M ve arkadaşları. Perforator flap terminology update 2002. *Clin Plast Surg* 2003; 30:343-6.
48. Reinisch JF. The pathophysiology of skin flap circulation. The delay phenomenon. *Plast Reconstr Surg* 1974; 54:585-98
49. Sasaki GH, Pang CY. Hemodynamics and viability of acute neurovascular island skin flaps in rats. *Plast Reconstr Surg* 1980; 65:152-8.
50. Pang CY, Neligan PC, Forrest CR ve arkadaşları. Hemodynamics and vascular sensitivity to circulating norepinephrine in normal skin and delayed and acute random skin flaps in the pig. *Plast Reconstr Surg* 1986; 78:75-84.
51. Kerrigan CL, Daniel RK. Monitoring acute skin flap failure. *Plast Reconstr Surg* 1983;71: 519-24
52. Hjortdal VE, Hauge E, Hansen ES. Differential effects of venous stasis and arterial insufficiency on tissue oxygenation in myocutaneous island flaps: an experimental study in pigs. *Plast Reconstr Surg* 1992; 89:521-9.
53. Hjortdal VE, Sincilair T, Kerrigan CL ve arkadaşları. Venous ischemia in skin flaps: microcirculatory intravascular thrombosis. *Plast Reconstr Surg* 1994; 93:366-374.
54. Cohen BE, Harmon CS, Phizackerley PJ. Glucose metabolism in experimental skin flaps. *Plast Reconstr Surg* 1983; 71: 79-86.
55. Im MJ, Manson PN, Bulkley GB ve arkadaşları. Effects of superoxide dismutase and allopurinol on the survival of acute island skin flaps. *Ann Surg* 1985; 201:357-9.
56. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312: 159-63.

57. Turunen M, Olsson J, Dallner G. Metabolism and function of coenzyme Q. *Biochim Biophys Acta*. 2004; 1660: 171-99.
58. Perez HD, Weksler BB, Goldstein IM. Generation of a chemotactic lipid from arachidonic acid by exposure to a superoxide-generating system. *Inflammation* 1980; 4: 313-28.
59. Angel MF, Ramasastry SS, Swartz WM ve arkadaşları. The critical relationship between free radicals and degrees of ischemia: evidence for tissue intolerance of marginal perfusion. *Plast Reconstr Surg* 1988; 81: 233-9.
60. Wilkins EG, Rees RS, Smith D ve arkadaşları. Identification of xanthine oxidase activity following reperfusion in human tissue. *Ann Plast Surg* 1993; 31: 60-5.
61. Angel MF, Narayanan K, Swartz WM ve arkadaşları. Deferoxamin increases skin flap survival: additional evidence of free radical involvement in ischaemic flap surgery. *Br J Plast Surg* 1986; 39: 469-72.
62. Manson PN, Narayanan KK, Im MJ ve arkadaşları. Improved survival in free skin flap transfers in rats. *Surgery* 1986; 99:211-5.
63. Im MJ, Shen WH, Pack CJ ve arkadaşları. Effect of allopurinol on the survival of hyperemic island skin flaps. *Plast Reconstr Surg* 1984;73:276-8.
64. Senderoff DM, Israeli D, Zhang WX ve arkadaşları. Iloprost improves survival of ischemic experimental skin flaps. *Ann Plast Surg* 1994;32:490-5.
65. Saikumar P, Dong Z, Weinberg JM ve arkadaşları. Mechanisms of cell death in hypoxia/reoxygenation injury. *Oncogene* 1998; 17: 3341-9.
66. Khouri RK, Brown DM, Leal-Khouri SM ve arkadaşları. The effect of basic fibroblast growth factor on the neovascularisation process: skin flap survival and staged flap transfers. *Br J Plast Surg* 1991; 44: 585-8.
67. Carrol SM, Carrol CM, Stremel RW ve arkadaşları. Vascular delay and administration of basic fibroblast growth factor augment latissimus dorsi muscle flap perfusion and function. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 964-71
68. Chang DW, Reece GP, Wang B ve arkadaşları. Effect of smoking on complications in patients undergoing free TRAM flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 2374-80
69. Cornejo CJ, Kierney PC, Vedder NB ve arkadaşları. Mild hypothermia during reperfusion reduces injury following ischemia of the rabbit ear. *Shock* 1998; 9: 116-120.

70. Johnson PC, Barker JH. Thrombosis and antithrombotic therapy in microvascular surgery. *Clin Plast Surg* 1992;19: 799-807
71. Conrad MH, Adams WP Jr. Pharmacologic optimization of microsurgery in the new millennium. *Plast Reconstr Surg* 2001;108: 2088-96.
72. Rohrich RJ, Cherry GW, Spira M. Enhancement of skin flap survival using nitroglycerion ointment. *Plast Reconstr Surg* 1984; 73:943-8.
73. Wadström J, Gerdin B. Modulatory effects of topically administered lidocaine and pentobarbital on traumatic vasospasm in the rabbit ear artery. *Br J Plast Surg* 1991;44:341-7.
74. Weksler BB, Pett SB, Alonso D ve arkadaşları. Differential inhibition by aspirin of vascular and platelet prostoglandin synthesis in atherosclerotic patients. *N Eng J Med* 1983; 308: 800-5.
75. Black CE, Huang N, Neligan PC ve arkadaşları. Effect of nicotine on vasoconstrictor and vasodilator responses in human skin vasculature. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281: R1097-104.
76. Ernster L, Lee IY, Norling B ve arkadaşları. Studies with ubiquinone-depleted submitochondrial particles. Essentiality of ubiquinone for the interaction of succinate dehydrogenase, NADH dehydrogenase, and cytochrome b. *Eur J Biochem.* 1969 Jun; 9: 299-310.
77. DeHahn T, Barr R, Morre DJ. NADH oxidase activity present on both the external and internal surfaces of soybean plasma membranes. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1328:99-108.
78. Brightman AO, Wang J, Miu RK ve arkadaşları. A growth factor- and hormone-stimulated NADH oxidase from rat liver plasma membrane, *Biochim Biophys Acta.* 1992;1105:109-17.
79. Morré DJ. Hormone- and growth factor-stimulated NADH oxidase. *J Bioenerg Biomembr.* 1994;26:421-33.
80. Ernster L, Dallner G. Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1271:195-204.

81. Gille L, Nohl H. The existence of a lysosomal redox chain and the role of ubiquinone. *Arch Biochem Biophys.* 2000; 375:347-54.
82. Nicholls DG, Locke RM. Thermogenic mechanism in brown fat. *Physiol Re.* 1984;64:1-64.
83. Klingenberg M, Echtay KS. Uncoupling proteins: the issues from a biochemist point of view. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1504:128-43
84. Echtay KS, Winkler E, Klingenberg M. Coenzyme Q is an obligatory cofactor for uncoupling protein function. *Nature* 2000;408: 609-13.
85. Thomas SR, Neuzil J, Stocker R. Cosupplementation with coenzyme Q prevents the prooxidant effect of alpha-tocopherol and increases the resistance of LDL to transition of metal-dependent oxidation initiation *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16: 687-96.
86. Tomasetti M, Litarru GP, Stocker R ve arkadaşları. Coenzyme Q10 enrichment decreases oxidative DNA damage in human lymphocytes. *Free Radic Biol Med* 1999;27:1027-32.
87. Tomasetti M, Alleva R, Borghi B ve arkadaşları. In vivo supplementation with coenzyme Q10 enhances the recovery of human lymphocytes from oxidative DNA damage. *FASEB J.* 2001; 15:1425-27.
88. Folkers K, Morita M, McRee J Jr. The activities of coenzyme Q10 and vitamin B6 for immune responses. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 193; 88-92
89. Barbieri B, Lunnd Bi Lundström ve arkadaşları. Coenzyme Q10 administration increases antibody titer in hepatitis B vaccinated volunteers- a single blind placebo-controlled and randomized clinical study. *Biofactors* 1999;9: 351-7.
90. Hodgson JM, Watts GF, Playford DA ve arkadaşları. Coenzyme Q10 improves blood pressure and glycaemic control: a controlled clinical trial in subjects with type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr.* 2002; 56: 1137-42.
91. Thomas SR, Neuzil J, Stocker R .Inhibition of LDL oxidation by ubiquinol-10. A protective mechanism for coenzyme Q in atherogenesis? *Mol Aspects Med.* 1997;18:85-103.

92. Jonassen T, Clarke CF. Isolation and functional expression of human COQ3 a gene encoding a methyltransferase required for ubiquinone biosynthesis. *J Biol Chem* 2000; 275:12381-7.
93. Grünler J, Ericsson J, Dallner G. Branch-point reactions in the biosynthesis of cholesterol, dolichol, ubiquinone and prenylated proteins. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1212: 259-77.
94. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232:34-47.
95. Clarke CF, Fogelman AM, Edwards PA. Diurnal rhythm of rat liver mRNAs encoding 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. Correlation of functional and total mRNA levels with enzyme activity and protein. *J Biol Chem* 1984; 259:10439-47.
96. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990;343: 425-30.
97. ElMBERGER PG, Kalen A, Brunk UT ve arkadaşları. Discharge of newly-synthesized dolichol and ubiquinone with lipoproteins to rat liver perfusate and the bile. *Lipids* 1989; 24:919-30.
98. Wüstner D, Herrmann A, Hao M ve arkadaşları. Rapid nonvesicular transport of sterol between the plasma membrane domains of polarized hepatic cells. *J Biol Chem* 2002; 277:30325-36.
99. Yamamoto Y, Wakabayashi K, Niki E ve arkadaşları. Comparison of plasma levels of lipid hydroperoxides and antioxidants in hyperlipidemic Nagase albuminemic rats, Sprague-Dawley rats, and humans. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992; 30:518-23.
100. Beyer RE, Segura-Aguilar J, Di Bernardo S ve arkadaşları. The role of DT-Diaphorase in the maintenance of the reduced antioxidant form of coenzyme Q in membrane systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 2528-32.
101. Xia L, Nordman T, Olsson JM ve arkadaşları. The mammalian cytosolic selenoenzyme thioredoxin reductase ubiquinone. A novel mechanism for defense against oxidative stress. *J Biol Chem* 2003; 278:2141-6.
102. Xia L, Björnstedt M, Nordman T ve arkadaşları. Reduction of ubiquinone by lipoamide dehydrogenase. An antioxidant regenerating pathway. *Eur J Biochem* 2001; 268:1486-90.
103. Tomono Y, Hasegawa J, Seki T ve arkadaşları. Pharmacokinetic study of deuterium-labelled coenzyme Q₁₀ in man. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1986; 24:536-41.

104. Weis M, Mortensen SA, Rassing MR ve arkadaşları. Bioavailability of four oral coenzyme Q10 formulations in healthy volunteers. *Mol Aspects Med* 1994; 15:273-80.
105. Palamakula A, Solinman M, Khan MM. Regional permeability of coenzyme Q10 in isolated rat gastrointestinal tracts. *Pharmazie* 2005; 60: 212-4.
106. Kwong LK, Kamzalov S, Rebrin I ve arkadaşları. Effects of coenzyme Q(10) administration on its tissue concentrations mitochondrial oxidant generation and oxidative stress in the rat. *Free Radic Biol Med* 2002; 33:627-38.
107. Kamzalov S, Sumien N, Forster MJ ve arkadaşları. Coenzyme Q intake elevates the mitochondrial and tissue levels of Coenzyme Q and alpha-tocopherol in young mice. *J Nutr* 2003; 133: 3175-80.
108. Aberg F, Appelkvist EL, Dallner G ve arkadaşları. Distribution and redox state of ubiquinones in rat and human tissues. *Arch Biochem Biophys* 1992; 295: 230-4.
109. Thelin A, Schedin S, Dallner G. Half-life of ubiquinone-9 in rat tissues. *FEBS Lett* 1992; 313:118-20.
110. Nakamura T, Ohno T, Hamamura K ve arkadaşları. Metabolism of coenzyme Q10: biliary and urinary excretion study in guinea pigs. *Biofactors* 1999;9:111-19.
111. Bentinger M, Dallner G, Chojnacki T ve arkadaşları. Distribution and breakdown of labeled coenzyme Q10 in rat. *Free Radic Biol Med* 2003;34:563-75.
112. Molyneux SL, Florkowski CM, George PM ve arkadaşları. Coenzyme Q₁₀: an independent predictor factor of mortality in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1435-41.
113. Belardinelli R, Muçaj A, Lacalaprice F ve arkadaşları. Coenzyme Q10 and exercise training in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27: 2675-81.
114. Rosenfeldt FL, Haas SJ, Krum H ve arkadaşları. Coenzyme Q10 in the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 297-306.
115. Adarsh K, Kaur H, Mohan V. Coenzyme Q10 (CoQ10) in isolated diastolic heart failure in hypertrophic cardiomyopathy (HCM). *Biofactors* 2008; 32:145-49.

116. Makhija N, Sendasgupta C, Kiran U ve arkadaşları. The role of oral coenzyme Q₁₀ in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008; 22: 832-9.
117. Balercia G, Buldreghini E, Vignini A ve arkadaşları. Coenzyme Q₁₀ treatment in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: a placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Fertil Steril* 2009; 81: 1785-92.
118. Lamperti C, Naini AB, Lucchini V ve arkadaşları. Muscle coenzyme Q₁₀ level in statin-related myopathy. *Arch Neurol* 2005; 62:1709-12.
119. Laaksonen R, Jokelainen K, Sahi T ve arkadaşları. Decreases in serum ubiquinone concentrations do not result in reduced levels in muscle tissue during short-term simvastatin treatment in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57: 62-6.
120. Caso G, Kelly P, McNurlan MA ve arkadaşları. Effect of coenzyme Q₁₀ on myopathic symptoms in patients treated with statins. *Am J Cardiol* 2007; 99:1409-12.
121. Cooke M, Iosia M, Buford T ve arkadaşları. Effects of acute and 14-day coenzyme Q₁₀ supplementation on exercise performance in both trained and untrained individuals. *J Int Soc Sports Nutr* 2008;5:8.
122. Kon M, Tanabe K, Akimoto T ve arkadaşları. Reducing exercise-induced muscular injury in kendo athletes with supplementation of Coenzyme Q₁₀. *Br J Nutr* 2008;100: 903-9.
123. Quinzii CM, Lopez LC, Von-Moltke J ve arkadaşları. Respiratory chain dysfunction and oxidative stress correlate with severity of primary CoQ₁₀ deficiency. *FASEB J.* 2008; 22: 1874-85.
124. Harding AE. Friedreich's ataxia: a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. *Brain* 1981; 104: 589-620.
125. Cooper JM, Korlipara LV, Hart PE ve arkadaşları. Coenzyme Q₁₀ and vitamin E deficiency in Friedreich's ataxia: predictor of efficacy of vitamin E and coenzyme Q₁₀ therapy. *Eur J Neurol* 2008; 15: 1371-9.

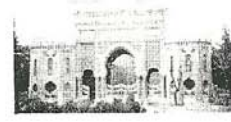
126. Tiano L, Padella L, Carnevali P ve arkadaşları. Coenzyme Q10 and oxidative imbalance in Down syndrome: biochemical and clinical aspects. *Biofactors* 2008;32:161-7.
127. Inui M, Ooe M, Fuji K ve arkadaşları. Mechanisms of inhibitory effects of CoQ10 on UVB-induced wrinkle formation in vitro and in vivo. *Biofactors* 2008; 32:237-43.
128. Sachdanandam P. Antiangiogenic and hypolipidemic activity of coenzyme Q10 supplementation to breast cancer patients during undergoing. Tamoxifen therapy. *Biofactors* 2008; 32:151-9.
129. Sandor PS, Di Clemente L, Coppola G ve arkadaşları. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology* 2005; 64: 713-5.
130. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin. Chem* 1988; 34:479-500.
131. Durak I, Yurtarslanı Z, Canpolat O ve arkadaşları. A methodological approach to superoxide dismutase (SOD) activity assay based on inhibition of nitroblue tetrazolium reduction. *Clin Chim Acta* 1993; 214:103-4.
132. Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 1990: 186,421-31.
133. Beutler E. Glutathione in: Red cell metabolism a manual of biochemical methods, 2nd ed. Grune and Stratton, Newyork. 112-114.
134. Kroll SS, Schusterman MA, Reece GP ve arkadaşları. Choice of flaps and incidence of free flap success. *Plast Reconstr Surg* 1996;98: 459-63
135. Prada FS, Arrunategui G, Alves MC. Effect of allopurinol, superoxide-dismutase, and hyperbaric oxygen on flap survival. *Microsurgery*. 2002;22:352-60
136. Deune EG, Koopman R, Smith ME. Prevention of ischemia-reperfusion injury with a synthetic metalloprotein superoxide dismutase mimic, SC52608. *Plast Reconstr Surg* 1996;98:711-8.
137. Kuo YR, Wang FS, Jeng SF ve arkadaşları. Nitrosoglutathione promotes flap survival via suppression of reperfusion injury-induced superoxide and inducible nitric oxide synthase induction. *J Trauma* 2004;57:1025-31.
138. Tzeng WF, Chiou TJ, Wang CP ve arkadaşları. Cellular thiols as a determinant of responsiveness to menadione in cardiomyocytes. *J. Mol. Cell. Cardiol* 1994;26, 889-97.

139. Frei B, Kim MC, Ames BN. Ubuquinol-10 is an effective lipid-soluble antioxidant at physiological concentrations. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 1990; 87:4879-83.
140. Ashoori F, Suzuki S, Zhou JH. Involvement of lipid peroxidation in necrosis of skin flaps and its suppression by ellagic acid. *Plast Reconstr Surg* 1994;94:1027-37.
141. Horton JW. Free radicals and lipid peroxidation mediated injury in burn trauma: the role of antioxidant therapy. *Toxicology* 2003;189:75-88.
142. Konukoğlu D, Cetinkale O, Bulan R. Effects of N-acetylcysteine on lung glutathione levels in rats after burn injury *Burns* 1997;23:541-4.
143. LaLonde C, Nayak U, Hennigan, J ve arkadaşları. Excessive liver oxidant stress causes mortality in response to burn injury combined with endotoxin and is prevented with antioxidants. *J Burn Care Rehabil* 1997; 18:192-7.
144. LaLonde C, Nayak U, Hennigan J ve arkadaşları. Plasma catalase and glutathione levels are decreased in response to inhalation injury. *J. Burn Care Rehabil.* 1997; 18:515-9.
145. Roth E. The impact of L-arginine-nitric oxide metabolism on ischemia/reperfusion injury. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 1998; 1:97-9.
146. Kim EK, Hong JP. The effect of recombinant human erythropoietin on ischemia-reperfusion injury: an experimental study in a rat TRAM flap model. *Plast Reconstr Surg* 2007;120:1774-81.
147. Meldrum DG, Stephenson LL, Zamboni WA. Effects of L-NAME and L-arginine on ischemia-reperfusion injury in rat skeletal muscle. *Plast Reconstr Surg* 1999; 103:935-40.
148. Kuo YR, Wang FS, Jeng SF ve arkadaşları. Nitrosogluthathione improves blood perfusion and flap survival by suppressing iNOS but protecting eNOS expression in the flap vessels after ischemia/reperfusion injury. *Surgery* 2004; 135:437-46
149. Yan H, Peng X, Huang Y ve arkadaşları. Effects of early enteral arginine supplementation on resuscitation of severe burn patients. *Burns* 2007;33:179-84.

150. Oztay F, Ergin B, Ustunova S ve arkadaşları. Effects of coenzyme Q10 on the heart ultrastructure and nitric oxide synthase during hyperthyroidism. *Chin J Physiol.* 2007;50:217-24
151. Akdemir O, Hede Y, Zhang F ve arkadaşları. Effects of taurine on reperfusion injury. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011 Jan 21. [Epub ahead of print]
152. Doring F, Schmelzer C, Linder I ve arkadaşları. Functional connections and pathways of coenzyme Q10-inducible genes: an in-silico study. *IUBMB Life* 2007; 59:628-33.
153. Konishi T, Nakamura Y, Konishi T ve arkadaşları. Improvement in recovery of left ventricular function during reperfusion with coenzyme Q10 in isolated working rat heart. *Cardiovasc Res.* 1985;19:38-43
154. Verma DD, Hartner WC, Thakkar V ve arkadaşları. Protective effect of coenzyme Q10-loaded liposomes on the myocardium in rabbits with an acute experimental myocardial infarction. *Pharm Res.* 2007;24:2131-7.
155. Gairola CG, Howatt DA, Daugherty A. Dietary coenzyme Q10 does not protect against cigarette smoke-augmented atherosclerosis in apoE-deficient mice . *Free Radical Biology and Medicine*2010;48:1535-9.
156. Lönnrot K, Tolvanen JP, Pörsti I ve arkadaşları. Coenzyme Q10 supplementation and recovery from ischemia in senescent rat myocardium. *Life Sciences,* 1998;64:315-23
157. Kim JM, Park E. Coenzyme Q10 attenuated DMH-induced precancerous lesions in SD rats. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2010;56:139- 44
158. Langsjoen H, Langsjoen P, Langsjoen P ve arkadaşları. Usefulness of coenzyme Q10 in clinical cardiology: a long-term study. *Mol Aspects Med.* 1994;15 Suppl:s165-75.
159. Turunen M, Wehlin L, Sjöberg M ve arkadaşları. Beta2-Integrin and lipid modifications indicate a non-antioxidant mechanism for the anti-atherogenic effect of dietary coenzyme Q10. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;296:255-60.



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



Sayı: 169

04.11.2010

Sn. Prof. Dr. Hülya AYDIN
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi

Karar No: 169
Başvuru 01/10/2010

Sorumluluğunu üstlendiğiniz, Dr. Burhan ÖZALP'e ait "Koenzim-Q 10'un Sıçan Epigastrik Ada Flebi Modelinde Venöz Reperfüzyon Hasarını Önleyici Etkisi" isimli projeniz Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul ilkelerine uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Alev A. KAYMAZ
İ.Ü.HADYEK Başkanı

Prof. Dr. Mehmet YALTIKIRIK
Üye

Prof. Dr. Ahmet BELCE
Üye

Prof. Dr. Pınar YAMANTÜRK ÇELİK
Üye

Yard.Doç.Dr.Alper OKYAR
Üye

Yard.Doç.Dr Altan ARMUTAK
Üye

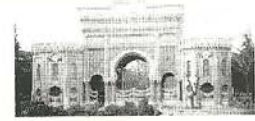
Uzm.Vet.Hek.Fatma TEKELİ
Üye

Avukat Selma DEMİR
Üye

Mak.Yük.Müh. Burak OLGUN
Üye



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



Sayı: 2011/10

11/03/2011

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Plastik, Rekonstrüktif Ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı

İLGİ: 21.02.2011 tarihli yazınız..

Sorumluluğunu üstlendiğiniz, Dr.Burhan ÖZALP'e ait olan "Koenzim-Q 10'un Sıçan Epigastrik Ada Flebi Modelinde Venöz Reperfüzyonu Önleyici Etkisi" başlıklı, 04.11.2010 tarih ve 169 sayılı karar ile Kurulumuzca kabul edilen çalışmaya ilişkin etken madde olan Koenzim-Q 10'nun antioksidan özelliğini ortaya koymak için hayvanların ötenazisinden hemen sonra serum örneklerinden CQ-10, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, plazma lipid peroksidaz ölçülmesi gerekliliği ortaya çıktığından bahisle aynı denek hayvanlarında ilk çalışmanın sonlandırılmasından sonra ilave cerrahi girişim yapılmadan ve ek bir madde kullanılmadan CQ-10'nun akciğer, karaciğer ve böbrek gibi iç organlardaki lizil hidroksilaz düzeyi ölçülerek kollojen metabolizmasına etkisini de araştırma talebiniz ile ilgili ek çalışmaya dair ölçümler Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Prof.Dr. Hafize UZUN ve ekibi tarafından yapılacağı belirtilmektedir.

Kurulumuzun 07.03.2011 tarihli toplantısında konu değerlendirilmiş olup, yukarıda belirtilen ek çalışmanın uygulanması ve çalışmaya dair ölçümlerin Prof.Dr. Hafize UZUN ve ekibi tarafından yapılması oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Alev AKDOĞAN KAYMAZ
İ. Ü. HADYEK Başkanı

ÖZGEÇMİŞ

Adı: Burhan ÖZALP

Uyruğu: T.C

Doğum Yeri ve Tarihi: İstanbul 1980

Mezun Olduğu Fakülte: İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi, 2004

Cep telefonu: 0532 562 32 88

e-mail adresi: burhanozalp@hotmail.com

Bildiği yabancı diller: Çok iyi derecede İngilizce

YAYINLAR

Uluslararası Hakemli Dergiler:

1. **Özalp B**, Kuvat SV, Emekli U. Conservative treatment of displacement mandibular third molar. J Craniofac Surg. 2010 Jul; 21(4):1314-5.
2. **Özalp B**, Karaaltın MV, Orhan KS. A New Designed Surgical Instrument to Facilitate Osteotomy; The Lightning Osteotome. Plast Reconstr Surg (Yayınlanmak üzere kabul edildi).

Ulusal Hakemli Dergiler.

1. Yanık Travmalarında Hayati Tehlike Kararına Yeni Yaklaşım. İnce H, Kandemir E, Fidancı ŞK, **Özalp B**, Aksu K, Güloğlu R. İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi 2008;71: 1-4
2. Reconstruction of Complex Groin Defects with Inferior Epigastric Artery Based Rectus Abdominis Muscle Flaps; Report of Two Cases. Kuvat SV, Yanar H, Biçer A, Tunçer S,

- Özalp B**, Topalan M. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2009 (Yayınlanmak üzere kabul edildi).
3. **Özalp B**, Karabulut AB. Yetişkin Bir Kadında Doğumsal Hastalık Olarak Labial Füzyon. Türkiye Klinikleri J. J Gynecol Obst 2010;20(1):57-9.
 4. **Özalp B**, Büyükbabani N, Güven E,Hocaoğlu E. İdiyopatik Skrotal Kalsinozisin Klinik ve Patolojik Özellikleri; Üç Olgu Sunumu. Türk Dermatoloji Dergisi 2010; 4(4):107-110
 5. **Özalp B**, Güven E, Aydın H. Genel Anestezi Sonrası Şiş ve Uzamış Uvula ile Tek Taraflı Vokal Kord Paralizisi. Erciyes Tıp Dergisi 2010. (Yayınlanmak üzere kabul edildi).

SERTİFİKALAR

1. **Mikrocerrahi Eğitim Sertifikası.** Laboratory of Microsurgery, Department of Neurosurgery, University Hospital Zurich. 19-23 Ocak 2009.
2. **Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası.** İ.Ü Hayvan Deneyleri Yerel etik kurulu. 13-24 aralık 2011.