



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI**

YANIK YARASI İYİLEŞMESİNDE KOENZİM Q10'UN ETKİSİ

Dr. Muhammed Eren ŞİMŞEK

UZMANLIK TEZİ

BURSA — 2013



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

YANIK YARASI İYİLEŞMESİNDE KOENZİM Q10'UN ETKİSİ

Dr. Muhammed Eren ŞİMŞEK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Serhat ÖZBEK

BURSA — 2013

İÇİNDEKİLER

1.Özet.....	ii
2.İngilizce Özet.....	iii
3. Giriş	1
Yara iyileşmesi basamakları.....	1
Yanık.....	4
Serbest oksijen radikalleri ve yara iyileşmesi.....	10
Koenzim Q ₁₀ (CoQ ₁₀)	12
4. Gereç ve Yöntem	16
5. Bulgular	21
6. Tartışma ve Sonuç	25
7. Kaynaklar	30
8. Teşekkür	34
9. Özgeçmiş	35

ÖZET

Organizmanın farklı etyolojik faktörler tarafından hasarlanması yara olarak tanımlanır. Yanık, cilt ya da katmanlarının ateş, buhar, sıcak sıvılar, katı sıcak maddeler, vs ile hasarlanması sonucu oluşan bir yara çeşididir. Temas süresi ve şiddetine bağlı olarak hasar farklı derinlik ve genişlikte görülür. Yanık yaralanmasından sonra, nötrofillerin aktivasyonu ile serbest radikaller salınır ve dokuya zarar verir. Koenzim Q₁₀ (CoQ₁₀) endojen olarak sentezlenen bir antioksidan moleküldür. CoQ₁₀'un etkileri arasında, lipid, 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, local ve sistemik CoQ₁₀'un antioksidan etkisi termal yanık yaralanması olan 32 erişkin Spraque Dawley cinsi sığanda araştırıldı. 2 haftalık süre sonunda örnekler anjiogenez, inflamatuvar hücreler ve granülasyon dokusu açısından histolojik olarak değerlendirildi.

Tek anlamlı etki, sistemik kullanımda görülen fakat lokal kullanımda görülmeyen anjiogenez artışıydı.

Anjiogenez, yara iyileşmesi için ve aynı zamanda cerrahi operasyonların sonuçlarının başarılı olması açısından önemlidir. Yanık yarası tedavisinde çoğu lokal olarak kullanılan birçok medikal ajan vardır. Sistemik kullanılan ajanlar sınırlı sayıdadır. Bu çalışmanın sonuçları sistemik CoQ₁₀ kullanımının yanık yarası tedavisinde iyi bir seçenek olabileceğini desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Koenzim Q₁₀, yanık yarası, anjiogenez.

SUMMARY

Effect of Coenzyme Q₁₀ on Burn Wound Healing

Injury of an organism with different etiologic factors is defined as a wound. Burn is a type of wound which occurs with damage to the skin or its layers with flame, steam, hot liquids, hot solid objects, etc. According to duration of exposure and severity, damage is seen in different depth and width. After burn injury, with the activation of neutrophils, free radicals are released, those damage the tissues. Coenzyme Q₁₀ (CoQ₁₀) is an endogenously synthesized antioxidant molecule. CoQ₁₀'s effects consists of prevention of lipids, proteins and DNA from peroxidation, counteraction of endothelial dysfunction via stimulating endothelial release of nitric oxide, electron transport in mitochondria, protection of lipoproteins such as LDL with anti-atherosclerotic property, and acting as an anti-inflammatory molecule.

In this study, antioxidant effect of local and systemic CoQ₁₀ was investigated on thermal burn injury in 32 adult Sprague Dawley rats. At the end of 2 weeks samples were examined histologically for angiogenesis, inflammatory cells and granulation tissue.

The only significant effect was an increase in angiogenesis with systemic use, but not with local use of CoQ₁₀.

Angiogenesis is important for wound healing and also for success of surgical procedure results. Many medical agents are used in burn wound treatment, of which most are for local use and there are few for systemic use. The results of this study suggest that systemic use of CoQ₁₀ may be good in supportive therapy in burn wound treatment.

Key words: Coenzyme Q₁₀, burn wound, angiogenesis.

GİRİŞ

Organizmanın iç, dış yüzeyinin veya herhangi bir organın travmatik, cerrahi, kendiliğinden, idiopatik veya çeşitli hastalıklar sonucu bütünlüğünün bozulması yara olarak tariflenir. Yaralanmaya verilen normal doku cevabı, dokunun fonksiyonel ve yapısal bütünlüğünü sağlamaya yönelik düzenli onarım sürecinden meydana gelmektedir. Doku iyileşmesi sürecinde; yaralanma bölgesinde skar oluşumu ve belli derecede fonksiyon kaybı meydana gelir. Doku rejenerasyonunda ise doku iyileşmesinden farklı olarak yaralanma öncesindeki dokuya özdeş, fonksiyon kaybı olmayan doku oluşur. İdeal yara iyileşmesi, bütünlüğünü kaybetmiş dokunun normal anatomik, fizyolojik ve histolojik yapısını tekrar kazanmasıdır.

Yara, klinik iyileşme zamanına bağlı olarak akut ve kronik olmak üzere iki sınıfa ayrılır. Yaranın akut veya kronik olarak sınıflandırılması, yaranın lokalizasyonuna, nedenine, hastanın yaşına ve hastanın fizyolojik durumuna bağlı olarak belirlenmektedir.

Yara iyileşmesi birçok basamaktan oluşan oldukça karmaşık biyokimyasal ve hücrel olayların bütünüdür.

I.Yara İyileşmesi Basamakları

I.A. Doku Hasarı

Yaralanan bölge içine kanama oluşmaya başlar. Hasar meydana gelen damarlarda, kan kaybını azaltabilmek için vasokonstrüksiyon mekanizması devreye girerek pıhtılaşma kaskadı etkinleştirilir (1). Kan subendotelial tabakaya temas ettiğinde, trombositler bölgedeki kollajene yapışarak tıkaç oluşmasını sağlarlar. Saniyeler içerisinde meydana gelen ve hasarın meydana geldiği bölgedeki kanamayı durduran bu olaya 'primer hemostaz' denir.

I.B. Pıhtılaşma

Pıhtılaşma olayı sekonder hemostaz ile sağlanır. Trombositler

pıhtılaşma faktörlerini aktive ederken trombin de trombositleri uyarır (1). Hageman Faktörü, kompleman ve kinin sistemlerini uyarır. Ayrıca membran hasarı da araziidonik asit yolunu başlatır. Böylece ortama salınan kemotaktik ve vasoaktif düzenleyiciler birkaç dakika süren arteriyoller vazokonstriksiyona yol açar. Bunu aktif vazodilatasyon izler (2). Pıhtılaşma yollarının son ürünü olan fibrin, oluşan tıkaçı sağlamlaştırarak tam hemostazı sağlar. Pıhtı içerisindeki trombositlerin yoğun olan granüllerinden salgılanılan Adenozin Difosfat (ADP), agregasyonu kolaylaştırırken, serotonin, histamin ve bradikinin ile birlikte damar geçirgenliğini artırır (3). Alfa granüllerinden salınan büyüme faktörleri olan dönüştürücü büyüme faktörü, trombositlerden salınan büyüme faktörü (TGF- β , PDGF) ise inflamasyon hücrelerini kendilerine doğru çekerler (4).

I.C. Erken İnflamasyon

Kompleman ürünlerinden C5a, bakteri kökenli peptid ürünleri ve TGF- β , granulositleri yara bölgesine çeker. Yara, 24-48 saat içinde granulositler tarafından işgal edilir. Görevleri, bakterileri ve yabancı debrisini yaradan uzaklaştırmak, böylece enfeksiyonu önlemektir (4).

I.D. Geç İnflamasyon

Dolaşımdaki monositler yara içine girdikten sonra makrofaja dönüşürler ve 48-72 saat içinde yaradaki çoğunluklu hücre grubu haline gelirler. Kompleman, pıhtılaşma bileşenleri, Ig G fragmanları, kollajen, elastinin yıkım ürünleri ve sitokinler makrofajları kendilerine çekerler. Yetmiş iki saatten sonra T lenfositleri yaraya girerler. İnterlökin 1 ise Ig G ve kompleman ürünleri tarafından yaraya çekilir (5). Salgıladıkları lenfokinlerden, interferon gammanın endotel üzerinde bağışıklık düzenleyici etkisi vardır. Çeşitli lenfokinlerin fibroblast birikimi ve kollajen sentezi üzerine hem uyarıcı hem de engelleyici etkileri vardır (6).

I.E. Fibroblast Göçü / Kollajen Sentezi

Fibroblastlar büyüme faktörlerinin etkisi ile ekstraselüler matriks içinden yaraya doğru göç ederler. Pıhtıdaki fibrin, fibronektin ve kollajen liflerine yapışarak çoğalırlar. Fibronektin boyunca ilerleyerek yarayı çaprazlarlar ve kollajen sentezi için bir ağ oluştururlar. Yedinci günde yara

bölgesindeki çoğunluklu hücre grubunu oluştururlar. Kollagen sentezine 5-7. günde başlarlar ve bu sentez 2-3 haftaya kadar artar. Yüksek laktat düzeyi, yeterli oksijen düzeyi, TGF- β kollajen sentezini uyarır (6).

I.F. Anjiogenez

Yeni kan damarlarının oluşumudur ve 4. günde belirgin hale gelir. Primer uyarıcısı vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'dir. Erken dönemde trombositlerce salgılanan TGF- β ve PDGF'de dolaylı olarak anjiogenezi uyarır. Makrofajlar, salgıladıkları tümör nekroz faktör (TNF- α) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi maddelerle anjiogenezde de anahtar rol oynarlar. Endotel hücreleri bir kez çoğalınca yara yüzeyinde kapiller tomurcuklar oluştururlar. Doku plasminojen aktivatörü ve kollajenaz, kapiller tomurcuklardan köken alırlar ve hücrel invazyonun çevredeki kötü vaskülarizasyona sahip dokunun içine ilerlemesini sağlarlar. Bu yapı diğer halkaları birbirine bağlar ve yeni bir kapiller yatak oluşturur. Eritrositler ve plazma, yeni mikrodamarlarda dolaşmaya başlar (3, 7). VEGF ve diğer anjiogenik maddelerin üretimi, onarım kaskatlarında, epidermal ve internal yaralarla, kemik kırıklarında önem göstermektedir (3).

I.G. Epitelizasyon

Epitel hücrelerinin mitozu, yaralanmayı takip eden 48-72. saatlerde başlar. Epitelizasyonu düzenleyen en güçlü büyüme faktörü endotelial büyüme faktörü (EGF)'dir. Epitelial örtü hızı artması için, bazal lamina sağlam, yara temiz ve nemli tutulmuş olmalıdır. Kısmi kalınlıktaki yaralarda dermisteki epidermal eklerden de çoğalma olurken, tam kat yaralarda epitel yalnızca yara kenarlarından ilerler.

I.G.a. Epitel Rejenerasyon Basamakları

1. Bazal hücrelerin mobilizasyonu
2. Hücrelerin zedelene alanına göçü
3. Göç eden hücrelerin mitozu
4. Yara alanındaki boşluk dolup hücreler birbirlerine temas edince göç ve mitozun bitmesi, hücrel farklılaşmanın tamamlanması (3, 7).

Epitelial hücrelerin yara üzerindeki hareketi 24 saatte birkaç milimetredir. Yeni oluşan epitel hiçbir zaman normal yapısına dönüşemez (4).

I.H. Olgunlaşma (remodelizasyon) Fazı

Kollajen yapım ve yıkımı ekstraselüler matriks remodelizasyonu ile birlikte devam eder ve 21 gün sonra sabit dengeye ulaşır. Kollajen yıkımı fibroblastlar, granülositler ve makrofajlarca salgılanan matriks metalloproteinazları tarafından gerçekleştirilmektedir. Bu enzimler TGF- β tarafından inhibe edilir. Yaranın gücü, kollajen miktarı, çapraz bağlanma yoğunluğu ve yapım yıkım arasındaki denge tarafından belirlenmektedir. Erken dönem yara iyileşmesinde çoğunlukla embriyonik Tip III kollajen bulunurken, normal ciltteki oran (TipI/TipIII=4/1) elde edilene kadar Tip I ile Tip III kollajen yer değiştirir. Olgunlaşma fazının süresini hastanın yaşı, genetik yapısı, yaranın tipi, vücuttaki yerleşimi, inflamasyon periyodunun süresi ve yoğunluğu gibi birçok değişken belirler. Yeniden şekillenme hiçbir zaman normal olan eski haline benzemez. Deri ve fasya en fazla normal gücünün %80'ine ulaşabilir (3, 4).

II. Yanık

Organizmanın bölgesel olarak ateş, buhar, sıcak cisimler, vs. ile karşılaşması sonucu gelişen doku harabiyetine "yanık" denir. Yanık hemen her zaman deri ve deri katlarını içeren, bazen de vücudun diğer organlarını hasara uğratan bir yaralanma türüdür. Doku harabiyeti proteinin denatüre olmasına bağlıdır; karşılaşmanın süresi ve şiddeti ile ilişkili olarak çok değişik derinlik ve genişlikte görülür (8).

Güneş yanığı bilinen en eski yanık çeşididir. Ateşin keşfinden bu yana insanoğlu ateş ile iç içe yaşamaktadır ve bundan dolayı da sıcak yaralanmaları yani yanık ile sık karşılaşmaktadır. Her insan hayatı boyunca birçok kez küçük sayılabilecek boyutlarda sıcak yaralanması ile karşı karşıya kalırken daha seyrek olarak da hayatını tehdit edecek kadar büyük sıcak yaralanmalarına maruz kalmaktadır. Yaşamı kolaylaştırmak için teknolojinin sağladığı yeni olanaklar yanma tehlikelerini de beraberinde getirdiğinden, bu tür yaralanmalara giderek daha sık rastlanmaktadır. Buna paralel olarak da yanığa bağlı ölümlere ve sakatlıklara da sık rastlanmaktadır. Derinin yakıcı

bir etken ile yaralanması sonucu fonksiyonlarını yitirmesinin yanı sıra genişliği ve derinliği oranında hayatı tehdit eden bir tablo ortaya çıkabilmektedir (9-11). İnsan cildi 40°C dereceye kadar değişik periyotlarda ısıdan pek etkilenmez ve tolere edebilir. Bunun üzerindeki ısılar logaritmik olarak artan şekilde doku hasarı oluştururlar. Doku hasarının derecesi, ısının yüksekliğine ve temas süresine bağlıdır. Hücrelerdeki hasar ısının sebep olduğu protein denatürasyonu sonucu gelişir. Bu değişikliklerin çoğu geriye dönebilir değişikliklerdir. Kırk beş derecenin üzerindeki ısılarda meydana gelen protein denatürasyonu hücrenin tamir kapasitesini aşmaktadır ve geriye dönüş mümkün değildir (12).

II.A. Yanık İnsidansı

Her yıl binlerce insan yanık nedeniyle hastanelere başvurmakta, bunların bir kısmı yatırılarak tedavi edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 2 milyondan fazla insan yanık yaralanmalarına maruz kalmaktadır. Bunların 74.000'i hastaneye yatırılarak, 20.000'i ise ağır yanık hasarı sebebiyle yanık merkezine yatırılarak tedaviye ihtiyaç duyar. 12.000 hasta ise yanık nedeniyle kaybedilir. Aynı ülkede 1991 yılında 5053 insan yanık nedeniyle kaybedilmiştir. Türkiye'de yanık sıklığı, morbidite ve mortalitesine yönelik kesin rakamlar yoktur. Ancak yanık oluşumunda küçük yaş, sosyoekonomik durum, kültürel düzey, yaşam koşulları gibi faktörlerin etkinliği göz önünde bulundurulduğunda, ülkemizde yanık oluşum sıklığı, morbidite ile mortalitesinin yukarıda verilen rakamlardan daha az olmadığı anlaşılmaktadır (13-15).

II.B. Yaş ve Cinsiyet

Yanık en sık ilk 6 yaş içinde, bu grupta da ilk 2 yaş içinde görülür. İkinci sık görülen yaş grubu genç erişkin yaş kabul edilen 25-35 yaş arasındır. Her iki cinste eşit sıklıkta görülmesine rağmen genç erişkin yaş grubunda erkek kadın oranı 60/40 tır (9, 14, 15).

II.C. Yanığın Etiyolojisi

Yanık türleri içerisinde yüksek ısılardaki sıvılarla oluşan haşlanma en sık karşılaşılan yanık sebebidir. Buna karşın yanık mortalite oranlarına bakıldığında haşlanma daha alt sıralarda yer alır. Alev yanığı ve kimyasal

yanıklar, sıklığı daha az, ancak morbidite ve mortalitesi daha fazla olan yanık türleridir. Yanığa yol açan sebepler Tablo-1’de gösterilmiştir (13).

Tablo-1: Yanık etiyojisi.

Etiyoloji	%
Haşlanma	37
Yangınlar	18
Yanıcı ve sıvı gazlar	15
Elektrik	7
Sigaraya bağlı	6
Ateş	6
Sıcakla temas	5
Kimyasal	1

Yaralanmaların %80-90’ı kaza sonucu meydana gelirken, %33’ü yaz aylarında olmaktadır. Hastaların en sık yanan bölgeleri el ve kolları (%63), ikinci olarak yüz ve bacaklarıdır (%34)(9).

II.D. Yanık Şiddetinin Hesaplanması

II.D.a. Derinliğine Göre Yanık Şiddetinin Hesaplanması

Yanığın deride meydana getirdiği tahribatın derinliği üç derece ile genişliği ise vücut yüzeyine göre yüzde cinsinden ifade edilir (8).

Birinci Derece Yanıklar

Epiderminin yüzeysel tabakalarında harabiyetin meydana geldiği yanıklardır. Ultraviyole ışınları ile veya kısa süreli alev parlaması ile olur. Yanık bölgesinde hiperemi, eritem ve hipertermi görülür. Yanık alanları çok ağrılıdır. Yanma çok yüzeysel olduğundan enfeksiyon gelişmez, yara bir haftada sıklıkla iz bırakmadan iyileşir (8, 14, 15).

İkinci Derece Yanıklar

Koagülasyon nekrozu ile beraber epidermiste değişik derecede harabiyet, subdermal plexusta konjesyon vardır. Bazı deri elementleri canlı kalabilir (kısmi kalınlıkta hasar). Sıcak su, alev, seyreltilmiş kimyasal ile kısa temas, vs sonucu görülür. Nekrotik epidermal tabaka ile sağlam dermis arasında proteinden zengin sıvı toplanması ile “bül” oluşur. Yanık bölge çok

ağrılıdır ve civardaki sağlam dokularda hızla ödem gelişir. Etkili bir yüzeysel antibakteriyel tedavi ile 21 gün içinde iyileşirler. İyileşme sağlam kalan deri elementlerinden epitelizasyon ile gerçekleşir (8, 14, 15).

Üçüncü Derece Yanıklar

Epidermis, dermis ve tüm deri elementlerinde harabiyet (tam kalınlıkta hasar), subdermal plexusta koagülasyon vardır. Harabiyet bazen cilt altı, adale ve kemiğe kadar iner. Ateş veya alev düşmesi, kaynar suya batma, kimyasal maddeler veya elektrik akımı çarpması ile olur. Ağrı hissi kaybolur. 24-36 saat içinde civar dokularda yaygın ödem gelişir. Sistemik reaksiyonlar başlar ve yanığın genişliği ile doğru orantılı olarak artar. İyileşme için deri grefti ile onarıma ihtiyaç vardır (8, 14, 15).

II.D.b. Genişliğine Göre Yanık Şiddetinin Hesaplanması

Yanık yüzey alanının doğru olarak hesaplanması hem verilecek sıvı replasman tedavisinin miktarını belirlemede, hem de hayati tehlikenin değerlendirilmesi açısından önemlidir. Yanık alanlarının genişliği belirlenirken her bir yanık alanının genişliği değil tüm vücut yüzey alanının % kaçının yandığı şeklinde hesaplama yapılır. Vücut yüzey alanının % 50 ve üstünü içeren bir yanık yaralanması yüksek oranda direkt ölüm sebebi olabilir. Vücut yüzey alanının %30'unu aşan yanıklarda hayati tehlike vardır. Çocuklarda ve yaşlılarda bu sınır biraz daha düşüktür ve hastanın durumuna göre %10-15'e kadar inebilir. Yanık yüzeyinin genişliğinin basit olarak tayini için "9'lar kuralı" kullanılır (Tablo-2)(12, 14).

Tablo-2: Yanık yüzeyinin hesaplanmasında 9'lar kuralı.

	Erişkin	Çocuk
Baş-boyun	9	18
Kol	9	9
Gövde ön yüzü	18	18
Gövde arka yüzü	18	18
Bacak	18	14
Perine	1	

Yanığın tedavisi, yanık derinliğinin ve kapladığı vücut alanının

belirlenmesi ile başlar. Bu nedenle yaralanmanın derinlik ve alan olarak belirlenmesi tedavinin planlanması açısından çok önemlidir (16). Oluşan doku hasarı yanık etkenine, temas süresine, ortama ve etkilenen vücut kısmına göre değişebilir. Yanığın derinliğini erken dönemde belirlemek her zaman mümkün olamamaktadır. Doku hasarı genellikle yaralanmadan 48 ila 72 saat sonra net olarak belirginleşir. Yanık derinliğini belirlemek için seri klinik gözlem, ultrasound incelemesi, intravenöz floresan verilmesi, termal kamera kullanılması, biyopsi, vital boyalar, laser dopler flowmetre kullanılabilir. Laser dopler görüntüleme dünyada pek çok yanık merkezinde kullanılmaktadır. Sharma P tarafından yapılan çalışmada laser dopler görüntülemenin tek başına bir tanı aracı olarak kullanılmasından ziyade klinik gözleme yardımcı bir yöntem olabileceği ortaya konmuştur (17). Günümüzde yanık derinliğini belirlemede en çok kabul gören yöntem seri klinik gözlemdir (18) (Tablo-3).

Tablo-3: Farklı derinlikteki yanıkların klinik özellikleri.

Yanık derinliği	Görünüm	Bül	Kapiller dolum	His
Epidermal	Kırmızı, parlak	Yok	Canlı	Ağrılı
Yüzeyel dermal	Açık pembe	Var	Canlı	Ağrılı
Derin dermal	Kuru, yamalı kırmızı renk, beyaz	Nadir	Yok	Az veya yok
Tam kat	Kuru, beyaz, kahverengi, siyah	Yok	Yok	Yok

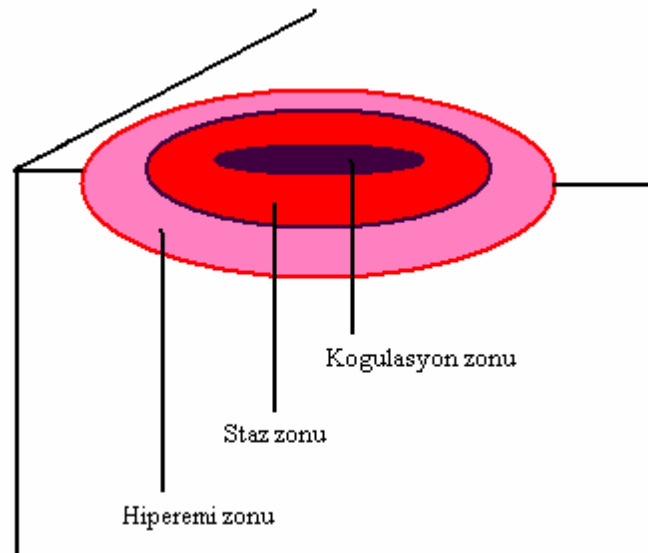
II.E. Yanık Zonları

Yüksek ısı, temas noktasından çevreye doğru yayılan bölgesel doku hasarına neden olur. Temas alanında hücre ölümü meydana gelirken çevre dokuda protein denatürasyonu oluşur. Yanık zonları ilk kez 1952 yılında Jackson tarafından tanımlanmış olup bu tanımlama halen geçerliliğini korumaktadır (19) (Resim-1).

Koagulasyon Zonu (Nekroz zonu): Isı transferinin en yoğun olduğu alanda görülen, protein denatürasyonu ve koagulasyonla karakterize, tam hücre nekrozunun olduğu alandır.

Staz Zonu (Hasar Zonu): Koagulasyon zonunun derinlerinde ve periferinde yer alan, daha az hasarın olduğu ve başlangıcında çoğu hücrenin canlı olduğu alandır.

Hiperemi Zonu: Staz zonunun altında ve kenarlarında yer alan zondur. Çevre dokuların enflamasyonu sonucu salınan mediatörlerin indüklediği vazodilatasyonla karakterize alandır. Hücresel hasar azdır ve enfeksiyon veya derin doku inflamasyonu oluşmadığı sürece tamamen iyileşmesi beklenir.



Resim-1:Yanık zonları.

II.F. Yanık Patofizyolojisi

Isının deriye aktarılmasıyla hücresel düzeyde ortaya çıkan ilk etki hücre duvarı bütünlüğünün kaybı ve protein denatürasyonudur. Kısa bir süre sonra toksik enflamatuar mediatörler ortama salınır. Özellikle nekroz alanı çevresindeki doku hasarının çoğu yanıkla aktive olan toksik enflamasyon mediatörlerine bağlı gelişmektedir. Yara iyileşmesi için enflamasyon gereklidir ancak yanıkta oksidanlar ve proteazlar gibi enflamatuar

mediatörlerin aşırı salınımı damar endoteli ve deri hücrelerinin hasarını artırır. Dokuda meydana gelen enflamasyon ortama salınan sitokinlerin de fonksiyonunu bozar. Enflamasyon esnasında ortamdaki oksijenin nötrofiller tarafından kullanılması doku oksijenizasyonunu bozarak dokuda hipoksiyi artırır. Isıya bağlı hücre hasarı meydana gelen alanda damar içi trombozlar oluşur ama ilk yaralanmanın oluşumunda iskeminin etkisi yoktur. Hücrelerin bir kısmının canlı olduğu alanlarda ısı ve inflamatuvar mediatörlerin etkisiyle kapiller trombozun ilerlemesi iskemiye neden olarak doku nekrozunu artırır. Ölü dokular ve bakteriyel kolonizasyona bağlı olarak ortamdaki nötrofiller artar. Nötrofillerden salınan proteazlar ve oksidan ajanlar canlı dokulara da zarar verir (20, 21).

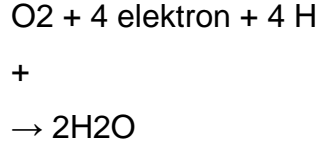
Bir dokudaki hücre ölümü temel olarak iki mekanizmayla meydana gelir; apoptoz ve nekroz. Apoptoz intrinsik veya ekstrinsik yolla oluşur. Her iki yolun sonunda da hücre içi proteazlar aktive olur ve hücre ölümü gerçekleşir. Gravante G ve ark. derin kısmi kalınlıktaki yanıklarda apoptotik hücre ölümü olup olmadığını araştırmak için bir çalışma yaptılar. Termal yaralanmanın apoptozu uyardığını, staz zonundaki hücrelerin yarıya yakınının apoptotik olduğunu, apoptozun yanıktan sonra en az 20 gün devam ettiğini ve derin kısmi kalınlıktaki yanıklarda, yüzeysel yanık ve tam kat yanıklara oranla çok daha fazla apoptotik hücre bulunduğunu gösterdiler (22, 23).

Yanıklar ilk birkaç gün dinamik bir süreç izlerler. Yoğun enflamasyon, vazokonstriksiyon, enfeksiyon, kan akımının azalması nekroz alanın çevresindeki hasarlı ancak canlılığını koruyan hücrelerin de yıkımına neden olur. Bunun sonucunda yanığın derinliği ve genişliği artar (24).

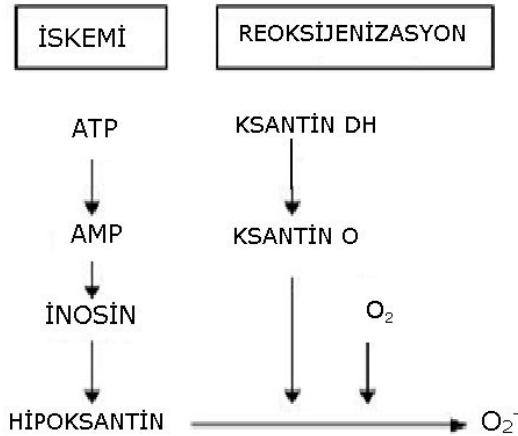
III. Serbest Oksijen Radikalleri ve Yara İyileşmesi

Hipoksi, doku zedelenmesinin sonucu olup onarım için uyarıcı bir etkidir. Ancak yaralanmayla beraber ihtiyaç duyulan moleküler oksijen miktarı artar. Yara hücreleri kendilerine sunulan oksijeni daha fazla kullanarak anjiogenez, kollajen yapımı, matriks birikimi ve epitelizasyonu hızlandırmaktadır (1). Lökositlerin işlevleri de oksijene bağımlı olup ortaya

reaktif oksijen metabolitleri çıkar. Bunlar, oksijen radikalleri olarak adlandırılmışlar, bazı iskemik inflamatuvar olaylarla ilişkilendirilmiştir. Oksijen iyileşmede olumlu etkilere sahipken, metabolitleri doku hasarı yaratabilmektedirler (25,26). Vücutta oksijen redüksiyonunun %98'i mitokondri içerisindeki sitokrom oksidaz sistemi ile katalize edilmektedir (27). Bu redüksiyon dört elektron gerektirir ve ortaya su çıkar:



Bu tetravalan redüksiyonun tersine univalan oksijen redüksiyonlarında oldukça reaktif ve potansiyel olarak sitotoksik metabolitler ortaya çıkar: Serbest radikaller, dış yörüngelerinde çift değil tek bir elektron içeren moleküllerdir. Bu tek elektron, oksidasyon ve redüksiyon potansiyeline sahiptir. Oksijen molekülüne bir elektron eklenmesiyle süperoksit radikali (O_2^-), iki elektron eklenmesiyle hidrojen peroksit (H_2O_2), üç elektron eklenmesiyle ise oldukça reaktif olan hidroksil radikali (OH^-) oluşur. Hidrojen peroksit tek elektron içermediğinden bir radikal değildir. Ancak hidroksil yapımı için güçlü bir oksidandır. Süperoksit radikali, hücrelere moleküler düzeyde saldırarak doğrudan hidroksil gibi ikincil radikaller yaratır ya da iltihabi yanıtı uyararak dolaylı yoldan toksik olabilir. Oksijenin tetravalan redüksiyonundan kaçan yaklaşık %1-2'lik oksijen substratı univalan redüksiyon ile metabolize edilir. Radyasyon ve kimyasal hasar diğer potansiyel kaynaklardır (Resim-2) (27).



Resim-2: İskemi ve reperfüzyon olayında oksijen radikallerinin oluşumu.

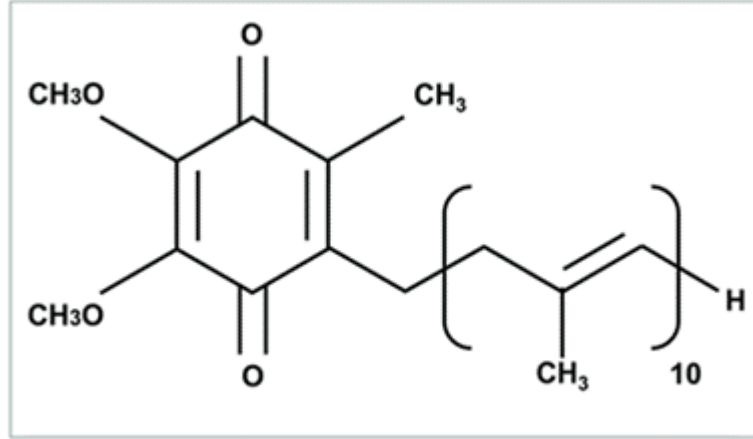
Yanık travmasında serbest radikal ve lipit peroksidasyonuna bağlı oluşan süreç JW Horton tarafından incelenmiştir (28). Buna göre; yanık hastalarında yanık travması ile kan basıncı düşer, metabolik asidoz ve respiratuar alkoloz görülür. Yanık dokusundan dolaşıma katılan mediyatörler ile dokularda perfüzyon 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 ark. (29) sıçanlarla yaptıkları çalışmada, deride oluşturulan yanık sonrası doku malondialdehid (MDA) seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme ve doku indirgenmiş glutatyon (GSH) düzeylerinde yine istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük saptamıştır.

IV. Koenzim Q₁₀ (CoQ₁₀)

CoQ, değişken uzunlukta tekrarlayan bir izopirenoide yan zinciriyle redoks etkili bir benzokinon halkasının birleşmesiyle oluşan hidrofobik yapıda bir maddedir. Yan zincire bağlanan izopirenoide sayısına göre alt tipleri bulunur ve CoQ₁₀ 10 adet tekrarlayan izopirenoide oluşan yan zincire sahiptir (Resim-3). Bu sayı CoQ₉'da dokuz adet olup her canlı türünde farklı alttipleri baskın olarak bulunmaktadır, örneğin insanda en yaygın CoQ₁₀ iken, sıanda CoQ₉'dur.

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



Resim-3: İndirgeme özelliğine sahip benzokinon ve hidrofobik özellikteki izoprenoid yan kuyruğun birleşmesiyle CoQ₁₀ oluşur.

IV.A. CoQ 'nun Fonksiyonları

Fonksiyonları aşağıda kısaca özetlenmiştir

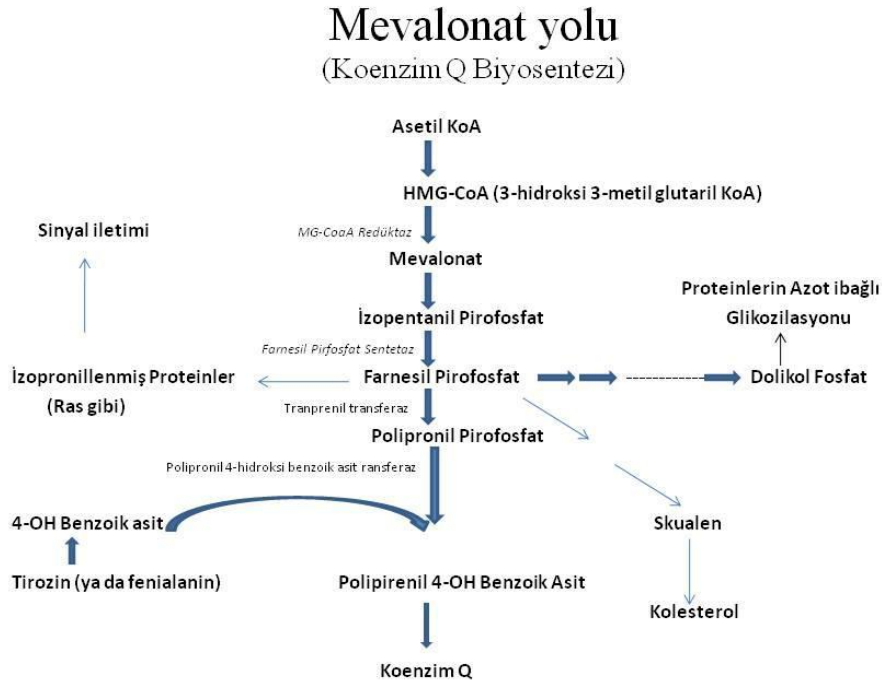
- a- Elektron taşıyıcı olarak mitokondriyel solunum zincirine katkısı
- b- Ekstra mitokondriyel elektron taşıyıcı olarak bulunur (hücre zarı ve lizozomlar)
- c- Endojen sentezlenen antioksidan
- d- Mitokondride protein yapıların ayrılmasında aktivatör
- e- Mitokondri zarındaki taşıyıcı proteinlerin regülasyonu
- 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

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.

IV.B. Mevalonat Yolu

Bu yol asetil-koenzim-A (asetil-CoA) ile başlayıp kolesterol, dolikol ve CoQ öncüsü olan farnesil pirosofat (FPP) üretimi ile devam eder (30). 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 26 ünitesi taşır. Tirozin ya da fenialaninden elde edilen 4-OH benzoik asit ile polipirenil pirofosfat transferaz enziminin katalizlediği reaksiyonla Polipirenil 4-OH Benzoik asidi oluşturur, bu CoQ'un prekürsörüdür (Resim-4).



Resim-4: 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.

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 peroksidasyonunun oluşumunu önler ancak bunun için yüksek konsantrasyonlara ulaşması gerekir. CoQ₁₀'un lipit peroksidasyonunu direkt olarak başlangıç aşamasında önlediği ve vitamin E'nin rejenerasyonunu sağladığı düşünüldüğünde, E vitamininden üstün bir antioksidan gibi gözükmemektedir. Yinede bu konunun açıklığa kavuşması için ek çalışmalara ihtiyaç vardır (31). Ayrıca CoQ₁₀'un

tüm bu antioksidan etkilerini fizyolojik konsantrasyonlarda sağlayabilmesi etkinliğini daha da arttırır.

Tüm bu antioksidan mekanizmadan yola çıkılarak, termal yanık gelişmesi sonrası yanık bölgesinde yoğunlaşan serbest oksijen radikallerinin ortamdan uzaklaştırılmasını ve yanık yarasının iyileşmesini sağlamak amacı ile deneysel olarak sıçanlarda oluşturulan yanık modelinde antioksidan ilaç olarak kullanılan CoQ₁₀'un yanık yarasına etkisi, çalışmanın amacı olarak belirlenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Denekler

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezi'nden temin edilen 250-300gr ağırlığında, Sprague Dawley cinsi, 12-16 haftalık 32 adet dişi sıçan kullanıldı. Çalışmadaki deneyler Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) 12.07.2011 tarihli 2011-08/01 onay numaralı izni ile yapıldı.

Barınma

Sıçanlar, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezinde her kafeste 8 sıçan olacak şekilde, 22-25°C sıcaklığındaki 12 saati ışıklı odalarda barındırıldı. Sıçanlara yapılan cerrahi müdahaleler Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezi ameliyathanesinde gerçekleştirildi.

Beslenme

Standart yem ve musluk suyu ile beslenme sağlandı. Beslenmede herhangi bir kısıtlama yapılmadı.

Deney Protokolü

Sıçanlar, her grupta 8 denek olacak şekilde kontrol, oral ilaç uygulaması, lokal ilaç uygulaması ve hem oral hem lokal ilaç uygulaması için 4 gruba ayrıldı. Tüm deneyler deneğin anestezisini takiben yapılmış ve deney sonunda dekapitasyon uygulanarak hepsi öldürülmüştür. Sıçanlara cerrahi uygulama yapmak için 50 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketalar flakon, Eczacıbaşı) ve 5 mg/kg xylazin hidroklorid (Rompun flakon, Bayer) intramusküler verilerek anestezileri sağlandı.

Yanık Oluşturulması

Anestezi uygulamasını takiben sıçanların sırtı tıraş edildi ve Allgower'ın deney modelinde tarif edildiği gibi metal plaka hazırlanarak

(Resim-5) kaynayan su içinde 100 °C sıcaklığa ulaşınca 10 saniye süreyle deneğin sırtında %20-30 yanık alanı oluşması sağlanacak şekilde uygulandı (Resim-6) (32). Yanık oluşturulmasını takiben sıvı kaybına bağlı hipovolemik şok tablosunun gelişmesini ve denek kaybını önlemek için deneklere 5 ml intraperitoneal Ringer Laktat enjeksiyonu yapıldı.



Resim-5: Termal yanık oluşturmak için tasarlanan metal plaka.



Resim-6: Sıçan sırtının modelde tarif edildiği gibi yakılması.

Kontrol grubu (Grup 1)

Yanık oluşturulmasını takiben izotonikli steril gazlı bezle 2 hafta süreyle düzenli pansuman yapıldı. Herhangi bir ilaç uygulanmadı. İki haftanın sonunda her bir deneğin sırtından 1x1 cm olacak şekilde tam kat doku biyopsisi alındı (Resim-7).



Resim-7: 1×1 cm tam kat doku biyopsisi örneği alınması.

Oral ilaç uygulanan grup (Grup 2)

Yanık oluşturulmasını takiben aynı gün başlanacak şekilde orogastrik sonda yoluyla günlük 200mg/kg dozunda CoQ₁₀ iki hafta boyunca uygulandı (Resim-8). İki hafta sonunda anestezi altında her bir deneğin sırtından 1x1 cm tam kat doku biyopsisi alındı.



Resim-8: Hesaplanan doz sıvı CoQ₁₀ 'un orogastrik sonda ile uygulanması.

Lokal ilaç uygulanan grup (Grup 3)

Yanık oluşturulmasını takiben iki hafta boyunca her gün denek sırtına CoQ₁₀'un sıvı formuyla pansuman uygulaması yapıldı. İki haftanın sonunda anestezi altında 1x1 cm tam kat doku biyopsisi alındı.

Hem oral hem lokal ilaç uygulanan grup (Grup 4)

Yanık oluşturulmasını takiben iki hafta boyunca her gün grup 2 ve grup 3'e uygulanan tedavilerin birleşimi aynı şekilde uygulandı. İki haftanın sonunda anestezi altında 1x1 cm tam kat doku biyopsisi alındı.

Çalışma süresi boyunca hiçbir denek ölmedi.

İki haftanın sonunda alınan biyopsi materyalleri formalinde fikse edildi. Daha sonra örneklerden parafin bloklar hazırlandı ve Hematoksilen Eozin ve Masson's trikrom ile boyandı. Işık mikroskopisi ile incelendi.

Histopatolojik olarak her bir lezyonun incelenmesinde;

1. Damar sayısı
2. PNL (Polimorf Nüveli Lokosit) sayısı
3. Kollajen miktarı (kalınlığı) kantitatif olarak hesaplandı

Kalitatif olarak stratum korneum varlığı, yeni epidermis oluşumu ve eklenti bezlerinin durumu incelendi. Kantitatif parametrelerin hesaplanmasında her bir kesitin üç farklı bölgesi incelenerek toplam sayı üçe bölündü ve ortalama değeri bulundu.

Kontrol grubundaki bir denek histopatolojik inceleme sonucunda normalden aşırı derecede sapma gösterdiği için çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

Damarlanma, kollajen miktarı ve PNL verilerinin istatistiksel değerlendirilmesinde, elde edilen verilerin dağılım özelliklerine göre; ortalamalar arasındaki farkın belirlenmesinde non-parametrik Mann-Whitney Testi ve değerler arasındaki ilişkinin araştırılmasında ise Spearman Korelasyon Testi uygulandı. Histopatolojik verilerin değerlendirilmesinde ise ki-kare testi kullanıldı. İşlemler, SSPS 15,0 programını kullanarak yapıldı, $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Histopatolojik incelemede alınan doku örneklerinde iyileşme sürecini takip etmek için damarlanma, kollajen miktarı ve enflamasyon değerlendirildi. Her bir parametre için kontrol ve tedavi grupları karşılaştırıldı (Tablo-4).

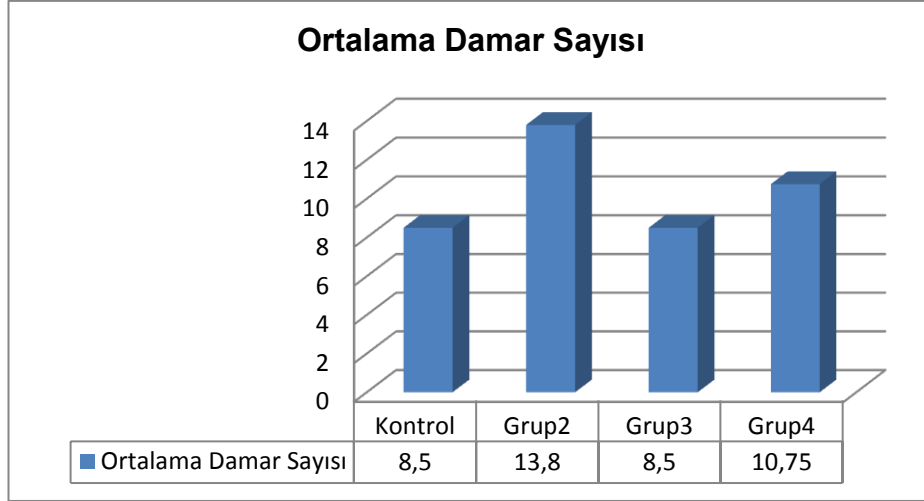
Tablo 4: Histopatolojik verilerin ortalamalarının karşılaştırılması.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	p
Damar sayısı	8,5	13,8	8,5	10,75	0,009
PNL	13,57	14,87	18,87	35,37	0,4
Kollajen kalınlığı(μ)	1018	1015	1355	1250	0,6

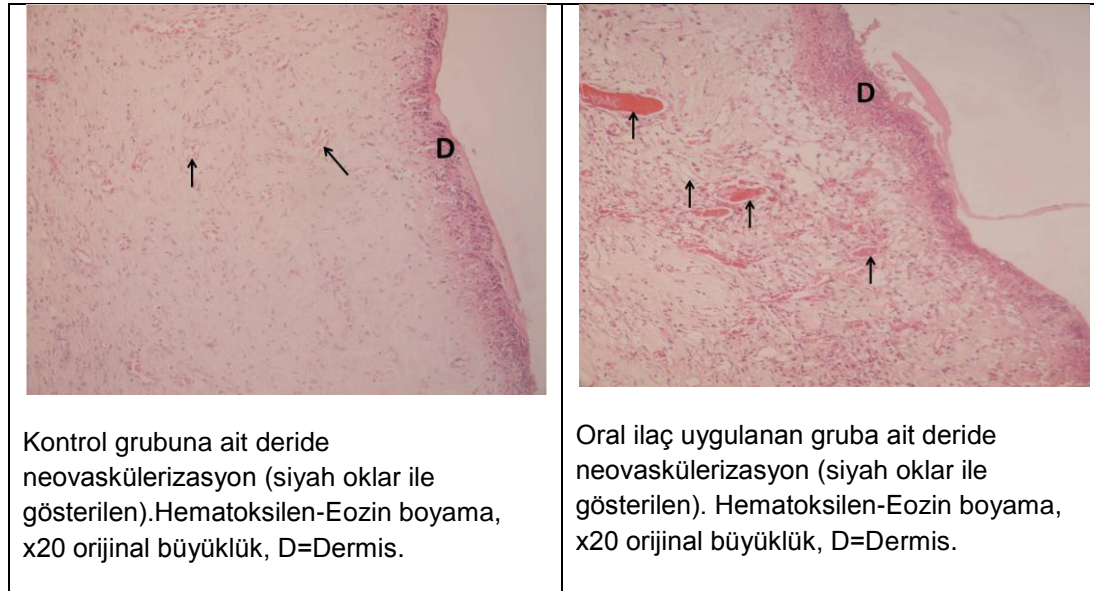
PNL: polimorf nüveli lökosit sayısı; μ : mikrometre

Damarlanma

Histopatolojik değerlendirmede damarlanma açısından kontrol grubu ile çalışma grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu (Resim-9). Kontrol grubu ve lokal tedavinin uygulandığı grup ile sistemik tedavinin uygulandığı grup kıyaslandığında fark anlamlıydı (sırasıyla $p=0,027$ ve $p=0,006$). Kontrol grubu ve sistemik tedavi uygulanan gruba ait histopatolojik görüntü örnekleri resim 10'da gösterilmiştir. Her 2 tedavinin uygulandığı grupta, kontrol grubuna ve lokal tedavi uygulanan gruba göre yeni damar oluşumu miktarı daha fazla olma eğilimindeydi (sırasıyla $p=0,079$ ve $p=0,2$).



Resim-9: Damarlanma sayılarının grafik çizimi.

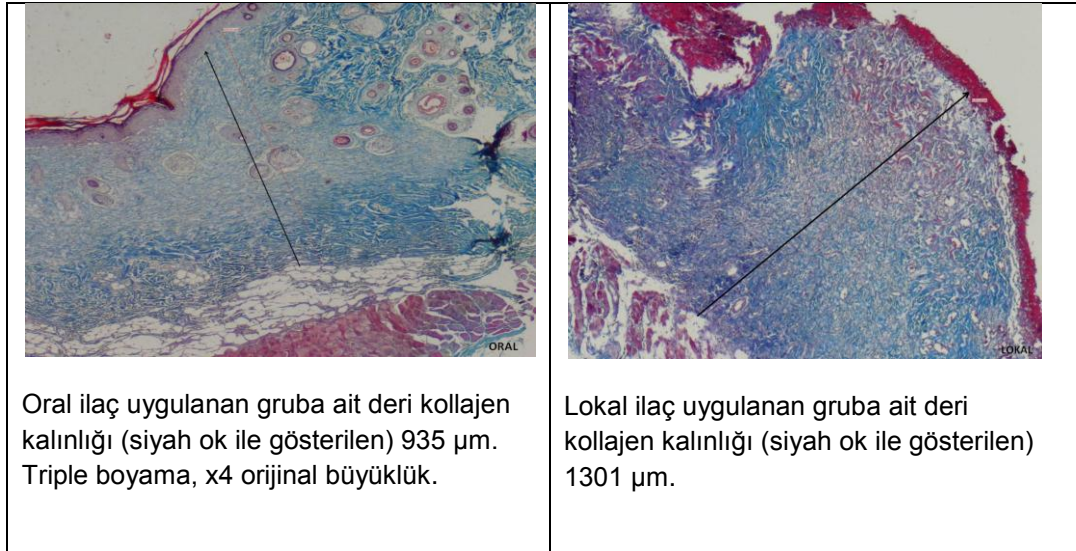


Resim-10: Damarlanmanın histopatolojik incelenmesi. Sistemik tedavinin uygulandığı grupta kontrol grubuna kıyasla daha fazla sayıda damarlanma göze çarpıyor.

Kollajen Miktarı

Kontrol ve çalışma grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. Fakat grupların ortalama kollajen kalınlıkları hesaplandığında sırasıyla lokal uygulama yapılan grupta 1355 μ , oral ve lokal uygulamanın beraber olduğu grupta 1250 μ oral uygulamanın olduğu grupta 1015 μ ve

kontrol grubunda 1018 μ değerleri elde edildi. Buna göre lokal ilaç uygulamasının olduğu gruplar başta olmak üzere tedavi alan gruplardaki kollajen kalınlığında sayısal artış dikkat çekici bulundu (Resim-11).



Resim-11: Kollajen kalınlığı yaraya direk temas gerektiren, lokal tedavi uygulanan gruplarda daha kalın miktarda ölçüldü.

PNL

Tüm gruplar enflamasyon göstergesi olan PNL açısından değerlendirildiğinde anlamlı fark göze çarpmadı. Ortalamaları tek tek incelendiğinde, 3 ayrı sahanın polimorf nüveli lkositlerinin sayıları toplanıp e bölünerek kontrol grubunda 13,57, grup 2'de 14,87, grup 3'te 18,87 ve grup 4'te 35,37 sonucu elde edildi. Grup 1, grup 2 ve grup 3'teki ortalama PNL değerleri birbirine yakındı. Sadece kombine tedavinin uygulandığı grup 4 diğer gruplara göre daha fazla sayıda PNL içeriyordu ve göreceli yarada enflamasyonu artırdığı sonucu çıktı fakat diğer gruplarla kıyaslandığında bu fark anlamsız bulundu. Bu sonucun anlamsız çıkması deneklerin sonuçları arasındaki yüksek düzeydeki dağılım farkından kaynaklandı. CoQ₁₀'un yara iyileşmesi sürecinde enflamasyon üzerine olumlu veya olumsuz herhangi bir katkısı gösterilemedi.

Epidermis Oluşumu

Yeni epidermis oluşumu açısından histopatolojik olarak incelenen gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Fakat gözleendiği kadarıyla, kontrol ve sadece lokal CoQ₁₀ tedavisi uygulanan gruplara kıyasla sistemik CoQ₁₀ tedavisi uygulanan gruplarda yeni epidermis oluşumu kısmen daha fazlaydı.

Stratum Korneum

Kalitatif olarak incelenen, stratum korneum varlığı ve artışı açısından, gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Mikroskopik incelemedeki gözleme dayanarak, lokal CoQ₁₀ tedavisi uygulanan grup en kötü görüntüye sahipti. Sistemik CoQ₁₀ tedavisinin uygulandığı gruplarda ise stratum korneum tabakasında artış mevcuttu.

Eklenti Bezleri

İyileşme sürecindeki dokularda birkaç denek haricinde yeni eklenti bezlerinin oluşumuna rastlanmadı. Bu durum, iki haftalık çalışma süresinin eklenti bezlerinin oluşması için yetersiz olmasından kaynaklandı.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Yanık yaralanmalarında geliştirilmiş çok çeşitli tedavi seçenekleri olmasına rağmen, tedaviden beklenen hedefler farklı olduğu için günümüzde mevcut seçenekler ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Tartışmaların asıl üzerinde yoğunlaştığı kısım ise ikinci derece derin yanıklar ve üçüncü derece tam kat yanıklardır. İkinci derece derin yanıklarda tedavi sürecini kısaltmak ve komplikasyonları azaltmak için nekrotik dokuların erken tanjansiyel eksizyonu ve greft ile deri bariyerinin oluşturulması günümüzde en geçerli tedavi yöntemidir (17, 20, 33). Cerrahi müdahaleye gerek kalmadan morbidite ve mortaliteyi azaltarak hızlı yara iyileşmesini sağlayacak veya cerrahi müdahale yapılması gerekli olduğunda cerrahi işlemin etkinliğini artıracak medikal yöntemler üzerindeki çalışmaların hızla devam ettiği çağımızda deneysel yanık modeli üzerindeki çalışmamızın yararlı olabileceği düşünüldü.

Yanık yaralanmasında serbest oksijen radikallerinin ortaya çıktığı ve bu nedenle oluşan oksidatif stresin, intraselüler GSH düzeyini azalttığı ve yaradaki MMP düzeylerini artırdığı gösterilmiş olup bunun sonucunda ekstraselüler matriksin yeniden düzenlenmesinde ve reepitelizasyonda yetersizlik meydana geldiği belirlenmiştir (34-40). Uzamış enflamatuvar faz, uygun olmayan ekstraselüler matriks yapısı ve azalmış keratinosit migrasyonu sebebiyle yara iyileşmesi normalden farklılık göstermektedir. Normalden sapmaya başlayan yara iyileşmesi basamaklarının değişik evrelere yönelik yapılacak müdahaleler yara iyileşmesi sürecini hızlandırmada veya normal sürece benzemesinde faydalı olabilir (41). Çalışmamızda kullanılan CoQ₁₀ enflamasyon, yeni damar oluşumu fazlarına ve epitelizasyona direk olmasa da dolaylı yollardan etki etmektedir.

Bu deneysel çalışmada oluşturulan yanık modeli için Allgower'ın (32) çalışması örnek alındı. Deneklerin vücut yüzey alanının yaklaşık %30'unu kapsayacak şekilde oluşturulan ikinci derece derin ve üçüncü derece yanık sonrası oksidatif stresin oluşması uygulanacak olan antioksidan tedavinin

etkinliği için gerekli görüldü. Literatür bilgisine göre yanık modeli oluşturmak için değişik yöntemler tariflenmiştir (42). Çalışmamızda Alemdaroğlu C'nin (43), kaynar su dökülerek veya kaynar suya batırılarak oluşturulan haşlanma yanığı ilk gün yanık derecesinin netlik kazanmaması sebebiyle tercih edilmemiştir.

CoQ₁₀ düzeyi insanlarda oral alım sonrası 2. saatte artmaya başlar, 6. saatte pik yapar. Langsjoen ve ark. (44) CoQ₁₀'un kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisini 1 yıl süreli oral replasman tedavisi sonrası araştırmış ve faydalı bulmuşken, Turunen (45) CoQ₁₀ ve antiaterosklerotik ilişkiyi 5 ve 10 haftalık tedavi gruplarında araştırmış ve 8 haftalık sürenin faydalı olduğu görüşünü bildirmiştir. Bu alanda, CoQ₁₀'un etkisinin ortaya çıkması için gerekli olan süre tam olarak belli değildir. Yara iyileşmesi basamaklarına göre ikinci haftadan itibaren remodeling başladığı için daha önceki yapılan çalışmalarda ilk 14 gün içinde çeşitli dönemlerde yaradan biyopsi materyali alınmıştır (43, 46). Çalışmamızda ise uygulanan tedavinin sistemik etkisinin ancak iki hafta sonunda ortaya çıkacağı düşünülerek sadece 14. gün biyopsi alınmıştır. Ayrıca yapılan bir çalışmada damarlanma düzeyinin en yüksek seviyeye 14 gün sonunda ulaştığı görülmüştür (47). Bu nedenle de çalışmamızda üzerinde durulan damarlanma artışının en üst seviyelerde olacağı 14. günün sonu hedeflenmiştir.

Yara iyileşmesinin en önemli basamaklarından biri olan damarlanma, erken dönemde yanık yarasının hızlı iyileşmesine ve gerek görüldüğu durumlarda cerrahi işlemin sonuçlarına olumlu katkısı sebebiyle önem arz eden bir süreçtir. Yanık yarasında damarlarda mikrotrombüsler oluşur. Ayrıca hasarlı dokudan ortama salınan toksik inflamasyon mediatörleri kapiller endotel hasarı oluşturmaktadır. CoQ₁₀, NO salınımını düzenler ve endotel dayanıklılığını artırır. Bu nedenle yanık hastalarına CoQ₁₀ replasmanı NO fonksiyonlarını düzenleyerek faydalı etkiler sağlayabilir (48). Üçüncü derece yanıklarda cerrahi işlem çoğu zaman kaçınılmaz olmaktadır. Yapılan deri grefti ameliyatı veya çeşitli fleplerle onarımda dokunun kanlanması, sonucun iyi olması ve ameliyat sonrası dönemde komplikasyonların daha az görülmesi açısından yanıktan etkilenen dokunun kanlanması üzerinde durulması

gereken önemli faktörlerden birisidir. Çalışmamızda immünohistokimyasal inceleme ile kantitatif olarak hesaplanan damarlanma artışı özellikle sistemik antioksidan tedavide lokal tedavi seçeneklerinin bulunduğu gruplara kıyasla daha iyi netice vermiştir ve yanık yarasına uygulanan pansumanın bölgedeki damarlanmayı olumsuz etkilediği söylenebilir. Bu bulgu ile de çalışmamız diğer çalışmalardan sistemik ve lokal tedavinin kıyaslanması ile ayrılmaktadır.

Yara iyileşmesindeki enflamasyonun önemi daha önceki çalışmalarda vurgulanmıştır. Çalışmamızda kantitatif olarak araştırılan PNL düzeylerine göre kontrol ve çalışma grupları arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Fakat çalışmalardan elde edilen teorik bilgiye göre iNOS düzeyi yanık hastalarında artar, bu da yağ peroksidasyonuna ve diğer serbest radikallerin oluşumuna neden olurken CoQ₁₀ bu enzimin seviyesini düşürür (49, 50). Yanık travmasında vücutta NO oluşumu artar ve bu durum L-arginin aminoasitinin hızla azalmasına neden olur (51). 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.

Çalışmamızda histopatolojik incelemede kantitatif yöntemle kollajen kalınlığı ölçülmüş olup değerler kıyaslandığında kontrol ve çalışma grupları arasında anlamlı fark tespit edilememiştir. Fibroblastlardan kollajen sentezi yaklaşık 21 günde olmaktadır. Kollajen sentezinin değerlendirilmesi için 14 günden uzun takip sürelerine ihtiyaç vardır (47). Daha önce yapılan çalışmalarda CoQ₁₀'un direkt histopatolojik verilere olan etkisi yerine antioksidan enzimler üzerine olan etkisi araştırılmış ve yara iyileşmesine pozitif etkisi tespit edilmiştir. Bununla birlikte çalışmamızda böyle bir etki görülmemiştir.

Literatür incelememize göre CoQ₁₀'un direk yara üzerine ve sistemik kullanımı ile olan etkisi henüz araştırılmamıştır. İstatistik analizlerine göre damarlanma haricinde kontrol ve çalışma grupları arasında anlamlı fark bulunamasa da gözlemlerimize göre lokal uygulama yapılan gruplarda sadece oral tedavinin uygulanarak sistemik etkinin elde edildiği gruba kıyasla

yara iyileşmesi daha olumsuz sonuçlar vermektedir. Mevcut literatüre göre yanık yarasının tedavisi ile ilgili uygulanan sistemik tedavi yöntemleri net değildir. LaLonde ve ark. (52,53) tarafından inhalasyon yanığı sonrasında glutatyon, vitamin E ve katalaz seviyelerinde düşüş olduğu gösterilmiş olup bu çalışmada oral antioksidanların uygulanması ile yanığa bağlı sepsis ve mortalitede düşüş olmuştur. Liljedahl ve ark. (54) ve Wilmore ve ark. (55), yanık sonrası dönemde büyüme hormonunun sistemik kullanımının nitrojen ve potasyum dengesinde herhangi bir yan etkiye sebep olmadan önemli düzeyde iyileşme sağladığını gösterdiler. Çalışmamız bu anlamda ilklerden sayılabilecek niteliktedir. Fakat yanık yarısından alınan biyopsi örneklerinin sadece 14. gün sonuna ait olması tedavinin etkilerinin gidişatı ile ilgili sınırlı bilgi vermektedir. Diğer çalışmalarda olduğu gibi 3, 7 ve 10. gün sonunda alınacak biyopsi materyallerinin incelenmesi daha iyi fikir sunabilir (43, 46, 47). Ayrıca diğer çalışmalarda olduğu gibi enzim düzeylerinin veya büyüme faktörlerinin incelendiği çalışma ile yara iyileşmesinin histopatolojik verilerinin incelendiği daha kapsamlı çalışmalar ile daha iyi sonuçlar elde edilebilir.

Daha öncede bahsedildiği gibi sıçanlardaki baskın koenzim alttipi CoQ₉ olduğundan ve çalışılan ilaç Q₁₀ alttipi olduğundan yeni çalışmaların insanlar üzerinde denenmesinin daha doğru sonuçları verebileceğini düşündürmektedir. Zaten günlük kullanımda olan CoQ₁₀'un vücut gelişmesi ve savunmasına olumlu birçok diğer etkisi kanıtlanmıştır (56-59). Henüz insanlar için intravenöz form bulunmadığından çalışmalar oral formlara yönelik olarak yapılmıştır. Sistemik etkinin daha güçlü ve çabuk olabilmesi için intravenöz uygulanabilecek formları ile de çalışmalar yapılabilir.

Sonuç olarak çalışmada 2 hafta süreyle hem oral hem de lokal olarak uygulanan CoQ₁₀ grupları karşılaştırıldığında damarlanma üzerine olumlu etki oral ilaç uygulanan grupta gösterilmiş olup, kollajen miktarı ve dokudaki enflamasyon göstergesi olan PNL açısından anlamlı etki bulunamamıştır. Buna göre cerrahi girişimin uygun olduğu hastalarda ameliyat sonuçlarının daha iyi olması ve komplikasyon oranlarının daha düşük olması için yanık hastalarına erken dönemde başlanacak oral CoQ₁₀ tedavisinin faydalı olabileceğinden bahsedilebilir. Yinede gerek deney hayvanlarında gerekse

de insanlar üzerinde yapılacak enzim miktarlarının ölçümü ve histopatolojik incelemenin bir arada olduğu daha detaylı araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. LaVan FB, Hunt TK. Oxygen and wound healing. Clin Plast Surg 1990;17:463-72.
2. Lineaweaver WC, Lei MP, Mustain W, et al. Vascular endothelium growth factor, surgical delay, and skin flap survival. Ann Surg 2004;239:866-73; discussion 73-5.
3. Porras-Reyes BH, Mustoe TA. Wound healing. In: Cohen M (ed). Mastery of Plastic Surgery. New York: Little Brown and Company; 1994. 3-13.
4. Glat PM, Longaker MT. Wound healing. In: Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM (eds). Grabb and Smith's Plastic Surgery. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers ;1997. 4-12.
5. Reinisch JF. The pathophysiology of skin flap circulation. The delay phenomenon. Plast Reconstr Surg 1974;54:585-98.
6. Barbul A. Immune aspects of wound repair. Clin Plast Surg 1990;17:433-42.
7. Krizek TJ, Harries RHC, Robson MC. Biology of tissue injury and repair. In: Georgiade GS, Riefkohl R, Levin LS (eds). Plastic, Maxillofacial and Reconstructive Surgery. Baltimore: Williams&Wilkins ;1997. 3-9.
8. Değerli Ü. Yanıklar, donmalar. In: Değerli Ü, Erbil Y (eds). Genel Cerrahi. 8.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2006. 147-57.
9. Selmanpakoğlu N (ed). Yanıklar ve tedavileri. Ankara: Gata Basımevi; 1998.
10. Çetinkale O. Yanıklar. In: Ertekin C, Taviloğlu K, Güloğlu R, Kurtoğlu M (eds). Travma. 1. Baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti.; 2005. 563-93.
11. Mindıkoğlu AN (eds). Yanıklar ve Tedavileri. İstanbul: Nâzım Terzioğlu Matematik Araştırma Merkezi Baskı Atölyesi; 1981. 2-15.
12. Çetinkale O. Yanıklara ilk yaklaşım. Göksoy E (ed). Acil Hekimlik, İstanbul: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Komisyonu; 1997. 255-68.
13. Yorgancı K, Öner Z. Yanıklar. (In) Sayek İ (ed). Temel Cerrahi. 3.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. 494-508.
14. Holmes JH HD. Burns. In: Brunicaardi FC AD, Billiar TR, Dunn, DL HJ, Pollock RE, (eds). Schwartz's Principles of Surgery.2005.
15. Wolf SE HD. Burns. In: Townsend CM BR, Evers BM, Mattox, KL, (eds). Sabiston Textbook of Surgery 2004.
16. Kassira W, Namias N. Outpatient management of pediatric burns. J Craniofac Surg 2008;19:1007-9.
17. Sharma VP, O'Boyle CP, Jeffery SL. Man or machine? The clinimetric properties of laser Doppler imaging in burn depth assessment. J Burn Care Res 2011;32:143-9.
18. Kamolz LP KH, Andel H, Frey M. The surgical treatment of acute burns. Eur Surg 2006;38:417-23.

19. Jackson DM. The diagnosis of the depth of burning. *Br J Surg* 1953;40:588-96.
20. Keck M, Herndon DH, Kamolz LP, Frey M, Jeschke MG. Pathophysiology of burns. *Wien Med Wochenschr* 2009;159:327-36.
21. Shakespeare P. Burn wound healing and skin substitutes. *Burns* 2001;27:517-22.
22. Gravante G, Palmieri MB, Esposito G, et al. Apoptotic cells are present in ischemic zones of deep partial-thickness burns. *J Burn Care Res* 2006;27:688-93.
23. Gravante G, Palmieri MB, Esposito G, et al. Apoptotic death in deep partial thickness burns vs. normal skin of burned patients. *J Surg Res* 2007;141:141-5.
24. Singh V, Devgan L, Bhat S, Milner SM. The pathogenesis of burn wound conversion. *Ann Plast Surg* 2007;59:109-15.
25. Parks DA, Bulkley GB, Granger DN. Role of oxygen free radicals in shock, ischemia, and organ preservation. *Surgery* 1983;94:428-32.
26. Bergren CT, Bodzin JH, Cortez JA. Improved survival using oxygen free radical scavengers in the presence of ischemic bowel anastomosis. *Am Surg* 1988;54:333-6.
27. McCord JM. The superoxide free radical: its biochemistry and pathophysiology. *Surgery* 1983;94:412-4.
28. Horton JW. Free radicals and lipid peroxidation mediated injury in burn trauma: the role of antioxidant therapy. *Toxicology* 2003;189:75-88.
29. Konukoğlu D, Cetinkale O, Bulan R. Effects of N-acetylcysteine on lung glutathione levels in rats after burn injury. *Burns* 1997;23:541-4.
30. 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.
31. 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.
32. Allgöwer M, Schoenenberger GA, Sparkes BG. Burning the largest immune organ. *Burns* 1995;21 Suppl 1:S7-47.
33. Janzekovic Z. Early surgical treatment of the burned surface. *Panminerva Med* 1972;14:228-32.
34. Adamson B, Schwarz D, Klugston P, et al. Delayed repair: the role of glutathione in a rat incisional wound model. *J Surg Res* 1996;62:159-64.
35. Kirsner RS, Eaglstein WH. The wound healing process. *Dermatol Clin* 1993;11:629-40.
36. Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, et al. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Arch Dermatol* 1994;130:489-93.
37. Nwomeh BC, Yager DR, Cohen IK. Physiology of the chronic wound. *Clin Plast Surg* 1998;25:341-56.

38. Rees R, Punch J, Shaheen K, et al. The stress response in skin: the role of neutrophil products in preconditioning. *Plast Reconstr Surg* 1993;92:110-7; discussion 8-9.
39. Vaalamo M, Leivo T, Saarialho-Kere U. Differential expression of tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP-1, -2, -3, and -4) in normal and aberrant wound healing. *Hum Pathol* 1999;30:795-802.
40. Vaalamo M, Mattila L, Johansson N, et al. Distinct populations of stromal cells express collagenase-3 (MMP-13) and collagenase-1 (MMP-1) in chronic ulcers but not in normally healing wounds. *J Invest Dermatol* 1997;109:96-101.
41. Özbek S, Kahveci Z, Kahveci R, Özcan M, Sırmalı Ş. Liyofilize heterolog kollajenin epitelizasyona etkisi. *Türk Plastik Cerrahi Dergisi* 1997; 5: 90-3 .
42. Mitsunaga Junior JK, Gagnani A, Ramos ML, Ferreira LM. Rat an experimental model for burns: a systematic review. *Acta Cir Bras* 2012;27:417-23.
43. Alemdaroğlu C, Değim Z, Celebi N, et al. An investigation on burn wound healing in rats with chitosan gel formulation containing epidermal growth factor. *Burns* 2006;32:319-27.
44. Langsjoen H, Langsjoen P, Willis R, Folkers K. Usefulness of coenzyme Q10 in clinical cardiology: a long-term study. *Mol Aspects Med* 1994;15 Suppl:165-75.
45. Turunen M, Wehlin L, Sjöberg M, et al. 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.
46. Dokumcu Z, Ergun O, Celik HA, et al. Clostridial collagenase aggravates the systemic inflammatory response in rats with partial-thickness burns. *Burns*. 2008;34:935-41.
47. Atalay S. Ratlarda yağ dokudan elde edilen stromalvasküler fraksiyonun II.derece derin yanıkların iyileşmesi üzerine etkisinin araştırılması (Uzmanlık Tezi). Kayseri: Erciyes Üniversitesi; 2010.
48. Hodgson JM, Watts GF, Playford DA, Burke V, Croft KD. Coenzyme Q10 improves blood pressure and glycaemic control: a controlled trial in subjects with type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:1137-42.
49. Oztay F, Ergin B, Ustunova S, et al. Effects of coenzyme Q10 on the heart ultrastructure and nitric oxide synthase during hyperthyroidism. *Chin J Physiol* 2007;50:217-24.
50. 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.
51. Roth E. The impact of L-arginine-nitric oxide metabolism on ischemia/reperfusion injury. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1998;1:97-9.
52. LaLonde C, Nayak U, Hennigan J, Demling RH. Excessive liver oxidant stress causes mortality in response to burn injury combined with endotoxin and is prevented with antioxidants. *J Burn Care Rehabil* 1997;18:187-92.

53. LaLonde C, Nayak U, Hennigan J, Demling R. Plasma catalase and glutathione levels are decreased in response to inhalation injury. *J Burn Care Rehabil* 1997;18:515-9.
54. Liljedahl SO, Gemzell CA, Plantin LO, Birke G. Effect of human growth hormone in patients with severe burns. *Acta Chir Scand* 1961;122:1-14.
55. Wilmore DW, Moylan JA, Bristow BF, Mason AD, Pruitt BA. Anabolic effects of human growth hormone and high caloric feedings following thermal injury. *Surg Gynecol Obstet* 1974;138:875-84.
56. 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 Suppl:S85-103.
57. Molyneux SL, Florkowski CM, George PM, et al. Coenzyme Q10: an independent predictor of mortality in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1435-41.
58. Belardinelli R, Muçaj A, Lacalaprice F, et al. Coenzyme Q10 and exercise training in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006;27:2675-81.
59. Rosenfeldt FL, Haas SJ, Krum H, et al. Coenzyme Q10 in the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials. *J Hum Hypertens* 2007;21:297-306.

TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'na adımımı attığım andan bu yana bir an olsun destek, birikim ve hoşgörülerini esirgemeyen, tez danışmanım Prof. Dr. Serhat ÖZBEK; Anabilim Dalı Başkanım Prof. Dr. G. Yeşim ÖZGENEL; asistanlık eğitimim boyunca bana sonsuz emekleri geçen, tüm bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşıp daha iyiye yol almam için çabalayan Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Ramazan KAHVECİ ve Prof. Dr. Selçuk AKIN hocalarıma daima minnettar kalacağım.

Uzun yıllar birlikte çalıştığım ve pek çok anıları paylaştığım, Anabilim Dalımızda görev yapan araştırma görevlisi arkadaşlarım, klinik ve polikliniğimizin hemşire ve personellerine teşekkürü bir borç bilirim.

Tezimin patolojik incelemesinde yardımlarını esirgemeyen Uludağ Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Öğretim Üyesi Doç. Dr. Özgür ÖZYİĞİT'e ayrıca teşekkür ederim.

Sevgili eşim Emine ŞİMŞEK, bana zorlu asistanlık hayatımda en güzel ödüldü. Her kararımda arkamda olduğun için seni çok seviyorum. Anneme bugüne kadarki tüm özgeçmişimi borçluyum.

ÖZGEÇMİŞ

Erzurum'da 1982 yılında dünyaya geldim. Ailemin tek çocuğuyum. İlk, orta ve lise eğitimimi Bursa'nın Karacabey İlçesi'nde tamamladım. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde 2000 yılında başladığım lisans eğitimimi 2006 yılında tamamladım.

Araştırma görevlisi olarak 2007 Mayıs'ta Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda göreve başladım. 2010 yılında 3 ay Amerika Birleşik Devletleri'nde Yale Üniversitesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Departmanı'nda gözlemci olarak eğitim gördüm. Halen görevime devam etmekteyim. Evliyim.