

CoQ10 ve Klinik Uygulamaları

CoQ10 and Clinical Applications

Tamer YILMAZ

Özet

Bu derlemede güçlü bir antioksidan olduğu bilinen koenzim Q on (CoQ 10) un çeşitli hastalarda yapılan uygulamaları üzerine son yıllarda yapılan çalışmalar aktarılmıştır .

Anahtar kelimeler : CoQ 10 , antioksidan .

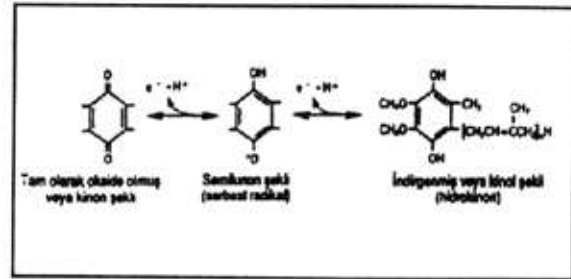
Abstract

In this article update clinical applications of coenzyme Q 10 (CoQ 10) which is known a strong antioxydant agent is reviewed.

Keywords : CoQ 10 , antioxydant

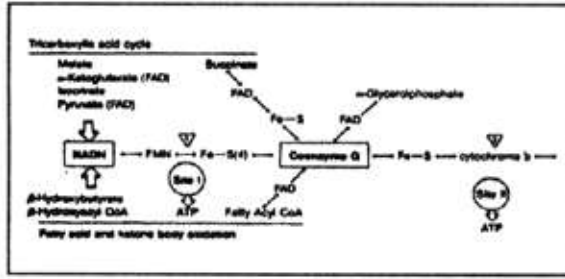
GİRİŞ

Koenzim Q (CoQ) veya diğer adıyla ubikinon nonprotein, izoprenoid yan zinciri olan bir kinon molekülüdür. Oksidatif fosforilasyon zincirinde Kompleks I ve Kompleks II yi sitokromlara bağlar (1). Lipofilik bir elektron taşıyıcısıdır. Piridin nükleotitler ve sitokrom c gibi CoQ10 da NADH dehidrogenaz, süksinat dehidrogenaz veya yağ açıl KoA dehidrogenaz ve elektron transport zincirindeki sitokrom b gibi flavin bağımlı dehidrogenazlar arasında mobil elektron transport komponenti olarak görev yapar.



Şekil 1

Şekil 1 de görüldüğü gibi CoQ molekülünün kinon kısmı 2H ve "e" redükte edici ekvalantlerin ilave edilmesi veya çıkartılmasıyla okside veya redükte edilebilir (2). CoQ'nun yan zincirdeki n ile ifade edilen izopren sayısı elde edilen kaynağa bağlı olarak 6 ila 10 arasında değişebilir (1,2,3,4). Değişik canlı türlerinden izopren sayısı farklı moleküller izole edilmiştir. Bazı maya türlerinde izopren sayısının 6 olmasına karşın memelilerde izopren sayısı 10 dur (CoQ 10). Bu yan zincir CoQ'yu yağda erir hale getirir ve yağda eriyen bu kısmıyla elektron taşıyıcının mitokondri iç zarında elektron transport zincirinin lokalize olduğu bölgeye tutunmasını kolaylaştırır.



Şekil 2

Şekil 2' de görüleceği üzere karbonhidrat yağ ve keton cisimlerinin enerji elde etmek amacıyla oksidasyonu sırasında açığa çıkan elektronların toplanıp oksijene aktarıldığı oksidatif fosforilasyon zincirinde tüm metabolik yollardan açığa çıkan elektronların toplandığı yer CoQ' dur (1,5). Bu yolun düzenli çalışması halinde ve oksijen varlığında açığa çıkan elektronların tümü oksijene aktarılmakta ve yükseltgenen oksijen 2H tutarak su molekülüne dönüşmektedir. Bu yolla çeşitli metabolik yollarda yıkım sırasında açığa çıkan elektronlar hem ATP sentezinde kullanılmakta hem de bütünüyle zararsız hale getirilmektedir.

Quiles ve arkadaşları (6) CoQ uyguladıkları farelerin karaciğer mitokondrial membranlarında; CoQ ve alfatokoferol düzeyinde artış ile antioksidasyon kapasitesinde artış ve oksidasyona karşı koruma geliştiğini bildirmişlerdir.

Kantush ve arkadaşları (7) oksidatif stressin artmış olarak gözlendiği patolojilere sahip olan hastalarda yaptıkları çalışmalarında ubiquinol10 ve ubiquinone-10 seviyelerini ölçmüş ve plazma ubiquinol seviyesini hiperlipidemik hastalarda ve karaciğer hastalığı olanlarda aynı yaş grubundaki kontrollere oranla belirgin ölçüde düşük olarak tespit etmişlerdir. Ancak, koroner kalp hastalığı ve Alzheimer hastalığı olanlarda ubiquinol-10 da bir azalmaya rastlamamışlardır.

Hanioka ve arkadaşları (8), Adult tip periodontitisli 10 erkek hastanın katıldığı ve 30 periodontal cebin seçildiği çalışma gruplarında subgingival mekanik küretaj yapılarak ve yapılmayarak CoQ10'i periodontal ceplere topikal olarak uy-

gulamışlardır. İlk 3 hafta hastalara periodontal tedavi yapılmaksızın sadece CoQ10 topikal olarak uygulamışlar, 3. hafta sonunda kök düzlemesi ve subgingival küretajı tüm sahalara uygulamışlardır. 6 hafta süre ile haftada bir kez topikal olarak CoQ10' i 20 cebe uygulamışlar ve diğer 10 cebi ise soya yağı uygulayarak kontrol olarak kullanmışlardır. 3 hafta sonunda sadece deney grubundaki ceplerde gingival cep sıvısı akışında, cep derinliği ve ataçman kaybında belirgin azalma tespit ederlerken, sondlamada kanama ve periodontal bakterilerin oluşturduğu peptidaz aktivitesinde ve gingival indekste belirgin iyileşmeler de gözlemişlerdir. Elde ettikleri sonuçlardan, CoQ10'nin adult tip periodontitis vakalarında sadece tek başına değil, geleneksel periodontal tedaviler ile kombine olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

Andreassen ve arkadaşları (9) ise uzun süreli nöroleptik tedavi görenlerde patofizyolojik nedeni tam olarak açıklanamayan Tardiv kinezi (TK)' nin nöroleptik kullanıma bağlı olarak artan oksidatif stress ile geliştiği hipotezini araştırdıkları çalışmalarında, nöroleptik uygulanarak insandaki tardiv kinezinin analogu olarak kabul edilen oral kinezi oluşturulan farelere CoQ10 uygulamışlardır. Araştırma sonuçları ise CoQ10' nin tardiv diskinezi üzerine bir etkisi olmadığını göstermiştir.

Artuch ve arkadaşları (10), Co Q10' nin mitokondrial ensefalomiyopatilerin patogenezi ve fizyopatolojisi üzerine yapmış oldukları derlemelerinde CoQ10' nin eksikliğinin yada fonksiyonlarının azaldığı durumlarda mitokondrial ensefalomiyopatilerin geliştiğini ve tedavisinde CoQ10'nin kullanılabildiğini, fizyopatolojilerin mekanizmaları üzerine etkisiyle, azalmalarında rol oynadıklarını bildirmektedirler.

Chariot ve arkadaşları (11) ise, 37 yaşında göz kapaklarında koreik hareket şikayetleri olan erkek hastayı inceledikleri vaka raporlarında, hastadan alınan anamnezde 9 yaşlarında başlayan bilateral görme kaybı olduğunu ve 20 yaşında ise durumun daha da ağırlaştığını öğrenilmesi üzerine Leber



herediter Optik Nöropati (LHON) tanısı koyarak, durumun ailevi kökenli olup olmadığını araştırmasını yapmış ve ailevi kökenli olmadığını ayrıca iskelet kası biyopsileri normal ve kan laktat/piruvat oranının da biraz düşük olarak bulunduğunu bildirmişlerdir. Günlük 250 mg CoQ10 ve kompleks vitaminlerle tedaviye başladıktan sonra 1 yıl içerisinde hastanın göz hareketi şikayetlerinde büyük ölçüde azalma olduğunu ve laktat/piruvat oranının normal seviyeye geldiğini ancak görme fonksiyonlarında bir iyileşme gözlenemediğini, 3 yıl sonrasında ise MR tekniğiyle hastada tespit etmiş oldukları subtalamik nükleus lezyonunun neredeyse tamamının yok olduğunu bildirmişlerdir.

Kurcharska ve arkadaşları (12), endomiyokardial biyopsisi alınan 28 hastanın 22 sinde ve kalp transplantasyonu yapıp, histolojik olarak vücudun reddettiği 31 vakanın 61 kan örneğinde CoQ10 ve alfa-tokoferol konsantrasyonlarının değerlendirildiği çalışmalarında etyolojisi belli olmayan 14 miyokardiopatili hasta grubuyla bu değerleri karşılaştırmışlardır. Araştırma sonuçlarına göre; miyokardial ve kan CoQ10 konsantrasyonlarının transplantı reddeden bünyelerde belirgin ölçüde düşük olduğunu saptamışlardır.

Bergemann ve arkadaşları (13), yaşlanma ve photoaging'in sellüler oksidasyonun artışı ile ilişkili olduğunu, bununda endojen sellüler antioksidan bir koenzim olan CoQ10'nin azalmış seviyesine bağlı olduğunu öne sürmüşlerdir. CoQ10 topikal uygulamasında photoaging engelenip engellenemeyeceğini de araştırmış ve epidermis'e CoQ10'nin penetre olabildiğini ve kırışıklarda azalmaya neden olduğunu, CoQ10'nin keratositlerde UVA ile oluşturulan oksidatif strese karşı etkili olduğu ve oksidatif DNA hasarını da önleyebildiğini bildirmişlerdir.

Hodges ve arkadaşları (14), Co Q10'nin kanser önleyici ve immün sistemi destekleyici özelliklerini hayvanlarda yapılan çalışmalarda gösterildiğini ancak insanlar üzerinde bu tezi destekleyecek sayıda çalışma olmadığını bildirmişlerdir.

Barbieri ve arkadaşlarının (15) çalışmasında, gönüllü olgularda hepatit B aşısından önce 2 hafta boyunca, 90 mgr/gün ve 180 mgr/gün dozlarında ubiquinone veya plasebo verilmiştir. 30 gün sonra bu aşılama tekrar edilmiştir.CoQ10, her biri 30 mgr'lık yumuşak jelatin kapsüller halinde verilmiştir. Bu ilaç rejimi, çalışma boyunca 90 gün sürdürülmüştür. Her 3 grupta da hiçbir klinik veya laboratuvar testleriyle belirlenen bir yan etki gözlenmemiştir. 30 gün sonra CoQ10 alan her iki grupta da plasebo grubuna göre hepatit-B yüzey antikoru seviyesinde hafif bir yükselme kaydedilmiştir. Bu farklılık, CoQ10'in immünpotansiyalize edici etkisini işaret etmektedir. Aynı zamanda CoQ10'in dozunun önemi de açığa çıkmıştır. İstatistiksel sonuçlar, 180 mgr/gün dozunda verilen CoQ10'in hepatit B'ye karşı aşılanan insanlarda, in-vivo olarak antikor cevabını arttırabildiğini göstermektedir.

Yaşlanmanın mitokondrial teorisi, uzun süreli serbest radikal açığa çıkışı ile uyarılan, mitokondrial DNA'lardaki tesadüfi somatik mutasyonların bir sonucu olarak bu olayın oluştuğunu desteklemektedir (16). Hüresel yaşlanma üzerinde serbest radikallerin etkisini geciktirmede diyetle gerçekleştirilen iki önemli olay vardır.Bunlar doymamış mono yağ asitleriyle mitokondrial membranların kuvvetlendirilmesi ve antioksidanlarla desteklenmedir. Bu ön çalışmada, 6 veya 12 aylık erkek farelerde, farklı yağlar (saf zeytinyağı veya ayçiçek yağı) ve/veya antioksidan (koenzim Q10) desteği ile oluşturulan diyetler uygulanmış ve hidroperoksit koenzim Q9 ve CoQ10'un kalp mitokondrilerindeki etkileri analiz edilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre CoQ10 da doymamış mono yağ asitleri kadar hüresel membranları zenginleştirip kuvvetlendirmekte ve ratlarda serbest radikallere karşı mitokondrial membranları yaşlanmanın etkilerinden korumaktadır.

Pedersen ve arkadaşlarının (17) yaptığı çalışmada, Eskimolar'la Danimarkalı popülasyonun serum CoQ10 seviyeleri, aynı zamanda yaş, selenyum ve kolesterol ile korelasyonu açısından kar-

şılaştırılmıştır. Eskimolar'da iskemik kalp hastalığı prevalansının düşük olması, kısmen aterosklerozun az olmasıyla ve doymamış poli yağ asitlerinin düşük n-6/n-3 oranı ile açıklanmaktadır. Ateroskleroz, oksidatif stresslerin bir sonucudur ve bu konuda antioksidatif ajanlar çok önemlidir. Geleneksel Eskimo diyeti, deniz memelileri ve balık ürünlerinin yüksek miktarda tüketimine dayandığı için araştırmada Eskimolar'ın yer alması düşünülmüştür. Danimarka toplumu ile kıyaslandığında, hem erkeklerde hem de kadınlarda serum CoQ10 düzeyi Eskimolar'da önemli oranda yüksek bulunmuştur. Ayrıca serum CoQ10 düzeyi erkeklerde yaş ve serum selenyum düzeyi, kadınlarda serum total kolesterol düzeyi ile pozitif korelasyon göstermektedir. Koenzim Q10'un yüksek seviyede bulunması muhtemelen diyeti yansıtmaktadır. Bu diyetle biyoakümülyasyon yer almamakta ve bu da muhtemelen antioksidatif defansın önemli bir kısmını oluşturmaktadır.

Eriksson ve arkadaşlarının çalışmalarında tip 2 diabetesin patogenezi ile CoQ10 eksikliği arasındaki muhtemel ilişkiyi belirlemek amaçlanmıştır. 23 tip 2 diabetes hastasında, plasebo kontrollü olarak CoQ10 verilmiş ve diabetesin metabolik kontrolü üzerindeki etkisi ölçülmüştür. Serum CoQ10 konsantrasyonu ile metabolik kontrol arasında korelasyon bulunmamıştır. CoQ10 ile desteklenme süresinde metabolik parametrelerde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu tedavi iyi tolere edilmiş ve glisemik kontrolü engellememiştir; bu yüzden CoQ10 diabetesle birlikte kardiyovasküler hastalığı da olanlarda ek bir tedavi olarak kullanılabilir.

Koenzim Q10'un antioksidan ve bioenerjistik etkileri iyi bilinmesine rağmen, ağız yoluyla verilme zorunluluğu klinik kullanımını kısıtlamıştır (19). Yeni geliştirilen lipozomal CoQ10, suda çözünebilme ve intravenöz yoldan uygulanabilmektedir. Koenzim Q10'un akut uygulanmasının miyokardı reperfüzyon yaralanmalarından korunabileceği ileri sürülmüştür. Bu amaçla ratlara CoQ 10, kontrol grubuna ise sadece lipozom verilmiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre,

lipozomal CoQ Q10'un akut uygulanması miyokardial toleransı arttırmaktadır; bu da CoQ 10'un oksijen kullanımını arttıracak kadar antioksidan etki göstermesine ve yüksek fosfat üretimine bağlıdır.

Lass ve arkadaşlarının (20) çalışmalarında, yaşlanma ve mitokondrial Co Q içeriği arasındaki ilişkinin mekanizmasını açıklamak amaçlanmaktadır. Farelerde kalp, iskelet kası, böbrek ve beyindeki mitokondrilerde CoQ (CoQ 9 + CoQ 10) içeriği ve CoQ 9 ve CoQ 10 arasındaki oran araştırılmıştır. Sonuçlara göre, iskelet kasında yaşlanmayla birlikte mitokondrial CoQ düzeyinde bir azalma söz konusudur.

Henriksen ve arkadaşlarının (21) çalışmalarının sonucuna göre, koenzim Q10 tedavisi glisemik kontrole herhangi bir katkı sağlamamakta ve insülin gereksinimini de azaltmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Delvin, T.M (1994) Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations. p. 277-279. John Wiley&Sons Inc. Pub. NewYork.
2. Murray, R.K., et al (1990) Harper'ın Biyokimyası. p. 147-148. Barış Kitabevi Ankara.
3. White, A., et al (1976) Principles of Biochemistry. p. 336-337. Mc Graw Hill Book Co. New York.
4. Zubay, G. (1980) Biochemistry. p. 422-425.
5. Biochemistry. Mathews, C.K. (1981) p. 511-512. The Benjamin/Cummings Pub. Co. Inc. California.
6. Quiles, J.L. et al. (1999) Olive oil supplemented with vitamin E affects mitochondrial Coenzyme Q levels in the liver of rats after an oxidative stress induced by adriamycin. *Biofactors*, 9:331-6.
7. Kontush, A. et al. (1994) Plasma ubiquinol-10 as a marker for disease: is the assay worthwhile? *Biofactors* 9:225-9.
8. Hanioka, T. et al. (1994) Effect of topical application of coenzyme Q10 on adult periodontitis. *Mol Aspects Med*, 15 Suppl: 241-8.
9. Adreassen, O. A. et al. (1999) Coenzyme Q10 does not prevent oral dyskinesias induced by long term haloperidol treatment of rats. *Pharmacol Biochem Behav* 64: 637-42
10. Artuch R, et. al. (1999) Ubiquinone: metabolism and functions. *Rev Neurol*, 29: 59-63.
11. Chariot, P. et al. (1999) Choreic movements and MRI abnormalities in the subthalamic nuclei reversible after



- administration of coenzyme Q10 and multiple vitamins in a patient with bilateral optic neuropathy. *Mov Disord* 14: 855-9.
12. Kucharska, J. et al. (1998) Participation of coenzyme Q10 in the rejection development of the transplanted heart: a clinical study. *Physiol Res*, 47:399-404.
 13. Hoppe, U. et al. (1999) Coenzyme Q10, a cutaneous antioxidant and energizer. *Biofactors*; 9:371-8.
 14. Hodges, S. et al. (1999) CoQ10: Could it have a role in cancer management? *Biofactors*; 9:365-70.
 15. Barbieri B, et. al. (1999) Coenzyme Q10 administration increases antibody titer in hepatitis B vaccinated volunteers- a single blind placebo-controlled and randomized clinical study. *Biofactors*, 9(2-4):351-7.
 16. Huertas JR, Martinez-Velasco E, Ibanez S, Lopez-Frias M, Ochoa JJ, Quiles J, Parenti Castelli G, Mataix J, Lenaz G. (1999) *Biofactors*, 9(2-4):337-43.
 17. Pedersen HS, Mortensen SA, Rohde M, Deguchi Y, Mulvad G, Bjerregaard P, Hansen JC. (1999) High serum coenzyme Q10, positively correlated with age, selenium and cholesterol, in Inuit of Greenland. A pilot study. *Biofactors*, 9(2-4):319-23.
 18. Eriksson JG, Forsen TJ, Mortensen SA, Rohde M. (1999) The effect of coenzyme Q10 administration on metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Biofactors*, 9(2-4):315-8.
 19. Niibori K, Wroblewski Kp, Yokoyama H, Crestanello JA, Whitman GJ. (1999) Bioenergetic effect of liposomal coenzyme Q10 on myocardial ischemia reperfusion injury. *Biofactors*, 9(2-4):307-13.
 20. Lass A, Kwong L, Sohal RS. (1999) Mitochondrial coenzyme Q content and aging. *Biofactors*, 9 (2-4):199-205.
 21. Henriksen JE, Andersen CB, Hother-Nielsen O, Vaag A, Mortensen SA, Beck-Nielsen H. (1999) Impact of ubiquinone (coenzyme Q10) treatment on glycaemic control, insulin requirement and well-being in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*, Apr, 16 (4):312-8.