

Derleme

Koenzim Q₁₀ : Biyolojik Aktivitesi ve Sağlık Üzerine Etkisine Güncel Bakış

Kadriye Toprak¹ , Aylin Ayaz² 

Gönderim Tarihi: 1 Ağustos, 2018

Kabul Tarihi: 4 Nisan, 2019

Basım Tarihi: 29 Ağustos, 2019

Öz

Koenzim Q₁₀, endojen olarak sentezlenen ve yağda çözünen bir benzokinon bileşimidir. Mitokondrial enerji üretimindeki görevi ve antioksidan özelliği koenzim Q₁₀'nin bugüne kadar en iyi bilinen fonksiyonlarıdır. Ayrıca koenzim Q₁₀'nin hücre sinyalizasyonunda ve gen ekspresyonunda görev aldığı, hücrel redoks reaksiyonlarında, hücre büyümesi ve apoptozisin kontrolünde de önemli görevleri olduğu belirtilmiştir. Bu biyolojik aktiviteleri nedeniyle kalp sağlığı, yüksek tansiyon, diyabet ve kanser gibi hastalıkların tedavisinde yardımcı olarak kullanılmakta, ayrıca alzheimer ve parkinson gibi bazı nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde de etkili olduğu bildirilmiştir. Özellikle yaşlanma ile beraber dokularda azalan koenzim Q₁₀ miktarının diyetle birlikte alınmasının yetersiz olduğu bildirilmiştir. Hastalıkların patolojisinde vitaminin rolü ve önlenmesine yönelik mekanizmaların anlaşılması için deneysel ve gözlemsel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu derleme yazıda koenzim Q₁₀'nin sağlık üzerine etkilerinin güncel çalışmalara göre değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: koenzim Q₁₀, ubikinon, enerji üretimi, yağda çözünen-antioksidan, mitokondrial hastalıklar.

¹**Kadriye Toprak (Sorumlu Yazar).** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Altındağ, Ankara. Telefon: +90 312 396 3177, e-posta: kadriye.eken.toprak@gmail.com

²**Aylin Ayaz.** Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Sıhhiye, Ankara. e-posta: baylin@hacettepe.edu.tr

Review

Coenzyme Q₁₀ : Biological Activity and Current Approach on the Effect on Health

Kadriye Toprak¹ , Aylin Ayaz² 

Submission Date: 1st of August, 2018

Acceptance Date: 4th of April, 2019

Pub.Date: 29th of August, 2019

Abstract

Coenzyme Q₁₀ is an endogenously synthesized and lipid-soluble benzoquinone compound. To date the role in mitochondrial energy production and its antioxidant properties are the well-known activities of coenzyme Q₁₀. In addition, it is stated that coenzyme Q₁₀ has important roles in cell growth and in the control of apoptosis in the case of cellular redox, in which it functions in cell signaling and gene expression. Because of these biological activities, it is associated with a number of diseases such as high blood pressure, diabetes, cancer and cardiovascular disease and also it is effective in the treatment of some neurodegenerative diseases such as alzheimer and parkinson. It has been reported that the dietary intake of coenzyme Q₁₀, which decreases especially in tissues with aging, is inadequate. Experimental and observational studies are needed to understand the role of vitamin in the pathology of diseases and their prevention. In this review article, it is aimed to evaluate the health effects of coenzyme Q₁₀ according to current studies.

Key words: *coenzyme Q₁₀, ubiquinon, energy coupling, lipid soluble antioxidants, mitochondrial diseases.*

¹**Kadriye Toprak (Sorumlu Yazar)**, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Altındağ, Ankara. Telefon: +90 312 396 3177, e-mail: kadriye.eken.toprak@gmail.com

²**Aylin Ayaz**, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Sıhhiye, Ankara. e-mail: baylin@hacettepe.edu.tr

Giriş

Koenzim Q₁₀, endojen olarak sentezlenen ve yağda çözünen bir benzokinon bileşiğidir (Crane, 2001). Oksidasyon sisteminde koenzim olarak işlev gördüğü ve insan dokularında bir kinon grubu ile yan zinciri 10 izopren ünitesinden oluştuğu için “koenzim Q₁₀” olarak adlandırılmaktadır. Alternatif ismi olan ubikinon bütün hücrelerde bulunması nedeniyle latince “her yerde olan” anlamına gelen “ubiquitous quinone” dan türemiştir (Varela-López, Giampieri, Battino ve Quiles, 2016). İlk olarak 1955'te Festerstein ve arkadaşları tarafından kalp kası mitokondrisinden izole edilmiş olup, kimyasal yapısı 1958 yılında tanımlanmıştır (Wolf ve diğ., 1958). Hücrelerde elektron taşıma rolü ve mitokondriyal solunum zincirinde önemli görevleri olduğu bildirildikten sonra çalışmalar genellikle mitokondrideki fonksiyonları üzerine yoğunlaşmıştır ile ilgili yapılmaya başlamıştır (Acosta ve diğ., 2016; Turunen, Olsson ve Dallner, 2004; Varela-López ve diğ., 2016). Enerji üretimini arttırıcı ve kasları güçlendirici özelliğinin olduğu, kalp sağlığı, yüksek tansiyon, diyabet, kanser gibi hastalıkların tedavisinde yardımcı olarak kullanıldığı, ayrıca alzheimer ve parkinson gibi bazı nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde de etkili olduğu belirtildikten sonra koenzim Q₁₀'e ilgi artmış; kaynakları ve biyoyararlılığı ile ilgili çalışmalar yaygınlaşmıştır (Acosta ve diğ., 2016; Varela-López ve diğ., 2016). Özellikle yaşlanma ile beraber dokularda azalan koenzim Q₁₀ miktarının diyetle birlikte alınmasının yetersiz olduğu ve diyetle alıma destek olarak takviye şeklinde kullanılması gerektiğini bildiren çalışmalar sonucunda da son yıllarda daha popüler hale gelmiştir (Crane, 2001).

Koenzim Q₁₀'nin biyosentezi üç ana basamaktan oluşmaktadır. İlk olarak halka yapısı benzokinon; esansiyel aminoasit olan tirozin veya fenilalaninden sentezi ile oluşmakta, daha sonra izoprenoid yan zinciri; asetil coA atıklarından mevanolat yolu aracılığıyla oluşmakta ve son olarak da; bu yapıların golgi cisimciğinde poliprenil-transferaz enzimi ile birleşmesinden koenzim Q₁₀ oluşmaktadır (Acosta ve diğ., 2016). Sentezinden sonra diğer hücre membranlarına ve kan lipoproteinlerine taşınmaktadır (Alcázar-Fabra, Navas ve Brea-Calvo, 2016). Normal fizyolojik koşullar altında tüm hücreler bu molekülü yeterli miktarlarda sentezleyebilmektedir. Bu nedenle koenzim Q₁₀ birçok dokuda bulunmakta, ancak genetik mutasyon, yaşlanma, kanser ve statin türü ilaçlar ya da vücutta yetersiz üretim nedeniyle yaşlandıkça dokulardaki miktarı azalmaktadır (Crane, 2001). Besinlerle alınan koenzim Q₁₀'nin yaklaşık %6'sı gastrointestinal sistemden emilip, şilomikronlar ile karaciğer ve dalağa taşınmaktadır (Alcázar-Fabra ve diğ., 2016). İndirgenmiş formu olan ubiquinolün oksitlenmiş

formuna göre daha iyi emildiği gösterilmiştir (Dallner ve Sindelar, 2000). Ayrıca emilim miktarının diyetle göre değişebildiği, sıçanlarda yağ içeren bir öğün ile alındığında bağırsaklardaki emiliminin 3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (Sohal ve Forster, 2007). Ayrıca, koenzim Q₁₀'nin mitokondrideki miktarının, tekli doymamış yağ asitlerinden (MUFA) zengin diyet alımı ile arttığı; çoklu doymamış yağ asitlerinden (PUFA) zengin diyet alımı ile azaldığı bildirilmiştir (Mataix ve diğ., 1997). Emiliminin ticari formülasyonlarındaki yağın türüne ve miktarına bağlı olabileceği gibi, suplemanın toz, suda çözülebilir, yağ emülsiyonu veya nanopartikül halinde olma durumuna göre de değiştiği bildirilmektedir (Villalba, Parrado, Santos-Gonzalez ve Alcaín, 2010). Bu derleme yazıda koenzim Q₁₀'nin sağlık üzerine etkilerinin güncel çalışmalar ışığında değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Biyolojik ve Elektron Taşıma Sistemindeki İşlevleri

Mitokondrial enerji üretimindeki işlevi ve antioksidan özelliği, koenzim Q₁₀'nin bugüne kadar en iyi bilinen fonksiyonlarıdır (Crane, 2001). Bunların yanı sıra koenzim Q₁₀'nin hücre sinyalizasyonu ve gen ekspresyonunda görev aldığı, membran stabilitesinin sağlanmasında, hücrel redoks reaksiyonlarında, hücre büyümesi ve apoptozisin kontrolünde de önemli görevleri olduğu bildirilmiştir (Crane, 2001; Varela-López ve diğ., 2016).

Koenzim Q₁₀'nin bilinen ilk ve önemli rollerinden biri hücredeki enerji üretimidir (López-Lluch, Rodríguez-Aguilera, Santos-Ocana ve Navas, 2010). İlk kez 1957 yılında mitokondriyal elektron taşıma zincirinin önemli bir bileşeni olduğu gösterilmiştir (Mitchell, 1975). Solunum zincirindeki elektronların kompleks I (nikotinamid adenin dinükleotid dehidrogenaz) ve kompleks II'den (süksinat dehidrogenaz) kompleks III'e (ubikinon - sitokrom c redüktaz) taşınmasını sağlamaktadır (Acosta ve diğ., 2016; Varela-López ve diğ., 2016). Bu sırada çok önemli bir biyolojik enerji olan Adenozin trifosfat (ATP) üretilmekte ve böylece, koenzim Q₁₀ hücrel enerjinin üretiminde kofaktör olarak görev almaktadır (Crane, 2001; Overvad ve diğ., 1999).

Koenzim Q₁₀'nin, plazma membran redoks sistemi aktivitesindeki görevleri sayesinde çeşitli fizyolojik durumlarda biyoenerjetiklerin (enerji akışının) korunması açısından önemli ve gerekli olduğu belirtilmiştir. Sitolik NAD⁺/NADH (Yükseltgenmiş Nikotinamid adenin dinükleotid /İndirgenmiş Nikotinamid adenin dinükleotid) oranının dengelenmesi gibi redoks durumu düzenlenmesindeki görevinden dolayı hücreler için önemli bir bileşen olduğu (de Grey, 2001) ve özellikle yaşlanma sürecini etkileyen fizyolojik ve patolojik koşullar altında hücre redoks durumunun önemli bir modülatörü olabileceği bildirilmiştir (Sohal ve Forster, 2007).

Antioksidan Fonksiyonu

Koenzim Q₁₀'nin diğer temel işlevlerinden biri de antioksidan görevinin olmasıdır (López-Lluch ve diğ., 2010). Koenzim Q₁₀ endojen olarak sentezlenen ve yağda çözünen vitamin benzeri tek antioksidandır. Özellikle indirgenmiş formunun önemli bir fizyolojik lipid-çözünür antioksidan olduğu gösterilmiştir (Frei, Kim ve Ames, 1990). Koenzim Q₁₀, membranlarda doymamış lipid zincirlerine yakın konumda olup, serbest radikallerin başlıca süpürücüsü gibi hareket etmektedir (Crane, 2001). Konumundan dolayı membranda üretilen serbest radikallerin komşu lipid ve protein molekülleri ile reaksiyona girmesini engellemektedir (Navarro ve diğ., 1999). Bunun yanı sıra bazı antioksidan görevi gören vitaminler ile birlikte etkileşim halinde olduğu belirtilmiştir (López-Lluch ve diğ., 2010). Askorbik asit ve α-tokoferol gibi diğer antioksidanların rejenerasyonuna katıldığı, koenzim Q₁₀'nin olmadığı durumlarda α-tokoferol rejenerasyonunun yavaşladığı bildirilmiştir (Bello ve diğ., 2003; Gómez-Díaz ve diğ., 1997; Sohal ve Forster, 2007). Vücutta endojen olarak sentezlenmesinin, beslenme yetersizliği gibi antioksidan vitaminlerin yeterli olarak alınmadığı bazı fizyolojik durumlarda, antioksidan savunma sistemi açısından önemli olduğu belirtilmiştir. E vitamini ve selenyum gibi antioksidanların eksikliğinin, koenzim Q₁₀ ile tedavi edilebileceği bildirilmiştir (Alcázar-Fabra ve diğ., 2016). Protein, lipid ve DNA (deoksiribonükleik asit) oksidasyonunu etkin bir şekilde önlemekte ve serbest radikal süpürücüsü olarak görev yapmaktadır. İndirgenmiş formu olan ubiquinolün, lipid peroksidasyonunun başlatılmasını inhibe ettiği belirtilmiştir (Bentinger, Tekle ve Dallner, 2010). Koenzim Q₁₀ lipoproteinlerde de bulunmaktadır ve özellikle ubiquinolün, LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) üzerinde etkin antioksidanlardan biri olduğu bildirilmiştir (Varela-López ve diğ., 2016).

Yapılan çalışmalarda koenzim Q₁₀'nin hücre ölümünü engellediği de gösterilmiştir (Barroso ve diğ., 1997; González ve diğ., 2009). Bu özelliğinin, serbest radikalleri yok etme veya antioksidan etkilerinden bağımsız olarak, mitokondrinin geçirgenliğini inhibe edici özelliği ile gerçekleştirdiği düşünülmektedir (Barroso ve diğ., 1997).

Anti-inflamatuar Fonksiyonu

İn vitro çalışmalarda ve hayvan modellerinde koenzim Q₁₀'nin Nükleer faktör-kappa B1 (NF-κB1) bağımlı genlerin ekspresyonunu inhibe ederek, anti-inflamatuar etki gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca peroksizom proliferatör aktive edici reseptöre (PPAR) bağımlı anti-inflamatuar yanıtı da arttırdığı (Kaltschmidt, Sparna ve Kaltschmidt, 1999), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α) ve interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinlerin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir

(Fan ve diğ., 2017). Koenzim Q₁₀'nin, anti-inflamatuar etkilerini gen ekspresyonlarını etkileme yoluyla gösterdiği düşünülmektedir (Varela-López ve diğ., 2016).

Koenzim Q₁₀'nin endotelial fonksiyonları iyileştirici özelliğinin de olduğu belirtilmektedir. Bu etkiyi arteriyal vazodilatasyonu sağlayan nitrik oksit (NO) oluşumunu indükleyen endotel nitrikoksit sentaz enziminin (eNOS) aktivitesini uyararak yaptığı düşünülmektedir. Bu aktivitesi ile kardiyovasküler hastalıklar (hipertansiyon) ve diyabet gibi kronik hastalıklar ile ilişkilendirilmektedir (Turunen ve diğ., 2004; Watts ve diğ., 2002).

Koenzim Q₁₀'nin Hastalıklarla İlişkisi

Kalp yetmezliği

Kalp yetmezliğinin birden fazla nedeni olduğu, ancak hücrel biyoenerjetiklerin disfonksiyonunun ve kardiyak miyositlerin enerji açlığına neden olmasının mekanizmayı tetikleyici rolü olduğu düşünülmektedir (Mortensen ve diğ., 2014). Konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan hastalarda miyokard dokusunda azalmış koenzim Q₁₀ seviyeleri ile sol ventrikül disfonksiyonunun derecesi ve semptomların ciddiyeti arasında bir korelasyon olduğu belirtilmiştir (Fotino, Thompson-Paul ve Bazzano, 2012). Bununla birlikte gözlemsel çalışmalarda plazma koenzim Q₁₀ konsantrasyonunun KKY olan hastalardaki mortalitenin bağımsız bir belirteci olduğu bildirilmiştir (Molyneux ve diğ., 2008). Bazı meta analiz çalışmalarında koenzim Q₁₀ takviyesi alan bireylerde kontrol grubuna göre kalp yetmezliği ile ilişkilendirilen, kalbin vücuda kan pompalama düzeyinde (Ejektion Fraktion-EF) iyileşmeler olduğu, mortalite ve hastaneye yatış oranlarında azalma sağladığı gösterilmiştir (Fotino ve diğ., 2012; Trongtorsak, Kongnatthasate, Susantitaphong, Kittipibul ve Ariyachaipanich, 2017). Ve sonuç olarak mortaliteyi azaltmak için KKY'de alınan standart tedavinin yanında koenzim Q₁₀ takviyesinin KKY'de görülen bozukluklar üzerinde olumlu sonuçları olabileceği belirtilmiştir (Trongtorsak ve diğ., 2017). Koenzim Q₁₀'nin kalp hastalıklarına karşı olumlu etkilerinin yanında herhangi bir etkisinin olmadığına dair çalışmalar da bildirilmiştir (Munkholm, Hansen ve Rasmussen, 1999; Watson ve diğ., 1999). Ancak bu çalışmalardaki popülasyonların küçük olması ve kullanılan takviye dozun yetersiz olabileceği tartışılmıştır. Kronik kalp yetmezliği tedavisinde gelişme sağlanabilmesi için kullanılması gereken doz miktarı henüz belli olmamakla birlikte, son yıllarda yapılan çalışmalarda 60-300 mg/ gün arasında değiştiği görülmektedir. Şiddetli kalp yetmezliği olan bireylerde ortaya çıkan metabolik bozukluğun ve bu bireylerde artmış enerji tüketiminin olması nedeniyle daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulabileceği belirtilmektedir (Folkers, Vadhanavikit ve Mortensen, 1985). Sonuç olarak,

koenzim Q₁₀'nin kalp krizinden ölüm oranlarını azalttığına veya kalp krizi ve inme gibi kardiyovasküler olayları önlediğine dair rehberlerde yer alacak kadar net sonuçlarının olmadığı; ancak biyoyararlanımının ve tolere edilebilir alım düzeylerinin yüksek olması ve ciddi yan etkilere neden olmaması nedeniyle umut verici olduğu belirtilmektedir (Santesso, 2015).

Hipertansiyon

Koenzim Q₁₀, arteriyel vazodilatasyonu sağlayan NO oluşumunu indüklemeye ve endotelial fonksiyonları iyileştirici özelliği nedeniyle hipertansiyon ile ilişkilendirilmektedir. Koenzim Q₁₀ ve hipertansiyon ile ilgili olarak 1975 yılından bu yana çalışmalar yapıldığı, koenzim Q₁₀ takviyesinin hipertansiyonu düşürücü etkisi olduğu ve yüksek dozlarda kullanımında bile herhangi bir yan etkinin olmadığı bildirilmiştir (Rosenfeldt ve diğ., 2007). En son 2007 yılında Koenzim Q₁₀ ve hipertansiyon ilişkisini araştıran 12 randomize klinik çalışmanın (362 birey) meta analizi yayınlanmış ve sonucunda Koenzim Q₁₀ takviyesinin hipertansiyonu düşürücü etkisi bulunmuştur (Rosenfeldt ve diğ., 2007). Koenzim Q₁₀'nin hipertansiyonu düşürmede etkili olduğunu vurgulayan başka çalışmalar da bulunmaktadır (Burke, Neuenschwander ve Olson, 2001; Singh, Niaz, Rastogi, Shukla ve Thakur, 1999). Bu çalışmaların sonucunda; koenzim Q'nun hipertansiyon üzerindeki etkisinin araştırıldığı çalışmaların sayısı artana kadar, klasik anti-hipertansif tedavinin yan etkilerini yaşayan hastalarda, tedaviye ek olarak Koenzim Q₁₀ kullanımının kabul edilebilir olduğu belirtilmiştir.

Nörodejeneratif hastalıklar

Nörodejeneratif hastalıkların çoğunun birincil etiolojisi henüz netleşmemekle beraber, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, metal birikimi, yaşam tarzı gibi birçok potansiyel etioloji tanımlanmaktadır (Baysal ve diğ., 2008). Koenzim Q₁₀ desteğinin nörodejeneratif hastalıklar üzerindeki etkilerinin sıklıkla araştırılıyor olması koenzim Q₁₀'nin, mitokondrideki ve antioksidan aktivitelerinden ve yaşlanma ile beraber dokulardaki seviyelerinin azalmasından kaynaklanmaktadır (Ernster ve Dallner, 1995). Koenzim Q₁₀'nin etkisinin sıklıkla araştırıldığı nörodejeneratif hastalıklardan biri yaşlılarda demansın en yaygın nedeni olan alzheimerdir (Hebert, Beckett, Scherr ve Evans, 2001). Hastalığın patofizyolojisi karmaşık olmakla beraber, serbest radikal oluşumu ile antioksidan sistem arasındaki dengesizlikten kaynaklanan artmış oksidatif stresin, hastalığın patogenezinde kritik bir rol oynadığı belirtilmektedir (Butterfield, 2004). Koenzim Q₁₀'nin antioksidan özelliği sayesinde alzheimer tedavisinde etkili olabileceği bildirilmiştir (Santos, Antunes, Santos ve Bianchi, 2009).

Parkinson da yine oksidatif stresin ve mitokondriyal sistem bozukluklarının görüldüğü nörodejeneratif hastalıklardan biridir. Son dönem parkinson hastalarında özellikle mitokondrial I kompleks enziminin eksik olduğu bulunmuştur. Antioksidan ve mitokondrideki aktiviteleri nedeniyle koenzim Q₁₀'nin parkinson hastalığında olumlu etkisi olabileceği düşünülmektedir (Zhu ve diğ., 2017). Yapılan çalışmalarda koenzim Q₁₀ desteği verilen bireylerde parkinson hastalığı ölçek skorlarında azalma olduğu saptanmıştır (Yoritaka ve diğ., 2015; Zhu ve diğ., 2017). Sonuç olarak henüz parkinson hastalarında rutin koenzim Q₁₀ tedavisinin önerilemeyeceği ancak yüksek dozlarının bile iyi tolere edilebilme açısından umut verici olduğu ve biyoyararlılığı daha yüksek olan formlarının kullanıldığı klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (Zhu ve diğ., 2017).

Fibromiyalji

Fibromiyalji (FM), yorgunluk, baş ağrısı, uyku bozuklukları ve depresyon gibi semptomlarla kendini gösteren yaygın bir kronik ağrı sendromudur. Geliştirilen mevcut ilaç tedavilerinin, sadece semptomların tedavisine odaklandığı ve sınırlı etkinlik sergilediği bildirilmektedir (Wolfe ve diğ., 1990). Hem mitokondriyal disfonksiyon hem de koenzim Q₁₀ eksikliğinin FM patofizyolojisinde rol oynayabileceği belirtilmekte ve son yıllarda koenzim Q₁₀'nin FM gibi çeşitli kronik ağrıların yaşandığı hastalıkların tedavisinde olumlu etkileri olabileceği düşünülmektedir (Alcocer-Gómez, Cano-García ve Cordero, 2013; Cordero ve diğ., 2013). Yapılan çalışmalarda, FM hastalarında koenzim Q₁₀ takviyesinin yararlı etkileri bildirilmiştir ve koenzim Q₁₀ takviyesinden sonra FM'li hastaların ağrı, yorgunluk ve uyku bozuklukları gibi klinik semptomlarında belirgin düzelme gözlenmiş ve koenzim Q₁₀'nin FM'de potansiyel bir terapötik etkiye sahip olabileceği belirtilmiştir (Cordero ve diğ., 2012; Cordero ve diğ., 2013).

İnfertilite

Oksidatif stres, antioksidan kapasitenin azalması ve spermin zayıflamış mitokondriyal fonksiyonu erkeklerde infertilite oluşmasında rol oynadığı belirtilmektedir. Antioksidan aktivitesi sayesinde koenzim Q₁₀ takviyesinin enerji üretimini sağladığı ve sperm fonksiyonunu geliştirdiği ve infertilite üzerinde olumlu sonuçlar verdiği bildirilmiştir (Tirabassi ve diğ., 2015). Bu konu ile ilgili yapılan bir meta analizinin sonuçlarına göre koenzim Q₁₀ takviyesi ile seminal koenzim Q₁₀ konsantrasyonunun %49 oranında arttığı, sperm konsantrasyonlarının %5 ve sperm hareketliliğinin %4.5 oranında arttığı bulunmuştur. Çalışma sonunda koenzim Q₁₀ takviyesinin infertilite tedavisinde olumlu sonuçlar sağlayabileceği ancak meta analizdeki

çalışma sayısının az olması nedeniyle bu konuda yapılan çalışmaların sayısının artırılması gerektiği bildirilmiştir (Tirabassi ve diğ., 2015). Sonuç olarak literatürde, koenzim Q₁₀'nin canlı doğum ya da gebelik oranlarını arttırdığına dair bir kanıt bulunmamakta ancak, bir çok çalışmada sperm parametrelerinde iyileşme sağladığı belirtilmektedir (Gvozdjaková, Kucharská, Dubravicky, Mojto ve Singh, 2015).

Romatoid artrit

Romatoid Artrit (RA) etiyolojisi bilinmeyen, eklemlerin dejenerasyonu veya iltihaplanması ile belirlenen otoimmün bağ dokusu hastalığıdır (Baysal ve diğ., 2008). Romatoid artritte görülen sistemik inflamasyon organların metabolik fonksiyonlarını bozarak; insülin direnci, lipoprotein anormallikleri, oksidatif stres ve endotel disfonksiyon gibi çeşitli değişikliklere neden olmaktadır (Abdollahzad, Aghdashi, Jafarabadi ve Alipour, 2015). Bununla birlikte RA hastalarında kardiyovasküler hastalıkların görülme oranları yüksektir (Abdollahzad, Alipour, Aghdashi ve Jafarabadi, 2015). Son yıllarda koenzim Q₁₀'nin antiinflamatuvar etkileri nedeniyle RA'de görülen komplikasyonları azaltabileceği düşünülmektedir (Abdollahzad, Aghdashi, ve diğ., 2015; Abdollahzad, Alipour, ve diğ., 2015). Koenzim Q₁₀'nin RA üzerindeki etkilerinin henüz çok yeni bir araştırma konusu olması nedeniyle bu konuda yapılan randomize plasebo kontrollü çalışmaların sayısı çok azdır ve bu çalışmalarda olumlu sonuç elde edildiği gibi, hiçbir etkinin gözlenmediği çalışmalar da mevcuttur (Abdollahzad, Aghdashi, ve diğ., 2015; Abdollahzad, Alipour, ve diğ., 2015).

Migren

Koenzim Q₁₀'nin mitokondriyal fonksiyon üzerindeki rolü ve antioksidan aktivitesi nedeniyle faydalı etkilerinin olabileceği hastalıklardan biri de; etiyolojisinde serbest radikal üreten bazı inflamatuvar bileşenlerin rolünün olduğu düşünülen migren hastalığıdır (Alcocer-Gómez ve diğ., 2013). Koenzim Q₁₀'nin migren bulgularına olumlu etkileri ilk kez 2005 yılında bildirilmiştir (Sandor ve diğ., 2005). Daha sonra sık baş ağrısı şikayetleri olan 1550 kişiden oluşan pediatrik hasta grubu ile yapılan bir çalışmada, bireylerin plazma koenzim Q₁₀ düzeyleri değerlendirilmiş ve plazmada düşük koenzim Q₁₀ düzeyine sahip bireylere 97 gün boyunca 3mg/kg/gün koenzim Q₁₀ verilmesi ile hem baş ağrısı sıklığı hem de migren değerlendirme anket skorlarının önemli derecede azaldığı belirtilmiştir (Hershey ve diğ., 2007).

Koenzim Q₁₀'nin hastalıklarla ilişkisini inceleyen bazı klinik araştırmalar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Koenzim Q₁₀'nin hastalıklarla ilişkisini inceleyen bazı klinik araştırmalar.

Araştırmacı ve kaynak	Araştırma Alanı	Örneklem Grubu	Kullanılan Doz /Süre	Araştırma Sonuçları
Belardinelli ve diğ. 2005	Kardiyovasküler hastalıklar	KKY tanısı almış 21 birey	4 hafta 100 mg CoQ ₁₀	Sol ventriküler EF'da anlamlı artış (p<0.0001) Sistolik duvar kalınlaşma skorunda iyileşme (p<0.05) KY fraksiyonlarda iyileşme
Berman ve diğ. 2004	Kardiyovasküler hastalıklar	Son dönem KKY 27 birey n=14 çalışma grubu n=13 kontrol grubu	3 ay 60 mg CoQ ₁₀	EKO ölçümlerinde anlamlı farklılık yok (p>0.05) Çalışma grubunda dispne sıklığında düşüş (p<0.05) Çalışma grubunda NYHA fonksiyonel sınıflama puanında düşüş (p=0.01) Klinik semptom ve yaşam kalitelerinde iyileşme
Burke ve diğ. 2001	Hipertansiyon	Sistolik hipertansiyonu olan bireyler n=23 çalışma grubu n=28 kontrol grubu	12 hafta 120 mg CoQ ₁₀	Sistolik kan basıncında -17,8 mmHg azalma (p<0.01) Diastolik kan basıncında -2,6 mmHg azalma (p>0.05)
Singh ve diğ. 1999	Hipertansiyon	HT ve KAH olan bireyler n=30 çalışma grubu n=29 kontrol grubu	8 hafta 120 mg CoQ ₁₀	Sistolik kan basıncında -16 mmHg azalma (p<0.05) Diastolik kan basıncında -9 mmHg azalma (p<0.05)

KKY: Konjestif kalp yetmezliği, EF: Ejeksiyon fraksiyonu- kalbin vücuda kan pompalama düzeyi, KY:Kalp yetmezliği, EKO: Ekokardiyografi, NYHA: New York Heart Association (New York Kalp Derneği), HT:Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı.

Tablo 1: Koenzim Q₁₀'nin hastalıklarla ilişkisini inceleyen bazı klinik araştırmalar (devamı).

Araştırmacı ve kaynak	Araştırma Alanı	Örneklem Grubu	Kullanılan Doz /Süre	Araştırma Sonuçları
Yoritaka 2015	Parkinson	Parkinson tanısı almış bireyler n=30 çalışma grubu n=29 kontrol grubu	48-96 hafta 300 mg Ubiquinol 10	Çalışma grubunda UPDRS skorlarında düzelme (p<0.05)
Thomas 2003	Parkinson	Parkinson tanısı almış bireyler n=14 çalışma grubu n=14 kontrol grubu	4 hafta 360 mg CoQ ₁₀	Çalışma grubunda FMT skorlarında iyileşme (p=0.01)
Cordero ve diğ. 2013	Fibromiyalji	FM tanısı almış 20 birey n=10 çalışma grubu n=10 kontrol grubu	40 gün 300 mg CoQ ₁₀	Çalışma grubunda FIQ skorlarında azalma (p<0.001) klinik semptomlarda (tükenmişlik, sabah yorgunluğu) iyileşme (p<0.01)
E. İsaet Alcocer-Gomez ve diğ. 2013	Fibromiyalji	FM tanısı almış 4 birey	9 ay 300 mg CoQ ₁₀	Ağrı, yorgunluk durumu ve uyku bozukluklarında iyileşme (p<0.01) FIQ skorunda iyileşme (p<0.01)
Giacomo ve diğ. 2014	İnfertilite	Düşük sperm motilitesi olan 20 birey	3 ay 200 mg CoQ ₁₀	Sperm kinetik parametrelerinde anlamlı gelişmeler Sperm hücre sayısında artış (p<0.001) Sperm motilitesinde artış (p<0.001)

UPDRS: United Parkinson's Disease Rating Scale (Parkinson hastalığı değerlendirme skalası), FMT: Farnsworth-Munsell 100 Hue test (Parkinson hastalığı gelişimini değerlendirme testi), FIQ: Fibromyalgia impact questionnaire (Fibromiyalji düzeyi değerlendirme anketi).

Tablo 1: Koenzim Q₁₀'nin hastalıklarla ilişkisini inceleyen bazı klinik araştırmalar (devamı).

Araştırmacı ve kaynak	Araştırma Alanı	Örneklem Grubu	Kullanılan Doz /Süre	Araştırma Sonuçları
Abdollahzad ve diğ. 2015	Romatoid Artrid	44 RA tanısı almış birey n=22 çalışma grubu n=22 kontrol grubu	2 ay 100 mg CoQ ₁₀	Çalışma grubunda TNF- α ekspresyonunda baskılanma (p=0.033) Çalışma grubunda serum MDA düzeyinde anlamlı düşüş (p=0.008) RA hastalarında CoQ ₁₀ desteğinin inflamatuvar sitokinler ve oksidatif stres üzerine yararlı olduğu görülmüştür.
Hershey ve diğ. 2007	Migren	252 migren tanısı almış pediatrik hasta grubu	97 gün 1-3 mg/kg/gün	Baş ağrı sıklığında azalma p<0.001 PEDMİDAS skorlarında olumlu gelişme p<0.001

MDA: Malondialdehit, PEDMİDAS: Pediatric migraine disability assessment (Pediatrik migren zafiyet değerlendirme)

Sonuç ve Öneriler

Koenzim Q₁₀, vücudun enerji üretimi için gerekli, endojen olarak sentezlenen ve yağda çözünen vitamin benzeri tek antioksidandır. Önemli biyolojik aktiviteleri nedeniyle çeşitli hastalıklar ile ilişkilendirilmektedir. Özellikle kardiyovasküler hastalıklar ve nörodejeneratif hastalıklar üzerinde olumlu etkilerinin olabileceği belirtilmektedir. Bunun yanı sıra son dönemde yorgunluk belirtilerinin gözleendiği çeşitli hastalıklarda da semptomları iyileştirdiğine dair olumlu çalışmalar artmaktadır. Yaş ile beraber dokulardaki seviyelerinin azalması ve diyet ile alımının yeterli olamaması akla supleman kullanımını getirmektedir. Yapılan çalışmalarda çeşitli hastalıklarda kullanılan koenzim Q₁₀ desteğinin 50-3600 mg/ gün dozları arasında değiştirdiği belirtilmiş ve en yüksek doz alımında bile nadir yan etki gözleendiği bildirilmiştir (Hidaka, Fujii, Funahashi, Fukutomi ve Hosoe, 2008). Ancak ilişkili olduğu düşünölen hastalıkların tedavisinde supleman olarak kullanımının rehberlerde yer alması için büyük örneklemlili, uzun süreli, uygun dozun ve uygun formunun kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynakça

- Abdollahzad, H., Aghdashi, M.A., Jafarabadi, M.A., Alipour, B. (2015). Effects of Coenzyme Q 10 Supplementation on Inflammatory Cytokines (TNF- α , IL-6) and Oxidative Stress in Rheumatoid Arthritis Patients: A Randomized Controlled Trial. *Archives of medical research*, 46(7), 527-533. doi: 10.1016/j.arcmed.2015.08.006
- Abdollahzad, H., Alipour, B., Aghdashi, M.A., Jafarabadi, M.A. (2015). Coenzyme Q 10 supplementation in patients with rheumatoid arthritis: Are there any effects on cardiovascular risk factors? *European Journal of Integrative Medicine*, 7(5):534-539. doi: 10.1016/j.eujim.2015.09.003
- Acosta, M.J., Fonseca, L.V., Desbats, M.A., Cerqua, C., Zordan, R., Trevisson, E., ve diğerleri. (2016). Coenzyme Q biosynthesis in health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, 1857(8), 1079-1085. doi:10.1016/j.bbabo.2016.03.036
- Alcázar-Fabra, M., Navas, P., Brea-Calvo, G. (2016). Coenzyme Q biosynthesis and its role in the respiratory chain structure. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, 1857(8), 1073-1078. doi:10.1016/j.bbabo.2016.03.010
- Alcocer-Gómez, E., Cano-García, F.J., Cordero, M.D. (2013). Effect of coenzyme Q 10 evaluated by 1990 and 2010 ACR Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and SCL-90-R: Four case reports and literature review. *Nutrition*, 29(11), 1422-1425. doi: 10.1016/j.nut.2013.05.005
- Barroso, M.P., Gómez-Díaz, C., Villalba, J.M., Burón, M.I., López-Lluch, G., Navas P. (1997). Plasma membrane ubiquinone controls ceramide production and prevents cell death induced by serum withdrawal. *Journal of bioenergetics and biomembranes*, 29(3), 259-267.
- Baysal, A., Aksoy, M., Besler, H., Bozkurt, N., Keçecioglu, S., Merdol, T., ve diğerleri. (2008). *Diyet El Kitabı*. 5. baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi.
- Bello, R.I., Kagan, V.E., Tyurin, V., Navarro, F., Alcaín, F.J., Villalba, J.M. (2003). Regeneration of lipophilic antioxidants by NAD (P) H: quinone oxidoreductase 1. *Protoplasma*, 221(1), 129-135. doi:10.1007/s00709-002-0068-x
- Bentinger, M., Tekle, M., Dallner, G. (2010). Coenzyme Q–biosynthesis and functions. *Biochemical and biophysical research communications*, 396(1), 74-79. doi:10.1016/j.bbrc.2010.02.147
- Burke, B.E., Neuenschwander, R., Olson, R.D. (2001). Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 in isolated systolic hypertension. *Southern medical journal*, 94(11), 1112-1117.
- Butterfield, D.A. (2004). Proteomics: a new approach to investigate oxidative stress in Alzheimer's disease brain. *Brain research*, 1000(1):1-7. doi:10.1016/j.brainres.2003.12.012
- Cordero, M.D., Alcocer-Gómez, E., de Miguel, M., Culic, O., Carrión, A.M., Alvarez-Suarez, J.M., ve diğerleri. (2013). Can coenzyme q10 improve clinical and molecular parameters in fibromyalgia? *Antioxidants & Redox Signaling*, 19(2), 1356-1361. doi: 10.1089/ars.2013.5260
- Cordero, M.D., Cotán, D., del-Pozo-Martín, Y., Carrión, A.M., de Miguel, M., Bullón, P., ve diğerleri. (2012). Oral coenzyme Q10 supplementation improves clinical symptoms and recovers pathologic alterations in blood mononuclear cells in a fibromyalgia patient. *Nutrition*, 28(11), 1200-1203. doi: 10.1016/j.nut.2012.03.018
- Cordero, M.D., Díaz-Parrado, E., Carrión, A.M., Alfonsi, S., Sánchez-Alcazar, J.A., Bullón, P., ve diğerleri. (2013). Is inflammation a mitochondrial dysfunction-dependent event in fibromyalgia? *Antioxidants & Redox Signaling*, 18(7), 800-807. doi: 10.1089/ars.2012.4892
- Crane, F.L. (2001). Biochemical functions of coenzyme Q10. *Journal of the American College of Nutrition*, 20(6), 591-598. doi:10.1080/07315724.2001.10719063
- Dallner, G., Sindelar, P.J. (2000). Regulation of ubiquinone metabolism. *Free Radical Biology and Medicine*, 29(3), 285-294. doi:10.1016/S0891-5849(00)00307-5
- de Grey, A.D.N.J. (2001). A proposed mechanism for the lowering of mitochondrial electron leak by caloric restriction. *Mitochondrion*, 1(2), 129-139. doi:10.1016/S1567-7249(01)00008-3
- Ernster, L., Dallner, G. (1995). Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1271(1):195-204.

- Fan, L., Feng, Y., Chen, G.C., Qin, L.Q., Fu, C.I., Chen, L.H. (2017). Effects of coenzyme Q10 supplementation on inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacological research*, 119(2017), 128-136. doi:10.1016/j.phrs.2017.01.032
- Folkers, K., Vadhavik, S., Mortensen, S.A. (1985). Biochemical rationale and myocardial tissue data on the effective therapy of cardiomyopathy with coenzyme Q10. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 82(3), 901-904. doi:10.1073/pnas.82.3.901
- Fotino, A.D., Thompson-Paul, A.M., Bazzano, L.A. (2012). Effect of coenzyme Q10 supplementation on heart failure: a meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*, 97(2), 268-275. doi:10.3945/ajcn.112.040741
- Frei, B., Kim, M.C., Ames, B.N. (1990). Ubiquinol-10 is an effective lipid-soluble antioxidant at physiological concentrations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(12), 4879-4883.
- Gómez-Díaz, C., Rodríguez-Aguilera, J.C., Barroso, M.P., Villalba, J.M., Navarro, F., Crane, F.L., ve diğerleri. (1997). Antioxidant ascorbate is stabilized by NADH-coenzyme Q 10 reductase in the plasma membrane. *Journal of bioenergetics and biomembranes*, 29(3), 251-257.
- González, R., Ferrín, G., Hidalgo, A.B., Ranchal, I., López-Cillero, P., Santos-González, M., ve diğerleri. (2009). N-acetylcysteine, coenzyme Q 10 and superoxide dismutase mimetic prevent mitochondrial cell dysfunction and cell death induced by d-galactosamine in primary culture of human hepatocytes. *Chemico-biological interactions*, 181(1), 95-106. doi:10.1016/j.cbi.2009.06.003
- Gvozdjáková, A., Kucharská, J., Dubravický, J., Mojto, V., Singh, R.B. (2015). Coenzyme Q10, α -tocopherol, and oxidative stress could be important metabolic biomarkers of male infertility. *Disease markers*, 2015. doi: 10.1155/2015/827941
- Hebert, L.E., Beckett, L.A., Scherr, P.A., Evans, D.A. (2001). Annual incidence of Alzheimer disease in the United States projected to the years 2000 through 2050. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 15(4), 169-173. doi:10.5014/ajot.2011.002634
- Hershey, A.D., Powers, S.W., Vockell, A.L.B., LeCates, S.L., Ellinor, P.L., Segers, A., ve diğerleri. (2007). Coenzyme Q10 deficiency and response to supplementation in pediatric and adolescent migraine. *Headache: the journal of head and face pain*, 47(1):73-80. doi:10.1111/j.1526-4610.2007.00652.x
- Hidaka, T., Fujii, K., Funahashi, I., Fukutomi, N., Hosoe, K. (2008). Safety assessment of coenzyme Q10 (CoQ10). *Biofactors*, 32(1-4):199-208. doi:10.1002/biof.5520320124
- Kaltschmidt, B., Sparna, T., Kaltschmidt, C. (1999). Activation of NF- κ B by reactive oxygen intermediates in the nervous system. *Antioxidants & redox signaling*, 1(2), 129-144. doi:10.1089/ars.1999.1.2-129
- López-Lluch, G., Rodríguez-Aguilera, J.C., Santos-Ocana, C., Navas, P. (2010). Is coenzyme Q a key factor in aging? *Mechanisms of ageing and development*, 131(4), 225-235. doi:10.1016/j.mad.2010.02.003
- Mataix, J., Manas, M., Quiles, J., Battino, M., Cassinello, M., Lopez-Frias, M., ve diğerleri. (1997). Coenzyme Q content depends upon oxidative stress and dietary fat unsaturation. *Molecular aspects of medicine*, 18(Suppl), 129-135.
- Mitchell, P. Protonmotive redox mechanism of the cytochrome b-c1 complex in the respiratory chain: protonmotive ubiquinone cycle. (1975). *FEBS letters*, 56(1), 1-6. doi:10.1016/0014-5793(75)80098-6
- Molyneux, S.L., Florkowski, C.M., George, P.M., Pilbrow, A.P., Frampton, C.M., Lever, M., ve diğerleri. (2008). Coenzyme Q 10: an independent predictor of mortality in chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(18), 1435-1441. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.044
- Mortensen, S.A., Rosenfeldt, F., Kumar, A., Dolliner, P., Filipiak, K.J., Pella, D., ve diğerleri. (2014). The effect of coenzyme Q 10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from Q-SYMBIO: a randomized double-blind trial. *JACC: Heart Failure*, 2(6):641-649. doi:10.1016/j.jchf.2014.06.008

- Munkholm, H., Hansen, H., Rasmussen, K. (1999). Coenzyme Q(10) treatment in serious heart failure. *Biofactors*, 9(2-4), 285-289.
- Navarro, F., Arroyo, A., Martín, S.F., Bello, R.I., De Cabo R, Burgess, J.R., ve diğerleri. (1999). Protective role of ubiquinone in vitamin E and selenium-deficient plasma membranes. *Biofactors*, 9(2-4), 163-170. doi:10.1002/biof.5520090211
- Overvad, K., Diamant, B., Holm, L., Hølmer, G., Mortensen, S., Stender, S. (1999). Coenzyme Q 10 in health and disease. *European Journal of Clinical Nutrition*, 53(10), 764-770.
- Rosenfeldt, F., Haas, S., Krum, H., Hadj, A., Ng, K., Leong, J.Y., ve diğerleri. (2007). Coenzyme Q10 in the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials. *Journal of human hypertension*, 21(4), 297-306. doi:10.1016/j.eujim.2015.09.134
- Sandor, P.S., Di Clemente, L., Coppola, G., Saenger, U., Fumal, A., Magis, D., ve diğerleri. (2005). Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology*, 64(4), 713-715. doi:10.1212/01.WNL.0000151975.03598.ED
- Santesso, N.A. Summary of a Cochrane Review: Co-enzyme Q10 supplements to prevent cardiovascular disease. (2015). *European journal of integrative medicine*. 7(5), 467-468. doi:10.1016/j.eujim.2015.09.134
- Santos, G.C.D, Antunes, L.M.G., Santos, A.C.D, Bianchi, M.L.P. (2009). Coenzyme Q10 and its effects in the treatment of neurodegenerative diseases. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 45(4):607-618. doi:10.1590/S1984-82502009000400002
- Singh, R., Niaz, M., Rastogi, S., Shukla, P., Thakur, A. (1999). Effect of hydrosoluble coenzyme Q10 on blood pressures and insulin resistance in hypertensive patients with coronary artery disease. *Journal of human hypertension*, 13(3), 203-208. doi:10.1038/sj.jhh.1000778
- Sohal, R.S., Forster, M.J. (2007). Coenzyme Q, oxidative stress and aging. *Mitochondrion*, 7(Suppl), 103-111. doi:10.1016/j.mito.2007.03.006
- Tirabassi, G., Vignini, A., Tiano, L., Buldreghini, E., Brugè, F., Silvestri, S., ve diğerleri. (2015). Protective effects of coenzyme Q10 and aspartic acid on oxidative stress and DNA damage in subjects affected by idiopathic asthenozoospermia. *Endocrine*, 49(2), 549-552. doi: 10.1007/s12020-014-0432-6
- Trongtorsak, A., Kongnatthasate, K., Susantitaphong, P., Kittipibul, V., Ariyachaipanich, A. (2017). Effect of coenzyme q10 on left ventricular remodeling and mortality in patients with heart failure: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(11), 707. doi:10.1016/S0735-1097(17)34096-2
- Turunen, M., Olsson, J., Dallner, G. (2004). Metabolism and function of coenzyme Q. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1660(1),171-199. doi:10.1016/j.bbamem.2003.11.012
- Varela-López, A., Giampieri, F., Battino, M., Quiles, J.L. (2016). Coenzyme Q and its role in the dietary therapy against aging. *Molecules*, 21(3), 373. doi:10.3390/molecules21030373
- Villalba, J.M., Parrado, C., Santos-Gonzalez, M., Alcain, F.J. (2010). Therapeutic use of coenzyme Q10 and coenzyme Q10-related compounds and formulations. *Expert opinion on investigational drugs*, 19(4), 535-554. doi:10.1517/13543781003727495
- Watson, P.S., Scalia, G.M., Galbraith, A., Burstow, D.J., Bett, N., Aroney, C.N. (1999). Lack of effect of coenzyme Q on left ventricular function in patients with congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 33(6), 1549-1552. doi:10.1016/S0735-1097(99)00064-9
- Watts, G., Playford, D., Croft, K., Ward, N., Mori, T., Burke, V. (2002). Coenzyme Q10 improves endothelial dysfunction of the brachial artery in Type II diabetes mellitus. *Diabetologia*, 45(3), 420-426. doi:10.1007/s00125-001-0760-y
- Wolf, D.E., Hoffman, C.H., Trenner, N.R., Arison, B.H., Shunk, C.H., Linn, B.O. ve diğerleri. (1958). Coenzyme QI Structure studies on the coenzyme Q group. *Journal of the American Chemical Society*, 80(17):4752-4752. doi:10.10a21/ja01550a096
- Wolfe, F., Smythe, H.A., Yunus, M.B., Bennett, R.M., Bombardier, C., Goldenberg, D.L., ve diğerleri. (1990). *The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia*. *Arthritis & Rheumatology*, 33(2):160-172. doi:10.1002/art.1780330203
- Yoritaka, A., Kawajiri, S., Yamamoto, Y., Nakahara, T., Ando, M., Hashimoto, K., ve diğerleri. (2015). Randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of reduced coenzyme Q 10 for

Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 21(8):911-916.
doi:10.1016/j.parkreldis.2015.05.022

Zhu, Z.G., Sun, M.X., Zhang, W.L., Wang, W.W., Jin, Y.M., Xie, C.L. (2017). The efficacy and safety of coenzyme Q10 in Parkinson's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurological Sciences*, 38(2), 215-224. doi:10.1007/s10072-016-2757-9