

**T.C**  
**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**ANABİLİM DALI BAŞKANI**  
**Prof.Dr. Ali DEMİR**

**SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTALARINDA COQ10 TAKVİYESİNİN**  
**SOL VENTRİKÜL DİYASTOLİK FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Ayşegül BAKİ**  
**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı**  
**Prof.Dr. Süleyman TÜRK**

**KONYA**

**2010**

## İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 .Kronik Böbrek Hastalığı.....	2
2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı ve Etiyolojisi.....	2
2.1.2 Kronik Böbrek Hastalığı İnsidans ve Prevalansı.....	3
2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığı Hastalarında Mortalite ve Morbidite Nedenleri.....	4
2.2. Kronik Böbrek Hastalığında Kardiyak Bulgular .....	6
2.2.1 .KBH ve Kardiyovasküler Risk.....	6
2.2.2. Sol Ventrikül Hipertrofisi.....	7
2.2.3 .Kalp Yetmezliği.....	8
2.2.4. Koroner Arter Hastalığı.....	9
2.2.5. Kapak Hastalıkları ve Kapak Kalsifikasyonları.....	11
2.2.6. Kardiyak Aritmiler.....	12
2.2.7. Perikardiyal Hastalık.....	13
2.2.8. EKO ile Belirlenen Diyastolik Fonksiyon Parametreleri.....	13
3. CoQ10 ve Klinik Çalışmaları.....	14
3.1 .CoQ10.....	14
3.2. CoQ10'in KBH Hastaları ile Yapılan Çalışmaları.....	16
3.3. CoQ10'in KVH'larla İlgili Çalışmaları.....	17
3. MATERYAL VE METOD.....	21
3.1.Verilerin Analizi ve İstatistik.....	23
4. BULGULAR VE SONUÇ.....	24
5. TARTIŞMA.....	34
6. ÖZET.....	39

7. ABSTRACT.....	41
8. KAYNAKLAR.....	43
9. TEŞEKKÜR.....	50

## KISALTMALAR

4-HNE	4-hydroxynonenal
ACE	Anjiotensin konverting enzim
ADP	Adenozin difosfat
AF	Atriyal fibrilasyon
AKS	Akut Koroner Sendrom
ALP	Alkalen fosfataz
ATP	Adenozin trifosfat
CoQ10	Coenzim Q10
DM	Diyabetes mellitus
EDZ	Deselerasyon zamanı
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
EKO	Ekokardiyografi
ET	Ejeksiyon zamanı
FMF	Ailevi Akdeniz ateşi
GFH	Glomeruler filtrasyon hızı
GİS	Gastrointestinal sistem
GPx	Glutasyon peroksidaz
HD	Hemodiyaliz
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HKMP	Hipertrofik kardiyomiyopati
HT	Hipertansiyon
ICT	İzovolümetrik kasılma zamanı

IVRT	İzovolümetrik gevşeme zamanı
İVS	İnterventriküler duvar kalınlığı
JNC	Joint National Committee
KAH	Koroner arter hastalığı
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
KK	Kreatinin klerensi
KKY	Konjestif kalp yetmezliği
KMP	Kardiyomiyopati
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KVH	Kardiyovasküler hastalık
KY	Kalp yetmezliği
LA	Sol atriyum çapı
LAT	Lateral
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
LVDSÇ	Sol ventrikül diyastol sonu çapı
LVSSÇ	Sol ventrikül sistol sonu çapı
MDA	Malondialdehid
MI	Miyokard infarktüsü
Mitral A	Geç dolum dalgası
Mitral E	Erken hızlı dolum dalgası
MPI	Miyokard performans indeksi
MY	Mitral yetmezlik
NO	Nitrik oksit
NYHA	New York Heart Association

PAB	Pulmoner arter basıncı
PD	Periton diyalizi
PKBH	Polikistik böbrek hastalığı
PTH	Parathormon
PW	Posterior duvar kalınlığı
RRT	Renal replasman tedavisi
RVDSÇ	Sağ ventrikül diyastol sonu çapı
RVSSÇ	Sağ ventrikül sistol sonu çapı
SAPD	Sürekli ambulator periton diyalizi
SDBY	Son dönem böbrek yetmezliği
SGPT	Alanin transaminaz
SOD	Süperoksit dismutaz
SV	Sol ventrikül
SVH	Sol ventrikül hipertrofisi
TBARS	Tiyobarbitürik asit ile reaksiyon veren maddeler
TG	Trigliserit
TND	Türk Nefroloji Derneği
USRDS	United States Renal Data System
VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında modern renal replasman tedavilerine (RRT) rağmen yaşam beklentisi azalmıştır ve bu hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. United States Renal Data System (USRDS) 2009 verilerine göre kronik böbrek hastalığı (KBH) hastalarında kardiyovasküler hastalık (KVH) prevalansı %63 olarak tespit edilmiştir ve bu prevalans yaş ve KBH evresi ile doğru orantılı artmaktadır. Ülkemizde de Türk Nefroloji Derneği (TND)'nin 2008 yılı verilerine göre hemodiyaliz (HD) hastalarında en sık rastlanan ölüm nedeni %50 ile KVH'lardır. Artan risk SDBY'li hastalarda sıklıkla hızlanmış ateroskleroza bağlanmakla beraber, kardiyovasküler mortalite sebepleri arasında hızlanmış ateroskleroz yanında anemi, vasküler kalsifikasyon, sol ventrikül hipertrofisi (SVH) gibi risk faktörleri de sayılmaktadır.

Coenzim Q10 (CoQ10) yağda çözünebilir vitamin benzeri ubikinon olarak bilinen bir maddedir. Yüksek enerji dönüşümü olan dokulara sahip kalp, böbrekler, karaciğer ve beyin gibi organlarda en yüksek konsantrasyonlarda bulunur.

CoQ10, esas görevi adenosin trifosfat (ATP) üretmek olan mitokondriyal oksidatif respiratuar zincirde, elektron taşıyıcısı olarak görev görür. Ayrıca bir antioksidan madde olarak da lipid peroksidasyonunu önlediği gösterilmiştir. KBH olan hastalarda CoQ10 seviyeleri düşük iken, oksidatif stres belirteçleri yüksek olarak tespit edilmektedir. Artan oksidatif stresin de etkisiyle KBH hastalarında kardiyovasküler olayların gelişme süreci hızlanmakta ve bu hastalarda KVH'lar da artmaktadır.

Çalışmamızda SDBY hastalarında CoQ10 takviyesinin bu hastalarda en büyük morbidite ve mortalite nedeni olan kardiyovasküler sistem (KVS) üzerine olan etkisini tespit etmeyi planladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

#### 2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı ve Etiyolojisi

KBY; üç ay veya daha uzun süren böbrek hasarı veya glomeruler filtrasyon hızının (GFH)  $<60$  ml/dk./1.73 m<sup>2</sup> olması durumu, böbrek hasarı ise patolojik anormalliklerin veya hasar göstergelerinin (kan veya idrar testleri veya görüntüleme çalışmaları gibi) varlığı olarak tanımlanmaktadır (1). KBH'nın evreleri Tablo 1'de özetlenmiştir (4).

Tablo 1.Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri:

Evre	Tanım	GFH (ml/dk/1.73m <sup>2</sup> )
1	Normal veya ↑GFH ile böbrek hasarı	$\geq 90$
2	Hafif ↓GFH ile böbrek hasarı	60-89
3	Orta derecede ↓GFH	30-59
4	Ağır derecede ↓GFH	15-29
5	Böbrek yetmezliği (son dönem)	$<15$

GFH 15 ml/dk'ya inince son dönem böbrek yetmezliğinden (SDBY) bahsedilir ve hastalar diyaliz, renal transplantasyon gibi RRT'lerine ihtiyaç duyarlar. HD, ülkemizde en sık uygulanan RRT yöntemidir (3).

KBH çok farklı nedenlerle gelişebilmekte ve bu nedenlerin sıklığı ülkeden ülkeye, ırk ve cinsiyete bağlı olarak değişmektedir. Ülkemizde KBH'na yol açan ilk üç neden diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), ve kronik glomerulonefrit (GN) olarak sıralanmıştır (3). Ülkemizde 2008 yılındaki HD hastalarının KBH nedenleri Tablo 2'de gösterilmiştir (3).

Tablo 2: Ülkemizde 2008 yıl sonu itibarıyla kronik HD programında izlemde olan hastaların etiyolojik nedenlere göre dağılımı (690 merkez)

Etiyoloji	HD %
DM	27,9
HT	26,4
Kronik GN	8,7
Polikistik böbrek hastalıkları	4,4
Pyelonefrit	4,2
Amiloidoz	2,1
Renal vasküler hastalık	1,2
Diğer nedenler	7,8
Etiyolojisi bilinmeyenler	16,1
Bilgi yok	1,3

USRDS 2009 verilerine göre yeni vakalarda SDBY nedeni %54 oranında DM iken üç vakadan birinde neden HT olarak tespit edilmiştir (2).

### 2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığı İnsidans ve Prevalansı

TND 2008 verileri 754 merkezden gelen bilgilere dayanılarak belirlenmiştir. 2008 yılı verilerine göre Türkiye’de RRT’si gerektiren SDBY nokta prevalansı milyon nüfus başına 756 olup önceki yıla göre prevalansta artma dikkati çekmektedir (Sağlık Bakanlığı verilerine göre düzeltilmiş prevalans 847’dir). 2008 yılında Türkiye’de RRT insidansı 188 olarak hesaplanmıştır. Bu kayıtlara göre SDBY nedeniyle 40.264 hasta hemodiyalize girmekte, 5.774 hasta sürekli ambulator periton diyalizi (SAPD) uygulamaktadır (Sağlık Bakanlığı’nın

901 merkezden elde ettiği HD'e giren hasta sayısı 46.659, periton diyalizi (PD) yapan hasta sayısı 6.109'dur.) (3).

USRDS 2009 yılı verilerine göre Amerika Birleşik Devletlerinde 526.000 hasta renal replasman tedavisi almaktadır. 2009 yılında açıklanan SDBY prevalansı milyon nüfus başına 1.665'tir. SDBY insidansı ise genel nüfusta milyonda 354 kişi iken Afrikan-Amerikalılarda milyonda 998 kişi olarak belirlenmiştir (2).

### **2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığı Hastalarında Mortalite ve Morbidite Nedenleri**

KVH'lar, RRT altında olan hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedeni olup tüm ölümlerin yaklaşık %50'sinden ve toplam hastaneye yatışların %20'sinden sorumludur. USRDS 2009 verilerine göre KBH hastalarında KVH nedeni hastaneye yatış oranlarında 1993'den beri %8.2 artış olmuştur (2). Bu ölümlerin %50'sinden fazlası genel popülasyondan 3-5 kat daha sık bir insidansla görülen akut miyokard infarktüsü (MI) sonucu meydana gelir (5).

Ülkemizde TND 2008 verilerine göre ölüm nedenleri arasında HD hastalarında %50 ile KVH'lar ilk sırayı almaktadır. KVH'lar dışında diğer önemli mortalite nedenleri arasında malignite (%11), serebrovasküler hastalıklar (%10.6) ve infeksiyonlar (%7.7) yer almaktadır (3). 2008 yılında kardiyovasküler nedenlerle ölen HD hastalarında ölüm nedenleri de %38.6 ile kalp yetmezliği, %32.3 ile iskemik kalp hastalığı ve %20.5 ile de ani ölüm şeklinde rapor edilmiştir (3).

75 yaş üstü diyalize giren hastalarda yapılan bir çalışmada 2000 yılından beri bu hastaların mortalite nedenleri araştırılmıştır. Çalışmaya 139 hasta alınmış ve en sık komorbid durumlar %25.9 ile kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), %25.2 ile KAH, % 25.9 ile KKY, %23.7 ile neoplazmlar, %23.7 ile periferik vasküler hastalıklar, %18.7 ile serebrovasküler hastalıklar ve %81 ile arteriyel HT olarak tespit edilmiştir. Çalışmanın sonunda en önemli

ölüm nedenleri %32 ile infeksiyonlar, %28.3 ile KVH'lar ve %11.3 ile neoplazmlar olarak bulunmuştur (39).

KVH'lar diyalize başlayan hastalarda sıklıkla önceden varolan bir durumdur ve bu, popülasyonda gözlenen artmış kardiyovasküler morbidite ve mortaliteden sorumlu tutulabilir. Bu gruptaki prelinik kardiyovasküler bozukluklar bile yüksek oranlardadır. Çalışmalar RRT'ne başlamış hastaların %80'e varan oranlarda yapısal ya da fonksiyonel sol ventrikül bozukluklarına sahip olduklarını bildirmiştir (6).

Parfrey ve arkadaşlarının, Kanada'da 1983-1991 yılları arasında yaptığı çalışmada diyalize başlamadan önce ekokardiyografik (EKO) olarak hastaların %74'ünde sol ventrikül hipertrofisi (SVH) tespit edilmiştir. Bu RRT'nin başlangıcındaki yüksek kardiyovasküler riski göstermektedir. Diyaliz tedavisi başlangıcından itibaren 433 hastayı kapsayan bu EKO çalışmasında hastaların %44'ünde KVH kliniğinin, %14'ünde koroner arter hastalığının (KAH), %31'inde konjestif kalp yetmezliğinin (KKY) olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışma kardiyovasküler bozukluğa neden olan mekanizmaların KBH'nda prediyaliz dönemde başladığını açıkça göstermektedir (7).

KVH'lardan ölüm riskinin artışı KBH'nda hızlanan arteriyoskleroz sürecine bağlansa da bu hastalar toplum genelinden farklı olarak kardiyovasküler mortalite için anemi, arteriyoskleroz, vasküler kalsifikasyon, SVH ile remodeling ve enerji metabolizması değişikliği gibi başka riskler de taşır. Diyaliz hastalarında SVH ve/veya iskemik kalp hastalığına yol açarak ölüme götüren olaylar zincirinde rol oynayan muhtemel kardiyovasküler risk faktörleri Tablo 3'de gösterilmiştir (8,9,40).

Tablo 3: Böbrek Yetersizliğinde Kardiyovasküler Hastalıklar İçin Risk Faktörleri

- Klasik Risk Faktörleri
  - Dislipidemi (hiperkolesterolemi, düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), hipertrigliseridemi, yüksek çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), yüksek

- Lipo(a), artmış lipid peroksidasyonu)
- Hiperinsülinemi
  - HT
  - Sigara
  - Sedanter yaşam tarzı
  - Obezite
  - Üremiye Spesifik Nedenler
    - Hiperparatiroidizm
    - Fosfat retansiyonu
    - İyatrojenik demir yüklenmesi
    - Yetersiz diyaliz
    - Hiperhomosisteinemi: Folat ve pridoksin eksikliği
    - Endotel disfonksiyonu
    - Matriks proteinlerinin karbomilasyonu
    - Lipoproteinlerin karbomilasyonu
    - Azalmış antioksidan koruyuculuğu (lipid peroksidasyon ve otoantikokların düşük dansiteli lipoproteinleri (LDL) okside etmesiyle oluşur.)
    - Hiperokzalemi

## **2.2. Kronik Böbrek Hastalığında Kardiyak Bulgular**

### **2.2.1. KBH ve Kardiyovasküler Risk**

KBH'da çoğu patolojik olay GFH 60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>'nin altına düştüğünde gerçekleşir. Yapılan birçok kardiyovasküler çalışmada da özellikle GFH 60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>'nin altında olduğunda kontrast aracılı nefropati, perkütan koroner girişim sonrası restenoz, tekrarlayan MI, diyastolik/sistolik KKY, aritmiler ve kardiyovasküler ölüm gelişme oranlarının arttığı

tespit edilmiştir (10,11,12,13,14,21). JNC 7'de KBH kardiyovasküler durum açısından bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (15,21).

### **2.2.2. Sol Ventrikül Hipertrofisi**

Sol ventrikül hipertrofisi, artmış sol ventrikül basıncı ve hacim yüklenmesi sonucu artan miyokardial iş yükünün devam ettirilebilmesi için, zaman içinde gelişen adaptif bir mekanizmadır.

Azalmış arteriyel kompliyans, sol ventrikül yüklenmesinin anahtar belirleyicisidir. Arteriyoskleroza bağlı olarak arter esnekliğinin kaybolması KBH hastalarında yaygındır ve klinik olarak sistolik kan basıncı ve nabız basıncı artmıştır. SVH, sol ventrikül kontraktilitesinin ve kompliyansının azalmasına ve miyokard oksijen tüketiminin artmasına neden olur. Bu durum uzun süre devam ettiği takdirde, kardiyak fonksiyonların bozulmasına ve KY'ne yol açabilir. Aynı zamanda koroner arterler normal olsa bile, SVH rölatif koroner yetmezliğe yol açarak kalp hastalığı sıklığını artırabilir (16).

Ekokardiyografi (EKO), sol ventrikül yapısı ve fonksiyonunun değerlendirilmesi için muhtemelen en yararlı tanı yöntemidir. Yaygın olarak kullanılabilir, invaziv değildir ve diğer yöntemlere göre ucuzdur.

KBH olan hastalarda yapılan bir çalışma, hastalarda henüz HD tedavisi başlamadan önce bile KBH'nin başlangıcında bu anormalliklerin mevcut olduğunu ve renal fonksiyonlardaki azalma ile hızla ilerlediğini ortaya koymuştur. Kreatinin klerensi (KK) 50 ml/dk'nın üzerindeki hastaların %27'sinde, KK 25-50 ml/dk arasında olan hastaların %31'inde, KK 25 ml/dk'nın altında olan hastaların ise %45'inde SVH saptanmıştır. Bu çalışmada SVH'nin major tetikleyicileri sistolik HT ve anemidir (17,40).

Foley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RRT başlangıcındaki hastaların %74'ünde SVH, %32'sinde SV dilatasyonu, %15'inde SV sistolik fonksiyon bozukluğu gözlenmiştir (18,40).

Bu sol ventrikül anormalliklerinin hastaların diyalize başlamadan önceki prognozlarını da direkt etkilediği tespit edilmiştir.

SVH gelişiminden sorumlu en önemli faktör sistemik arteryel HT'dur. Diyaliz hastalarının çoğunda periferik direnç normal olduğundan, büyük olasılıkla arter esnekliğinin kardiyovasküler morbiditeye etkisi ortalama arter basıncından daha önemlidir. Gerçekten de sistolik kan basıncı ve nabız basıncı, diyastolik kan basıncına göre SVH ile daha yakın ilişkilidir (16).

Kanada'da diyaliz tedavisi başlangıcındaki SDBY bulunan 433 hastada yapılan ve SVH olan (hastaların %41'inde konsantrik SVH, %16 sistolik disfonksiyon) hastaların yıllık takipleri ile KY gelişme süreleri incelenmiş ve sol ventrikül konsantrik hipertrofisi bulunan hastalarda ortalama 38 ay, SV dilatasyonu bulunanlarda ortalama 38 ay, sistolik disfonksiyonu bulunan hastalarda ise ortalama 19 ay olarak saptanmıştır. Bu hastaların ortalama yaşam süreleri ise sistolik disfonksiyonu olanlarda 38 ay, sol ventrikül konsantrik hipertrofisi olanlarda 48 ay ve sol ventrikül dilatasyonu olanlarda da 56 ay olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlar erken korunma ve müdahalenin gerekliliğini ortaya koymaktadır (19).

### **2.2.3. Kalp Yetmezliği**

Kalp yetmezliği (KY), KBH'da genel popülasyona göre daha yaygındır ve ölümün bağımsız prediktörüdür. Diyalizdeki hastalar arasında KY prevalansı yaklaşık %40'dır. KBH özellikle de SDBY olan hastalarda KKY'ne katkıda bulunan üç anahtar mekanizma vardır: HT'a bağlı basınç yükü, volüm yükü ve kardiyomiyopatidir. HD'e yaklaşan hastaların %20'si KKY teşhisine sahiptir (6, 20). Bunun ne kadarının renal yetmezliğe bağlı kronik volüm yüklenmesine ne kadarının da bozulmuş sistolik ve diyastolik fonksiyonlara bağlı olduğu halen tartışılan bir konudur (21).

KKY ile KBH birlikteliğinde prognoz kötüleşmektedir. GFH 60 ml/dk'nın altına düştüğünde risk daha belirgin hale gelmektedir (22). Bir kohortta, SDBY tedavisi başlanmadan önce veya başlarken KY olan hastaların ortalama sürvisi 36 ay olarak saptanırken, başlangıçta KY olmayanlarda 62 ay olarak saptanmıştır. Bu kötü prognoz; yaş, DM ve iskemik kalp hastalığından bağımsızdır. Başlangıçta KY olan hastalarda takip esnasında, %56'sında dekompanstasyon gelişmiş ve %44'ünde ise klinik stabil kalmıştır. Dekompanstasyonu olan hastalarda ortalama sürvi 29 ay olarak saptanırken kliniği stabil kalan KY'li hastalarda ortalama sürvi 45 ay olarak tespit edilmiştir. Başlangıçta KY bulunmayan hastalar için KY gelişiminin prediktörleri; ilerlemiş yaş, sistolik disfonksiyon, anemi, hipoalbümineimi, HT ve SVH'dir (23).

Sonuçta gözlemsel çalışmalar gösteriyor ki, KY'nin prevalansı diyaliz hastalarında genel popülasyondan 10-30 kat daha fazladır (24).

#### **2.2.4. Koroner Arter Hastalığı**

KBH olan hastalarda, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ile birlikte veya tek başına KAH sık görülür. Bu hasta popülasyonunda, KAH aslında bütün ölümlerin hemen hemen yarısından sorumludur (23). Üremik ortam ve eşlik eden bozukluklar koroner arter duvarında hasara yol açan bir durum oluşturur. Bu durum hem KBH hastalarının demografik özelliklerine hem de altta yatan hastalıklara bağlıdır (örneğin DM, HT gibi). Diyaliz programına başlayan hastalarda KAH prevalansı altta yatan komorbid şartlara bağlı olarak değişmekle birlikte %15-73 arasında değişir (16).

Miyokard infarktüsünü (MI) takiben 5 yıl içinde, KBH hastalarında mortalite yaklaşık %70'dir (23). KBH olan kişilerde, aterosklerotik KAH prevalansı birkaç nedene bağlı olarak yüksektir. Birincisi, diyaliz başlanan hastaların ortalama yaşı, son 10-20 yıl içinde sabit bir

şekilde yükselmiştir. Aynı zamanda, genç HD hastalarında bile kardiyovasküler ölüm oranı yüksektir; 20-44 yaşları arasındaki KBH hastalarında, kardiyovasküler ölüm insidansı, kabaca 1000 hasta yılı başına 40'dır. Kardiyovasküler ölümlerin yüzdesi, KBH olan tüm hasta gruplarında aynıdır. Bu durum, aterosklerozun KBH'nda hızlanmış olduğunu gösterir (25). İkincisi DM, tüm dünyada KBH'nın önde gelen nedenidir. DM ve sonuçta KBH olan birçok hastada, diyaliz başlandığında arteriyoskleroz gelişmiştir. Birçok hastada diyalize başlandığı zaman, daha önceden geçirilmiş MI'nün belirtileri, periferik damar hastalığı, iskemik damar hastalığı veya serebrovasküler olaylar vardır (26).

Üremi diyaliz hastalarında düşük düzeyde kronik inflamasyona da yol açar. Bu da ateroskleroz oluşumunda önemli görevi olan endotel yüzeyindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak mononükleer hücrelerin ve nötrofillerin aktive olmasına ve yüzeyde daha çok toplanmalarına neden olur. Sonuçta LDL okside olur.

Tek başına KBH'nın KAH'nın gelişmesinden bağımsız olması fikri, gittikçe artan bir görüştür. Ayrıca KBH hastalarının Akut Koroner Sendrom (AKS) geçirdikten, stentli veya stentsiz perkütan koroner girişimden sonra daha fazla ölüm oranları dikkati çekmektedir (27). By-pass greft uygulanan KBH hastalarının 5 yıllık sürvisi sadece %50'dir. Bu uygulamanın KBH hastalarında, antianginal medikal tedaviye üstün olup olmadığı bilinmemektedir (28).

### **2.2.5. Kapak Hastalıkları ve Kapak Kalsifikasyonları**

Diyaliz hastalarında kapak disfonksiyonları sık olup, bazı çalışmalarda tüm KBH olan hastaların yaklaşık yarısında mitral ya da aort kapak anomalileri bildirilmiştir. Hafif ya da orta derecede mitral yetersizliği (MY) genel olarak annüler ring genişlemesiyle beraber sol ventrikül dilatasyonuna sekonder olarak gelişir (29). KBH hastalarında özellikle de mitral ve aort kapağında görülen hasarlar kapakların annülüs ve yaprakçıklarının distrofik

kalsifikasyonuna bağlıdır. Diyaliz hastalarının yaklaşık yarısında aort kapağında kalsifikasyon mevcuttur ve bu durum yaşlı nüfusun kalsifikasyon oranı ile benzer olmakla birlikte diyaliz hastalarında 10-20 yıl daha erken gelişir ve aritmi ve kardiyak ileti anormalliklerine yol açabilir (30).

EKO çalışmalarında mitral kapak kalsifikasyonu KBH hastalarında %10-50 arasında iken (31), aort kapak kalsifikasyonu, bu grup hastalarda %25-55 arasında tespit edilmiştir (30).

HD hastalarında kardiyak kapak kalsifikasyonunun mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Diyaliz hastalarındaki kapak kalsifikasyonunun patogenezinde hiperfosfatemi, yüksek kalsiyum fosfor çarpanı (CaxP), yüksek parathormon (PTH), artmış kalsiyum düzeyi, HD ve periton diyalizi (PD) süresinin uzunluğu sebep olarak gösterilmiştir.

Diyaliz hastalarındaki kandaki fosfor miktarının yeterince kontrol edilememesi ve buna bağlı kalsiyum-fosfor bağlayıcı proteinlerin kanda artması, kalp dokularında kalsiyum birikmesine yol açarak, kardiyak morbidite ve mortaliteyi artırır. Bu sebeple diyaliz hastalarında sıklıkla görülen yüksek PTH seviyeleri de üremik toksin olarak rol oynar. Deneysel çalışmalarda PTH'un kalp adelesi üzerine doğrudan zararlı etkisi olduğu gösterilmiş olup, paratiroidektomi sonrası sol ventrikül çapında ve fonksiyonunda belirgin artma tespit edilmiştir (32).

Her 1 mg/dl'lik fosfor konsantrasyonunun artışıyla 2,5 yıllık diyaliz tedavisindeki kalsifikasyon artışına eşdeğer olduğu ve her 1 mg/dl'lik serum kalsiyum artışının da 5 yıllık diyaliz tedavisine eşdeğer koroner kalsifikasyon riskiyle orantılı olduğu gösterilmiştir (33). Bu sebeple diyetle fosfor kısıtlaması, diyaliz solüsyonunda fosfor bulunmaması, diyaliz sıklığının artırılması, kalsiyum ve PTH'u azaltan vitamin D analoglarının kullanılması veya serbest kalsiyum-fosfor bağlayıcıları kullanılarak kalp dokularındaki kalsifikasyon azaltılabilir (32).

### **2.2.6. Kardiyak Aritmiler**

SVH ve KAH aritmi riskini artırır. KBH'lı ve diyalize giren hastalarda oluşan aritmilerin altında; HD'e bağlı hipotansiyon, diyalize bağlı elektrolit (hiper-/hipopotasemi, hipo-/hiperkalsemi, hipomagnezemi gibi) ve asit-baz dengesizlikleri, hipoksemi, sekonder hiperparatiroidiye bağlı kardiyak ileti kalsifikasyonu, perikardit veya iskemik kalp hastalığı ve kalp doluş basıncı değışiklikleri sonucu oluşan kan basıncındaki dengesizlikler gibi nedenler sayılabilir (34,35,36). Holter ile yapılan 24 saatlik monitorizasyonlarda sık ventriküler atımlar, ventriküler çiftler (coupletler) ve ventriküler taşikardi gibi yüksek dereceli ventriküler aritmilere hastaların %30'unda rastlanmıştır.

Diyaliz hastalarını ilgilendiren önemli ritim bozukluklarından biri de atriyal fibrilasyondur (AF). AF varlığı diyaliz hastalarında mortaliteyi artırır. Yaş, SVH ve kalsiyum-fosfor metabolizması anormallikleri AF gelişimi için zemin hazırlayan risk faktörleridir. Diyaliz hastalarında AF görülme sıklığı %13-23,4 arasında değışebilmektedir. HD hastalarında AF, PD yapan hastalara oranla daha sık görülmektedir (24,32).

Diyaliz hastalarının ilgilendiren en dramatik kardiyovasküler komplikasyon, ani kalp ölümüdür. Diyaliz hastalarında ani kalp ölümünden akut MI, SVH ve bunlara ikincil gelişen aritmiler sorumludur. Diyaliz merkezlerinde meydana gelen ani kalp ölümlerinin 2/3'ünün ventriküler taşikardi veya fibrilasyona bağlı olduğu rapor edilmiştir (24).

### **2.2.7. Perikardiyal Hastalık**

Diyaliz ile ilişkili perikardit sıklıkla PD yapan hastalarda görülür. Patogenezinde volüm aşırı yükü, yetersiz diyaliz, orta büyüklükte moleküllerin birikimi, malnütrisyon, hiperparatiroidizm, heparin, viral enfeksiyon ve immün mekanizmalar yer alır (37).

Diyaliz olanağının olmadığı dönemlerde, perikardit preterminal bir olay olarak karşımıza çıkarken, günümüzde diyaliz tedavisinin rutin olarak uygulanabilir hale gelmesi sayesinde,

sıklığı oldukça azalmıştır. Yine de diyaliz hastalarının %15-20'sinde asemptomatik, hafif ve hemodinamik zararı olmayan perikardiyal efüzyon izlenmektedir. Diyalizle ilişkili perikarditlerde primer tedavi, yoğun, günlük diyalizdir.

### **2.2.8. EKO ile Belirlenen Diyastolik Fonksiyon Parametreleri**

Normal diyastolik fonksiyon istirahat ve egzersiz durumunda diyastolik basınçlarda artış olmaksızın ventriküllerin yeterli doluşunu sağlar. Çoğu hastada sol ventrikül dolum paterni iki boyutlu EKO ve mitral akım ölçümleri ile belirlenebilir (38).

Diyastolik dolum genellikle; erken hızlı dolum dalgası (Mitral E), atriyumların kasılmasına bağlı oluşan geç dolum dalgası (Mitral A) ve E/A oranı ile sınıflandırılır. Ayrıca diyastolik dolum paterni deselerasyon zamanının (EDZ) ölçümü ile de belirlenebilir. EDZ; E velositesinin pik bölgesinden sonlanmasına kadar olan süredir. Diyastolik disfonksiyonda EDZ orta diyastolden geç diyastole doğru uzar. Aşırı sol ventrikül relaksasyonuna bağlı hızlı dolumlarda ise kısalmır. Bu durum genç hastalarda veya sol ventrikül kompliyansının azaldığı ve sol atriyum basıncının arttığı durumlarda izlenir. İzovolümetrik gevşeme zamanı (IVRT) aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süredir. Normal değeri  $76 \pm 13$  ms'dir. IVRT, genellikle EDZ ile paraleldir. Normalde E/A=1,5-2'dir. Restriktif tip diyastolik yetmezlikte bu oran 2,5'un üzerine çıkar. Doku dopplerde de 3 velosite ölçülmektedir. Sistolik (Sm), erken diyastolik (Em) ve geç diyastolik (Am). Em diyastolik dolum paterninin sınıflandırılmasında gereklidir. Am sol atriyum fonksiyonu ile korele iken Em miyokardın relaksasyonunu gösterir. Normalde Em velositesi Am velositesinden büyüktür. Em'deki azalma diyastolik disfonksiyonun erken belirtilerinden birisidir ve diyastolik disfonksiyonun tüm evrelerinde vardır. Normalde E/Em<8-10 iken diyastolik disfonksiyonda bu oran 15'in üzerine çıkar. Em'deki azalma sonucunda Em/Am oranında da

azalma olur. MPI ise miyokard performansının bir belirteçidir. (IVRT+ICT)/ET şeklinde hesaplanır. Normal değeri  $0,39\pm 0,05$  iken dilate KMP'de  $0,59\pm 0,10$ 'a yükselebilir (38).

### **3. CoQ10 ve Klinik Çalışmaları**

#### **3.1. CoQ10**

CoQ10 yağda çözünebilir ubikinon olarak bilinen vitamin benzeri bir maddedir(61). Vücutta sentezlendiği için vitamin değildir. Esas kimyasal yapısı; 2,3-dimethoxy-5-methyl-6-decaprenyl-1,4-benzoquinone'dur. Bu haliyle trans konfigürasyonundadır (41,42). İlk olarak 1957 'de inek eti mitokondrisinde izole edilmiştir ve yüksek enerji dönüşümü olan dokulara sahip kalp, böbrekler, karaciğer ve beyin gibi organlarda en yüksek konsantrasyonlarda bulunmuştur. CoQ10 kardiyak, nörolojik, onkolojik ve immünolojik birçok bozukluğun tedavisinde kullanılmıştır (41,47).

CoQ10, esas görevi ATP üretmek olan mitokondriyal oksidatif respiratuar zincirde, elektron taşıyıcısı olarak görev görür. Ayrıca CoQ10 kardiyak hücrelerde adenosin difosfat (ADP) deposunun kaybını önleyerek de ATP oluşumunu artırmaktadır. Antioksidan bir madde olarak da lipid peroksidasyonunu da önlediği gösterilmiştir. Hücre sinyal iletimi ve gen ekspresyonunda da görev görmektedir (41,42,47).

Lipofilik bir madde olduğundan gastrointestinal sistemden (GİS) emilimi de lipidler gibi olmaktadır. Destekleyici tedavi olarak oral alınan CoQ10 preparatının da emilimi yağlı besinlerle alındığında artacaktır (42).

CoQ10 preparatlarının oral kullanımında herhangi bir kontrendikasyon bildirilmemiştir. Yan etkileri nadirdir. Klinik çalışmalarda %1 den az hastada ılımlı GİS rahatsızlıkları tespit edilmiştir (41,42).

Statinler kolesterol sentezini önlerken endojen CoQ10 sentezini de bloke ederek CoQ10 seviyesini de düşürür. Bazı vakalarda bu durum miyopatiye hatta nadiren de olsa hayatı tehdit

eden rabdomiyolizise neden olabilmektedir. Bu yan etkiler de CoQ10 desteği ile önlenbilir. B blokerlerin de endojen CoQ10 seviyelerini CoQ10 bağımlı enzimleri inhibe ederek azalttığı gösterilmiştir. Gliburid, fenformin ve tolazamid gibi oral antidiyabetiklerin de endojen CoQ10 seviyelerini azalttığı tespit edilmiştir (42,46).

CoQ10 Parkinson ve Huntington Hastalığı, Friedreich's ataksi, migren, mitokondriyal ensefalomiyopatiler gibi nörolojik hastalıklarda, KKY, HT, KAH gibi kardiyovasküler hastalıklarda, DM, maküler dejenerasyon, astenezoospermi gibi hastalıklarda da kullanılmıştır (41,42). Parkinsonda randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, çoklu merkezli, 80 hastayı ihtiva eden bir çalışmada günlük 1200 mg CoQ10 kullanımının %44 oranında fonksiyon kaybında azalma gözlenmiştir (43). 32 hastayı ihtiva eden bir başka çalışmada günlük 150 mg CoQ10 alımının migren ataklarını azalttığı görülmüştür (44). DM'li 74 hastada yapılan randomize, kontrollü bir çalışmada da hastalara 12 hafta boyunca günlük 200 mg CoQ10 verilmiş ve çalışmanın sonunda HbA1c seviyelerinde ılımlı bir iyileşme yaptığı tespit edilmiştir (45). Bu çalışmalar gibi diğer alanlarda da yapılan pek çok çalışmada CoQ10 takviyesinin faydalı olduğu tespit edilmiştir.

### **3.2. CoQ10'in KBH Hastaları ile Yapılan Çalışmaları**

KBH'nda CoQ10 ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur ve yapılan bu çalışmalarda KBH hastalarında CoQ10 seviyelerinin düşük olduğu tespit edilmiştir. 55 prediyalitik hastada yapılan bir çalışmada hafif böbrek yetmezlikli (kreatinin klerensi>60) hastalarda oksidatif stres belirteci olan Malondialdehid (MDA) seviyesi yüksek bulunurken CoQ10 seviyesi düşük tespit edilmiştir. Daha ciddi böbrek yetmezlikli hastalarda (KK<25) ise daha fazla MDA artışı ya da daha fazla CoQ10 düşüşü izlenmemiştir (48).

Diyalize giren ve girmeyen KBH hastalarında yapılan randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada serum kreatinini 5 mg/dl'nin üzerinde olan 11 hastaya 4 hafta boyunca

180 mg/gün CoQ10, 10 hastaya da plasebo verilmiştir. Çalışmanın sonucunda CoQ10 grubunda BUN ve kreatinin seviyesinde belirgin düşme, kreatinin klerensi ve idrar çıkışında artış tespit edilmiştir. Aynı çalışmada oksidatif stres belirteçlerinden MDA, tiyobarbitürik asit ile reaksiyon veren maddeler (TBARS), konjuge dienler de çalışılmıştır. Çalışmanın başında her iki grupta da vitamin A, E, C ve  $\beta$  karoten seviyeleri düşük iken TBARS, MDA ve konjuge dien seviyeleri yüksek tespit edilmiştir. 4 haftalık tedavi sonunda kontrol grubuna göre CoQ10 alan grupta MDA, TBARS, konjuge dien seviyelerinde anlamlı azalma görülmüştür (49).

Avustralya'da yapılan bir başka çalışmada diyabetik olmayan evre 3-4 KBH hastalarında omega 3 yağ asitlerinin ve CoQ10'in kardiyovasküler profil üzerine, özellikle de kan basıncı ve kalp hızı üzerine bağımsız ve aditif etkisi olup olmadığının tespiti hedeflenmiştir. Çift-kör, plasebo kontrollü bu çalışmada 85 hasta; tek başına 4g. omega 3 yağ asidi, tek başına 200 mg CoQ10, her ikisini ve 4g plasebo alan olmak üzere 4 gruba randomize edilmiştir. Her grup verilen maddeyi 8 hafta kullanmıştır. 74 hastanın tamamladığı bu çalışmada omega 3 yağ asitlerinin kan basıncı, kalp hızı ve TG değerlerini düşürdüğü, fakat CoQ10'in kan basıncı üzerine etkili olmayıp kalp hızını da artırdığı görülmüştür (50).

Renal transplantasyonda CoQ10'in lipid peroksidasyonu ve bazı lipid parametreleri üzerine olan etkisini tespit etmek için yapılan bir çalışmada ise 11 renal transplant hastasına günlük 90 mg CoQ10 4 hafta boyunca verilirken kontrol grubunu oluşturan 20 gönüllü ise CoQ10 almamış. Çalışmanın başında lipid peroksidasyon belirteçleri olan MDA, 4-hydroxynonenal (4-HNE) seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede ( $p<0,001$ ) yüksek iken süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) aktiviteleri de anlamlı derecede (SOD için  $p:0,002$ , GPx için  $p<0,0001$ ) düşüktü. 4 haftalık tedavi sonrasında enzim aktivitelerinde anlamlı değişiklik izlenmedi. Çalışmanın başında renal transplant hastalarında total kolesterol seviyeleri kontrol grubuna göre belirgin yüksekti ( $p<0,001$ ). 4 haftalık tedavi

sonrasında renal transplantlarda LDL kolesterol seviyeleri 155.4 den 138 mg/dl'ye gerilerken (p:0,009) HDL kolesterol 51.1 den 65.8 mg/dl'ye yükselmiştir (p:0,0005)(51).

### **3.3. CoQ10'in KVH'larla İlgili Çalışmaları**

CoQ10 oksidatif fosforilasyonda görev gören bir koenzimdir ve antioksidan özelliğindedir. Bu özelliği ile de KVH'larda da kullanımı açısından birçok çalışma yapılmıştır.

Randomize çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada CoQ10'in antioksidan ve sitoprotektif özelliği MI geçiren hastalarda karşılaştırılmış. CoQ10 grubundaki 73 hastaya günlük 120 mg CoQ10 verilirken plasebo grubundaki 71 hastaya da B vitamini verilmiştir. 1 yıllık takibin sonunda CoQ10 grubunda fatal olmayan infarktüsleri de ihtiva eden tüm kardiyak olaylarda ve kardiyak ölümlerde anlamlı derecede azalma izlenmiştir. Ayrıca CoQ10 alan grupta plasebo grubuna göre Vitamin E ve HDL seviyeleri anlamlı derecede artış gösterirken MDA, TBARS ve konjuge dienlerde de anlamlı bir azalma görülmüştür(52).

KKY'nde fonksiyonel bozukluğa yol açan önemli bir anormallik de endotel disfonksiyonudur. Endotel disfonksiyonu ise ya azalmış nitrik oksit (NO) sentezine ya da nitrik oksidin inaktivasyonuna bağlıdır. Oksidatif stres artışı da nitrik oksidin peroksinitrite inaktivasyonuna neden olmaktadır. Stabil KKY'li hastalarda CoQ10 takviyesinin tek başına ya da egzersizle birlikte endotel disfonksiyonunu iyileştirmesi üzerine yapılan bir çalışmada New York Heart Association (NYHA)'ya göre Class 2 ve 3, son üç ayda klinik olarak stabil kalmış ve ilaç değişikliği ihtiyacı olmamış ve yine son üç ayda akut KY nedeni ile hospitalize edilmemiş 23 hasta CoQ10, egzersiz ve CoQ10 ile egzersiz olmak üzere 3 ayrı gruba randomize edilmiş, CoQ10 günde 300 mg 4 hafta boyunca verilmiştir. 21 hasta ile tamamlanan çalışmada CoQ10 takviyesi ile plazma CoQ10 seviyesi 4 kat artırılırken ürik asit seviyesinde anlamlı bir azalma, HDL seviyesinde de anlamlı bir artış olmuştur. Total kolesterol, LDL, TG ve Vitamin E seviyelerinde anlamlı bir farklılık olmayan bu çalışmada

CoQ10 alan grupta sol ventrikül EF'sinde de anlamlı bir artış izlenmiştir. CoQ10 + egzersiz grubunda ise tüm bu verilerde tek başına CoQ10 ya da tek başına egzersiz grubuna göre daha iyi sonuçlar alınmıştır (53).

Avustralya'da yapılan randomize, çift-kör, plasebo kontrollü pilot bir çalışmada ise  $\beta$  bloker almayan NYHA'ya göre Class2 ve 3 hastalarda CoQ10'in etkisi araştırıldı. EF'si %40'ın altında,  $\beta$  blokerler hariç, ACE inhibitörleri dahil maksimum tedavisini alan 35 hasta çalışmayı tamamlamıştır. Günlük 150 mg CoQ10 verilen bu çalışmada 3 aylık tedavinin sonunda CoQ10 grubunda egzersiz süresinde anlamlı artış izlenmiş ve bu artışın CoQ10 seviyesindeki artışla da korele olduğu tespit edilmiştir (54,57).

KKY'nde yapılan 9 çalışmanın meta-analizinde ise EF'yi artırmada ya da mortaliteyi azaltmada CoQ10 kullanımının anlamlı bir iyileşme sağlamadığı belirlendi (54).

İskemik veya dilate kardiyomyopati (KMP) ve kronik sol ventrikül disfonksiyonlu (EF=%26±6) 30 hastada yapılan çift-kör, plasebo kontrollü, cross-over bir çalışmada klinik olarak stabil ve ACE inhibitörü alan hastalara 12 hafta boyunca günlük 100 mg CoQ10 ve plasebo verilmiştir. 27 hastanın tamamladığı çalışmada CoQ10 seviyesi 903±345 nmol/l'den 2029±856 nmol/l'ye çıktığı halde sol ventrikül EF'si, kardiyak volümler, hemodinami ve yaşam kalitesi açısından anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (55).

Class 3 ve 4 (NYHA'ya göre) semptomatik, EF'si %40'ın ve pik oksijen tüketimi %17'nin altında olan 55 hastada yapılan çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada hastalara günlük 200 mg CoQ10 verildi. Hastaların hepsi digoxin, ACE inhibitörü veya diğer vazodilatatörlerden kullanıyordu. 6 aylık takibin sonunda çalışmayı 46 hasta tamamlayabilmiştir( her iki gruptan da 23'er hasta). Sonuç olarak standart medikal tedaviyi alan KKY'li hastalarda CoQ10'in EF, pik oksijen tüketimi veya egzersiz süresi gibi değerleri etkilemediği tespit edilmiştir (56).

Hipertrofik kardiyomyopati (HKMP), ciddi sol ventrikül duvar kalınlaşması ve anlamlı diyastolik disfonksiyon ile karşımıza çıkar. 6'sı obstrüktif olmayan, biri de obstrüktif

HKMP'li hastaya günlük ortalama 200 mg CoQ10 verilerek yapılan bir çalışmada CoQ10 seviyesi 2,9 µg/ml civarında tutulmuştur. Çalışmanın başında ve 3 ay yada daha fazla süren tedavi sonunda hastaların EKO'ları yapılmıştır. Sol ventrikül ölçümleri M-mode ile parasternal pencereden yapılmıştır. Tüm hastalarda halsizlik ve dispne düzelme olurken herhangi bir yan etki görülmemiştir. Çalışmanın sonunda interventriküler duvar kalınlığı (İVS) 1,51±0,17'den 1,14±0,13'e %24 azalma ile gerilerken (p<0,002) posterior duvar kalınlığı (PW) da 1,37±0,13'den 1,01±0,15'e %26 oranında gerilemiştir (p<0,005)(58).

HT diyalize giren hastalarda KVH'ların neden olduğu erken mortaliteye en sık yol açan ciddi bir risk faktörü olmayı sürdürmektedir. Hastaların yaklaşık %80-90'ında HT gelişir. Sebep ne olursa olsun, şu 3 faktör HT gelişimine yol açar. Bunlar: sodyumun azalması, renin-anjiyotensin-aldosteron aktivite artışı ve sempatik sinir sistemi aktivite artışıdır (21).

Hipertansiyon SVH, kardiyak dilatasyon, KY ve iskemik kalp hastalığının güçlü bir ön belirleyicisidir.

Semptomatik esansiyel HT'lu 109 hasta özel bir kardiyoloji çalışmasında varolan antihipertansif tedavi rejimlerine ortalama 225 mg/gün CoQ10 eklenmesi sonrası takip edilmiş ve CoQ10 seviyesi 2 µg/ml'nin üzerinde tutulmuştur. Başlangıçta %88 hastanın, tedavi devam ederken de %39 hastanın EKO'ları yapılmıştır. İlk 6 ayda antihipertansif tedavi ihtiyacında azalmanın eşlik ettiği fonksiyonel durumda kesin ve kademeli gelişme olmuştur. 51 hasta CoQ10 başlanmasından maksimum 4,4 ay sonra 1-3 antihipertansif ilaç sayısında kalırken sadece 3 hastada ek bir antihipertansif ilaç ihtiyacı olmuştur. %39,4 hastada öncesi ve tedavi esnasında yapılan EKO ile sol ventrikül duvar kalınlığı ve diyastolik fonksiyonunda çok anlamlı düzelme tespit edilmiştir. CoQ10 ile ilgili bir yan etki ya da ilaç etkileşimi izlenmemiştir (59).

HT'da CoQ10 kullanımı ile ilgili yayınlanan 8 çalışmada; bu çalışmaların tümünde sistolik basınçta ortalama 16 mmHg, diyastolik basınçta da ortalama 10 mmHg azalma gözlenmiştir (54).

Yamagami ve arkadaşlarının serum CoQ10 düzeylerinin 0,9 µg/ml'nin altında olduğu esansiyel HT'lu hastalarla yaptığı bir çalışmada hastalara 100 mg/gün CoQ10 12 hafta boyunca verilmiştir. Plasebo kontrollü bu çalışmanın 8-12. haftalarda kan basıncında anlamlı düşüşler izlenmiştir (60). Montaldo ve arkadaşlarının da günlük 100 mg vererek 12 hafta boyunca takip ettikleri 15 hipertansif hastada hem istirahat hem de egzersiz sırasındaki kan basıncında anlamlı azalma gözlenmiştir (61). Hamada ve arkadaşlarının 60 mg/gün CoQ10 vererek 4 hafta takip ettikleri 12 hipertansif hastanın takip sonunda kan basınçlarında herhangi bir değişiklik görülmemiştir (62).

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Konya il merkezinde bulunan ve KBH tanısı almış, yaş ortalaması  $47.4 \pm 11.1$  olan ve halen kronik HD uygulanan 28 hasta alındı. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirildikten ve onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Üç hasta böbrek nakli olduğu için, üçü de ilaçlarını kullanmadığından çalışma dışı bırakıldı ve çalışma 22 hasta ile tamamlandı.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 1-18 yaşından büyük erkekler, gebe olmayan ve emzirmeyen kadınlar
- 2-Çalışmayı kabul etmiş olan hastalar
- 3-Kreatinin değeri 5 mg/dl'nin üzerinde olan KBH hastaları

Çalışmaya alınmama kriterleri

- 1-Klinik olarak anstabil hepatik, respiratuar ya da kardiyak hastalığı (dekompanse kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon gibi) olanlar
- 2-18 yaşından küçük olanlar
- 3-DM tanısı olanlar
- 4-Aktif enfeksiyonu olanlar
- 5-Periton diyalizi yapan hastalar
- 6-3.dereceden aort, triküspid, mitral ya da pulmoner kapak yetmezliği olanlar

Hastaların HD süreleri, RRT süreleri, KBH etiyolojisi, eşlik eden kronik hastalıkları, ACE inhibitörü veya ARB ve  $\beta$  blokör ilaç alıp almadıkları dosyalarından öğrenilerek kaydedildi. Ayrıca hastaların, düzenli olarak yapılan, son üç aydaki Kt/V, hemoglobin, üre, kreatinin, albümin, Ca, P, PTH, ALP, SGPT, Ferritin değerleri de dosyalarından kaydedildi. Kalp kapak durumları ise yapılan bazal EKO'larından alınarak not edildi.

Çalışmayı kabul eden ve alınma ve dışlanma kriterlerine dikkat edilerek çalışmaya dahil edilen hastalar çift-kör, plasebo kontrollü, cross-over metodu uygulanarak rasgele iki gruba randomize edildi. Tüm hastalar haftada üç gün HD tedavisi almaktaydı. Çalışmanın başlangıcında tüm hastaların aynı kişi tarafından bazal EKO'ları yapıldı (Philips marka EKO cihazı ile). İki gruba randomize edilen hastaların ilk grubuna 8 hafta süreyle günlük 200 mg CoQ10, diğer gruba da 8 hafta süreyle plasebo (dextroz monohidrat) verildi. 8 haftalık tedavinin sonunda EKO'ları tekrar yapıldı ve 4 haftalık arınma dönemi verildi. 4 haftalık arınma döneminden sonra ilk dönem plasebo alan gruba 8 hafta süreyle günlük 200 mg CoQ10 verilirken ilk dönem CoQ10 alan gruba da 8 hafta süreyle plasebo verildi. Çalışmanın sonunda hastaların son EKO'ları yapıldı. Tüm basamaklarda hastaların EKO'ları diyalize girmedikleri günlerde yapıldı.

EKO ile bakılan parametreler şunlardı:

Sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVDSÇ), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVSSÇ), sol atriyum çapı (LA), interventriküler septum kalınlığı (İVS), sol ventrikül arka duvar kalınlığı (PW), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), pulmoner arter basıncı (PAB), sağ ventrikül diyastol sonu çapı (RVDSÇ), sağ ventrikül sistol sonu çapı (RVSSÇ), Mitral E ve A velositesi, deselerasyon zamanı (EDZ), A Time, Pulmoner ven ölçümleri (Ps, Pd, Ra, Ra Time, Ps VTI, Pd VTI). Ayrıca doku doppler ile de IVS ve Lateralin Sm, Em, Am, izovolümetrik kasılma zamanı (ICT), izovolümetrik gevşeme zamanı (IVRT) ve ejeksiyon zamanı (ET) belirlendi.

Bütün bu parametreler kullanılarak sol ventrikülün diyastolik fonksiyonlarının gösteren aşağıdaki oranlara ulaşıldı:

-E/A

-Ps/Pd

-Ps VTI/Pd VTI

-A Time-Ra Time

-IVS ve Lateral için E/Em ve ikisinin ortalaması ile sol ventrikül E/Em

-IVS ve Lateral için Em/Am ve ikisinin ortalaması ile sol ventrikül Em/Am

-IVS ve Lateral için MPI (Miyokard performans indeksi)  $(=(ICT+IVRT)/ET)$  ve ikisinin ortalaması ile sol ventrikül MPI

### **3.1. Verilerin Analizi ve İstatistik**

İstatistik işlemleri için SPSS 16.0 istatistik paket programı kullanıldı. Bulgular ortalama  $\pm$  standart sapma ve % oranlarıyla verildi. Verilerin normal dağılıma uygun olduğu tespit edildi ve Student-t testi kullanıldı.  $p<0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR VE SONUÇ

Konya il merkezinde HD'e giren 28 hasta, bilgilendirildikten ve yazılı onayları alındıktan sonra çalışmaya alındı. Çalışma 22 hasta ile tamamlandı. 3 hasta böbrek nakli olduğu için, 3 hasta da ilaçları kullanmak istemediğinden çalışma dışı bırakıldı.

22 hastanın KBH etiyojisinde nedeni bilinmeyenler %45,5 ile 1. sırada yer alırken polikistik böbrek hastalığı ve nefrolityazis %13,6'lık oranlarla 2 ve 3.sırada yer aldı. Hastaların KBH etiyojileri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3:Hastaların KBH etiyojileri:

Etiyoloji	Hasta sayısı	%
Nedeni bilinmeyen	10	45,5
Polikistik böbrek hastalığı (PKBH)	3	13,6
Nefrolityazis	3	13,6
HT	1	4,5
Ailevi Akdeniz ateşi (FMF)	1	4,5
Glomerulonefrit	2	9
Vezikoüreteral reflü	1	4,5
Preeklampsi	1	4,5

Hastalarımızın 13'ü erkek, 9'u kadın, yaş ortalamaları  $47,4 \pm 11,1$  idi. HD süreleri  $74,9 \pm 42,7$  ay idi. Hastaların demografik verileri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4:Hastaların demografik verileri:

Demografik özellikler	Sonuçlar
Yaş ortalaması (yıl)	$47,4 \pm 11,1$
Cinsiyet	
Erkek	13
Kadın	9
HD süresi (ay)	$74,9 \pm 42,7$
RRT süresi (ay)	$77,1 \pm 44,3$
Hb (g/dl)	$11,6 \pm 1,5$
Albümin (g/dl)	$4,2 \pm 0,2$
Üre (mg/dl)	$127,7 \pm 28,8$
Kreatinin (mg/dl)	$9,2 \pm 1,5$
Kalsiyum (mg/dl)	$9 \pm 0,9$
Fosfor (mg/dl)	$5,4 \pm 1,3$
PTH (pg/ml)	$396,4 \pm 353,8$
Ca x P	$49 \pm 13,4$
SGPT (u/L)	$19,1 \pm 15,5$
ALP (u/L)	$124,3 \pm 68$
Kt/V	$1,5 \pm 0,3$
Ferritin	$690,7 \pm 277,7$

Hastaların %9,1'inde KAH, %4,5'unda astım, %4,5'unda FMF eşlik eden komorbid durumları. Hastaların kullandığı ACE ya da ARB,  $\beta$  blokör tedavisi Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5:Hastaların ACE ya da ARB ve  $\beta$  blokör alma durumları:

	%
$\beta$ blokör	9,1
ACE ya da ARB	13,6
B blokör + ACE ya da ARB	31,8
B blokör ve ACE ya da ARB almayan	45,5

Hastaların bazal kalp kapak patolojileri de Tablo 6'da gösterilmiştir:

Tablo 6:Hastaların bazal kalp kapak patolojileri:

	%
<b>MY</b> Yok	40,9
Minimal	45,5
1.derece	4,5
2.derece	9,1
<b>TY</b> Yok	31,8
Minimal	54,5
1.derece	13,6
<b>AY</b> Yok	81,8
Minimal	13,6
1.derece	4,5

Hastalara çalışma öncesi bazal EKO yapıldı. Sonrasında hastaların yarısına 8 hafta boyunca günlük 200 mg CoQ10, diğer yarısına da plasebo verildi. Hastaların EKO'ları tekrarlandı. 4 haftalık arınma döneminden sonra ilk periyotta CoQ10 alan gruba plasebo, plasebo alan gruba da CoQ10 8 hafta süreyle verildi. Çalışmanın sonunda da tüm hastaların EKO'ları yapıldı. Tüm EKO'lar diyalize girilmeyen günlerde yapıldı.

CoQ10 tedavisi sonucunda bazale göre İVS ( $p=0,007$ ), PW ( $p=0,036$ ), LVSSÇ ( $p=0,004$ ), Pd VTI ( $p=0,019$ ) ve Ps VTI ( $p=0,009$ ) değerlerinde anlamlı farklılık izlendi (Tablo 7). Plasebo ile bazal EKO değerleri arasında da İVS ( $P=0,047$ ), İVS Sm ( $p=0,033$ ), LVSSÇ ( $P=0,040$ ) ve Ps VTI ( $p=0,034$ ) parametrelerinde anlamlı farklılık vardı (Tablo 8). CoQ10 tedavisi ile RVSSÇ değerinde  $2.25 \pm 0.43$ 'den  $1.97 \pm 0.61$ 'e gerilerken plasebo ile bu değerde  $2.25 \pm 0.43$ 'den  $2.40 \pm 0.53$ 'e gerileme oldu ( $p=0.017$ ).

Tablo 7:CoQ10 tedavisi ile bazal EKO değerlerinin karşılaştırılması:

	Ortalama	Standart sapma	P
A	-0,65	16,53	0,85
A time	3,90	25,02	0,47
A time- Ra time	-12,54	52,39	0,27
E	-1,10	22,81	0,82
E/A	-0,00	0,27	0,87
EDZ	-0,68	71,27	0,96
EF	1,40	4,77	0,18
<b>İVS</b>	0,12	0,20	<b>0,007</b>
İVS Am	-0,22	2,72	0,69
İVS E/Em	0,75	7,66	0,64
İVS Em	-0,19	2,43	0,71
İVS Em/Am	-0,04	0,46	0,65
İVS ET	8,22	49,54	0,44
İVS ICT	-3,95	16,99	0,28
İVS IVRT	6,86	38,07	0,40
İVS MPI	-0,03	0,31	0,62
İVS Sm	-0,51	1,54	0,13
Lateral (LAT) Am	-0,07	2,09	0,86
LAT E/Em	-0,34	4,56	0,72
LA	1,53	7,53	0,35
LAT Em	-0,19	3,61	0,80

LAT Em/Am	-0,02	0,46	0,82
LAT ET	2,04	60,13	0,87
LAT ICT	-3,00	25,16	0,58
LAT IVRT	-1,68	26,72	0,77
LAT MPI	-0,04	0,32	0,52
LAT Sm	-0,63	1,90	0,13
LVDSÇ	-0,10	0,31	0,13
LV E/Em	0,20	4,83	0,84
LV Em/Am	-0,03	0,36	0,66
LV MPI	-0,03	0,29	0,54
<b>LVSSÇ</b>	0,37	0,54	<b>0,004</b>
PAB	0,97	6,32	0,47
<b>Pd VTI</b>	1,67	3,10	<b>0,019</b>
Pd	1,52	15,3	0,64
Ps	5,13	12,67	0,07
Ps/Pd	0,08	0,44	0,36
<b>Ps VTI</b>	2,98	4,81	<b>0,009</b>
Ps VTI/Pd VTI	0,14	1,00	0,50
<b>PW</b>	0,08	0,17	<b>0,036</b>
Ra time	16,45	48,96	0,13
Ra	-1,06	10,26	0,63
RVDSÇ	0,08	0,59	0,52
RVSSÇ	0,28	0,72	0,08

Tablo 8: Plasebo ile bazal EKO değerlerinin karşılaştırılması:

	Ortalama	Standart sapma	P
A	-2,95	11,96	0,25
A time	1,40	32,98	0,84
A time- Ra time	-17,72	45,54	0,08
E	2,72	14,44	0,38
E/A	0,07	0,18	0,06
EDZ	2,18	69,08	0,88
EF	0,81	5,18	0,46
<b>İVS</b>	0,11	0,26	<b>0,047</b>
İVS Am	-0,37	2,01	0,38
İVS E/Em	1,97	7,44	0,22
İVS Em	-0,72	2,16	0,13
İVS Em/Am	-0,03	0,24	0,48
İVS ET	7,95	49,89	0,46
İVS ICT	2,00	22,46	0,68
İVS IVRT	18,63	43,91	0,06
İVS MPI	0,05	0,28	0,39
<b>İVS Sm</b>	-0,77	1,59	<b>0,033</b>
LAT Am	-0,11	1,97	0,78
LAT E/Em	0,92	3,09	0,17
LA	1,57	7,45	0,33
LAT Em	-0,90	3,11	0,18

LAT Em/Am	-0,06	0,3	0,45
LAT ET	-3,18	56,30	0,79
LAT ICT	-6,45	25,49	0,24
LAT IVRT	2,13	30,61	0,74
LAT MPI	-0,01	0,24	0,80
LAT Sm	-0,34	1,85	0,39
LVDSÇ	-0,02	0,36	0,77
LV E/Em	1,44	4,44	0,14
LV Em/Am	-0,04	0,22	0,32
LV MPI	0,02	0,22	0,67
<b>LVSSÇ</b>	0,25	0,55	<b>0,040</b>
PAB	-0,90	5,07	0,41
Pd VTI	1,05	3,67	0,19
Pd	0,04	16,75	0,99
Ps	7,60	17,38	0,053
Ps/Pd	0,17	0,52	0,12
<b>Ps VTI</b>	3,56	7,37	<b>0,034</b>
Ps VTI/Pd VTI	0,39	1,23	0,14
PW	0,04	0,25	0,40
Ra time	19,13	45,13	0,06
Ra	1,90	8,52	0,30
RVDSÇ	-0,02	0,52	0,81
RVSSÇ	-0,15	0,45	0,13

Tablo 9: CoQ10 tedavisi ile plasebo değerlerinin karşılaştırılması:

	Grup	Ortalama	Standart sapma	P
EF2	1	62,27	5,05	0,66
	2	62,86	3,69	0,66
LVDSÇ2	1	4,74	0,54	0,62
	2	4,65	0,56	0,62
LVSSÇ2	1	2,77	0,67	0,56
	2	2,89	0,61	0,56
IVS2	1	1,13	0,16	0,88
	2	1,14	0,22	0,88
PW2	1	0,98	0,12	0,49
	2	1,02	0,22	0,50
LA2	1	3,68	0,48	0,76
	2	3,64	0,39	0,76
E2	1	74,10	23,88	0,53
	2	70,28	15,49	0,53
A2	1	83,71	23,69	0,71
	2	86,01	15,79	0,71
EDZ2	1	144,59	52,45	0,84
	2	141,73	43,40	0,84
ATİME2	1	118,77	21,61	0,73
	2	121,27	26,71	0,73
Ps2	1	46,12	11,06	0,47
	2	43,65	11,57	0,47
Pd2	1	41,54	12,60	0,74
	2	43,03	16,22	0,74
Ra2	1	32,85	7,25	0,19
	2	29,87	7,61	0,19
RaTİME2	1	108,23	20,88	0,73
	2	105,55	29,44	0,73
PsVTI2	1	8,95	3,80	0,64
	2	8,37	4,41	0,64
PdVTI2	1	6,80	2,87	0,49
	2	7,43	3,04	0,49
RVDSÇ2	1	3,34	0,63	0,55
	2	3,45	0,56	0,55
<b>RVSSÇ2</b>	1	1,97	0,62	<b>0,017</b>
	2	2,40	0,53	<b>0,017</b>
PAB2	1	23,93	7,41	0,33
	2	25,82	5,22	0,33
IVSSm2	1	7,44	0,94	0,40
	2	7,70	1,13	0,40
IVSEm2	1	6,64	2,09	0,40
	2	7,17	2,05	0,40
IVSAm2	1	9,74	2,15	0,80
	2	9,89	1,78	0,80

IVSICT2	1	77,27	15,38	0,22
	2	71,32	16,33	0,22
IVSET2	1	243,14	44,76	0,98
	2	243,41	40,26	0,98
IVSIVRT2	1	89,32	21,28	0,09
	2	77,55	23,94	0,09
LATSm2	1	8,59	1,83	0,59
	2	8,30	1,62	0,59
LATEm2	1	9,91	3,39	0,47
	2	10,63	3,18	0,47
LATAm2	1	10,30	2,61	0,96
	2	10,35	2,59	0,96
LATICT2	1	76,95	16,34	0,52
	2	80,41	18,63	0,52
LATET2	1	240,45	48,09	0,70
	2	245,68	40,27	0,70
LATIVRT2	1	76,68	18,55	0,50
	2	72,86	18,98	0,50
EA2	1	0,94	0,38	0,40
	2	0,86	0,28	0,40
PsPd2	1	1,16	0,24	0,26
	2	1,07	0,28	0,26
PsVTIPdVTI2	1	1,44	0,59	0,17
	2	1,18	0,60	0,17
AtRat2	1	10,55	21,24	0,54
	2	15,73	32,94	0,54
IVSEEm2	1	11,82	4,63	0,38
	2	10,60	4,43	0,38
LATEEm2	1	8,33	4,26	0,22
	2	7,06	2,16	0,22
LVEEm2	1	10,08	3,77	0,22
	2	8,83	2,79	0,22
IVSEmAm2	1	0,74	0,42	0,94
	2	0,74	0,20	0,94
LATEmAm2	1	1,08	0,60	0,82
	2	1,12	0,52	0,82
LVEmAm2	1	0,91	0,49	0,90
	2	0,93	0,31	0,90
IVSMPI2	1	0,72	0,25	0,21
	2	0,63	0,20	0,21
LATMPI2	1	0,68	0,27	0,66
	2	0,65	0,19	0,66
LVMPI2	1	0,70	0,24	0,37
	2	0,64	0,18	0,37

## 5. TARTIŞMA

KVH'ların çoğu KBH sürecinde gelişmekte, hastalar henüz diyaliz programına alınmadan önce klinik bulgular verebilmektedir. Diyaliz tedavisindeki ilerlemelere rağmen SDBY'li hastalardaki yıllık mortalite hala %20'ler gibi yüksek seviyelerde seyretmektedir. Bu ölümlerin yaklaşık yarısının kardiyovasküler nedenlere bağlı olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle KVH'lar, KBH hastalarında en önemli mortalite ve morbidite nedeni olma özelliğini sürdürmektedir.

TND'nin 2008 yılı verilerine göre HD hastalarında en sık rastlanan ölüm nedeni %50 ile KVH'lardır (3). USRDS 2009 verilerine de KBH hastalarında KVH prevalansı %63 olarak tespit edilmiştir ve KVH'lara bağlı hospitalizasyon oranında 1993'den beri %8.2 oranında artış olduğu belirtilmiştir (2).

Diyaliz hastalarında SVH ilk gelişen ve zamanla diğer komplikasyonlara yol açabilen bir durumdur. SVH, KAH ve KKY bir kısır döngü oluşturarak, her biri diğerinin daha da ilerlemesine sebep olabilir. KBH olan hastalarda yapılan bir çalışma, hastalarda henüz HD tedavisi başlamadan önce bile KBH'nın başlangıcında bu anormalliklerin mevcut olduğunu ve renal fonksiyonlardaki azalma ile hızla ilerlediğini ortaya koymuştur (17).

Foley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RRT başlangıcındaki hastaların %74'ünde SVH, %32'sinde SV dilatasyonu, %15'inde de SV sistolik fonksiyon bozukluğu gözlenmiştir (18). SDBY hastalarında yapılan bir başka çalışmada da SVH oranının %70'in üzerinde olduğu bulunmuştur (63). -

KY, KBH'da genel popülasyona göre daha yaygındır ve ölümün bağımsız prediktörüdür. KKY ile KBH birlikteliğinde prognoz kötüleşmektedir. TND 2008 verilerine göre en önemli mortalite nedeni olan KVH'lar içinde de 1. sırayı %38.6 ile KKY almaktadır (3). KAH ise bu sıralamada 2. bulunmaktadır. SDBY olan hastalarda sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ile

birlikte veya tek başına KAH sık görülür. Üremik ortam ve eşlik eden bozukluklar koroner arter duvarında hasara yol açan bir durum oluşturur.

Yapılan ekokardiyografik bir çalışmada 100 HD hastasında diyastolik disfonksiyon özellikleri incelenmiştir. Hastaların %86'sında diyastolik disfonksiyon tespit edilmiştir. Diyastolik disfonksiyonu olan hastaların %52'sinin anormal relaksasyon paternli, %21'nin psödo-normal paternli ve %13'ünün de restriktif paternli olduğu belirlenmiştir (64).

Kalp kapak disfonksiyonları, kardiyak aritmiler de KBH popülasyonunda daha sık izlenmektedir ve mortalitede etkili olmaktadır. Tüm bu KV durumların sadece SDBY hastalarında değil erken evre KBH hastalarında da var olması mortaliteyi daha da artırmaktadır.

CoQ10, esas görevi ATP üretmek olan mitokondriyal oksidatif respiratuar zincirde elektron taşıyıcısı olarak görev görür ve yüksek enerji dönüşümü olan dokulara sahip kalp, böbrekler, karaciğer ve beyin gibi organlarda en yüksek konsantrasyonlarda bulunur. CoQ10 ayrıca kardiyak hücrelerde ADP deposunun kaybını önleyerek de ATP oluşumunu artırmaktadır. Antioksidan bir madde olarak da lipid peroksidasyonunu önler (41,42).

Yapılan çalışmalarda KBH hastalarında CoQ10 seviyelerinin düşük olduğu tespit edilmiştir. 55 prediyalitik hastada yapılan bir çalışmada hafif böbrek yetmezlikli (KK>60) hastalarda MDA seviyesi yüksek bulunurken CoQ10 seviyesi düşük tespit edilmiştir (48).

Diyalize giren ve girmeyen KBH hastalarında yapılan bir çalışmada da serum kreatinini 5 mg/dl'nin üzerinde olan 11 hastaya 4 hafta boyunca 180 mg/gün CoQ10, 10 hastaya da plasebo verilmiştir. Çalışmanın sonucunda CoQ10 grubunda BUN ve kreatinin seviyesinde belirgin düşme, kreatinin klerensi ve idrar çıkışında artış tespit edilmiştir (49).

CoQ10 oksidatif fosforilasyonda görev gördüğü ve antioksidan özellikte olduğu için KVH'larda da kullanımı açısından birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar KAH, KKY, HT, HKMP'si olan hastaları kapsamaktadır. Çalışmaların çoğunda anlamlı sonuçlar elde

edilmiştir. Diyastolik disfonksiyonu olan KBH hastalarında COQ10 takviyesi ile ilgili bir çalışma yapılmamıştır. Biz çalışmamızda diyalize giren KBH hastalarında CoQ10 takviyesinin sol ventrikül diyastolik fonksiyonları üzerine etkisini tespit etmeyi planladık.

**Etkinlik:** Çalışmamızda CoQ10 tedavisi sonrası bazale göre İVS  $1.25 \pm 0.20$ 'den  $1.13 \pm 0.16$ 'ya, PW  $1.06 \pm 0.16$ 'dan  $0.98 \pm 0.12$ 'ye, LVSSÇ  $3.14 \pm 0.62$ 'den  $2.77 \pm 0.67$ 'ye, Ps VTI  $11.93 \pm 4.01$ 'den  $8.95 \pm 3.79$ 'a ve Pd VTI değeri de  $8.48 \pm 2.38$ 'den  $6.80 \pm 2.87$ 'ye geriledi. Bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.05$ ). Plasebo sonrası bazale göre İVS  $1.25 \pm 0.20$ 'den  $1.14 \pm 0.21$ 'e, LVSSÇ  $3.14 \pm 0.62$ 'den  $2.88 \pm 0.61$ 'e, Ps VTI  $11.93 \pm 4.01$ 'den  $8.37 \pm 4.40$ 'a gerilerken İVS Sm  $6.92 \pm 1.15$ 'den  $7.70 \pm 1.12$ 'ye yükseldi. Bu değişiklikler de istatistiki olarak anlamlı idi ( $p < 0.05$ ). CoQ10 grubunda plasebo grubuna göre sadece RVSSÇ parametresinde  $p=0.017$  ile daha fazla bir gerileme elde edildi. Çalışmamızda diyastolik fonksiyon parametrelerinde anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

HKMP'li hastalarda yapılan bir çalışmada hastalara günlük 200 mg CoQ10 verilerek CoQ10 seviyesi  $2.9 \mu\text{g/ml}$  civarında tutulmuştur. Çalışmanın sonunda İVS ve PW parametrelerinde anlamlı olarak gerileme tespit edilmiştir (58). Yine 46 HKMP'li ve NYHA class 2 ve üzerinde KY olan hastada yapılan başka bir çalışmada hastalara mevcut tedavilerine ek olarak günlük 200 mg CoQ10 verilmiştir. Kontrol grubu olarak alınan 41 hasta ise sadece mevcut tedavilerini almıştır. Çalışmanın sonunda ek olarak CoQ10 alan grupta İVS'de  $1.54 \pm 0.22$ 'den  $1.19 \pm 0.18$ 'e %22.4 oranında gerileme ( $p < 0.005$ ) olurken PW  $1.34 \pm 0.16$ 'dan  $1.06 \pm 0.18$ 'e %23.1 oranında gerilemiştir ( $p < 0.005$ )(65). Bizim çalışmamızda da İVS ve PW değerlerinde anlamlı gerileme elde edildi.

3-6 aylık atorvastatin tedavisi altında sol ventrikül diyastolik fonksiyonunda gerileme olan asemptomatik 14 hastada yapılan ekokardiyografik bir çalışmada diyastolik fonksiyon parametreleri olarak E/A, EDZ ve IVRT bakılmıştır. Diyastolik fonksiyonda bozulma E/A oranında %, EDZ'de %10'luk artma veya IVRT'de %10'luk artma olarak tanımlanmıştır.

Hastaların 3-6 aylık statin tedavisinden sonra LA, LVSSÇ, LVDSÇ, EF ve SV duvar kalınlığında anlamlı farklılık olmamıştır. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonunda gerileme olan 10 hastanın 9'una 3-6 aylık statin tedavisinden sonra günlük 300 mg CoQ10 tedavisi eklenmiş ve 3 aylık tedaviden sonra hastaların EKO'ları tekrarlanmıştır. CoQ10 takviyesi alan 9 hastanın 8'inde en az 1 diyastolik fonksiyon parametresinde düzelme olmuştur (66).

Cross-over metodunu kullandığımız çalışmamızda hasta gruplarımız hem CoQ10 hem plasebo aldı. Çalışmamızın başlangıcında bazal EKO değerlerinden SV MPI değerinin ortalaması  $0.66 \pm 0.13$  idi (Normal MPI değeri  $0.39 \pm 0.05$ ). Bu da hastalarımızın sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının bozuk olduğunun en önemli göstergesiydi. SVH çok yaygındı. Çalışmamız HD hastalarında CoQ10 takviyesinin sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarına olan etkisini doku doppler kullanarak ölçen ilk çalışma oldu. Bu çalışmanın sonunda sol ventrikül diyastolik fonksiyon parametrelerinde anlamlı farklılık görülmedi. Hasta sayısının ve takip süresinin azlığı, dozun yeterli olmaması çalışmamızdaki belli başlı kısıtlılıklardandı.

Sonuç olarak;

- 1) Çalışmamızı 22 hasta ile tamamladık. Hastaların yaş ortalaması  $47.4 \pm 11.1$  idi. 13'ü erkek, 9'u kadındı.
- 2) Hastaların KBH etiyolojileri; 1.sırada %45.5 (10 hasta) nedeni bilinmeyenler, 2.sırada %13.6 (3 hasta) PKBH ve 3.sırada da %13.6 (3 hasta) ile nefrolityazis idi. Etiyolojide ilk sırada nedeni bilinmeyen vakaların yer almasının sebebi hastaların RRT'si alana kadar KBH 'na sebep olan hastalıklarının farkında olmamaları ve SDBY aşamasına gelmiş hastalarda renal biyopsi yapılmamasından kaynaklanabilir.
- 3) Hastalarımızın % 54.5'i sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını destekleyen  $\beta$  blokör, ACE ya da ARB gibi ilaç tedavilerini almaktaydı.
- 4) Çalışmamızda her iki grup hem CoQ10 hem plasebo aldı.

- 5) Çalışmamızın başında hastalarımızın SV MPI değerinin ortalaması  $0.66 \pm 0.13$  idi. Bu değer hastalarımızın sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının bozuk olduğunun en önemli göstergesiydi.
- 6) CoQ10 grubunda tedavi öncesi İVS  $1.25 \pm 0.20$ , PW  $1.06 \pm 0.16$ , LVSSÇ  $3.14 \pm 0.62$ , Ps VTI  $11.93 \pm 4.01$  ve Pd VTI  $8.48 \pm 2.38$  bulundu.
- 7) CoQ10 grubunda tedavi sonrası İVS  $1.13 \pm 0.16$ , PW  $0.98 \pm 0.12$ , LVSSÇ  $2.77 \pm 0.67$ , Ps VTI  $8.95 \pm 3.79$ , Pd VTI  $6.80 \pm 2.87$  bulundu (sırasıyla;  $p=0.007$ ,  $P=0.036$ ,  $P=0.004$ ,  $P=0.009$ ,  $P=0.019$ ).
- 8) Plasebo grubunda tedavi öncesi İVS  $1.25 \pm 0.20$ , LVSSÇ  $3.14 \pm 0.62$ , Ps VTI  $11.93 \pm 4.01$  ve İVS Sm  $6.92 \pm 1.15$  bulundu.
- 9) Plasebo grubunda tedavi sonrası İVS  $1.14 \pm 0.21$ , LVSSÇ  $2.88 \pm 0.61$ , Ps VTI  $8.37 \pm 4.40$ , İVS Sm  $7.70 \pm 1.12$  bulundu (sırasıyla;  $p=0.047$ ,  $p=0.040$ ,  $p=0.034$ ,  $p=0.033$ ).
- 10) CoQ10 grubunda plasebo grubuna göre sadece RVSSÇ'ta daha fazla bir azalma vardı ( $p=0.017$ ).
- 11) Çalışmamızda diyastolik fonksiyon parametrelerinde anlamlı farklılık gözlenmedi.

**Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında CoQ10 takviyesinin sol ventrikül diyastolik fonksiyonları üzerine etkisi:**

**6. ÖZET**

**Amaç:** Hemodiyaliz hastalarında CoQ10 seviyeleri azalmıştır ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonları da bozuktur. Amacımız hemodiyaliz hastalarında CoQ10 takviyesinin sol ventrikül diyastolik fonksiyonları üzerine olan etkisinin tespit edilmesidir.

**Materyal ve metod:** Çalışmaya Konya il merkezinde diyalize giren 22 hasta alındı. Hastaların diyalize girmediği günlerde bazal EKO'ları yapıldı. Hastalar çift kör olarak 2 gruba randomize edildi. Bir gruba 8 hafta boyunca günlük 200 mg CoQ10 verilirken diğer gruba da 8 hafta boyunca plasebo verildi. Bu 8 haftalık periyodun sonunda yine hastaların diyalize girmediği günlerde EKO'ları yapıldı. 4 haftalık arınma döneminden sonra ilk periyotta CoQ10 alan gruba 8 hafta boyunca plasebo, ilk periyotta plasebo alan gruba da 8 hafta boyunca 200 mg/gün CoQ10 verildi. Çalışmanın sonunda da EKO'lar yapıldı. Veriler SPSS 16.0 bilgisayar programına girildi. Normal dağılıma uyan bu verilerde Studet-t test kullanıldı ve CoQ10 tedavi grubu ile bazal değerler, plasebo grubu ile bazal değerler ve CoQ10 grubu ile plasebo grubu verileri karşılaştırıldı.  $P < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** CoQ10 tedavi grubunda bazal değerlere göre İVS  $1.25 \pm 0.20$ 'den  $1.13 \pm 0.16$ 'ya, PW  $1.06 \pm 0.16$ 'dan  $0.98 \pm 0.12$ 'ye, LVSSÇ  $3.14 \pm 0.62$ 'den  $2.77 \pm 0.67$ 'ye, Ps VTI  $11.93 \pm 4.01$ 'den  $8.95 \pm 3.79$ 'a ve Pd VTI da  $8.48 \pm 2.38$ 'den  $6.80 \pm 2.87$ 'ye geriledi. Bu azalmalar istatistiki olarak anlamlı idi ( $p < 0.05$ ). Plasebo grubunda ise bazale göre İVS  $1.25 \pm 0.20$ 'den  $1.14 \pm 0.21$ 'e, LVSSÇ  $3.14 \pm 0.62$ 'den  $2.88 \pm 0.61$ 'e, Ps VTI  $11.93 \pm 4.01$ 'den  $8.37 \pm 4.40$ 'a gerilerken İVS Sm değeri  $6.92 \pm 1.15$ 'den  $7.70 \pm 1.12$ 'ye yükseldi. Bu değişiklikler de istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.05$ ). CoQ10 ile plasebo grupları arasında ise RVSSÇ parametresinde  $p = 0.017$  ile anlamlı farklılık vardı. CoQ10 grubunda RVSSÇ daha fazla

azaldı. Çalışmamızda diyastolik fonksiyon parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi.

**Sonuç:** Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında 8 haftalık 200 mg/gün CoQ10 takviyesi ile bazı ekokardiyografik parametrelerde anlamlı düzelme olduğu halde sol ventrikül diyastolik fonksiyon parametrelerine etki etmediği ve kardiyak disfonksiyonun düzeltilmesinde faydasının olmadığı sonucuna varılmıştır.

## **The effects of CoQ10 supplementation on the left ventricular diastolic function in end stage renal failure patients.**

### **7. ABSTRACT**

**Aim:** In hemodialysis patients CoQ10 levels were decreased and the left ventricular diastolic functions are defective. We aimed to determine the effects of CoQ10 supplementation on the left ventricular diastolic functions in hemodialysis patients.

**Methods and material:** 22 hemodialysis patients from Konya city center were involved to this study. At the beginning of the study their echocardiographies were performed in the days that they were not on dialysis. Then the patients were randomized into 2 groups. We administered 200 mg/day CoQ10 to one group and placebo to the other group for 8 weeks. After the first period the echocardiographies were performed again. After 4 weeks without any drug treatment, groups were crossed-over; the original CoQ10 group were given placebo and placebo group were given CoQ10 for 8 weeks. At the end of the study the echocardiographies were performed again. Statistical testing was performed with the use of SPSS 16.0 software version. Student's t-test was used in normal dispersial datas and we compared the basic datas with the each groups datas and CoQ10 group and placebo group datas. A p value <0.05 was considered statistically significant.

**Findings:** In CoQ10 treatment group  $\dot{V}S$  was decreased from  $1.25 \pm 0.20$  to  $1.13 \pm 0.16$ , PW was decreased from  $1.06 \pm 0.16$  to  $0.98 \pm 0.12$ , LVESD was decreased from  $3.14 \pm 0.62$  to  $2.77 \pm 0.67$ , Ps VTI was decreased from  $11.93 \pm 4.01$  to  $8.95 \pm 3.79$  and Pd VTI was decreased from  $8.48 \pm 2.38$  to  $6.80 \pm 2.87$  when compared with the basic parameters ( $p < 0.05$ ). In placebo group  $\dot{V}S$  was decreased from  $1.25 \pm 0.20$  to  $1.14 \pm 0.21$ , LVESD was decreased from  $3.14 \pm 0.62$  to  $2.88 \pm 0.61$ , Ps VTI was decreased from  $11.93 \pm 4.01$  to  $8.37 \pm 4.40$  and  $\dot{V}S$  Sm was increased from  $6.92 \pm 1.15$  to  $7.70 \pm 1.12$  ( $p < 0.05$ ). In our study there was no significant difference in the diastolic function parameters.

**Conclusion:** Our study have shown that in end stage renal disease patients; with 200 mg/day CoQ10 supplementation for 8 weeks we had significant improvement in some echocardiographic parameters but there was no significant difference in left ventricular diastolic functions. CoQ10 had no beneficial effect on the improvement of cardiac dysfunction.

## 8. KAYNAKLAR

1. Depner T.A, Daugirdes J.T (ed), NKF DOQI guidelines, Hemodialysis adequacy 2006, Am J Kidney Dis, Vol 48, No 1, Supply 1 (July): 2006; 11-89.
2. USRDS 2009 Annual Data Report.
3. Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2008.
4. Süleymanlar G. Böbrek Hastalıkları. İç Hastalıkları. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. 2. baskı, Güneş Kitabevi, 2003, Ankara; 1.cilt, bölüm 8; 1210-1471.
5. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. N Eng J Med 339:799, 1998.
6. Bakris LG. Kronik Böbrek Hastalığı. Crawford Kardiyoloji. Crawford HM, DiMarco PJ. 1.baskı, 3.cilt 2004; (Türkçesi). 8.1.1-12.
7. Jaradat IM, Molitoris AB. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. Seminars in Nephrology. 2002; Vol. 22, No. 6, 459-73.
8. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Controlling the epidemiology of CV disease in CRD: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. Up To Date: 2005; Vol. 2.
9. Olivero JJ, Nguyen PT. Chronic kidney disease: a marker of cardiovascular disease. Methodist Debaque Cardiovasc J. 2009;5(2):24-9.
10. National Kidney Foundation: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis 2 (Supply 1):S46, 2002.
11. McCullough PA, Soman SS, Shah SS, et all: Risks associated with renal dysfunction in patients in coronary care unit. J Am Coll Cardiol 36:679, 2000.

12. Beattie JN, Soman SS, Sandberg KR, et al: Determinants of mortality after myocardial infarction in patients with advanced renal dysfunction. *Am J Kidney Dis* 37:1191, 2001.
13. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, et al: Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 95:878, 1997.
14. Szczech LA, Best PJ, Crowley E, for the By-pass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators: Outcomes of patients with chronic renal insufficiency in the by-pass angioplasty revascularization investigation . *Circulation* 105:2253, 2002.
15. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, for the National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 289:2560, 2003.
16. Clarkson RM, Brenner MB. *The Kidney (Türkçesi)*. 2007; Bölüm 28, 489-504.
17. Levin A. Clinical epidemiology of cardiovascular disease chronic kidney disease prior to dialysis. *Semin Dial*. 2003;16(2):101-105.
18. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int*. 1995;47(1):186-192.
19. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD. The outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia. *Nephrol Dial. Transplant*. 1996: 11,1277-85.
20. Schreiber BD: Congestive heart failure in patients with chronic kidney disease and on dialysis. *Am J Med Sci* 325:179, 2003.

21. Mc Cullough PA. Interface Between Renal Disease and Cardiovascular Illness. Braunwald's Heart Disease A Testbook of Cardiovascular Medicine. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. 7.th edition. 2005; Chapter 86: 2161-72.
22. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, et all: Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 38:955, 2001.
23. Murphy WS, Parfrey PS. Diyaliz Prensipieri ve Uygulaması. 3.baskı 2006; Bölüm 17. 257-67.
24. Henrich WL. Myocardial dysfunction in end-stage renal disease. Up To Date. 2005; Vol.2.
25. Becker BN, et all. Reassessing the cardiac risk profile in chronic hemodialysis patients: a hypothesis on the role of oxidant stres and other non-traditional cardiac risk factors. J. Am. Soc. Nephrol. 1997; 8: 475-86.
26. Rostand SG, et all. Cardiovascular complications in renal on hemodialysis. Failure. J. Am. Soc. Nephrol. 1991; 2: 1053-62.
27. Post TW, Gibson CM, Henrich WL. Chronic kidney disease and coronary heart disease- I. Up To Date 2005; Vol.2
28. De Lemos JA, et all. Diagnosis and management of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. J. Am. Soc. Nephrol. 1996; 7: 2044-54.
29. Türkmen F, Aydın M, Ersan C. Hemodiyaliz Seminerleri. 1. baskı. 2002, İstanbul; 339-53.
30. London GM, Pannier B, Marchais SJ, Guerin AP. Calcification of the aortic valve in the dialyzed patient. J. Am. Soc. Nephrol. 2000; 11: 778-83.
31. Cunnigham R, Corretti M, Henrich W. Valvular heart disease in patients with end-stage renal disease-I. Up To Date 2005, Vol.2.

32. Aydınalp A, Miderrisoğlu H. Diyaliz hastalarında kardiyovasküler komplikasyonlar. Türkiye Klinikleri. J Int. Med. Sci. 2006; Vol: 2, No: 4; 67-73.
33. Block G, Port FK. Calcium phosphate metabolism and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. Seminars in Dialysis. 2003; Vol.16, No.2, pp. 140-7.
34. Heper C. Multidisipliner Kardiyoloji. 1.baskı. Servier. 2002; 665-71.
35. Schlant C, Alexander W, Fuster V, Sonnenblick H, O’rourke A. Hurst Kalp Hastalıkları el kitabı. 9.baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, 2001, İstanbul; 30.bölüm. 471-83
36. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, et all. Survival and Development of Cardiovascular disease by Modality of Treatment in Patients with End-Stage Renal Disease. J. Am. Soc. Nephrol, 2001; 12: 2411-2.
37. Rutsky EA, Rostand SG. Treatment of uremic pericarditis and pericardial effusion. Am J Kidney Dis. 1987 Jul;10(1):2-8.
38. Jae K.OH, Seward JB, Tajik AJ. Assessment of Diastolic Function and Diastolic Heart Failure. The Echo Manuel Third Edition. 2007 Chapter 8. 120-42.
39. Verdalles V, Abad S, Aregoncillo I, Villoverde M, Jofre R, et all. Factors Predicting Mortality İn Elderly Patients on Dialysis. Nephron Clin Pract. 2010 Feb. 19;115(1): c28-c34.
40. Wright J, Hutchison A. Cardiovascular Disease in patients with chronic kidney disease. Vasc. Health Risk Manag. 2009;5:713-22. Epub 2009 Sep 7.
41. Bonakdar RA, Guarneri E. Coenzyme Q10. American Academy of Family Physicians. Sept.15, 2005. Vol.72: No 6.
42. Bhagavan HN, Chopra RK. Coenzyme Q10: Absorption, tissue uptake, metabolism and pharmacokinetics. Free Radical Research, May 2006; 40(5): 445-453

43. Shults CW, Oakes D, Kieburtz K, et al. Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline. *Arch Neurol* 2002;59:1541-50.
44. Rosen TD, Oshinsky ML, Gebeline CA, et al. Open label trial coenzyme Q10 as a migraine preventive. *Cephalalgia* 2002;22:137-41.
45. 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.
46. Littarru GP, Tiano L. Clinical aspects of coenzyme Q10: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8:641-646.
47. Crane FL. Biochemical Functions of Coenzyme Q10. *Journal of the American College of the Nutrition*, Vol. 20, No. 6, 591-598 (2001).
48. Gazdikova K, Gvozdjakova A, Kucharska J, et al. Oxidative Stress and Plasma Concentrations of Coenzyme Q10,  $\alpha$ -Tocopherol, and  $\beta$ -Carotene in Patients with a Mild to Moderate Decrease of Kidney Function. *Nephron* 2001;88:285.
49. Singh RB, Khanna HK, Niaz MA. Randomized, Doble-blind Plasebo-controlled Trial of Coenzyme Q10 in Chronic Renal Failure: Discovery of a New Role. *Journal of Nutritional and Enviromental Medicine*. 2000. 10:4,281-288.
50. Mori TA, Burke V, Puddey I, Irish A, et al. The effects of omega 3 fatty acids and coenzyme Q10 on blood pressure and heart rate in chronic disease: a randomized controlled trial. *J Hypertens*. 2009 Sep;27(9): 1863-72.
51. Dlugosz A, Kuzniar J, Sawicka E, et al. Oxidative stress and coenzyme Q10 supplementation in renal transplant recipients. *International Urology and Nephrology* 36: 253-258, 2004.

52. Singh RB, Neki NS, Kartikey K, et al. Effect of coenzyme Q10 on risk of atherosclerosis in patients with recent myocardial infarction. *Molecular and Cellular Biochemistry* 246: 75-82, 2003.
53. Belardinelli R, Mucaj A, Lacalaprice F, et al. Coenzyme Q10 and exercise training in chronic heart failure. *European Heart Journal* (2006) 27, 2675-81.
54. Rosenfeldt F, Hilton D, Pepe S, Krum H. Systematic review of effect of coenzyme Q10 in physical exercise, hypertension and heart failure. *BioFactors* 18 (2003) 91-100.
55. Watson PS, Scalia GM, Galbraight A, et al. Lack of Effect of Coenzyme Q on Left Ventricular Function in Patients With Congestive Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. Vol 33, No 6, 1999. 1549-52.
56. Khatta M, Alexander BS, Krichten CM, et al. The Effect of Coenzyme Q10 in Patients with Congestive Heart Failure. *Ann Intern Med*. 2000;132:636-40.
57. Keogh A, Fenton S, Leslie C, et al. randomized double blind, placebo controlled trial of Coenzyme Q10 therapy in class 2 and 3 systolic heart failure. *Heart Lung and Circulation*, 2003 (in press).
58. Langsjoen PH, Langsjoen A, Willis R, Folkers K. Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy with Coenzyme Q10. *Molec. Aspects Med*. Vol. 18 (Supplement), pp. s145-s151, 1997.
59. Langsjoen PH, Langsjoen A, Willis R, Folkers K. Treatment of Essential Hypertension with Coenzyme Q10. *Molec. Aspects Med*. Vol. 15 (Supplement), pp. s265-s272, 1994.
60. Yamagami T, Takagi M, Akagami H, et al. Effect of coenzyme Q10 on essential hypertension, a double blind controlled study. In: *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*, Vol. 5, pp. 337-343. 1986.

61. Montaldo PL, Fadda G, Salis S et all. Effects of the prolonged administration of coenzyme Q10 in borderline hypertensive patients: a hemodynamic study. In:Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q, Vol. 6, pp. 417-424. 1991.
62. Hamada M, Kazatani Y, Ochi T, et all. Correlation between serum CoQ10 level and myocardial contractility in hypertensive patients. In:Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q, Vol. 4, pp.
63. Cerasola G, Nardi E, Palermo A, Mule G, Cottone S. Epidemiology and pathophysiology of left ventricular abnormalities in chronic kidney disease: a review. J Nephrol 2010 May. 2. pii 989.
64. Ben Khalfallah A, Ghodhbane L, Tlili R, Annabi N. Doppler echocardiographic study of left ventricular diastolic function in hemodialysis patients. Arch Mal Coeur Vaiss. 2005 Jan;98(1):31-8.
65. Adarsh K, Kaur H, Mohan V. Coenzyme Q10(CoQ10) in diastolic heart failure in hypertrophic cardiomyopathy(HCM). BioFactors 32(2008) 145-149.
66. Silver MA, Langsjoen PH, Szabo S, et all. Effect of Atorvastatin on Left Ventricular Diastolic Function and Ability of Coenzyme Q10 to Reverse That Dysfunction. Am J Cardiol 2004;94:1306-1310.

## 9. TEŞEKKÜR

Yetişmemde büyük emeği ve fedakârlığı olan annem ve babama,  
en zor anlarımda yanımda olup varlığı ile bana güç veren kızım Hilâl'e,

desteğini daima yanımda hissettiğim eşim Mehmet Kâzım BAKİ'ye,  
uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin tüm aşamalarında destek ve değerli  
katkılarını esirgemeyen tez danışman hocam Prof. Dr. Süleyman TÜRK'e,  
tezime katkılarından dolayı Prof. Dr. Hakkı GÖKBEL, Prof. Dr. Sait BODUR,  
Doç. Dr. Nilnel OKUDAN ve tüm kardiyoloji ekibine,  
uzmanlık eğitimim boyunca gösterdikleri yakın ilgi ve destekten dolayı,  
birlikte çalışmaktan onur duyduğum tüm hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma,  
Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ali DEMİR'in şahsında  
teřekkürü bir borç bilirim.