



Koenzim Q 10 replasmanının erken infant dönemindeki ratlarda öğrenme fonksiyonları üzerine etkisi

Meltem Erol, Can Polat, Özlem Bostan
Gayret, Özgül Yiğit, Abdurrahman Özel
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim
ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği,
İstanbul

Giriş ve amaç-1

Koenzim Q10 (CoQ10) mitokondriyal elektron taşıma zincirinin temel bir bileşeni olan lipofilik, endojen bir antioksidandır (1).

- Koenzim Q10 uygulamasının sıçanlarda beyin hücrelerinin mitokondrilerinde CoQ10 konsantrasyonlarını artırıp, hafızayı ve öğrenme süreçlerini kolaylaştırdığı bilinmektedir (2, 3).

- 1. Ishrat T, Khan MB, Hoda MN, Yousuf S, Ahmad M, Ansari MA, et al. Coenzyme Q10 modulates cognitive impairment against intracerebroventricular injection of streptozotocin in rats. *Behav Brain Res* 2006;171:9-16.
- 2. Matthews RT, Yang L, Browne S, Baik M, Beal MF. CoenzymeQ10 administration increases brain mitochondrial concentrations and exerts neuroprotective effects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(15): 8892-7.
- 3. Shetty RA, Forster MJ, Sumien N. Coenzyme Q(10) supplementation reverses age-related impairments in spatial learning and lowers protein oxidation. *Age (Dordr)*. 2013 Oct;35(5):1821-34.

Giriş ve amaç-2

- Literatürde erken çocukluk döneminde nörokognitif fonksiyonlar ve öğrenme ile ilişkili çalışma yoktur. Çalışmamızda erken infant dönemindeki ratlarda düşük ve yüksek doz CoQ10 suplementasyonunun ile nörokognitif fonksiyonlar ve öğrenme üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal metod-1

- Koenzim Q10,30 mgr kapsül şeklinde temin edildi. Düşük doz (0.72mg/kg/g), yüksek doz (2,6mg/kg/g) CoQ 10 1 hafta boyunca oral olarak gavaj ile günde 1 defa 0,1 cc zeytinyağı içinde eritilerek uygulandı (3).
- Çalışma Yerel Etik Kurulu'nun onayı ile Helsinki Deklarasyonu'nda belirtilen laboratuvar hayvanlarının bakımı ve kullanımı ile ilgili yönergeye uygun olarak gerçekleştirildi.
- 3.Shetty RA, Forster MJ, Sumien N. Coenzyme Q(10) supplementation reverses age-related impairments in spatial learning and lowers protein oxidation. Age (Dordr). 2013 Oct;35(5):1821-34.

Materyal metod-2

- Çalışma süresince sıçanlar dörtlü gruplar halinde polikarbon kafeslerde, uygun sıcaklık ve nemde , 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamda tutuldu. Yavrular 21. günde laktasyon sürecini tamamladıktan sonra cinsiyetlerine göre rastgele ayrıldı.

Materyal metod-3

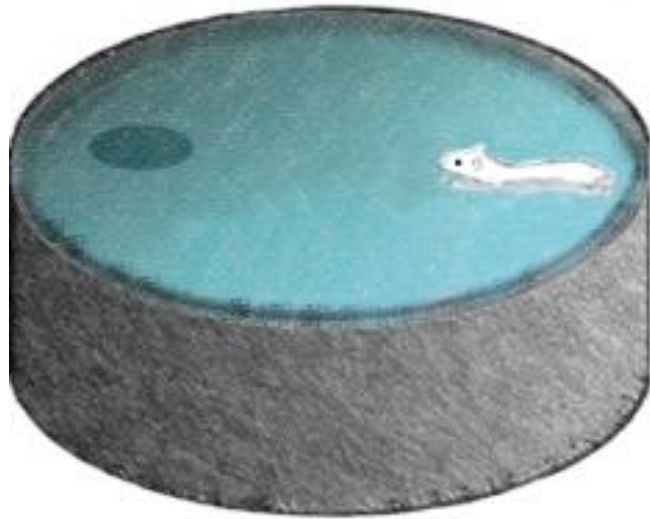
- Yavrulardan 3 grup oluşturuldu, her bir grup 4 er dişi 4 er erkek olmak üzere 8 yavrudan oluşmaktaydı.
- 1.Gruba yüksek doz (2,6 mg/kg/gün) Co Q10
- 2.Gruba düşük doz (0.72 mg/kg/gün) Co Q10
- 3.Gruba (kontrol grubu) sadece zeytinyağı

Materyal metod-4

- Bir hafta boyunca oral gavaj ile günde 1 defa 0,1cc uygulandı.
- Bir haftanın sonunda öğrenme fonksiyonlarının değerlendirilmesinde morris watermaze (su labirent yüzdürme) testi uygulandı.

Morris watermaze testi

- Bu labirent kavramsal ve mekansal öğrenmeyi değerlendirmek için kullanılan önemli bir methoddur. Morris (4) bu protokolün temellerini 1984 yılında tanımlamış olup sonrasında eklemeler yaparak prosedürü ilerletmiş, öğrenme ve bellek algılaması ile ilgili testi geliştirmiştir. Hipokampal aktiviteye bağlı mekansal ve kavramsal öğrenme, referans hafızayı değerlendiren çapraz türler arasında [ratlar, fareler, insanlar (sanal bir havuzda) arasında] güvenle uygulanabilen deneysel olarak tedavi modellemelerinde (genetik, farmakolojik, beslenmesel, toksik) kullanılan bir testtir.
- 4. Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. J Neurosci Methods 1984;11:47-60



- Bir gün içerisinde 4-8 yüzdürme işlemi yapıldı, 2-5 gün alıştırma eğitimi yapıldı. Hayvan için rastgele seçilen 8 başlama noktasının birinden eğitim başlandı. Yüzdürme eğitiminde 60 saniye içinde platformu bulan hayvan sudan çıkarıldı. Eđer platforma çıkılırsa yaklaşık 30 saniye evre resimlere oda kapısının yerine bulunduğu pozisyona hakim olması açısından izin verildi.

- Öğrenme işleminden sonra su seviyesi yükseltildi ve platform su seviyesi ile aynı düzeyde tutuldu. Su içerisine beyaza boyar toz konularak suyun berraklığını kaybetmesi sağlandı. Test alanına bırakılan hayvanın platforma ulaşma süreleri karşılaştırıldı.

Bulgular

- Kontrol grubunun platforma varma süresi ortalama $15,1 \pm 5$ sn, yüksek doz grubunun platforma varma süresi ortalama $19,87 \pm 13,26$ sn, düşük doz grubunun platforma varma süresi ortalama $22,55 \pm 14,28$ sn olup platforma varış süreleri (sn) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,507$).

Tablo 1. Koenzim Q 10 uygulanan grupların platforma varış süreleri

| | | Yüksek doz grubu (n=7) | Düşük doz grubu (n=8) | Kontrol grubu (n=8) | P |
|-------------------------------------|--------------|-------------------------------|------------------------------|----------------------------|----------|
| Cinsiyet | dişi | 4 50.00 % | 4 50.00 % | 4 57.14% | |
| | erkek | 4 50.00 % | 4 50.00 % | 3 42.86% | 0.951 |
| Platforma ulaşma süresi (sn) | | 19.87 ± 13.26 | 22.55 ± 14.28 | 15.1 ± 5 | 0.507 |

Tartışma-1

- **Koenzim Q10 un bellek ve öğrenme fonksiyonlarını olumlu yönde etkilediği bilinmektedir. Ancak bu çalışmalar daha çok ileri yaşlarda ve menopoz sonrası öğrenme fonksiyonlarını değerlendirmek için yapılmıştır (5-7).**

- 5. Sandhir R, Sethi N, Aggarwal A, Khera A. Coenzyme Q10 treatment ameliorates cognitive deficits by modulating mitochondrial functions in surgically induced menopause. *Neurochem Int.* 2014 Jul;74:16-23
- 6. Shetty RA, Ikonne US, Forster MJ, Sumien N. Coenzyme Q10 and α -tocopherol reversed age-associated functional impairments in mice. *Exp Gerontol.* 2014 ;58:208-18.
- 7. Dumont, M., Kipiani, K., Yu, F., Wille, E., Katz, M., Calingasan, N.Y., Gouras, G.K., Lin, 606 M.T., Beal, M.F., 2011. Coenzyme Q10 decreases amyloid pathology and 607 improves behavior in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J. 608 Alzheimers Dis.* 27, 211-223.

Tartışma-2

- Deneysel Alzheimer ve Parkinson hastalığı modellerinde de CoQ10 replasmanının mitokondride elektron transport sisteminde iyileşme sağlayarak bilinçsel fonksiyonları düzenlediği bildirilmiştir (7, 8).
- Azalmış östrojen düzeyinin post menopozal kadınlarda oksidatif stres yoluyla mitokondrial fonksiyonları azalttığı ve bu yolla kognitif fonksiyonlarda azalmaya sebep olduğu bildirilmektedir (5).
- 8. Mischley, L.K., Allen, J., Bradley, R., 2012. Coenzyme Q10 deficiency in patients with Parkinson's disease. J. Neurol. Sci. 318, 72-75

Tartışma-3

- Profilaksi dozunda 10 mg/kg CoQ10 verilmesinin travmatik beyin hasarı, serebral iskemi, doku iskemisi reperfüzyon hasarı ve spinal kort travmalarında nöronlar için koruyucu olduğu görülmüştür (9,10). Bir başka çalışmada ise fokal ve yaygın beyin iskemisinden sonra 3 hafta boyunca CoQ10 uygulamasının nöral hasarı engellemediği görülmüştür (11).

- 9. Brinton, R.D., 2008. The healthy cell bias of estrogen action: mitochondrial bioenergetics and neurological implications. *Trends Neurosci.* 31, 529-537
- 10. Kalayci, M., Unal, M.M., Gul, S., Acikgoz, S., Kandemir, N., Hanci, V., Edebali, N., Acikgoz, B., 2011. Effect of Coenzyme Q10 on ischemia and neuronal damage in an experimental traumatic brain-injury model in rats. *BMC Neurosci.*
- 11. Li, H., Klein, G., Sun, P., Buchan, A.M., 2000. CoQ10 fails to protect brain against focal and global ischemia in rats. *Brain Res.* 877, 7-11
-

Tartışma-4

- Sonuç olarak şimdiye kadar yapılmış çalışmalardan çıkan sonuçlara göre; yüksek doz Co Q10 replasmanın yaşlanmaya bağlı mitokondri hasarı nedeniyle oluşan bilinçsel bozukluklarda ve oksidatif stres durumlarında bozulan nörokognitif fonksiyonların yeniden kazanılmasında yararlı olduğu görülmektedir.

Tartışma-5

- Ancak çalışmamız oldukça genç rat grubunda yapılmıştır. Hem yüksek doz hem de düşük doz uygulamanın bilinçsel fonksiyonları değerlendirmek üzere uygulanan yüzdürme testinde anlamlı olmadığı görülmüştür. Bunun nedeni yaşlarının genç olması ve tamamen sağlıklı olup herhangi bir oksidatif strese maruz kalmamış olmalarıdır.

Tartışma-6

- Bu sağlıklı genç bireylerde Co Q10 alınmasının öğrenme fonksiyonlarına etkisi olmadığını göstermektedir. Ayrıca yine literatürlerde genç farelerde uzun süre yüksek doz CoQ10 uygulamasının zararlı etkilerinden sözedilmektedir. Çalışmamızda yan etkiye rastlamadık, bunun da uygulama süresinin uzun olmamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

- 1. Ishrat T, Khan MB, Hoda MN, Yousuf S, Ahmad M, Ansari MA, et al. Coenzyme Q10 modulates cognitive impairment against intracerebroventricular injection of streptozotocin in rats. *Behav Brain Res* 2006;171:9-16.
- 2. Matthews RT, Yang L, Browne S, Baik M, Beal MF. Coenzyme Q10 administration increases brain mitochondrial concentrations and exerts neuroprotective effects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(15): 8892-7.
- 3. Shetty RA, Forster MJ, Sumien N. Coenzyme Q(10) supplementation reverses age-related impairments in spatial learning and lowers protein oxidation. *Age (Dordr)*. 2013 Oct;35(5):1821-34.
- 4. Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Methods* 1984;11:47-60.
- 5. Sandhir R, Sethi N, Aggarwal A, Khera A. Coenzyme Q10 treatment ameliorates cognitive deficits by modulating mitochondrial functions in surgically induced menopause. *Neurochem Int*. 2014 Jul;74:16-23
- 6. Shetty RA, Ikonne US, Forster MJ, Sumien N. Coenzyme Q10 and α -tocopherol reversed age-associated functional impairments in mice. *Exp Gerontol*. 2014 ;58:208-18.
- 7. Dumont, M., Kipiani, K., Yu, F., Wille, E., Katz, M., Calingasan, N.Y., Gouras, G.K., Lin, 606 M.T., Beal, M.F., 2011. Coenzyme Q10 decreases amyloid pathology and improves behavior in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J. 608 Alzheimers Dis*. 27, 211-223.
- 8. Mischley, L.K., Allen, J., Bradley, R., 2012. Coenzyme Q10 deficiency in patients with Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci*. 318, 72-75
- 9. Brinton, R.D., 2008. The healthy cell bias of estrogen action: mitochondrial bioenergetics and neurological implications. *Trends Neurosci*. 31, 529-537
- 10. Kalayci, M., Unal, M.M., Gul, S., Acikgoz, S., Kandemir, N., Hanci, V., Edebali, N., Acikgoz, B., 2011. Effect of Coenzyme Q10 on ischemia and neuronal damage in an experimental traumatic brain-injury model in rats. *BMC Neurosci*.
- 11. Li, H., Klein, G., Sun, P., Buchan, A.M., 2000. CoQ10 fails to protect brain against focal and global ischemia in rats. *Brain Res*. 877, 7-11