

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ADCK4 MUTASYONU SAPTANAN HASTALARIN UZUN DÖNEM
İZLEM SONUÇLARI**

**Dr. Mustafa ATMACA
UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır**

**ANKARA
2017**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ADCK4 MUTASYONU SAPTANAN HASTALARIN UZUN DÖNEM
İZLEM SONUÇLARI**

**Dr. Mustafa ATMACA
UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Fatih Özaltın**

**ANKARA
2017**

TEŞEKKÜR

Çalışmamın tasarımında ve yürütülmesinde her aşamada katkıda bulunan ve desteklerini esirgemeyen tez hocam Doç. Dr. Fatih ÖZALTIN'a, Çocuk Nefroloji ünitesi öğretim üyeleri Prof. Dr. Rezan TOPALOĞLU'na, Prof. Dr. Ali DÜZOVA'ya, Yrd. Doç. Dr. Bora GÜLHAN'a ve Çocuk Nefroloji ünitesi yan dal araştırma görevlileri Dr. Kübra ÇELEĞEN ve Dr. Nesrin TAŞ'a,

Bilgi ve deneyimlerini sürekli paylaşarak yetkin ve donanımlı bir çocuk hekimi olma yolunda desteklerini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine,

Özverili ve yoğun bir çalışma birlikteliğini paylaştığımız tüm araştırma görevlileri ve diğer sağlık çalışanlarına,
Teşekkür ederim.

Dr. Mustafa ATMACA

ÖZET

Atmaca, M ADCK4 Mutasyonu Saptanan Hastaların Uzun Dönem İzlem Sonuçları, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2017. ADCK4 ilişkili glomerülopati adölesan dönemde ortaya çıkan steroid dirençli nefrotik sendrom ve nedeni bilinmeyen böbrek yetmezliğinin ayırıcı tanısında yer alan önemli bir hastalıktır. Mevcut bilimsel veriler bu hastalığın sinsi bir seyrinin olduğunu ve hastalığın ortaya çıkış bulguları esnasında hastaların son dönem böbrek yetmezliğine girmiş olabileceğini göstermektedir. Önceki çalışmamızda Türkiye'nin farklı nefroloji merkezlerinden altta yatan genetik nedenin aydınlatılması amacıyla daha önce DNA'ları gönderilmiş olan 10-18 yaş arasındaki proteinüri, nefrotik sendrom ve nedeni bilinmeyen kronik böbrek yetmezliği olan çocuklar *ADCK4* mutasyonu açısından taranmıştır. Bu taramada 11 farklı aileden 28 bireyde bi-allel *ADCK4* mutasyonu saptanmıştır. Hastalığın sinsi doğası gereği ailede henüz semptom vermemiş başka bireylerin de olabileceği düşünülerek olası hastalara erken tanı koymak amacıyla indeks vakaların kardeş ve birinci derece yakınları da onamları alınarak indeks vakada saptanan mutasyon açısından taranmıştır. Bu tarama sonucunda 8 bireyde indeks vaka ile aynı bi-allel *ADCK4* mutasyon tespit edilmiştir. Bu bireyleri izleyen hekimlere proteinüri açısından bu bireylerin araştırılması tavsiye edilmiştir ve bu hastaların tamamında proteinüri olduğu saptanmıştır. Böylelikle bu bireyler daha böbrek fonksiyonları bozulmadan erken bir dönemde teşhis edilmiştir. Mevcut literatür verisi ışığında *ADCK4* mutasyonu saptanmış olan bu hastalara izleyen hekimleri tarafından tedavi amacıyla koenzim Q10 tedavisi başlandığı da öğrenilmiştir. Bu hastaların kısa dönem sonuçları değerlendirildiğinde koenzim Q10 tedavisi başladıktan sonra böbrek fonksiyonlarında herhangi bir bozulma olmaksızın idrar protein atılımında anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür. Proteinüri, renal hasarın bir göstergesidir ve azalması uzun vadede iyi bir renal prognozün işareti olabilir. Şimdiki tez çalışmasının amacı aile taraması sonrası tespit edilen ve koenzim Q10 tedavisi başlanmış olan söz konusu hastaların tedavi başlangıcından itibaren 2 yıllık izlem sonuçlarının ortaya konmasıdır. Çalışmada hastaların böbrek fonksiyonlarının seyri, koenzim Q desteği ile oluşan değişiklikler ve *ADCK4* mutasyonu nedeniyle ortaya çıkabilecek olası böbrek dışı patolojiler değerlendirilmiştir. Örneklem genişliği olarak kısıtlı bir grup hasta ile yapılmış olsa da bu çalışmada erken tanı konulmuş *ADCK4* glomerülopatisi hastalarının 11 mg/kg/gün koenzim Q10 desteği ile ortalama 25 ay süren takipleri sonrasında böbrek fonksiyonlarının bozulmadığı ve glomerüler hasarın önemli bir belirteci olan proteinüride artış olmadığı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Steroid dirençli nefrotik sendrom, *ADCK4* mutasyonu, koenzim Q10 desteği

ABSTRACT

Atmaca, M Long-term Follow-up Results of Patients with *ADCK4* Mutations, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis of Pediatrics, 2017.

ADCK4-related glomerulopathy is an important novel differential diagnosis in adolescents with steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) and/or chronic kidney disease (CKD) of unknown origin. Current scientific data has shown that this is an insidious disease and patients may present with end stage kidney disease. In our previous study, children ages 10-18, whose DNAs have previously been sent to our laboratory from different nephrology centers in Turkey to elucidate the underlying genetic cause of proteinuria, nephrotic syndrome and chronic renal failure were screened for *ADCK4* mutations. A total of 28 individuals with bi-allelic mutation from 11 families were identified. Due to insidious nature of the disease, we thought that there could be other individuals who do not have any symptom yet. Therefore we screened siblings of index cases for *ADCK4* mutations. This screening yielded to identification of 8 apparently healthy individuals with the same bi-allelic mutation with the index case. We recommended the related physicians who follow-up these individuals to investigate for insidious proteinuria. Interestingly, all these patients had asymptomatic proteinuria. Thus, these individuals were diagnosed at an early stage without further deterioration of renal functions. In the light of the existing literature data, coenzyme Q10 therapy was started by the patient's own physician. Short term results of these patients were evaluated and a significant reduction in urinary protein excretion without any deterioration of kidney functions was noted after treatment with Coenzyme Q10. As proteinuria is a sign for renal damage, its reduction may be associated with long-term favorable outcome. In the present study, we aimed to evaluate these patients diagnosed during an asymptomatic period following exogenous CoQ10 administration over 2 years. In the study changes in clinical as well as laboratory parameters following CoQ10 administration were evaluated. In addition, the patients were monitored for extra-renal findings that could be related to the *ADCK4* mutation. Despite small number of patient, our results indicate that early diagnosis and thereby early initiation of CoQ10 supplementation seems to be beneficial as these patients have shown significant reduction in proteinuria without any deterioration in glomerular filtration rate after 25 months of observation period following CoQ10 administration.

Key Words: Steroid-resistant nephrotic syndrome, *ADCK4* mutation, CoQ10 supplementation

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER	viii
TABLOLAR	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Proteinüri ve Nefrotik Sendrom	3
2.2. Koenzim Q 10 ve Koenzim Q 10 Eksikliği	6
3. GEREÇ VE YÖNTEM	11
4. BULGULAR	13
5. TARTIŞMA	23
6. SONUÇLAR	27
KAYNAKLAR	28

SİMGELER ve KISALTMALAR

ADCK3	Aarf domain containing kinase 3
ADCK4	Aarf domain containing kinase 4
ACE	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ARB	Anjiyotensin reseptör blokeri
ATP	Adenozin trifosfat
BUN	Kan üre azotu
COQ2	Koenzim Q 2
COQ4	Koenzim Q 4
COQ6	Koenzim Q 6
COQ7	Koenzim Q 7
COQ9	Koenzim Q 9
CoQ10	Koenzim Q10
eGFR	Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
FSGS	Fokal segmental glomerüloskleroz
HMG-Ko A redüktaz	3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA redüktaz
IQR	Interquartile range
PDSS1	Poliprenil Difosfat Sentaz 1
PDSS2	Poliprenil Difosfat Sentaz 2

ŞEKİLLER

Şekil 2.1 Koenzim Q10'un Kimyasal Yapısı	7
Şekil 4.1 Hastaların İdrarda Protein Atılımlarının Seyri	18
Şekil 4.2 Hastaların eGFR Değerlerinin Seyri	18



TABLOLAR

Tablo 2.1 Koenzim Q10'un Dokularda Dağılımı	7
Tablo 2.2 İnsanlarda Koenzim Q10 Sentezinde Yer Alan Genler ve Mutasyonlarında Oluşan Fenotipler	10
Tablo 4.1 Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri	13
Tablo 4.2 Koenzim Q10 ve Ek Tedavilerle İlgili Veriler	15
Tablo 4.3 Hastaların Tanı Anında ve Son Vizitlerde Tespit Edilen eGFR ve Proteinüri Değerler	15
Tablo 4.4 Yaş Grupları ile İzlem Sonundaki eGFR ve Proteinüri Arasındaki İlişki	19
Tablo 4.5 Tanı Anındaki Proteinüri Düzeyi ile İzlem Sonundaki eGFR ve Proteinüri Arasındaki İlişki	20
Tablo 4.6 Tespit Edilen Mutasyonlar ile İzlem Sonundaki eGFR ve Proteinüri Arasındaki İlişki	20
Tablo 4.7 Sadece CoQ10 ve CoQ10'la Birlikte ACE İnhibitörü Kullanımı ile İzlem Sonundaki eGFR ve Proteinüri Arasındaki İlişki	21
Tablo 4.8 Koenzim Q10 Dozu ile İzlem Sonundaki eGFR ve Proteinüri Arasındaki İlişki	22

1. GİRİŞ

Nefrotik sendrom yoğun proteinüri, hipoalbuminemi, ödem ve hiperlipidemi birlikteliği ile tanımlanan bir hastalıktır. Prevalansı 100.000’de 16 olup çocukluk çağında en sık görülen glomerüler bozukluktur [1]. Nefrotik sendrom steroid tedavisine verdiği yanıtı göre iki gruba ayrılır: steroid duyarlı nefrotik sendrom ve steroid dirençli nefrotik sendrom (SRNS). Steroid dirençli nefrotik sendrom ilk üç dekatta son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedenlerinden biridir [2]. Nefrotik sendromda esas patoloji, glomerüler filtrasyon bariyerindeki anti-proteinürik mekanizmanın en önemli komponenti olan podositlerde gelişen fonksiyon kaybıdır [1]. Bu fonksiyon kaybı enfeksiyonlar, toksik maruziyetler ya da ilaçlar gibi faktörlerle ortaya çıkabileceği gibi podosit fonksiyonunu ve yapısını etkileyen genetik mutasyonlar sonucu da meydana gelebilir. Literatürde 50’den fazla gen nefrotik sendrom ile ilişkilendirilmiştir [3].

Koenzim Q 10 (CoQ10) çoklu enzim kompleksiyle insan vücudunda endojen olarak üretilen, çoğunlukla iç mitokondri zarında yerleşmiş, lipofilik, vitamin benzeri bir hücresel birleşendir [4]. Enerji ihtiyacı yüksek hücrelerde daha yoğun olmakla birlikte bütün hücrelerde bulunur ve kritik mekanizmalarda önemli görevler üstlenir [5]. CoQ10 eksikliği bir hastalık spektrumuna sebep olur; multisistemik bir hastalığa yol açabileceği gibi böbrek hastalığına özellikle de steroid dirençli nefrotik sendroma neden olabilmektedir [6]. CoQ10’un sentezi ve iç mitokondri zarına yerleşmesi pek çok gen tarafından düzenlenmektedir. 2000’li yılların başından itibaren CoQ10 fonksiyon kaybının bazı nörodejeneratif hastalıkların, kardiyomiyopatilerin ve glomerüler hastalıkların oluşum mekanizmalarında rol aldığı gösterilmiştir [7-9]. Sonrasında bu fonksiyon kaybının CoQ10 sentezinden veya hücresel yerleşiminden sorumlu genlerdeki mutasyonlar nedeniyle meydana geldiği kanıtlanmıştır [6]. Bu bilgiler ışığında yapılan çalışmalar göstermiştir ki en az 9 farklı gene ait mutasyonlar ‘CoQ10 glomerülopatisi’ne yol açmaktadır [10]. Bu genlerden biri de AarF Domain Containing Kinase-4 (*ADCK4*) genidir. *ADCK4* mutasyonu sonucu hücrelerdeki CoQ10 düzeyinin önemli derecede azaldığı ve bu azalma neticesinde steroide dirençli nefrotik sendrom ortaya çıktığı gösterilmiştir [11]. *ADCK4* ilişkili nefrotik sendromun adölesan yaş grubunda ilk klinik bulgularını verdiği ve bu yaş grubunda nedeni bilinmeyen proteinüri, steroid dirençli nefrotik sendrom ve son dönem böbrek hastalığı ayırıcı tanısında önemli bir yeri olduğu ortaya konulmuştur [12].

Daha önce *ADCK4* mutasyonlarının adölesan dönemde başlayan proteinüri ve nedeni bilinmeyen kronik böbrek hastalığı için en sık görülen nedenlerden biri olduğu ve bu mutasyonun tespit edildiği hastalarda koenzim Q 10 desteğinin böbrek fonksiyonlarının bozulmasına engel olduğu, proteinüriyi azalttığı ve bu yolla renoprotektif bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermiştik [13]. Şimdiki tez çalışmasında ise önceki araştırmamızda aile taraması ile tespit ettiğimiz, henüz klinik bir belirti olmaksızın nefrotik düzeyde proteinüri saptanan ve CoQ10 tedavisi ile kısa dönem sonuçları itibariyle böbrek fonksiyonlarındaki ve idrarda protein atılımlarındaki düzelmeyi gösterdiğimiz hastaların iki yılı aşkın klinik takiplerinin sonuçlarının ortaya konması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Proteinüri ve Nefrotik Sendrom

İdrarda protein atılımı böbrek hastalığının önemli bir göstergesi olabileceğinden, tespit edilmesi halinde, üzerinde hassasiyetle durulması gereken bir bulgudur. Normal bir çocukta idrarda günlük 100 mg/m² ya da 150 mg protein atılımı normal kabul edilirken, bir yenidoğanda bu miktar glomerüllerden süzülen proteinlerin azalmış tübüler geri emilimi nedeniyle 300 mg/m²'yi bulabilir. Proteinüri idrarda günlük protein atılımının 100 mg/m² ya da saatlik protein atılımının 4 mg/m²'nin üzerinde olmasıdır ve çocukluk çağında nadir görülmeyen, özellikle okul çağı çocuklarında ve ergenlerde %5 ile %10 arasında tespit edilebilen bir bulgudur [14]. Proteinüri böbrek fonksiyonunun bozulduğunu işaret etmesi bakımından önemli bir bulgu olmakla birlikte proteinüri saptanan çocukların sadece %0.1'inde benign olmayan bir proteinüri vardır [14]. Çocuklarda proteinüri üç şekilde olabilir: geçici/intermitan proteinüri, ortostatik proteinüri ve persistan proteinüri. Geçici/intermitan proteinüri proteinürinin en sık nedenidir ve ateş, fiziksel aktivite, stres, susuzluk gibi durumlarda ortaya çıkabilir [15]. Geçici/intermitan proteinüride neden ortadan kalktığında proteinüri de sona erer. Ortostatik proteinüri ise çocuk ayakta iken idrarda artmış protein atılımının yatar pozisyona geçildikten sonra değerlendirildiğinde normal seviyeye gerilemesi olarak tanımlanır, sabah ilk idrarda protein ölçümü ile kolayca persistan proteinüriden ayrılabilir ve özellikle adolesan erkeklerde sık görülür [16]. Ortostatik proteinüri 'Nutcracker Sendromu' gibi damarsal anomalilere de eşlik edebilir. Hem geçici/intermitan proteinüri hem de ortostatik proteinüri benign durumlardır ve herhangi bir tedavi ya da takip programı gerektirmezler [17]. Buna karşılık persistan proteinüri renal bir hastalığı telkin etmesi nedeniyle dikkatli ve tam bir nefrolojik değerlendirme ihtiyacı ortaya çıkarır.

Proteinüri değerlendirmesinde gerek patofizyolojik durumu anlamakta gerekse tedavi sürecini belirlemekte kullanılan önemli bir diğer yaklaşım çerçevesi ise oluşum mekanizmaları esas alınarak yapılan sınıflandırmadır. Bu sınıflandırmaya göre proteinüri dört temel gruba ayrılır: glomerüler proteinüri, tübüler proteinüri, taşma ('*overflow*') proteinüri, postrenal proteinüri [15]. Glomerüler proteinüri glomerüllerde artmış protein atılımını gösterir ve glomerüler bir patolojinin işaretçisi olabileceği gibi ortostatik ya da egzersiz ilişkili proteinüri gibi benign durumlarla da ortaya çıkabilir [15]. Tübüler proteinüri glomerüllerden süzülen özellikle düşük molekül ağırlıklı proteinlerin tübüler geri

emilimindeki azalma nedeniyle meydana gelir ve hemen hemen her zaman tübülointertisyel bir patolojiye işaret eder [18]. Taşma ('*overflow*') proteinüride ise lösemi, rabdomyoliz, hemoliz gibi hastalıklar sebebiyle dolaşımda protein ürünleri artmıştır. Dolaşımda artan özellikle düşük molekül ağırlıklı proteinler ile glomerüllerden süzülen protein miktarında artış meydana gelir ve süzülen proteinlerin tübüllerde toksik etki oluşturması sonucu oluşan tübüler geri emilimin azalmasıyla birlikte idrardaki protein atılımı dramatik bir boyut kazanabilir [19]. Son olarak alt üriner sistem enfeksiyonları, malignite ya da nefrolitiazisin neden olduğu postrenal proteinüri bu sınıflandırmayı tamamlayan ve çoğu zaman renal bir patolojiye bağlı olmayan proteinüri şeklidir [18].

Proteinüri değerlendirmesinde olgunun sınıflandırılması ve patolojik süreç hakkında fikir vermesi açısından önemli bir diğer parametre de idrarda atılan protein miktarıdır. İdrarda günlük 1000 mg/m² ya da saatlik 40 mg/m²'den fazla olan protein atılımı nefrotik düzeyde proteinüri olarak adlandırılır. Nefrotik düzeyde proteinüriye hipoalbuminemi, ödem, hiperlipidemi eşlik ediyorsa nefrotik sendrom ortaya çıkmış demektir. Nefrotik sendrom çocuklarda son dönem böbrek hastalığının en sık ikinci nedenidir [20, 21]. Temel olarak podositlerde fonksiyon kaybı nedeniyle ortaya çıkan bu hastalık tedavide kullanılan steroidlere cevaba göre steroid duyarlı nefrotik sendrom ve steroid dirençli nefrotik sendrom olarak ikiye ayrılır. Steroid duyarlı nefrotik sendrom vakalarında hastaların steroid tedavisiyle tamamen düzelmesi mümkündür ancak steroid dirençli nefrotik sendromun tedavisi oldukça güçtür ve hastaların %27-74'ünde son dönem böbrek yetmezliği gelişir [22, 23]. Çocuk hastaların %20'sinde, erişkin hastaların ise %40'a yakınında steroid dirençli bir hastalık seyri gelişir ve hastaların çoğunda histolojik olarak fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) tespit edilir [1, 24]. Nefrotik sendrom böbrek dışı nedenlerle de ortaya çıkmakla birlikte çocukluk çağında daha çok primer bir renal patolojiyle ilişkilidir ve 1998 yılında *NPHS1* geninde hastalık yapıcı bir mutasyonun keşfiyle başlayan süreçte 50'den fazla genetik mutasyonun nefrotik sendroma neden olduğu belirlenmiştir [25-32]. Bu genlerin çoğu normal podosit yapısı ya da fonksiyonunu sağlayan proteinleri kodlar. Son yıllarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki kalıtsal nefrotik sendrom hastaları, hem steroid ve diğer tedavi rejimlerine daha kötü cevap vermektedirler hem de böbrek fonksiyonlarında daha hızlı kötüleşme göstermektedirler [22, 33-35]. Genetik kökenli nefrotik sendromların yol açtığı renal hasar çoğu zaman fokal segmental glomerüloskleroz ile kliniğe yansıdığından

hastaların nefrotik sendrom için kullanılan temel tedavilere cevaplarının yetersiz olduğu düşünülmektedir [4, 8, 10, 36-38].

Nefrotik sendroma neden olan mutasyonlardan en son keşfedilenlerden biri de *ADCK4* mutasyonudur. *ADCK4* geni 19. kromozomun uzun kolunda yer alır ve CoQ10'un endojen biyosentezinde ve iç mitokondri zarına yerleşiminde önemli bir göreve sahiptir [4]. Resesif kalıtım gösteren mutasyonlar sonucunda steroid dirençli nefrotik sendroma ve miyopati, nöbet, mental retardasyon gibi başka patolojilere yol açmaktadır [6, 11].

2013 yılında Ashraf ve arkadaşları 8 farklı aileden 15 steroid dirençli nefrotik sendrom hastasında *ADCK4* mutasyonu tespit etmişler, bu hastaların bazılarında CoQ10 eksikliği olduğunu belirlemişler ve *ADCK4* mutasyonunun steroid dirençli nefrotik sendrom fenotipine yol açtığını doğrulamak adına *ADCK4* ortolog geninde mutasyon oluşturdıkları zebra balıklarında nefrotik sendrom geliştiğini göstererek *ADCK4* mutasyonunun steroid dirençli nefrotik sendroma neden olduğunu ispatlamışlardır[11]. Ashraf ve arkadaşları aynı çalışmada *ADCK4* mutasyonunun apoptozu ya da hücre proliferasyonunu indüklemediğini ancak podosit migrasyonunda defekte yol açarak glomerülopatiye sebep olduğunu, bu patolojiye bağlı değişikliklerin CoQ10 tedavisi ile geri döndürülebileceğini literatüre eklemişlerdir. 2015 yılında Korkmaz ve arkadaşları 534 SRNS hastasının değerlendirildiği geniş örneklemli çalışmalarında *ADCK4* mutasyonunun ergenlik döneminde başlayan steroid dirençli nefrotik sendroma yol açtığını, tanı anında ileri derece kronik böbrek hastalığının *WT1* ve *NPHS2* mutasyonuna nazaran daha sık görüldüğünü, hastaların çoğunun ikinci dekada son dönem böbrek yetmezliğine girdiğini ve hastaların CoQ10 replasmanından fayda görebileceğini göstermişlerdir [12]. 2017 yılında Park ve arkadaşları *ADCK4* mutasyonu saptanan 6 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında hastaların ortalama 46 ay içinde son dönem böbrek yetmezliğine girdiğini ve bu hastaların tamamında ultrason bulgusu olarak medüller nefrokalsinozis tespit edildiğini, bu radyolojik bulgunun hastalığın tanısını kolaylaştırabilecek bir veri olabileceğini ileri sürmüşlerdir [39].

ADCK4 mutasyonuna bağlı steroid dirençli nefrotik sendrom kliniğine ışık tutan yakın zamanlı bir başka çalışma ise 2016 yılında tamamladığımız 'ADCK4 mutasyonu saptanan hastaların klinik izlem sonuçlarının değerlendirilmesi ve koenzim Q tedavisinin etkinliği' başlıklı araştırmamızdır [13]. Adı geçen araştırmada 10 ile 18 yaş arasında, etiyolojisi aydınlatılamamış proteinüri, nefrotik sendrom, kronik böbrek hastalığı ya da son dönem böbrek hastalığı tanısıyla izlenen, 146 farklı aileden 166 indeks vaka *ADCK4* mutasyonu

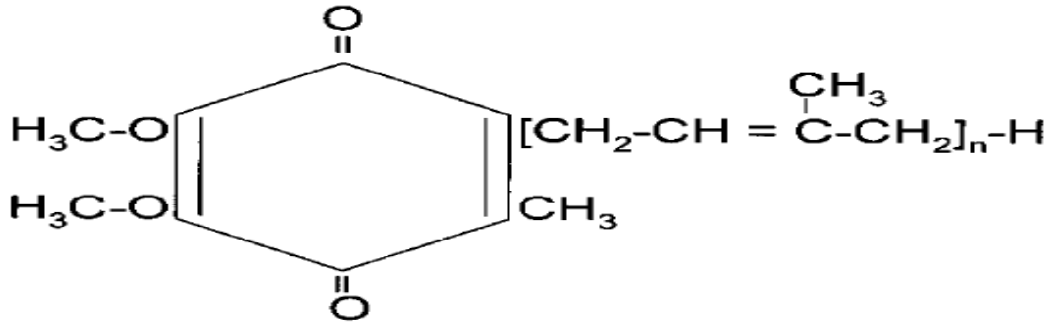
açısından Sanger dizileme yöntemi ile taranmıştır. Bu tarama neticesinde *ADCK4* mutasyonu saptanan 26 hastanın bütün aile bireyleri de taramadan geçirilmiş ve yaptığımız ikinci tarama sonucunda indeks vaka ile aynı mutasyonu homozigot olarak taşıyan ancak henüz şikayeti ya da klinik bir bulgusu olmamasına ve böbrek fonksiyon testleri normal saptanmasına rağmen asemptomatik persistan proteinürisi olan 8 birey daha tanımlanmıştır. Böylelikle toplamda 34 hastanın klinik değerlendirmesi yapılmıştır. Bu çalışmada ortalama yaş 12.4 yıldır ve hastaların %53'ü erkekti. Hasta bireylerin %79'unun anne-babası akrabaydı ve hastaların %27'sinin ailesinde kendisinden başka en az bir böbrek hastası daha vardı. İlk değerlendirme anında hastaların 18'inde kronik böbrek hastalığı, 6'sında son dönem böbrek hastalığı olduğu tespit edilmişti. 3 hasta çalışma başlamadan önce hayatını kaybetmişti. Renal biyopsi yapılmış olan 19 hastanın 18'inde FSGS tanısı konmuştu. Hastaların ikisinde mental gerilik, birinde otizm, birinde hipertrofik kardiyomiyopati, birinde pulmoner hipertansiyon, birinde hipotiroidizm vardı. 7 hasta çalışma başladığı sırada renal transplantasyon yapılmış halde izlenmekteydi ve 5 hastada transplante böbrek fonksiyonları normaldi. Mutasyon saptanmış olan 22 hastaya 20-30 mg/kg/gün dozunda CoQ10 replasmanı başlandığı öğrenildi. Tarama sonucu tespit edilen asemptomatik 8 bireyde, CoQ10 replasmanı öncesinde ortalama tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) 137 ml/dk/1.73 m² ve ortalama proteinüri 1008 mg/m²/gün olarak saptanmıştı. Bu hastaların ekzojen CoQ10 başlandıktan sonra ortalama 11.5 aylık izlemi sonrası eGFR değerlerinde bir azalma olmaksızın (134 ml/dk/1.73 m²) proteinüri miktarlarında (363 mg/m²/gün) istatistiksel olarak belirgin bir azalma kaydedilmişti. Hastaların hiçbirinde yeni bir ekstrarenal belirti ortaya çıkmamakla birlikte mevcut ekstrarenal bulgularında da herhangi bir düzelme görülmemişti. *ADCK4* mutasyonu saptanan nefrotik sendrom hastalarının aile bireylerinin asemptomatik olsa dahi değerlendirilmesi gerektiği ve böylelikle erken tanı konulabileceği vurgulanan çalışmamızda, herhangi bir şikayet ya da bulguya yol açmaksızın sinsice ilerleyen ve başvuru kliniği çoğu zaman kronik böbrek hastalığı, hatta son dönem böbrek hastalığı olan bir glomerülopatinin, CoQ10 tedavisiyle önüne geçilebileceği bilgisi literatürde yer almıştı [13].

2.2. Koenzim Q 10 ve Koenzim Q 10 Eksikliği

Aynı zamanda 'ubiquinon' olarak da bilinen CoQ10, hücre zarında, lizozomda, golgi aygıtında ve iç mitokondri zarında yerleşmiş, lipofilik, bir adet kinon ve on adet izoprenil

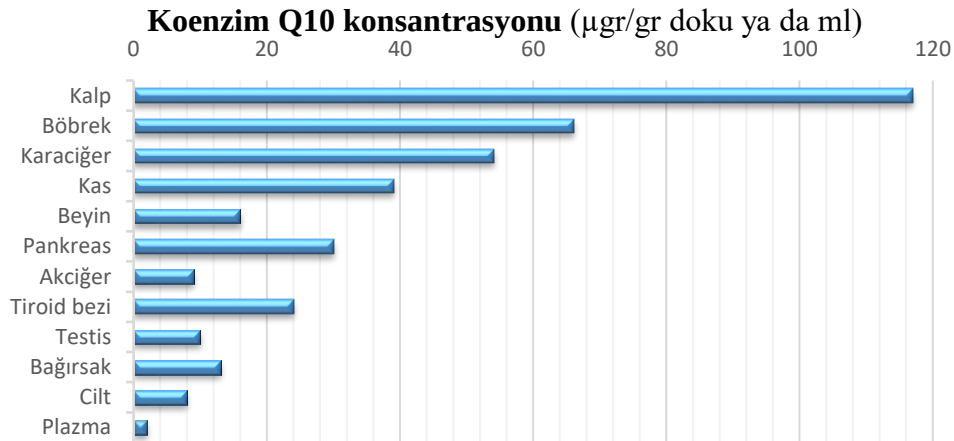
halkadan oluşmuş vitamin benzeri bir birleşendir. Sentezinin başlangıcında asetil koenzim A ve tirozin kullanılır. Üç aşamalı bir polienzim aktivitesi ile sitoplazmada başlayan CoQ10 sentezi mitokondride tamamlanır [40]. Sentezi sırasında HMG-KoA redüktaz düzenleyici bir aşamada bulunmaktadır ve mevalonik asit sentez mekanizmasındaki önemli bir ara üründür [5]. CoQ10 sentezinde ADCK4'ün görevi kesin olarak gösterilememiştir ancak CoQ10 sentezindeki multi-enzim kompleksi ile yakın konumlandığı ve bu enzim kompleksinin COQ6 ve COQ7 alt birimleri ile temas halinde olduğu gösterilmiş ve büyük olasılıkla izoprenil halkaları fosforile ederek CoQ10 sentezini tamamlayıcı bir görevi olduğu ileri sürülmüştür [11, 41].

Şekil 2.1 Koenzim Q 10'un Kimyasal Yapısı



CoQ10 özellikle yüksek enerji ihtiyacı olan kalp, böbrek, karaciğer, beyin gibi organlarda daha fazla olmak üzere her dokuda bulunur[42]. (Tablo 2.1)

Tablo 2.1 Koenzim Q10'un Dokularda Dağılımı



Kaynak: Aberg ve ark., Archives of biochemistry and biophysics, 1992. 295, s.230-234 [42]

CoQ10, elektron taşıma zincirinde görev alarak kompleks 1 (NADH dehidrogenaz-ubikinon redüktaz) ve kompleks 2'den (suksinat dehidrogenaz) kompleks 3'e (ubikinon-sitokrom c redüktaz) elektron taşınmasını sağlar [5]. *De novo* primidin sentezinde, yağ asidi, amino asit, sülfid, kolin gibi hücre devamlılığı ve metabolizması için hayati önemi olan metabolitlerin oksidasyonunda elektron alıcı olarak önemli bir rolü vardır [43]. Mitokondri zarındaki geçirgenliği sağlayan porlar üzerinde düzenleyici bir görev üstlenmektedir [44]. Enerji üretimi ve sentez mekanizmalarındaki görevinin yanısıra hücre yenilenmede önemli bir konumda yer aldığı, yıllar içinde dokularda azalan CoQ10 konsantrasyonu hücre yaşlanma arasında doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiştir [5]. Hem mitokondri zarı hem de hücre zarı üzerinde çevresel etmenlerle iletişimde düzenleyici bir özelliği vardır ve bu özellik sayesinde apoptoz mekanizmalarında kritik bir noktada durmaktadır [45]. Bu görevlerinin yanı sıra hem genel elektron alıcısı olarak hem de E vitaminini potansiyalize ederek hücre antioksidan mekanizmalarda çok kilit bir noktada konumlanmıştır [46].

CoQ10 eksikliğinin klinik tablolara nasıl neden olduğu hala tam olarak aydınlatılamamışsa da 2007 yılında Quinzii ve arkadaşları azalmış CoQ10 düzeyinin elektron taşıma zincirindeki oksidatif fosforilasyon defektine bağlı olarak ATP yapımında azalmaya yol açtığını göstermişler ve bu durumun hücrelerin yaşam süresini kısaltabileceğini öne sürmüşlerdir [45]. 2010 yılında yine Quinzii ve arkadaşları hafif CoQ10 eksikliğinin bile antioksidan mekanizmaların yetersiz kalması nedeniyle hücre hasara neden olduğunu göstermiş, 2013 yılında bu oksidatif stresin daha çok podositler üzerine olumsuz bir etki oluşturduğunu kanıtlamışlar ve bu durumun CoQ10 eksikliğinin diğer mitokondriyopatilerin aksine tübüllerden çok glomerülleri etkilediğini açıklayan bir veri olduğunu iddia etmişlerdir [47, 48]. 2007'de Rodriguez-Hernandez ve arkadaşları CoQ10 eksikliğinin mitokondri degenerasyonu ve mitofajiyi artırdığını göstermişlerdir [49]. 2011'de Heeringa ve arkadaşları CoQ10 eksikliğinin apoptozu artırdığını ispat etmişlerdir [50]. Son olarak 2013 yılında Ashraf ve arkadaşları *ADCK4* mutasyonuna ikincil CoQ10 eksikliğinin podosit migrasyonunu olumsuz etkilediğini ve bu yolla glomerüler hasara neden olduğunu göstermişlerdir [11].

Bahsedilen patofizyolojik süreçler neticesinde CoQ10 eksikliği çoğu zaman multisistemik bazen de organ spesifik patolojilere yol açmaktadır. Hastalar ensefalopati, periferik nöropati, ataksi, sağırılık, nöbet, retinopati, distoni gibi nörolojik tabloların yanı sıra kardiyomyopati, proteinüri, renal tübülopati, hipotirodizm, diyabetes mellitus gibi diğer sistemleri

ilgilendiren patolojik süreçlerle de başvurulabilirler [4]. CoQ10 eksikliğinin kliniğe yansımaları ilk olarak 1989 yılında Ogasahara ve arkadaşları ortaya koymuştur. Gelişim basamakları tamamen normal seyretmekteyken egzersiz intoleransı ile aksiyal iskelet ve proksimal alt ekstremitte kaslarında güçsüzlük ile başvuran iki kız kardeşte beş yaşına geldiklerinde öğrenme güçlüğü, kardeşlerden birinde epilepsi, diğerinde serebellar sendrom gelişmesi ve hastalarda laktik asidoz, serum kreatin kinaz yüksekliği, miyoglobüri tespit edilmesi sonrası yapılan kas biyopsisinde kas CoQ10 düzeyi normal değerlerin yaklaşık %5'i olarak belirlenmiş ancak serum ve fibroblast kültürü CoQ10 düzeyi normal saptanmıştır ve hastaların klinik bulgularının CoQ10 eksikliğine bağlı bir mitokondriyopati ile açıklanabileceği belirtilmiştir [51]. CoQ10 eksikliği böbrek hastalıkları ile ilk kez Rötig ve arkadaşlarının 2000 yılında mitokondriyal ensefalomiyelopati ve nefrotik sendrom birlikteliğini tespit ettikleri çalışmalarında ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada üç hastalı bir grup üzerinde araştırma yapılmış, hastaların biri erken yaşta kaybedilmiş diğer ikisi böbrek transplantasyonu ile hayatlarına devam etmiş, hastaların renal biyopsilerinde elektron taşıma zincirindeki defekt belirlenmiş ve dokulara CoQ10 eklenerek *in vitro* şartlarda normal fonksiyon gösteren bir doku elde edilmiştir [52]. 2001'de Di Giovanni ve arkadaşları primer CoQ10 eksikliğine bağlı miyopati, santral sinir sistemi bulguları ve apoptozun yüksek doz CoQ10 desteği ile engellenebildiğine dair çalışmalarını yayınlamışlardır [53]. Endojen sentez mekanizmaları iyi bilinen ancak eksikliğine yol açan patolojik süreçler hakkında yeterli bilgi olmayan CoQ10 hakkındaki çalışmalar 2000'li yılların başında hız kazanmıştır; 2006 yılında Quinzii ve arkadaşlarının *COQ2* gen mutasyonunun primer CoQ10 eksikliğine neden olduğunu ve bu eksikliğin erken dönemde bulguları ortaya çıkan multisistemik bir hastalığa yol açtığını, yine aynı yıl Lopez ve arkadaşlarının *PDSS2* mutasyonu nedeniyle ortaya çıkan CoQ10 eksikliğinin nefropatinin eşlik ettiği Leigh sendromuna neden olduğunu ve 2007'de Mollet ve arkadaşlarının *PDSS1* mutasyonu sonrası ortaya çıkan CoQ10 eksikliğinin yenidoğan döneminden itibaren bulgu veren oksidatif strese ikincil patolojilere neden olduğunu göstermesiyle CoQ10 eksikliği ile ilgili çalışmalar genetik bir boyut kazanmıştır [54-56]. Bu çalışmaların başlattığı süreçte günümüze kadar insanda CoQ10 sentezinde görevli 15 gen tespit edilmiştir ve bu genlerin 9'unun (*PDSS1*, *PDSS2*, *COQ2*, *COQ4*, *COQ6*, *COQ7*, *ADCK3*, *ADCK4*, *COQ9*) primer CoQ10 eksikliğine bağlı hastalıklara neden olduğu gösterilmiştir [11, 50, 54-62]. (Tablo 2.2)

Tablo 2.2 İnsanlarda Koenzim Q10 Sentezinde Yer Alan Genler ve Mutasyonlarında Oluşan Fenotipler

Gen	Kromozom	Fenotip
PDSS1	10p12.1	Ensefalopati, periferik nöropati, maksrosefali, livedo retikularis, optik atrofi, kalpte valvulopati, laktik sidoz
PDSS2	6q21	Leigh sendromu, epilepsi, hipotoni, ataksi, sağırılık, retinopati, steroid dirençli nefrotik sendrom
COQ2	4q21.23	Ensefalopati, hipertrofik kardiyomiyopati, Leigh sendromu, nistagmus, MELAS-benzeri sendrom, nöbet, retinopati, laktik asidoz, sağırılık, nefrotik sendrom
COQ3	6q16.3	-
COQ4	9q34.11	Ensefalomiyopati
COQ5	12q24.31	-
COQ6	14q24.3	Sağırılık, ensefalopati, nöbet, nefrotik sendrom
COQ7	16p12.3	Sağırılık, periferik nöropati, mental retardasyon
COQ9	16q21	Ensefalopati, renal tubulopati, kardiyak hipertrofi
COQ10A/B	12q13.3/2q33.1	-
ADCK3	1q42.13	Serebellar ataksi, ensefalopati, epilepsi, distoni, spastisite
ADCK4	19q13.2	Mental retardasyon, distoni, steroid dirençli nefrotik sendrom, epilepsi, hipotiroidizm, dilate kardiyomiyopati
FDXIL	19p13.2	-
FDXR	17q25.1	-

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Şimdiki tez çalışmasında önceki projemizde yer alan, aile taraması ile preklinik dönemde tespit ettiğimiz, CoQ10 tedavisi ile böbrek fonksiyonlarında bozulma olmaksızın proteinüri miktarındaki azalmayı saptadığımız, hiçbir ekstrarenal bulgusu olmayan hastaların tedavi başlangıcından itibaren uzun dönem klinik sonuçlarının ortaya konması hedeflenmiştir. Düzenli poliklinik muayeneleri ile takibine devam edilen hastaların dosyaları ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak incelenerek önceki çalışmamızda ortaya koyduğumuz sonuçların CoQ10 desteği ile geçen 2 yılı aşkın süre zarfında nasıl bir seyir izlediğini tespit etmek bu çalışmamızın ana amacını oluşturmaktadır. Ayrıca varsa hastalarda yeni ortaya çıkmış semptomların incelenmesi, koenzim Q tedavisine olan uyum, tedavi uyumu veya süresi ile klinik seyrin ilişkisi, ilacın olası uzun dönem yan etkileri ve hastaların poliklinik muayeneleri sırasında tespit edilen diğer medikal durumları çalışmamızda değerlendirdiğimiz diğer konulardır.

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınan GO 17/271-10 karar numaralı etik kurul onayı ile yapılmıştır. Reşit olan hastaların kendilerinden, reşit olmayan hastaların velilerinden çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair onay alınmış ve aydınlatılmış onam belgesi imzalatılmıştır.

Bu çalışma önceki çalışmamızda asemptomatik dönemde tarama ile tanı konmuş ve preklinik dönemde CoQ10 tedavisi başlanmış 6 farklı aileden 8 hastayı kapsamaktadır. PN1143 II-1 kodlu hasta aile taraması sırasında değil ancak proteinüri etiyolojisi için yapılan genetik tarama sırasında *ADCK4* mutasyonu taşıdığı tespit edilerek çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastanın kız kardeşi de son dönem böbek yetmezliği hastasıdır. Diğer tüm hastalar indeks vaka tanımlandıktan sonra aile taramasında tespit edilerek çalışmaya dahil edilmiş vakalardır.

Hastalara ait veriler, hasta dosyaları ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri elektronik verileri ile hastaların takip edildikleri diğer merkezlerdeki laboratuvar sonuçlarının çıktıları taranarak elde edilmiştir.

Hastaların doğum tarihi, tanı tarihi, anne babası arasında akrabalık olup olmadığı, ailesindeki böbrek hastaları, boyu, vücut ağırlığı, CoQ10 tedavisi başlanma tarihi, CoQ10 tedavisi kullanım dozu, CoQ10 tedavisine olan uyumu, diğer ilaçları, kan üre azotu (BUN), serum kreatinin, albumin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, kolesterol, trigliserit, spot ve 24 saatlik idrar protein, kreatinin, albumin, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR)

değerleri, üriner sistem ultrasonografi (USG) sonuçları, renal biyopsi sonuçları, fizik muayene bulguları kaydedilmiştir.

Hastalar tanı konulduğu zamandaki yaşları 10'dan küçükse küçük yaş grubunda, 10'dan büyükse büyük yaş grubunda olacak şekilde gruplandırılmıştır. Tanı anında nefrotik düzeyde proteinüri tespit edilen hastalar ve nefrotik düzeyde olmayan proteinüri tespit edilen hastalar olarak gruplandırılmıştır. En sık görülmesi nedeniyle hastalar c.1199dupA mutasyonu saptanan ve diğer mutasyonlar saptanan hastalar olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. İzlemde yalnızca CoQ10 kullanan hastalar ve CoQ10'a ek başka ilaç kullanan hastalar olarak gruplandırılmıştır. CoQ10 kullanımı 10 mg/kg/gün dozunun altında ve üstünde olan hastalar olarak da 2 gruba ayrılmışlardır.

Tahmini glomerüler filtrasyon hızı hesaplanırken Schwartz formülü kullanılmıştır[63].

Araştırma verisi "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)" aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklenmiş ve değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde frekans tabloları uygulanmıştır. İki bağımlı örnek arasında Wilcoxon Testi ('*Wilcoxon Signed Ranks Test*') istatistiksel yöntem olarak kullanılmıştır. Bağımsız değişkenler arasındaki ilişki bağımsız örnekler T-testi ('*Independent Samples T-test*') ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırma kapsamında 6 farklı aileden 8 hasta değerlendirilmiştir. PN108 II-6 kodlu hasta ile PN108 II-7 kodlu hasta ve PN356 II-4 kodlu hasta ile PN356 II-5 kodlu hasta kardeşlerdir. Hastaların 4'ü (%50) kız, 4'ü (%50) erkektir. Hastaların yaş ortalaması $20,71 \pm 11,65$ yıl, ortalama yaşı 22 (minimum 5 - maksimum 39) yıldır. Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması $16,79 \pm 11,22$ yıl, ortalama yaşı 16 (minimum 2 - maksimum 34) yıldır. Hastaların yedisinin (%87,5) anne-babası arasında akrabalık vardır. Hastaların tamamının ailesinde renal replasman tedavisine ihtiyaç duyan en az bir böbrek hastası mevcuttur. Hastaların üçünün (%37,5) ailesinden en az bir bireye renal transplantasyon yapılmıştır. Hastaların dördünün (%50) ailesinde homozigot *ADCK4* mutasyonu nedeniyle ortaya çıkmış steroid dirençli nefrotik sendrom kliniğine ikincil son dönem böbrek hastalığı nedeniyle kaybedilen birey vardır.

Hastaların genetik mutasyonları incelendiğinde tamamı homozigot 3 farklı mutasyon tespit edilmiştir. 2 farklı aileden 4 hastada c.1199dupA, 3 farklı aileden 3 hastada c.293T>G ve 1 hastada c.1339dupG mutasyonları belirlenmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri

Hasta kodu	Cinsiyet	Tanı yaşı (yıl)	Güncel yaşı (yıl)	Tanı Bulguları	Anne-baba arasında akrabalık	Mutasyon homozigot
PN6 II-2	kız	26	30	P	Var	c.293T>G (p.L98R)
PN108 II-6	kız	2	5	NP, h	Var	c.1199dupA (p.His400Glnfs*11)
PN108 II-7	erkek	7	9	P, h	Var	c.1199dupA (p.His400Glnfs*11)
PN356 II-4	kız	7	11	NP	Var	c.1199dupA (p.His400Glnfs*11)
PN356 II-5	erkek	23	24	P	Var	c.1199dupA (p.His400Glnfs*11)
PN1143 II-1	kız	9	19	NP, h	Var	c.293T>G (p.L98R)
PN1199 II-3	erkek	24	25	NP	Yok	c.1339dupG (p.Glu447Glyfs10)
PN1262 I-3	erkek	34	39	P	Var	c.293T>G (p.L98R)

NP: Nefrotik düzeyde proteinüri, P: Proteinüri, h: mikroskopik hematüri

Hastaların ilk değerlendirmeleri sırasında *ADCK4* muatasyonu ile ilişkilendirilebilecek nöbet, miyopati, distoni, kardiyomiyopati, mental retardasyon gibi böbrek dışı bir patoloji saptanmamıştır.

İlk değerlendirme sonrası CoQ10 desteği başlanan hastaların CoQ10 başlanmadan önceki ortanca eGFR değeri 137 (IQR 111-141) ml/dk/1.73 m², ortanca proteinüri değeri 1008 (IQR 177-1503) mg/m²/gün, ortanca albuminüri değeri 844 (IQR 204-1262) mg/m²/gün olarak saptanmıştır. Hastaların dördünde (%50) CoQ10 desteğine başlanmadan önce nefrotik düzeyde proteinüri saptanmıştır. Hastaların üçünde (%37,5) mikroskopik hematüri saptanmıştır. İlk değerlendirmede total kolesterol değeri hastaların dördünde kayıtlıdır ve ortalama 167±18 mg/dL olarak gözlenmiştir. İlk değerlendirme sırasında ortalama serum albumini 4,02±0,41 g/dL, serum kreatinini 0,71±0,37 mg/dL, BUN 13,81±4,61 mg/dL, serum sodyumu 138±2,20 mEq/L, serum potasyumu 4,2±0,52 mEq/L, serum kalsiyumu 9,34±0,26 mg/dL, serum fosforu 4,55±0,94 mg/dL olarak tespit edilmiştir.

Hastalara tedavinin başlangıcında 20-30 mg/kg/gün, bölünmüş 2-3 dozda hem '*ubiquinol*' (CoQ10 redükte formu) hem de '*ubiquinon*' (CoQ10 okside formu) içeren müstahzarlar başlandığı öğrenilmiştir. Hastalara tanı konmasından ortalama 1.8±1.4 ay sonra CoQ10 desteğine başlanmıştır. Hastaların kullandıkları CoQ10 dozu ortalama 11,06 mg/kg/gündür (minimum 7,31 mg/kg/gün, maksimum 18,75 mg/kg/gün). Erişkin nefrolojinin izleminde olan PN6 II-2 kodlu hastanın CoQ10 desteği başlandıktan 8 ay sonra spontan abortus yaptığı öğrenilmiştir. 6 ay daha CoQ10 desteğine devam ettikten sonra tekrar gebe kalması nedeniyle CoQ10 desteğinin kesildiği ve doğumdan sonra 6. ayda CoQ10 desteğinin tekrar başlandığı öğrenilmiştir. Hastalardan ikisi (PN356 II-4 ve PN1199 II-3) ekonomik nedenlerden dolayı ücreti sigorta kurumunca karşılanan ve sadece '*ubiquinon*' içeren müstahzarlar kullanmıştır. PN356 II-4 kodlu hastanın izleminin 8. ayından itibaren CoQ10 temininde yaşanan aksamalar nedeniyle uygun dozda CoQ10 desteği almadığı tespit edilmiştir. İzleminin devamında hastanın kendisine önerilenden farklı, biyoyararlanımının daha az olduğu düşünülen sadece '*ubiquinon*' içeren bir müstahzar kullandığı belirlenmiştir ve izleminin 24. ayında uygun müstahzar formunda ve uygun dozda CoQ10 kullanmasının tavsiye edildiği öğrenilmiştir. PN1199 II-3 kodlu hastanın izleminin 18. ayında sadece '*ubiquinon*' içeren bir müstahzar kullandığı tespit edilmiştir ve uygun müstahzar kullanması yönünde tavsiyede bulunulduğu ancak izleminin 25. ve 30. ayında halen aynı müstahzarı kullanmaya devam ettiği öğrenilmiştir. PN108 II-6 ve PN108 II-7 kodlu hastaların ilaç

teminindeki aksaklıklar nedeniyle CoQ10 desteğini düzenli kullanamadıkları dönemler olmuştur.

Hastaların dördü (%50) CoQ10 desteğine ek olarak uygun dozda anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü (enalapril, ramipril) de kullanmaktaydı. PN1143 II-1 kodlu hasta ayrıca anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) (losartan) kullanmaya devam etmekteydi. (Tablo 4.2)

Tablo 4.2 Koenzim Q10 ve Ek Tedavilerle İlgili Veriler

Hasta kodu	CoQ10 kullanım süresi (ay)	CoQ10 kullanım dozu (mg/kg/gün)	Tanı ile CoQ10 başlanması arasında geçen süre (ay)	Kullandığı diğer tedaviler
PN6 II-2	29	9,8	0	-
PN108 II-6	25	13,3	3	enalapril
PN108 II-7	21	10	1	-
PN356 II-4	21	18,75	4	enalapril
PN356 II-5	15	9,37	0	-
PN1143 II-1	30	11,11	2	losartan, ramipril
PN1199 II-3	30	8,82	3	enalapril
PN1262 I-3	31	7,32	2	-

Tablo 4.3 Hastaların Tanı Anında ve Son Vizitlerde Tespit Edilen eGFR ve Proteinüri Değerleri

Hasta kodu	Toplam izlem süresi (ay)	İlk eGFR (ml/dk/1.73 m ²)	Son eGFR (ml/dk/1.73 m ²)	İlk proteinüri (mg/m ² /gün)	Son proteinüri (mg/m ² /gün)
PN6 II-2	47	158	138	114	343
PN108 II-6	28	183	88	1605	1091
PN108 II-7	22	141	164	593	294
PN356 II-4	25	136	36	1589	1707
PN356 II-5	15	111	161	177	64
PN1143 II-1	32	91	112	1503	18
PN1199 II-3	30	140	102	1069	407
PN1262 I-3	33	58	141	947	217

CoQ10 desteği başlanmasından itibaren ortalama 25.5 ay (minimum 15 ay maksimum 31 ay) sonra ortalama eGFR 123 (IQR 88-141, p=0,41) ml/dk/1.73 m² olarak korunmuşken

proteinürinin 315 (IQR 64-407, $p=0,03$) $\text{mg/m}^2/\text{gün}$ olacak şekilde azaldığı tespit edilmiştir. İzlem süresi sonunda hiçbir hastada hematüri tespit edilmemiştir. (Tablo 4.3)

PN6 II-2 kodlu hastanın CoQ10 desteği başlandığı sırada 332 $\text{mg/m}^2/\text{gün}$ olan proteinürisi, CoQ10 desteği başlanmasıyla 218 $\text{mg/m}^2/\text{gün}$ 'e kadar gerilemiş ancak gebelik ve laktasyon döneminde CoQ10 desteğine ara verilmesiyle 522 $\text{mg/m}^2/\text{gün}$ 'e yükselmiş, CoQ10 desteğinin tekrar başlanmasıyla yeniden azalma eğilimine girerek 343 $\text{mg/m}^2/\text{gün}$ seviyesine gerilemiştir. Hastanın aynı dönemde eGFR değerinde belirgin bir gerileme saptanmamış ve 134-196 ml/dk/1.73 m^2 değerleri arasında takip edilmiştir. Hastanın CoQ10 kullanmadığı ve idrarda protein atılımında artış saptanan dönemde kliniğe yansıyan bir şikayet ya da fizik muayenede saptanan bir bulgu ortaya çıkmamıştır.

PN 108 II-6 kodlu hastada CoQ10 desteği başlandığı esnada idrarda 942 $\text{mg/m}^2/\text{gün}$ protein atılımı tespit edilmiştir. CoQ10 desteği ile eş zamanlı başlanan enalapril ile idrardaki protein atılımı 97 $\text{mg/m}^2/\text{gün}$ 'e gerilemiş ancak eşzamanlı olarak eGFR değeri de 61 ml/dk/1.73 m^2 'ye düştüğünden izleminin altıncı ayında kesilmiştir. İzleminin 17 ve 21. ayları arasında ailesinin CoQ10 tedarik etmede zorluklar yaşaması nedeniyle CoQ10 desteğini düzenli kullanamayan hastanın izlemin 23. ayında idrardaki protein atılımının 1091 $\text{mg/m}^2/\text{gün}$ 'e yükselmesi nedeniyle enalapril tekrar başlanmış ve aile uygun CoQ10 kullanımı hususunda uyarılmıştır. İdrarda protein atılımının dramatik şekilde arttığı bu dönemde hastanın eGFR değeri 88 ml/dk/1.73 m^2 , serum albumin düzeyi 3,4 gr/dL , kan üre azotu 14 mg/dL , albuminüri 791 $\text{mg/m}^2/\text{gün}$ olarak tespit edilmiştir ve hastanın fizik muayenesinde patolojik bir bulguya rastlanmamıştır.

PN356 II-4 kodlu hasta tanı anında nefrotik düzeyde proteinüri tespit edilen hastalardan biridir. Tanı anında idrarda 1589 $\text{mg/m}^2/\text{gün}$ protein atılımı tespit edilen hastanın CoQ10 desteği başladıktan üç hafta sonra bakılan idrarda protein atılımı 786 $\text{mg/m}^2/\text{gün}$ olarak tespit edilmiştir. CoQ10 ile eş zamanlı enalapril de kullanmaya başlayan hastanın izleminde idrarda protein atılımı stabil bir seyir izlemektedirken hastanın izleminin 12. ayında idrarda protein atılımının 1038 $\text{mg/m}^2/\text{gün}$ düzeyine yükseldiği tespit edilmiştir. Hastanın bu dönemde CoQ10 temininde yaşanan aksaklık nedeniyle CoQ10 desteğini 5,6 mg/kg/gün dozunda kullandığı belirlenmiştir. İzleminin devamında eGFR değerinde gerileme başlayan ve 75,84 ml/dk/1.73 m^2 'ye kadar gerileyen, idrarda protein atılımı 1597 $\text{mg/m}^2/\text{gün}$ düzeyine yükselen hastanın kendisine önerilenin dışında sadece '*ubiquinon*' içeren bir müstahzar kullandığı belirlenmiştir ve izleminin 24. ayında uygun müstahzar formunda ve uygun dozda

CoQ10 kullanması yönünde uyarılmıştır. İzleminin 30. ayında eGFR değeri 36,03 ml/dk/1.73 m², idrarda protein atılımı 1707 mg/m²/gün, serum kreatinini 2,65 mg/dL ile evre 3 kronik böbrek hastası olarak takibine devam edilmiştir. Hastanın bu dönemde herhangi bir şikayeti olmamıştır ve renal replasman tedavisi ihtiyacı ortaya çıkmamıştır.

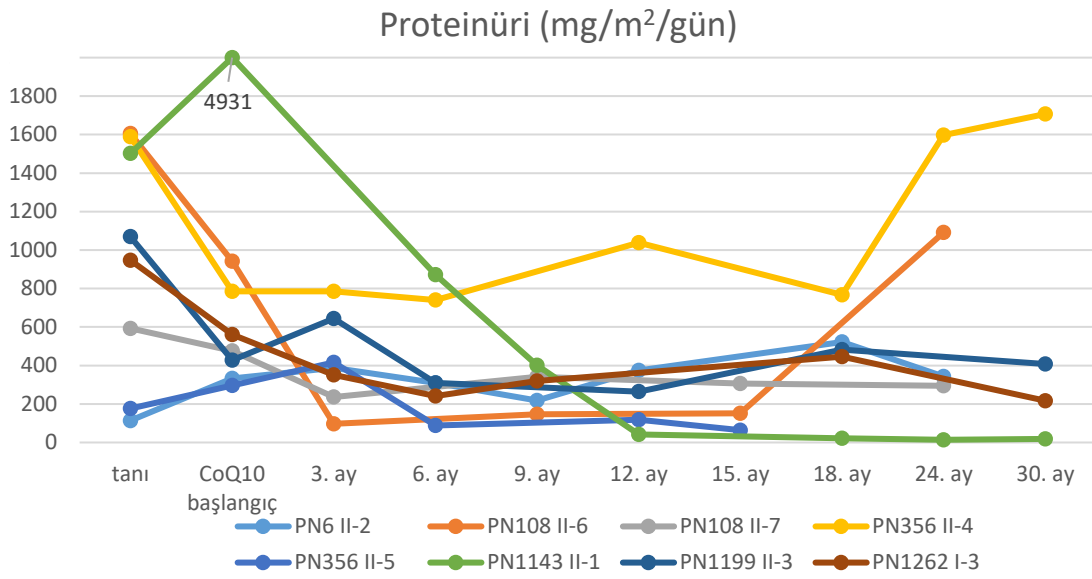
PN1143 II-1 kodlu hastanın kardeşine proteinüri sonrası gelişen son dönem böbrek hastalığı nedeniyle renal transplantasyon uygulanmıştır ve kendisi de araştırmaya dahil edilmeden önce 8 ay boyunca nefrotik düzeyde proteinüri nedeniyle enalapril ve losartan tedavisi ile takip edilmiştir. Renal biyopsisinde FSGS saptanan ancak proteinüri haricinde patolojik bir laboratuvar sonucu ya da fizik muayene bulgusu olmayan hastaya steroid tedavisi uygulanmamıştır. Proteinüri etiyolojisi araştırması kapsamında yapılan genetik çalışmada *ADCK4* mutasyonu saptanmış ve araştırmaya dahil edilmiştir. CoQ10 desteği başlandığı sırada idrarda 4931 mg/m²/gün protein atılımı olan hastanın eGFR değeri 95,49 ml/dk/1.73 m², serum kreatinini 0,5 mg/dL, kan üre azotu 24 mg/dL, serum albumini 3,6 g/dL olarak tespit edilmiştir. CoQ10 desteği ile birlikte idrarda protein atılımı 18 mg/m²/gün düzeyine kadar azalan hastanın eGFR değerleri 103-155 ml/dk/1.73 m² arasında izlenmiştir. Toplamda 30 aylık bir izlem sonunda hastada herhangi bir patolojik bulgu ya da şikayet gelişmemiştir.

PN1199 II-3 kodlu hasta tanı anında nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalardan biridir. Tanı anında CoQ10 ve enalapril kullanması tavsiye edilen hasta CoQ10 desteğini temin etmekte yaşadığı aksaklık nedeniyle 3 ay kullandığı enalapril tedavisi sonrası CoQ10 desteğine başlamıştır. CoQ10 desteği başlandığı sırada idrarda 428 mg/m²/gün protein atılımı olan hastanın eGFR değeri 104 ml/dk/1.73 m² olarak saptanmıştır. İzleminin 18. ayında yapılan poliklinik kontrolünde hastanın sadece '*ubiquinon*' içeren bir müstahzar kullandığı saptanmıştır ve uygun müstahzar kullanması hususunda uyarılmıştır ancak izleminin 25. ve 30. ayında yapılan kontrollerde hastanın CoQ10 teminindeki sorunlar nedeniyle aynı müstahzarı kullanmaya devam ettiği öğrenilmiştir. Hastanın 30 ay süren izlemi sonunda idrarda protein atılımı 407 mg/m²/gün, albumin atılımı 215 mg/m²/gün, eGFR değeri 102,91 ml/dk/1.73 m², serum albumin değeri 4,1 g/dL olarak tespit edilmiştir. Hastanın izlemi sırasında herhangi bir şikayeti ya da fizik muayene sırasında tespit edilen patolojik bir bulgusu ortaya çıkmamıştır.

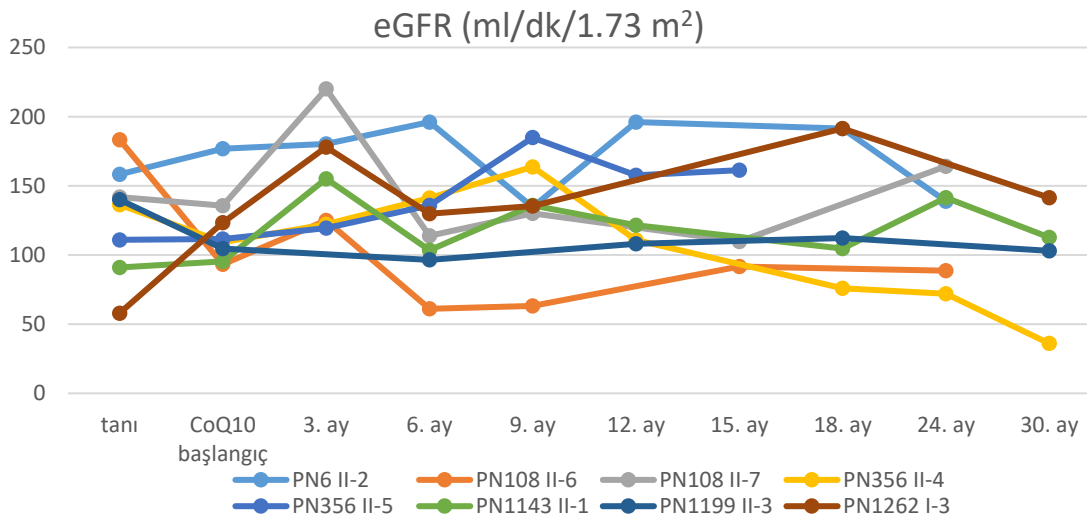
PN1262 I-3 kodlu hastanın tanı anındaki eGFR değeri 58 ml/dk/1.73 m², idrarda protein atılımı 947 mg/m²/gün olarak tespit edilmiştir. Hastaya CoQ10 desteğinin yanı sıra takip

eden hekim tarafından ramipril de başlanmıştır ancak izleminin 4. ayında idrarda protein atılımının $242 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ düzeyine gerilemesi ve ramiprile ikincil olduğu düşünülen şiddetli öksürük nedeniyle ramipril tedavisine devam edilmemiştir. Proteinüri değerlendirmesi kapsamında yapılan renal biyopside FSGS tespit edilmiştir. Hastanın 33 ay süren izlemi sonunda eGFR değeri $141 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$, idrarda protein atılımı $217 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ olarak tespit edilmiştir. Hastanın izlemi sırasında yapılan fizik muayenelerde ya da laboratuvar tetkiklerinde patolojik bir bulguya rastlanmamıştır.

Şekil 4.1 Hastaların İdrarda Protein Atılımlarının Seyri



Şekil 4.2 Hastaların eGFR Değerlerinin Seyri



PN356 II-5 kodlu hasta izleminin 11. ayında ani başlayan karın ağrısı ve idrar yaparken yanma şikayetleri ile başvurduğu hastanede nefrolitiazis tanısıyla bir gece izlenmiştir. Yapılan tüm üriner ultrasonografik görüntülemelerde sol böbrek alt polünde iki adet milimerik taş saptanan, hidrasyon tedavisi ile şikayetleri son bulan hastanın idrarında tespit edilen hematürinin bir hafta sonra yapılan tam idrar analizinde devam etmediği ve aynı dönemde spot idrarda protein atılımı olmadığı tespit edilmiştir.

Hastaların tamamı izlemleri süresince en az bir kez tüm üriner sistem USG ile değerlendirilmiştir. Tüm üriner USG değerlendirmeleri sonucunda PN108 II-6 kodlu hastada sağ böbrek toplayıcı sistemde minimal dilatasyon, PN356 II-5 kodlu hastada sol böbrek boyutlarında küçülme ve sol böbrek alt polde 2 adet milimetrik renal taş tespit edilmiştir. Diğer hastaların görüntülemelerinde ultrasonografik olarak tespit edilebilen patolojik bir bulguya rastlanmamıştır.

Hastaların klinik gidişatıyla tanı anındaki yaşlarının ilişkisini incelemek amacıyla hastalar 10 yaş sınır olacak şekilde iki gruba ayrılmıştır. Bu gruplamaya göre 4 (%50) hasta ‘küçük yaş’ grubunda, 4 (%50) hasta ‘büyük yaş’ grubunda konumlanmıştır. Ortalama $24,25 \pm 3,41$ ay CoQ10 desteğinin sonunda küçük yaş grubunda tespit edilen proteinüri ortalama $777,51 \pm 768,53$ mg/m²/gün, ortalama $26,25 \pm 9,74$ ay CoQ10 desteğinin sonunda büyük yaş grubunda tespit edilen proteinüri ortalama $257,75 \pm 151,14$ mg/m²/gün olarak saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,23$). Aynı izlem süresi sonunda küçük yaş grubundaki hastaların ortalama eGFR değeri $100,37 \pm 53,18$ ml/dk/1.73 m², büyük yaş grubunun ortalama eGFR değeri $136,13 \pm 24,35$ ml/dk/1.73 m² olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,26$). (Tablo 4.4)

Tablo 4.4 Yaş Grupları ile İzlem Sonundaki eGFR ve Proteinüri Arasındaki İlişki

	Küçük yaş (n=4)	Büyük yaş (n=4)	p değeri
İzlem süresi (ay)	$24,25 \pm 3,41$	$26,25 \pm 9,74$	0,41
eGFR ml/dk/1.73 m ²	$100,37 \pm 53,18$	$136,13 \pm 24,35$	0,26
Proteinüri mg/m ² /gün	$777,51 \pm 768,53$	$257,75 \pm 151,14$	0,23

Hastaların klinik gidişatıyla tanı anındaki proteinüri düzeyinin ilişkisini incelemek amacıyla hastalar 1000 mg/m²/gün sınır olacak şekilde iki gruba ayrılmıştır. Bu gruplamaya göre 4 (%50) hasta ‘non-nefrotik proteinüri’ grubunda, 4 (%50) hasta ‘nefrotik proteinüri’ grubunda konumlanmıştır. Ortalama $24 \pm 7,3$ ay CoQ10 desteğinin sonunda non-nefrotik

proteinüri grubunda tespit edilen proteinüri ortalama $229,5 \pm 121,36$ mg/m²/gün, ortalama $26,5 \pm 4,3$ ay CoQ10 desteğinin sonunda nefrotik proteinüri grubunda tespit edilen son proteinüri ortalama $805,75 \pm 746,80$ mg/m²/gündür. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,17$). Ancak eGFR değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Aynı izlem süresi sonunda non-nefrotik proteinüri grubundaki hastaların ortalama eGFR değeri $151,41 \pm 13,17$ ml/dk/1.73 m² iken nefrotik proteinüri grubunun ortalama eGFR değeri $85,08 \pm 34,16$ ml/dk/1.73 m² olarak bulunmuştur ($p=0,011$). (Tablo 4.5)

Tablo 4.5 Tanı Anındaki Proteinüri Düzeyi ile İzlem Sonundaki eGFR ve Proteinüri Arasındaki İlişki

	Non-nefrotik proteinüri (n=4)	Nefrotik proteinüri (n=4)	p değeri
İzlem süresi (ay)	$24 \pm 7,3$	$26,5 \pm 4,3$	0,21
eGFR ml/dk/1.73 m ²	$151,41 \pm 13,17$	$85,08 \pm 34,16$	0,011
Proteinüri mg/m ² /gün	$229,5 \pm 121,36$	$805,75 \pm 746,80$	0,23

Klinik seyirle tespit edilen mutasyonların ilişkisini incelemek amacıyla c.1199dupA mutasyonu tespit edilen 4 (%50) hasta ‘c.1199dupA mutasyonu’, c.293T>G ve c.1339dupG mutasyonu tespit edilen 4 (%50) hasta ‘diğer mutasyonlar’ grubunu oluşturacak şekilde 2 grup oluşturulmuştur. Ortalama $20,5 \pm 4,35$ ay CoQ10 desteğinin sonunda c.1199dupA mutasyonu grubunda tespit edilen proteinüri ortalama $789 \pm 753,78$ mg/m²/gün, ortalama $30 \pm 0,8$ ay CoQ10 desteğinin sonunda diğer mutasyonlar grubunda tespit edilen proteinüri ortalama $805,75 \pm 746,80$ mg/m²/gündür. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,17$). Aynı izlem süresi sonunda c.1199dupA mutasyonu grubundaki hastaların ortalama eGFR değeri $112,54 \pm 61,83$ ml/dk/1.73 m², diğer mutasyonlar grubunun ortalama eGFR değeri $123,95 \pm 19,08$ ml/dk/1.73 m² olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,73$). (Tablo 4.6)

Tablo 4.6 Tespit Edilen Mutasyonlar ile İzlem Sonundaki eGFR ve Proteinüri Arasındaki İlişki

	c.1199dupA mutasyonu (n=4)	Diğer mutasyonlar (n=4)	p değeri
İzlem süresi (ay)	$20,5 \pm 4,35$	$30 \pm 0,8$	0,09
eGFR ml/dk/1.73 m ²	$112,54 \pm 61,83$	$123,95 \pm 19,08$	0,73
Proteinüri mg/m ² /gün	$789 \pm 753,78$	$805,75 \pm 746,80$	0,17

Hastaların klinik gidişatıyla CoQ10 desteğine ek olarak kullanılan tedavi seçeneklerinin ilişkisini incelemek amacıyla hastalar sadece CoQ10 kullananlar ve CoQ10'a ek olarak ACE inhibitörü kullananlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Bu gruplamaya göre 4 (%50) hasta 'sadece CoQ10 kullananlar' grubunda, 4 (%50) hasta 'CoQ10 ve ACE inhibitörü kullananlar' grubunda yer almıştır. Ortalama 24 ± 7.3 ay CoQ10 desteğinin sonunda sadece CoQ10 kullananlar grubunda tespit edilen proteinüri ortalama $229,5 \pm 121,64$ mg/m²/gün, ortalama $26,5 \pm 4,3$ ay CoQ10 desteğinin sonunda CoQ10 ve ACE inhibitörü kullananlar grubunda tespit edilen proteinüri ortalama $805,75 \pm 746,80$ mg/m²/gün olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,17$). Aynı izlem süresi sonunda sadece CoQ10 kullananlar grubundaki hastaların ortalama eGFR değeri $151,41 \pm 13,17$ ml/dk/1.73 m², CoQ10 ve ACE inhibitörü kullananlar grubunun ortalama eGFR değeri $85,08 \pm 34,16$ ml/dk/1.73 m² olarak tespit edilmiştir ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p=0,011$). (Tablo 4.7)

Tablo 4.7 Sadece CoQ10 ve CoQ10'la Birlikte ACE İnhibitörü Kullanımı ile İzlem Sonundaki eGFR ve Proteinüri Arasındaki İlişki

	Sadece CoQ10 kullananlar (n=4)	CoQ10 ve ACE inhibitörü kullananlar (n=4)	P değeri
İzlem süresi (ay)	24 ± 7.3	$26,5 \pm 4,3$	0,21
eGFR ml/dk/1.73 m ²	$151,41 \pm 13,17$	$85,08 \pm 34,16$	0,011
Proteinüri mg/m ² /gün	$229,5 \pm 121,64$	$805,75 \pm 746,80$	0,23

Hastaların klinik gidişatıyla CoQ10 desteğinin dozu arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla hastalar 10 mg/kg/gün dozu sınır olacak şekilde iki gruba ayrılmıştır. Bu gruplamaya göre 4 (%50) hasta 'düşük doz' grubunda, 4 (%50) hasta 'yüksek doz' grubunda yer almıştır. Ortalama $27,75 \pm 4,57$ ay CoQ10 desteğinin sonunda düşük doz grubunda tespit edilen proteinüri ortalama $257,75 \pm 151,37$ mg/m²/gün, ortalama $22,75 \pm 6,34$ ay CoQ10 desteğinin sonunda yüksek doz grubunda tespit edilen proteinüri ortalama $777,50 \pm 768,73$ mg/m²/gün olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,23$). Aynı izlem süresi sonunda düşük doz grubundaki hastaların ortalama eGFR değeri $136,13 \pm 24,35$ ml/dk/1.73 m², yüksek doz grubunun ortalama eGFR değeri $100,37 \pm 53,18$

ml/dk/1.73 m² olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=0,26). (Tablo 4.8)

Tablo 4.8 Koenzim Q10 Dozu ile İzlem Sonundaki eGFR ve Proteinüri Arasındaki İlişki

	Düşük doz (n=4)	Yüksek doz (n=4)	p değeri
İzlem süresi (ay)	27,75±4,57	22,75±6,34	0,41
eGFR ml/dk/1.73 m ²	136,13±24,35	100,37±53,18	0,26
Proteinüri mg/m ² /gün	257,75±151,37	777,50±768,73	0,23

5. TARTIŞMA

Steroid dirençli nefrotik sendrom nefroloji pratiğinin tedavisi en zor hastalıklarından biridir ve steroid dışındaki tedavi stratejilerinin de sonuçsuz kaldığı durumlarda kötü prognozlu bir süreçtir. Kalıtsal nedenlere bağlı nefrotik sendrom hastaları hem steroid ve diğer tedavi rejimlerine daha kötü cevap vermektedirler hem de böbrek fonksiyonlarında daha hızlı bir kötüleşme göstermektedirler [22, 33-35]. Bu kalıtsal nefrotik sendrom nedenlerinden biri de endojen CoQ10 sentezinin sekteye uğradığı patolojilerdir ve CoQ10 replasmanı ile tedavi edilebilir olmaları nedeniyle SRNS grubunda farklı bir noktada durmaktadırlar [11, 13, 50, 64, 65]. *ADCK4* geni de CoQ10'un endojen sentezinde yer alan genlerden biridir ve homozigot mutasyonlarında steroid dirençli nefrotik sendroma, son dönem böbrek yetmezliğine ve diğer sistemleri ilgilendiren başka hastalıklara yol açabilir [5, 6, 8, 10-13, 28]. Diğer kalıtsal nefrotik sendromların aksine *ADCK4* mutasyonuna bağlı proteinüri geç ergenlik dönemine kadar herhangi bir klinik belirti vermeden ilerleyebilir ve hasta süreç içinde gelişen FSGS tablosunun da etkisiyle son dönem böbrek yetmezliği tablosunda ve diğer tedavilerden fayda görmeyeceği bir noktada prezente olabilir [12, 13]. Bu çalışmaya da dayanak olan önceki araştırmamızda hastaların %64.2'sinin değişik evrelerde kronik böbrek yetmezliği ile, %17'sinin ise son dönem böbrek hastalığı ile ilk başvurularını yaptıkları ortaya konulmuştu [13]. Bu bağlamda proteinüri, nefrotik sendrom, kronik böbrek yetmezliği, son dönem böbrek hastalığı gibi nedenlerle araştırılan hastalarda patoloji CoQ10 eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkmışsa bunu olabildiğince erken dönemde tespit etmek ve CoQ10 desteğini geri dönüşü olan bir aşamada başlatmak hastaya çok büyük faydalar sağlayabilir [7, 11-13, 16, 64, 65]. Hastalığın sinsi seyri ve dramatik sonuçları nedeniyle bir bireyde *ADCK4* mutasyonu saptanması halinde diğer aile bireylerinin de kapsamlı bir değerlendirmeden geçirilmesi hastalığın erken teşhisine ve erken tedavi başlanarak böbrek yetmezliğinin önlenmesine imkan tanıyabilir. Bu hipotezden yola çıkarak aile taraması ile preklinik aşamada tespit ettiğimiz ve CoQ10 desteğine erken dönemde başlanan 8 hastanın glomerüler filtrasyon hızı korunurken idrarda atılan protein miktarında sağlanan anlamlı azalma bu çalışmaya dayanak olan araştırmamızda ortaya koyduğumuz en çarpıcı verilerden biriydi [13].

Çalışmalar göstermiştir ki CoQ10 eksikliği sadece enerji üretimi ve antoksidan mekanizmalardaki aksamalarla değil podositlerde migrasyonun azalması ve podositlerin slit membranla olan ilişkisinin bozulması ile de nefropatolojik süreçlerde rol oynamaktadır [5,

11, 46]. Ekzojen CoQ10 desteği ile bu patolojik süreçlerin geri döndürülebilir olduğunun gösterilmesi CoQ10 eksikliğine ikincil böbrek hastalıklarına yaklaşıma yeni bir vizyon kazandırmıştır [11, 12]. Bu çalışmada bu vizyon doğrultusunda önceki araştırmamızda erken dönem bulguları itibariyle yüz güldürücü sonuçlarını belirlediğimiz preklinik dönemde CoQ10 desteği başlanmış hastaların uzun dönem değerlendirmelerini yapmayı amaçladık.

Bir hasta haricinde hastaların eGFR değerleri korunurken idrarda protein atılımlarının anlamlı bir şekilde başlangıç değerlerine göre düşük seyretmeye devam ettiği tespit edilmiştir ve bu veri önceki araştırmalarla tutarlılık arz etmektedir [11-13]. PN356 II-4 kodlu hastada ise böbrek fonksiyonlarında hızlı bir gerileme ortaya çıkmıştır. Bu gerilemenin hastanın bir dönem çok düşük bir dozda CoQ10 kullanmış olmasına ve daha sonrasında da biyoyararlanımının daha az olduğu düşünülen bir müstahzar kullanmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Her ne kadar uyarılar neticesinde uygun bir dozda ve önerilen bir müstahzar kullanmaya başlasa da hastanın böbrek fonksiyonları kötüleşmeye devam etmiştir ve bu durum podositlerde geri dönüşsüz bir takım değişikliklerin gelişmiş olabileceğini düşündürmektedir. Araştırmanın ilgi çekici hastalarından biri de PN6 II-2 kodlu hastadır. Önceki araştırmada raporlandığı üzere bu hastanın eGFR değerleri tanı anından itibaren stabil seyretmekte iken CoQ10 desteği ile proteinüride anlamlı bir azalma sağlanmıştır ancak gebelik ve laktasyon döneminde CoQ10'un devam edilememesi nedeniyle proteinüride yeniden bir artış ortaya çıkmıştır [12, 13]. Bu araştırma sırasında tekrar CoQ10 kullanmaya başlayan hastanın idrarda atılan protein miktarı düşüş eğilimine girerek CoQ10'a ara verilmeden önceki düzeye gerilemiştir. PN108 II-6 kodlu hastanın 23. ay kontrolünde nefrotik düzeyde proteinürik olduğu tespit edilmiştir. Hastanın kontrolünden önceki 4 ay boyunca önerilenden farklı bir müstahzar kullandığı öğrenilmiştir. Bu noktada hastalığın prognozunu direkt olarak etkileyen iki etmen karşımıza çıkmaktadır: uygun CoQ10 formunun kullanımı ve CoQ10 kullanımının devamlılığı. CoQ10 *in vivo* ve *in vitro* ortamda okside ('ubiquinon') ve redükte ('ubiquinol') formlarda bulunur. Hayvan ve insan çalışmalarında 'ubiquinol'un biyoyararlanımının ve dokulara geçişinin daha iyi olduğu gösterilmiştir [66, 67]. Bu nedenle CoQ10 desteğinde kullanılan müstahzarın formülünde 'ubiquinol' oranı arttıkça biyoyararlanım noktasında daha iyi sonuçlar elde edildiği ileri sürülmektedir [66-68]. Kullanımda faydalı olabilecek bir diğer yaklaşım ise emiliminin daha iyi olması nedeniyle oral süspansiyonların, soft jel kapsullerin ve yağ içerikli formüllerin CoQ10'un kristal formlarını içeren tablet müstahzarlara tercih edilmesi ve kullanımın

bölünmüş dozlarda planlanmasıdır [4, 6, 69, 70]. Ülkemizde sadece ‘ubiquinol’ içeren müstahzarlar üretilmemektedir ve ithal edilmemektedir. Kamu sağlık sigorta sistemimiz sadece ‘ubiquinon’ içeren ve daha ucuz müstahzarların ücretini karşıladığından aileler önerilen CoQ10 desteğini kendi imkanları ile temin etmektedir. Bu durum CoQ10 desteğinin uygun formda ve devamlı bir şekilde uygulanması noktasında bazen aksamalara yol açmaktadır ve hastaları CoQ10’u eksik dozda kullanmaya, düzensiz kullanmaya, bazen de hiç kullanmamaya yönlendirebilmektedir. CoQ10 desteğinde prognozu etkilemesi muhtemel bir diğer etmen de kanıta dayalı bir etkin dozun belirlenmemiş olmasından dolayı önceki çalışmalarda kullanılan ampirik dozların (5-50 mg/kg/gün) uygulanmasıdır [4, 11, 52, 64, 69]. Bu durum ekzojen CoQ10 kullanımının planlanmasında bir belirsizlik meydana getirmiştir. Buna ek olarak plazma ve fibroblast kültürlerindeki CoQ10 düzeyi ile kalp, kas, beyin, böbrek gibi dokulardaki CoQ10 düzeyi arasındaki korelasyon zayıf olduğu için CoQ10 desteğinin etkinliğini ölçmek de nispeten daha invaziv işlemler gerektirmektedir. CoQ10 desteğinin etkinliğinin ölçülmesinde en iyi yöntem doku CoQ10 yoğunluğunu değerlendirmektir ancak beyin, kalp, böbrek, göz gibi doku örneği almanın zor olduğu organları değerlendirmede klinik cevabın değerlendirilmesi de bir yöntem olarak benimsenmiştir [7, 45, 46, 51, 52, 65, 66, 68]. Buradan hareketle araştırmamızda temel olarak renal fonksiyonun en önemli belirteçlerinden biri olan glomerüler filtrasyon hızı ve kronik böbrek hastası çocuklarda renal hastalığın progresyonunu takipte prediktif bir değeri olan idrarda protein atılımı değerlendirilmiştir [71, 72] Tanıya ulaşırken aşılması gereken önemli eşiklerden biri de nadir görülen primer CoQ10 eksikliğinin ayırıcı tanılar arasında değerlendirilmesidir. Özellikle adolesan dönemde başlayan proteinüri, nefrotik sendrom, kronik böbrek yetmezliği, son dönem böbrek hastalığının beraberinde nöropati, miyopati, ensefalopati, kardiyomiyopati, ataksi, sağırılık, ailede benzer hastaların olması, anne-baba arasında akrabalık olması, böbrek biyopsisinde FSGS tespit edilmesi gibi CoQ10 eksikliğini telkin eden durumlar olması halinde hasta CoQ10 eksikliği açısından tetkik edilmelidir [8, 73]. Bu araştırmada değerlendirilen hastaların ailelerinde klinik belirtisi olan hastalardan yola çıkarak, sadece proteinürinin geliştiği bir aşamada tespit edilmesi, bu hastalara erken dönemde CoQ10 desteğine başlanması ve 8 hastanın yedisinde böbrek işlevlerinin bozulmaması ayrıca hiçbir böbrek dışı patolojinin gelişmemesi araştırmanın en güçlü mesajlarından birini oluşturmaktadır.

Renal biyopsi yapılan iki hastada daha önceki araştırmalara uyumlu bir şekilde FSGS saptanmıştır. Hastaların USG ile değerlendirilmelerinde daha önceki çalışmalarda tespit edilen nefrokalsinozis bulgularına rastlanmamıştır ancak araştırmamız retrospektif yapıldığı için radyolojik inceleme anlamında standart bir uygulama yapılamamıştır [39]. Bunun için kesin bir yargıya varabilmek adına daha uzun izlem sürelerine gerek vardır.

Araştırma kapsamında değerlendirilen örneklem küçük bir grup olsa da hastaların izlemleri sonunda elde edilen eGFR ve proteinüri değerleri ile bazı değişkenlerin ilişkisi irdelenebilmiştir. Yaş grupları, CoQ10 dozları ve tespit edilen mutasyonlar ile klinik sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı kurulamamıştır. Tanı anında nefrotik düzeyde proteinüri saptanan hastalar ve CoQ10'a ek olarak ACE inhibitörü kullanan hastalar aynı kişilerdir ve bu grupta izlem sonunda eGFR değeri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük saptanmakla beraber idrarda protein atılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu verinin oluşmasında evre 3 böbrek yetmezliği gelişen PN356 II-4 kodlu hastanın bahsi geçen gruplara dahil olmasının etkisi olabilir.

Sonuç olarak bu tez çalışmasında dünyada ilk kez asemptomatik dönemde tarama ile tanı konup ekzojen CoQ10 tedavisi başlanan 8 hastanın uzun dönem izlemleri yapılmış ve CoQ10 tedavisinin önerilen dozda ve uygun müstahzarlar şeklinde kullanıldığında izlem süresinde böbrek fonksiyonlarını koruduğu ve proteinüriyi azalttığı gösterilmiştir. Bu korunmanın ileride de devam edip etmeyeceğini söyleyebilmek için bu hastaların çok daha uzun sürelerle takibine ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. *ADCK4* mutasyonu özellikle adölesan dönemde ortaya çıkan etiyolojisi bilinmeyen proteinüri, nefrotik sendrom, kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek yetmezliği ayırıcı tanısında Türkiye’de ilk düşünülmesi gereken nedenlerden birisidir.
2. *ADCK4* mutasyonu nedeniyle ortaya çıkan CoQ10 eksikliği sinsi seyirli bir hastalıktır ve hastaların ilk başvuruları çoklu ilaç direnci olan nefrotik sendrom, kronik böbrek hastalığı, son dönem böbrek yetmezliği şeklinde olabilir.
3. Erken dönemde başlanan ekzojen CoQ10 desteği ile *ADCK4* mutasyonu nedeniyle oluşan patolojiler tedavi edilebilir. Bu tedavinin başarı şansının artması için erken tanı önemlidir.
4. Erken tanı stratejisi kapsamında ailesinde *ADCK4* mutasyonu saptanan hastaların 1. derece yakınları şikayeti olmasa dahi kapsamlı bir değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Preklinik bir evrede tanı konmuş hastada uygulanacak ekzojen CoQ10 replasmanı renoprotektif olabilir.
5. CoQ10 desteği, aile taraması ile preklinik evrede belirlenen *ADCK4* mutasyonuna bağlı CoQ10 eksikliği olan hastalarda idrarda atılan protein miktarında azalma sağlayarak glomerüler filtrasyon hızının korunmasında olumlu katkı sağlayabilir.
6. Renal biyopsi yapılan hastalarda FSGS geliştiği tespit edilmiştir. Bu *ADCK4* mutasyonuna ikincil glomerülopatilerde FSGS geliştiğini gösteren çalışmalar ile uyumlu bir bulgudur.
7. Hastaların hiçbirinde *ADCK4* ile ilişkilendirilmiş böbrek dışı bir patoloji gelişmemiştir. Dolayısıyla *ADCK4* mutasyonu izole böbrek hastalığı nedeni gibi görünmektedir. Ancak ekstrarenal bulgular açısından kesin bir yargıya varabilmek için daha fazla sayıda hastaya ihtiyaç vardır.
8. Hastaların üriner USG ile değerlendirilmesinde literatürdeki yayınların aksine nefrokalsinozis tespit edilmemiştir. Ancak USG zamanlamasında standart bir protokol uygulanmadığı için prospektif bir çalışmada daha düzenli bir radyolojik inceleme bu verilerle farklı sonuçlar ortaya çıkarabilir.
9. Tanı anında nefrotik düzeyde proteinüri saptanan ve izlem süresince CoQ10 ile ACE inhibitörü kullanan hastaların nihai eGFR değerleri daha düşük saptanmıştır. Bu durum ACE inhibitörlerinin GFR üzerine direkt etkilerine ikincil olabileceği gibi hasta sayısındaki yetersizliğe ikincil istatistiksel bir hata da olabilir.

KAYNAKLAR

1. Eddy, A.A. and J.M. Symons, *Nephrotic syndrome in childhood*. Lancet, 2003. 362(9384): p. 629-39.
2. Smith, J.M., et al., *Contributions of the Transplant Registry: The 2006 Annual Report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS)*. Pediatr Transplant, 2007. 11(4): p. 366-73.
3. Crawford, B.D., et al., *Erratum to: Evaluating Mendelian nephrotic syndrome genes for evidence for risk alleles or oligogenicity that explain heritability*. Pediatr Nephrol, 2017. 32(7): p. 1285.
4. Desbats, M.A., et al., *Genetic bases and clinical manifestations of coenzyme Q10 (CoQ 10) deficiency*. J Inherit Metab Dis, 2015. 38(1): p. 145-56.
5. Acosta, M.J., et al., *Coenzyme Q biosynthesis in health and disease*. Biochim Biophys Acta, 2016. 1857(8): p. 1079-1085.
6. Ozaltin, F., *Primary coenzyme Q10 (CoQ 10) deficiencies and related nephropathies*. Pediatr Nephrol, 2014. 29(6): p. 961-9.
7. Dhanasekaran, M. and J. Ren, *The emerging role of coenzyme Q-10 in aging, neurodegeneration, cardiovascular disease, cancer and diabetes mellitus*. Curr Neurovasc Res, 2005. 2(5): p. 447-59.
8. Emma, F., et al., *Renal involvement in mitochondrial cytopathies*. Pediatr Nephrol, 2012. 27(4): p. 539-50.
9. Aeby, A., et al., *Cardiofaciocutaneous (CFC) syndrome associated with muscular coenzyme Q10 deficiency*. J Inherit Metab Dis, 2007. 30(5): p. 827.
10. Doimo, M., et al., *Genetics of coenzyme q10 deficiency*. Mol Syndromol, 2014. 5(3-4): p. 156-62.
11. Ashraf, S., et al., *ADCK4 mutations promote steroid-resistant nephrotic syndrome through CoQ10 biosynthesis disruption*. J Clin Invest, 2013. 123(12): p. 5179-89.
12. Korkmaz, E., et al., *ADCK4-Associated Glomerulopathy Causes Adolescence-Onset FSGS*. J Am Soc Nephrol, 2016. 27(1): p. 63-8.
13. Atmaca, M., et al., *Follow-up results of patients with ADCK4 mutations and the efficacy of CoQ10 treatment*. Pediatr Nephrol, 2017. 32(8): p. 1369-1375.
14. Vehaskari, V.M. and J. Rapola, *Isolated proteinuria: analysis of a school-age population*. J Pediatr, 1982. 101(5): p. 661-8.
15. Hogg, R.J., et al., *Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE)*. Pediatrics, 2000. 105(6): p. 1242-9.
16. Sebestyen, J.F. and U.S. Alon, *The teenager with asymptomatic proteinuria: think orthostatic first*. Clin Pediatr (Phila), 2011. 50(3): p. 179-82.
17. Park, Y.H., et al., *Hematuria and proteinuria in a mass school urine screening test*. Pediatr Nephrol, 2005. 20(8): p. 1126-30.
18. Leung, A.K., A.H. Wong, and S.S. Barg, *Proteinuria in Children: Evaluation and Differential Diagnosis*. Am Fam Physician, 2017. 95(4): p. 248-254.
19. Barratt, J. and P. Topham, *Urine proteomics: the present and future of measuring urinary protein components in disease*. Cmaj, 2007. 177(4): p. 361-8.
20. Hinkes, B.G., et al., *Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2)*. Pediatrics, 2007. 119(4): p. e907-19.

21. Kim, M.S., D. Stablein, and W.E. Harmon, *Renal transplantation in children with congenital nephrotic syndrome: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS)*. *Pediatr Transplant*, 1998. 2(4): p. 305-8.
22. Buscher, A.K., et al., *Rapid Response to Cyclosporin A and Favorable Renal Outcome in Nongenetic Versus Genetic Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016. 11(2): p. 245-53.
23. Antignac, C., *Genetic models: clues for understanding the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome*. *J Clin Invest*, 2002. 109(4): p. 447-9.
24. Benoit, G., et al., *Hereditary kidney diseases: highlighting the importance of classical Mendelian phenotypes*. *Ann N Y Acad Sci*, 2010. 1214: p. 83-98.
25. Kestila, M., et al., *Positionally cloned gene for a novel glomerular protein--nephrin--is mutated in congenital nephrotic syndrome*. *Mol Cell*, 1998. 1(4): p. 575-82.
26. Lovric, S., et al., *Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: when and how?* *Nephrol Dial Transplant*, 2016. 31(11): p. 1802-1813.
27. Hall, G. and R.A. Gbadegesin, *Translating genetic findings in hereditary nephrotic syndrome: the missing loops*. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2015. 309(1): p. F24-8.
28. Bierzynska, A., K. Soderquest, and A. Koziell, *Genes and Podocytes – New Insights into Mechanisms of Podocytopathy*. *Frontiers in Endocrinology*, 2014. 5: p. 226.
29. Lovric, S., et al., *Rapid detection of monogenic causes of childhood-onset steroid-resistant nephrotic syndrome*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014. 9(6): p. 1109-16.
30. Sadowski, C.E., et al., *A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome*. *J Am Soc Nephrol*, 2015. 26(6): p. 1279-89.
31. Hildebrandt, F., *Genetic kidney diseases*. *Lancet*, 2010. 375(9722): p. 1287-95.
32. Ozaltin, F., et al., *Disruption of PTPRO causes childhood-onset nephrotic syndrome*. *Am J Hum Genet*, 2011. 89(1): p. 139-47.
33. Ruf, R.G., et al., *Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome*. *J Am Soc Nephrol*, 2004. 15(3): p. 722-32.
34. Benoit, G., E. Machuca, and C. Antignac, *Hereditary nephrotic syndrome: a systematic approach for genetic testing and a review of associated podocyte gene mutations*. *Pediatr Nephrol*, 2010. 25(9): p. 1621-32.
35. Buscher, A.K., et al., *Immunosuppression and renal outcome in congenital and pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010. 5(11): p. 2075-84.
36. Che, R., et al., *Mitochondrial dysfunction in the pathophysiology of renal diseases*. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014. 306(4): p. F367-78.
37. O'Toole, J.F., *Renal manifestations of genetic mitochondrial disease*. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2014. 7: p. 57-67.
38. DiMauro, S. and E.A. Schon, *Mitochondrial respiratory-chain diseases*. *N Engl J Med*, 2003. 348(26): p. 2656-68.
39. Park, E., et al., *Focal segmental glomerulosclerosis and medullary nephrocalcinosis in children with ADCK4 mutations*. 2017.
40. Olson, R.E. and H. Rudney, *Biosynthesis of ubiquinone*. *Vitam Horm*, 1983. 40: p. 1-43.
41. Floyd, B.J., et al., *Mitochondrial Protein Interaction Mapping Identifies Regulators of Respiratory Chain Function*. *Mol Cell*, 2016. 63(4): p. 621-632.
42. Aberg, F., et al., *Distribution and redox state of ubiquinones in rat and human tissues*. *Arch Biochem Biophys*, 1992. 295(2): p. 230-4.

43. Vafai, S.B. and V.K. Mootha, *Mitochondrial disorders as windows into an ancient organelle*. *Nature*, 2012. 491(7424): p. 374-83.
44. Fontaine, E., F. Ichas, and P. Bernardi, *A ubiquinone-binding site regulates the mitochondrial permeability transition pore*. *J Biol Chem*, 1998. 273(40): p. 25734-40.
45. Quinzii, C.M., S. DiMauro, and M. Hirano, *Human coenzyme Q10 deficiency*. *Neurochem Res*, 2007. 32(4-5): p. 723-7.
46. Bentinger, M., K. Brismar, and G. Dallner, *The antioxidant role of coenzyme Q*. *Mitochondrion*, 2007. 7 Suppl: p. S41-50.
47. Quinzii, C.M., et al., *Reactive oxygen species, oxidative stress, and cell death correlate with level of CoQ10 deficiency*. *Faseb j*, 2010. 24(10): p. 3733-43.
48. Quinzii, C.M., et al., *Tissue-specific oxidative stress and loss of mitochondria in CoQ-deficient Pdss2 mutant mice*. *Faseb j*, 2013. 27(2): p. 612-21.
49. Rodriguez-Hernandez, A., et al., *Coenzyme Q deficiency triggers mitochondria degradation by mitophagy*. *Autophagy*, 2009. 5(1): p. 19-32.
50. Heeringa, S.F., et al., *COQ6 mutations in human patients produce nephrotic syndrome with sensorineural deafness*. *J Clin Invest*, 2011. 121(5): p. 2013-24.
51. Ogasahara, S., et al., *Muscle coenzyme Q deficiency in familial mitochondrial encephalomyopathy*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1989. 86(7): p. 2379-82.
52. Rotig, A., et al., *Quinone-responsive multiple respiratory-chain dysfunction due to widespread coenzyme Q10 deficiency*. *Lancet*, 2000. 356(9227): p. 391-5.
53. Di Giovanni, S., et al., *Coenzyme Q10 reverses pathological phenotype and reduces apoptosis in familial CoQ10 deficiency*. *Neurology*, 2001. 57(3): p. 515-8.
54. Quinzii, C., et al., *A mutation in para-hydroxybenzoate-polyprenyl transferase (COQ2) causes primary coenzyme Q10 deficiency*. *Am J Hum Genet*, 2006. 78(2): p. 345-9.
55. Lopez, L.C., et al., *Leigh syndrome with nephropathy and CoQ10 deficiency due to decaprenyl diphosphate synthase subunit 2 (PDSS2) mutations*. *Am J Hum Genet*, 2006. 79(6): p. 1125-9.
56. Mollet, J., et al., *Prenyldiphosphate synthase, subunit 1 (PDSS1) and OH-benzoate polyprenyltransferase (COQ2) mutations in ubiquinone deficiency and oxidative phosphorylation disorders*. *J Clin Invest*, 2007. 117(3): p. 765-72.
57. Turunen, M., J. Olsson, and G. Dallner, *Metabolism and function of coenzyme Q*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 2004. 1660(1-2): p. 171-199.
58. Brea-Calvo, G., et al., *COQ4 Mutations Cause a Broad Spectrum of Mitochondrial Disorders Associated with CoQ10 Deficiency*. *The American Journal of Human Genetics*, 2015. 96(2): p. 309-317.
59. Chung, W.K., et al., *Mutations in COQ4, an essential component of coenzyme Q biosynthesis, cause lethal neonatal mitochondrial encephalomyopathy*. *J Med Genet*, 2015. 52(9): p. 627-35.
60. Freyer, C., et al., *Rescue of primary ubiquinone deficiency due to a novel COQ7 defect using 2,4-dihydroxybenzoic acid*. *J Med Genet*, 2015. 52(11): p. 779-83.
61. Lagier-Tourenne, C., et al., *ADCK3, an Ancestral Kinase, Is Mutated in a Form of Recessive Ataxia Associated with Coenzyme Q10 Deficiency*. *The American Journal of Human Genetics*, 2008. 82(3): p. 661-672.
62. Duncan, A.J., et al., *A Nonsense Mutation in COQ9 Causes Autosomal-Recessive Neonatal-Onset Primary Coenzyme Q10 Deficiency: A Potentially Treatable Form of Mitochondrial Disease*. *The American Journal of Human Genetics*, 2009. 84(5): p. 558-566.

63. Schwartz, G.J., L.P. Brion, and A. Spitzer, *The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents*. *Pediatr Clin North Am*, 1987. 34(3): p. 571-90.
64. Montini, G., C. Malaventura, and L. Salviati, *Early coenzyme Q10 supplementation in primary coenzyme Q10 deficiency*. *N Engl J Med*, 2008. 358(26): p. 2849-50.
65. Salviati, L., et al., *Infantile encephalomyopathy and nephropathy with CoQ10 deficiency: a CoQ10-responsive condition*. *Neurology*, 2005. 65(4): p. 606-8.
66. Saiki, R., et al., *Coenzyme Q10 supplementation rescues renal disease in Pdss2kd/kd mice with mutations in prenyl diphosphate synthase subunit 2*. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008. 295(5): p. F1535-44.
67. Franke, A.A., et al., *Coenzyme Q10 in human blood: native levels and determinants of oxidation during processing and storage*. *Free Radic Biol Med*, 2010. 48(12): p. 1610-7.
68. Garcia-Corzo, L., et al., *Ubiquinol-10 ameliorates mitochondrial encephalopathy associated with CoQ deficiency*. *Biochim Biophys Acta*, 2014. 1842(7): p. 893-901.
69. Bhagavan, H.N. and R.K. Chopra, *Plasma coenzyme Q10 response to oral ingestion of coenzyme Q10 formulations*. *Mitochondrion*, 2007. 7 Suppl: p. S78-88.
70. Miles, M.V., et al., *Coenzyme Q10 absorption and tolerance in children with Down syndrome: a dose-ranging trial*. *Pediatr Neurol*, 2006. 35(1): p. 30-7.
71. Wuhl, E., et al., *Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children*. *N Engl J Med*, 2009. 361(17): p. 1639-50.
72. Wuhl, E., O. Mehls, and F. Schaefer, *Antihypertensive and antiproteinuric efficacy of ramipril in children with chronic renal failure*. *Kidney Int*, 2004. 66(2): p. 768-76.
73. Trevisson, E., et al., *Coenzyme Q deficiency in muscle*. *Curr Opin Neurol*, 2011. 24(5): p. 449-56.