







Nebivololün İsoproterenol İndüklü Kardiyak Hasarda Koruyuculuğu ve İrisinin Rolü

The Protection of Nebivolol Against Isoproterenol-Induced Cardiac Damage and the Role of Irisin

Merve YILMAZ BOZOĞLAN¹ , Esmâ Şebnem OKTAY¹ , Dilan Aşkın ÖZEK² 
Dilek ARSLAN ATEŞŞAHİN³ , Sermin ALGÜL⁴ , Engin ŞAHNA¹ 

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Elazığ, TÜRKİYE

²Fırat Üniversitesi Kovancılar Meslek Yüksekokulu, Eczacılık Hizmetleri Programı, Elazığ, TÜRKİYE

³Fırat Üniversitesi Baskil Meslek Yüksekokulu, Bitkisel ve Hayvansal Üretim Bölümü, Elazığ, TÜRKİYE

⁴Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Nebivolol (NEB), adreno reseptör blokajı yaparken beraberinde damarlarda etkin bir gevşeme sağlayan bir β blokördür. İrisin disfonksiyonunun hipertansiyon, koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü gibi kardiyovasküler hastalıklarda rolü olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada isoproterenol (İSO) ile indüklenmiş kardiyak hasarda nebivolol tedavisinin, kahverengi yağ dokusunun bol bulunduğu kardiyomiyositlerde etkin olduğu bilinen irisin, oksidatif stres göstergesi malondialdehit (MDA) ve miyokard hasarına bağlı kardiyomiyositlerden kana salınan kreatin kinaz miyokart bandı (CK-MB) seviyelerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: 28 adet Sprague-Dawley erkek sıçan kontrol, İSO, İSO+NEB ve NEB gruplarına dağıtıldı. İsoproterenol 150 mg/kg subkutan 24 saat ara ile subkutan yolla 2 kez uygulandı, nebivolol 10 gün süreyle 10 mg/kg/gün gavaj yoluyla verildi. İrisin ve CK-MB ELISA, MDA ise spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü.

Bulgular: Serum CK-MB, kalp dokusu MDA ve serum irisin düzeyleri İSO indüklemesi ile anlamlı arttı. Nebivolol tedavisi ise her üç parametreyi de anlamlı şekilde azalttı ($p<0.05$).

Sonuç: Daha ileri çalışmalara ihtiyaç olmakla beraber, irisinin İSO indüklü kardiyak hasarda ve nebivolol koruyuculuğunda rolü olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: İrisin, İsoproterenol, Kardiyak hasar, Nebivolol

Abstract

Background: Nebivolol (NEB) is a β blocker that effectively relaxes the vessels while blocking adrenoceptors. It is known that irisin dysfunction plays a role in cardiovascular diseases such as hypertension, coronary artery disease, and myocardial infarction. This study aimed to evaluate the effects of nebivolol treatment in isoproterenol (ISO)-induced cardiac damage on the levels of irisin, which is known to be effective in cardiomyocytes where brown fat tissue is abundant, malondialdehyde (MDA), an oxidative stress indicator, and creatine kinase myocardial band (CK-MB), which is released into the blood from cardiomyocytes due to myocardial damage.

Materials and Methods: 28 Sprague-Dawley male rats were distributed to control, ISO, ISO+NEB and NEB groups. Isoproterenol 150 mg/kg was given subcutaneously twice with an interval of 24 hours, and nebivolol 10 mg/kg/day was given via gavage for 10 days. Irisin and CK-MB were measured by ELISA, and MDA by spectrophotometric method.

Results: Serum CK-MB, heart tissue MDA and serum irisin levels increased significantly with isoproterenol induction. Nebivolol treatment significantly reduced all three parameters ($p<0.05$).

Conclusions: Although further studies are needed, it is thought that irisin may play a role in ISO-induced cardiac damage and nebivolol protection.

Keywords: Cardiac damage, Isoproterenol, Irisin, Nebivolol

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Merve YILMAZ BOZOĞLAN
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, 23100 Elazığ, TÜRKİYE

E-mail: mybozoglan@firat.edu.tr

Geliş tarihi / Received: 16.07.2024

Kabul tarihi / Accepted: 18.12.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1517006

Giriş

Sir James Balck'e Nobel ödülü kazandıran β -blokerlerin, prototipi olan propranololün anjina pektoris tedavisinde kullanımı ile başlayan popülaritesi, hipertansiyon, kalp yetmezliği ve iskemik sendromların tedavisinde de kullanımları ile 10 yıllardır devam etmektedir (1). Bununla birlikte farmakolojik hedeflerindeki farklılıklar sayesinde β -blokerler alt gruplara ayrılmış ve hedef reseptörler üzerindeki etkileri ile daha yoğun kullanılabilmişlerdir. Aynı anda β_1 ve β_2 reseptörleri veya β reseptörleri ile α reseptörleri antagonize eden β -blokerler (labetalol, karvedilol, sotalol vb.) non-selektifler olarak tanımlanmıştır. Selektif β blokörler ise (betaksolol, esmolol, seliprolol, asebutolol, atenolol, bisoprolol, metoprolol ve nebivolol) yalnızca β_1 -adrenoreseptörleri antagonize edenler olarak sınıflandırılmışlardır. Bu sayede kullanımları sırasında antagonize etmedikleri β_2 ve α reseptörlere ait yan etkiler görülmemektedir. β_1 -adrenoreseptörler çoğunlukla miyokardiyum ve böbreklerde bulunmaktadır. Bu reseptörlerin katekolaminlerle uyarılması kalpte pozitif inotropik ve kronotropik etkiyi oluşturmaktadır. Öte yandan böbrek juktglomerüler hücrelerindeki β_1 -adrenoreseptörlerin uyarılması ise renin salınımını sağlamaktadır. Selektif β_1 blokörler, kalpte negatif kronotropi ve inotropi oluştururken böbrekte de renin anjiyotensin aldosteron sisteminin ilk molekülü olan renin salınımını baskılayarak yüksek kardiyoselektif etki göstermektedirler (2). Kardiyovasküler sistem üzerine bu potent etkileri metaanalizlerle de desteklenen β_1 blokörler, kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadırlar (3).

Nebivolol, esasen iki alt gruba ayrılan β -blokörlerin, adrenoreseptör blokajı yaparken beraberinde çeşitli mekanizmalarla damarlarda etkin bir gevşeme sağlayan ve bu sayede 3. jenerasyon olarak kabul edilen grubunun bir üyesidir (4). İleri düzeyde selektif bir β_1 blokör olan nebivololün, vazodilatasyon mekanizması kendine özgü nitrik oksit (NO) salınımı ile gerçekleşmektedir (5). Tzemos ve ark. (6). çalışmalarında nebivolol ile başka bir selektif β -blokör olan atenololü kıyaslamış, her iki ajanın da etkin bir şekilde kan basıncını düşürdüğünü göstermişlerdir. Ancak atenolol endotel fonksiyonlarını etkilemezken nebivololün endotel fonksiyonlarını iyileştirdiğini bunun da NO salınımına bağlı olduğunu rapor etmişlerdir. Weiss R.'nin (7) deneysel ve klinik birçok araştırmanın sonuçlarını derlediği çalışmasında, nebivololün atenolole göre on kat daha potent olduğu ifade edilmiştir. Egzersizle indüklenmiş kalp hızı ve kan basınçlarındaki artışların, nebivolol (5.0 mg/gün, ve 10.0 mg/gün) ve atenololün (50 mg/gün ve 100 mg/gün) farklı dozlarını kullanan hipertansif hastalarda değerlendirildiği bir çalışmada 24 saat sonunda ölçülen değerlerin aynı olduğu tespit edilmiştir (8). Kardiyovasküler hastalıklar, dünya çapında ölümlerin en sık nedeni olmayı sürdürürken, iskemik kalp hastalıkları bu ölümlerin önemli bir kısmını oluşturmaktadır (9). Bu ciddi durum bilim insanlarını iskemik kalp hastalıkları ve kardiyak hasar oluşturabilecek durumların insidansını azaltabilmek ve morbidite-mortalite oranlarını düşürebilmek için çalışmaya

teşvik etmektedir. Hızla ilerleyen ve fizyolojik olarak sistemleri birbirine girift hale getiren moleküller belki de ilerleyen zamanlarda kardiyovasküler hastalıklarda mortaliteyi azaltmak için tedavi hedefi olabileceklerdir.

İrisin, konsantrasyonları metabolizma, diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklarla yakından ilgili olan bir proteindir. Başlangıçta bir miyokin olup egzersiz ile seviyelerinin arttığı ve fiziksel aktivitenin bazı olumlu etkilerine aracılık ettiği belirlenmiştir (10). Beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürmesi ile metabolik süreçlerde etkili olması ve inflamasyonu hafifletmesi irisinin daha çok ilgi görmesine neden olmuştur. Kahverengi yağ dokusunun mitokondrinin yoğun olduğu kardiyomiyositlerde de, tıpkı iskelet kasında olduğu gibi yoğun olarak bulunması, irisinin kardiyak kaynaklı olaylarda da çalışmasına olanak sağlamıştır (11). Ho ve ark.nın (12) irisinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini derledikleri çalışma, literatürdeki bilgileri toparlamış ve řu sonuçlara ulaşılmıştır: Miyokard enfarktüsünün erken fazında irisin düzeyleri inflamasyon ve oksidatif stresi baskılayarak endotel hasarını onarmak için artarken, enfarktüsün geç fazında ise yüksek irisin düzeyi daha fazla kardiyovasküler olayla ilişkili bulunmuştur. Öte yandan irisinin kalp yetmezliğinin farklı aşamalarında mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, oksidatif stres, metabolik dengesizlik, enerji tüketimi ve kalp yetmezliği prognozu üzerinde değişik etkileri saptanmıştır. Ayrıca irisin kan basıncını vazodilatasyonu modüle ederek kontrol ederken, hipotalamus yoluyla da vazokonstriksiyonu artırabileceği bilgisi paylaşılmıştır.

Bu çalışmada isoproterenol ile indüklenmiş kardiyak hasarda nebivolol tedavisinin, kahverengi yağ dokusunun bol bulunduğu kardiyomiyositlerde etkin olduğu bilinen irisin, oksidatif stres göstergesi malondialdehit (MDA) ve miyokard hasarına bağlı kardiyomiyositlerden kana salınan kreatin kinaz miyokart bandı (CK-MB) seviyelerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod

Deneysel prosedürler, Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 04.01.2017 tarihinde alınan izin sonrası (Karar no: 09, Protokol no:2017/05), Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin Laboratuvar Hayvanlarının Bakımı ve Kullanımı Rehberine uygun olarak gerçekleştirildi. XXX Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nden 28 adet 8-10 haftalık Sprague-Dawley erkek sıçan (230±20gr) temin edilerek, deneklerin deney süresince, 12 saat ışık 12 saat karanlık siklusu ile "Deneysel ve diğer bilimsel amaçlar için kullanılan hayvanların refah ve korunmasına dair yönetmeliğe" uygun olarak barınmaları sağlandı. %40-%60 nisbi nem oranına ve 20-23°C oda sıcaklığında havalandırılmalđ odalarda, ad libitum standart rat yemi ve ad libitum musluk suyu temin edilen sıçanlar, paslanmaz çelik tel kapaklı kafeslere her gruba 7şer tane olmak üzere rastgele dağıtıldı. Gruplar kontrol, ISO, ISO+NEB ve NEB olmak üzere oluşturuldu. Kardiyak hasar oluşturmak için 150 mg/kg dozunda serum fizyolojik içinde çözdürülmüş isoproterenol (Sigma-Aldrich, Cas no: 51-30-9, Çin) 24 saat

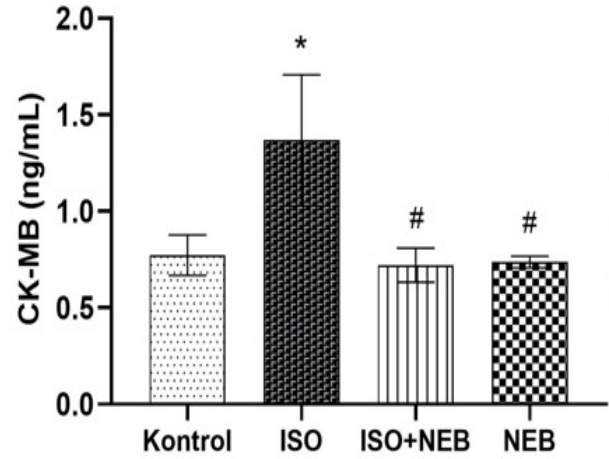
ara ile literatürde daha önce yapıldığı gibi subkutan (sc) yolla 2 kez uygulandı (10 günlük deney protokolünün 7. ve 8. günlerinde) (13). Kontrol grubuna da aynı dozda 2 kez serum fizyolojik sc yolla uygulandı. Tedavi ajanı nebivolol (Vasoxen 5 mg, İbrahim Etem Ulugay, İst) ise 10 gün süreyle 10 mg/kg/gün dozunda gavaj yolu ile verildi. 5 mg nebivolol tablet önce toz haline getirildi ve distile su içinde çözdürülerek 1ml'de verildi. (14). Deney süresi sonunda (11.günde) sıçanlar derin anestezi altında (300 mg/kg Ketamin/ 100 mg/kg Ksilazin, ip) sakrifiye edilerek periferik venöz kan ve kalp dokusu örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri 11000 rpm'de 10 dk santrifüj edilerek serumlar halindeki supernatant ependorflara konularak analiz gününe kadar -80°C'de (Nuair, Mexico) muhafaza edildi. Kalp dokusu örnekleri de biyokimyasal enzim analizi yapılmaya kadar -80°C'de saklanmıştır. Analizden önce dokular fizyolojik salinle yıkanıp, tartılıp, 1:10 oranında seyreltildi ve 20 mM Tris-HCl (pH 7.4) tamponu içerisinde bir Teflon cam homojenleştirici kullanılarak homojenatlar elde edildi. İrisin (SunRedBio Technology Company, Çin, katalog no: 201-11-1713) ve CK-MB'nin biyokimyasal analizleri Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ile yapıldı. Katalog talimatlarına uygun olarak numuneler bir plaka okuyucu kullanılarak (Multiskan FC, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA), ELISA ölçümleri gerçekleştirildi. Malondialdehit düzeylerinin tayini için Ohkawa ve ark. (1979)'nin modifiye ettiği spektrofotometrik yöntem esas alındı. Tiyobarbitürik asit ile reaksiyona dayanan bu yöntemde standart olarak 1,1,3,3 tetraetoksipropan kullanıldı (Sigma, St. Louis, MO, USA). Aerobik şartlar altında ve pH 3,5 iken doku homojenatının kaynar su banyosunda bir saat inkübasyonu sonucu, lipit peroksidasyonunun sekonder ürünü olan MDA'nın tiyobarbitürik asit ile oluşturduğu pembe renkli kompleksin 532 nm'de spektrofotometrik olarak ölçümü ile belirlendi.

İstatistiksel Analizler

Laboratuvar analizlerinden elde edilen veriler SPSS 22 paket istatistik programı ile bilgisayar ortamında yapıldı. Veriler Ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Ortalamalar arasında farkın anlamlılığı test etmek için, parametrik verilerde ikili ve çoklu gruplar gruplar için sırasıyla "bağımsız örneklem-t testi" ve "one-way anova", ardından post-hoc Tukey testi kullanıldı. $p<0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

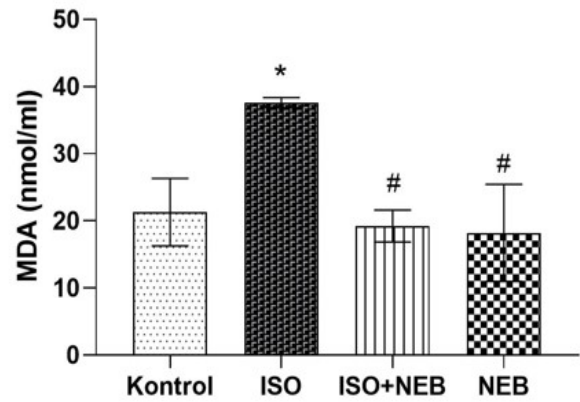
Bulgular

Kardiyak hasar göstergesi olan CK-MB enziminin serumdaki düzeyleri ISO grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunurken, nebivolol tedavisi ile bu artış anlamlı şekilde azaldı ve kontrole yaklaştı ($p<0.05$). Yalnız nebivolol uygulanan grubun CK-MB düzeyleri ise kontrol grubundan farklı değildi ($p>0.05$) (Şekil 1).



Şekil 1. İzoproterenol (ISO) indüklü kalp hasarında nebivolol (NEB) tedavisi ve kreatin kinaz-miyokardiyal bant (CK-MB) düzeyleri. (*: Kontrol grubuna göre anlamlı (*: $p<0.05$), #: ISO grubuna göre anlamlı (#: $p<0.05$)). Tüm değerler ortalama \pm SS (n=7) olarak sunulmuştur.

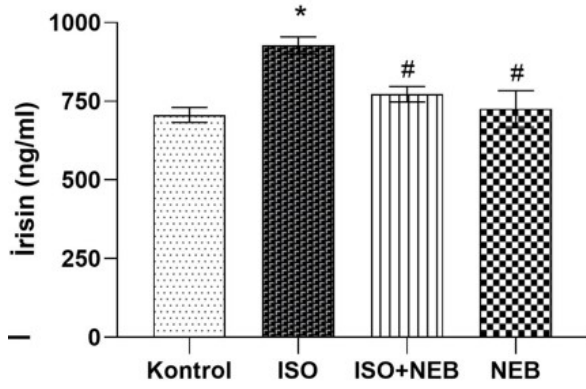
Kalp dokusunda MDA düzeyleri ISO grubunda (37.60 ± 0.76 mmol/ml), kontrol grubuna (21.29 ± 5.02 mmol/ml) kıyasla anlamlı düzeyde yükselmişti ($p<0.05$). Nebivolol tedavisi uygulanan ISO+NEB grubunda (19.22 ± 2.37 mmol/ml) ise ISO grubuna göre anlamlı düzeyde azalma oldu ($p<0.05$). Yalnız nebivolol uygulanan grubun MDA düzeyleri ISO grubuna göre anlamlı derecede azalmıştı ($p<0.05$) (Şekil 2).



Şekil 2. İzoproterenol (ISO) indüklü kalp hasarında nebivolol (NEB) tedavisi ve kardiyak malondialdehit (MDA) düzeyleri. (*: Kontrol grubuna göre anlamlı (*: $p<0.05$), #: ISO grubuna göre anlamlı (#: $p<0.05$)). Tüm değerler ortalama \pm SS (n=7) olarak sunulmuştur.

İrisin düzeyleri gruplar arası karşılaştırılmasında ISO grubunda kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı bir artış saptandı ($p=0.001$).

Yalnız NEB grubunda irisin kontrol düzeyine yakındı, ISO+NEB grubu irisin düzeyi ISO grubuna göre anlamlı düzeyde azaldı ($p<0.05$) (Şekil 3).



Şekil 3. İzoproterenol (ISO) indüklü kalp hasarında nebivolol (NEB) tedavisi ve serum irisin düzeyleri. (*: Kontrol grubuna göre anlamlı (*: $p < 0.05$), #: ISO grubuna göre anlamlı (#: $p < 0.05$)). Tüm değerler ortalama \pm SS (n=7) olarak sunulmuştur.

Tartışma

Kardiyovasküler hastalıklar halen tüm dünyada ölümlerin ve hastalıklara bağlı maluliyetin önde gelen sebepleri arasında ilk sıradaki yerini korumaktadır (15). Bununla birlikte sağlık harcamalarında da en çok paya sahip hastalık grubunu oluşturmaktadır (16). Bu sebeple kardiyovasküler alanda yeni tedavi stratejileri, yeni tedavi ajanları veya var olan tedavilerin yeni varyasyonlarla daha etkin şekilde kullanımına yönelik deneysel ve klinik araştırmalar hız kesmeden devam etmektedir. Bu araştırmada halihazırda kardiyovasküler alanda kullanımı oldukça yaygın olan nebivololün antioksidan mekanizmaları bozarak (MDA artışı) kardiyak hasara (CK-MB artışı) sebep olan isoproterenolün irisin düzeylerine etkisi değerlendirilmiştir. İsoptererenol CK-MB, MDA ve irisin düzeylerini anlamlı artırırken, nebivolol tedavisi MDA'yı, CK-MB'yi ve irisin düzeylerini anlamlı şekilde azaltmıştır.

İsoptererenol, non-selektif sentetik bir adrenerjik reseptör agonistidir. Pozitif inotrop ve kronotrop etkileri ile endojen antioksidan sistemi zayıflatırken oksidatif stresi artırarak kardiyak hasara neden olduğu bilinmektedir (17,18). Oksidatif hasar durumunda gerçekteşen olaylardan biri de lipit peroksidasyonudur. Serbest radikallerin sebep olduğu lipit peroksidasyonunun final ürünlerinden biri olan MDA'nın serumda yükselmiş olması oksidatif stresin artması ve antioksidan sistemlerin zayıflamasına işaret etmektedir. Öte yandan nebivolol NO salınımı ile antioksidan etkiler göstererek kardiyovasküler koruyuculuk sağlamaktadır (19). Daha önceki çalışmalarda farklı ajanlarla indüklenmiş kardiyotoksistede nebivololün antioksidan etkisi değerlendirilmiştir. Doksorubisin kardiyotoksistesi MDA düzeylerini ileri düzeyde artırırken, nebivololün antioksidan aktivitesi MDA'yı normal seviyelerine çekmiştir (20). Zucker diyabetik sıçanlarda 6 ay sonra gelişen kardiyak hasarda da nebivolol MDA düzeyini azaltarak antioksidan savunma mekanizmalarını korumuştur (21). Bizim çalışmamızda da ISO ile kardiyak hasar oluşturulmuş sıçanlarda, oksidatif stres parametresi olarak seçilen MDA artışı nebivolol ile kontrol değerlerine gerilemiştir. Nebivololün MDA düzeylerini etkin bir biçimde azaltması, NO salınımını artırmak yoluyla antioksidan aktivite göstermesine atfedilebilir.

Oksidatif hasarın indüklediği lipit peroksidasyonunun ilk hedefi hücre membranıdır. Kardiyomiyosit membran lipitlerinin peroksidasyonu ve membran bütünlüğünün bozulması intraselüler ortamda CK-MB gibi proteinlerin kan dahil ekstraselüler alana kaybı ile sonuçlanmaktadır (22). Mevcut çalışmamızda, ISO'nun neden olduğu miyokard hücre hasarına bağlı neredeyse iki kat artan CK-MB enziminin kontrole yakın değerlere gerilemesi nebivolol tedavisinin antioksidan etkisi ile membran bütünlüğünü korumasına bağlanabilir. Nitekim doksorubisin ile indüklenmiş deneysel bir çalışmasının sonuçları da, nebivololün kardiyotoksistite ve oksidatif stres üzerine etkilerine bağlı iyileştirici etkisine yoğunlaşmıştır (23). Öte yandan yalnız nebivolol verilen gruplardan daha düşük CK-MB ve MDA ölçümleri olması literatürdeki bazı çalışmalarda örtüşmektedir (24). Bununla birlikte, herhangi bir patoloji olmaması durumunda nebivololün antioksidan mekanizmaları normalden daha fazla aktive ederek etki göstermesi, kişinin normal sağlık durumunu etkileyebileceği sorusunu beraberinde getirebilir. Ancak klinikte nebivololün bu şekilde patoloji olmaksızın kullanımına dair yeterli klinik veri mevcut olmadığı için bu durum tartışılmamıştır.

İskelet ve kalp kasından salgılanan bir miyokin olan irisin çeşitli şekillerde kardiyovasküler fonksiyonları etkilemektedir. Kardiyovasküler fizyoloji üzerindeki kritik, ikili ve oldukça geniş çaptaki etkileri yukarıda bahsedilmiş olan irisin kardiyovasküler hastalıklarda terapötik bir hedef olarak düşünülmüş ve çalışmalarda sıklıkla yerini almıştır (12). Bu çalışmaların çoğunda irisinin kardiyak koruyucu olduğundan bahsedilmiştir. Liu ve ark. (25) çalışmalarında irisinin iskemi reperfüzyon hasarında mitokondri fonksiyonlarını artırarak fare kalbini koruduğunu belirtmiştir. Deneysel başka bir çalışmada ise irisin düzeylerinin hipoksik kalpte yükselmesinin oksidatif stresi indükleyip apoptozisi artırdığı sonucuna varılmıştır (26). Klinik çalışmalarda da irisin düzeyleri ile kardiyak hasar arasında çeşitli bağlantılar kurulmuştur: Akut MI hastalarının kanlarında yapılan ölçümlerde artan irisin, yüksek kardiyovasküler olay riski ile ilişkilendirilmiştir (27). Hirayama ve ark. (28) perkütan koroner girişim yaptıkları hastalardan ortalama bir irisin düzeyine sahip olanların, yüksek irisin düzeyli olanlara göre daha az aterosklerotik lezyona sahip olduğunu saptamışlardır. Bu durumda girişimsel bir yöntem olmadan sadece kandaki irisin düzeylerinin ölçümü ile koroner arterlerdeki lezyonları saptamada tanısıl bir belirteç olarak irisinin kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir. Kuloğlu ve ark. (29) ise miyokard enfarktüsü sonrası kanda kademeli irisin düşüşünü gözlemlemiş ve bunu irisinin miyokard enfarktüsünde bir takip belirteci potansiyeli taşıdığı şeklinde yorumlamışlardır. Çok yakın zamanlı bir çalışmada ise irisinin doksorubisin indüklü kardiyak endotel hasarında koruyucu olduğu gösterilmiştir (30). İrisin koruyuculuğu oksidatif stres ve inflamasyon süreçlerine olumlu etkileri, mikrovasküler dolaşımı artırması, iyon kanallarını etkilemesi, anjiotensin 2'yi baskılaması ve hücre ölüm yollarını aktive veya inhibe etmesi gibi tam olarak açıklanamamış yollarla

gerçekleşmektedir (31). Mevcut çalışmada ise İSO uygulamaları MDA ve CK-MB düzeylerini artırdığı gibi irisin düzeylerini de anlamlı derecede yükseltmiştir. Literatür bilgisi değerlendirildiğinde, irisindeki bu artışın, İSO'nun sebep olduğu kardiyak hasarda kardiyomiyositleri korumak için olduğu düşünülmüştür. Nebivololün kardiyak koruyuculuğunun irisin düzeyleri üzerinden ilk kez değerlendirildiği bu çalışmada, nebivolol ile irisinin normal düzeylerine gerilemiş olması nebivololün kardiyak MDA düzeylerini de azaltabilmesini sağlayan, NO aracılı antioksidan mekanizmasına bağlı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Elde edilen bulgular literatürle desteklenmiş olsa da oksidatif stres belirteci olarak MDA'nın tek başına tercih edilmesi çalışmamızın kısıtlılıklarından biri olarak kabul edilebilir. Bir diğer kısıtlılık ise irisinin, nebivolol tedavisiyle değişen düzeyleri tespit edilmişken, olası yolların değerlendirilememiş olmasıdır.

Sonuç

Nebivololün kardiyak koruyuculuğunun irisin düzeyleri üzerinden ilk kez değerlendirildiği bu çalışmada, irisinin rolünün daha önceden bilinen bir mekanizmaya iştirakinden mi yoksa ayrı bir etki ile mi olduğunun tespiti için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Etik onam: Bu çalışmanın yürütülebilmesi için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 04.01.2017 tarih, 09 karar ve 2017/05 protokol numarası ile etik onay alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: M.Y.B., E.Ş.

Literatür Tarama: M.Y.B.

Tasarım: E.Ş.

Veri toplama: E.Ş.S., D.A.Ö.

Analiz ve yorum: M.Y.B., D.A.A, E.Ş., S.A., D.A.Ö.

Makale yazımı: M.Y.B.

Eleştirel incelenmesi: M.Y.B., E.Ş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Karar no: 09, Protokol no:2017/05).

Kaynaklar

1. Chrysant SG, Chrysant GS. Antihypertensive and cardioprotective effects of three generations of beta-adrenergic blockers: an historical perspective. *Hosp Pract.* 2022;50(3):196-202.
2. Taddei S, Tsabedze N, Tan RS. β -blockers are not all the same: pharmacologic similarities and differences, potential combinations and clinical implications. *Curr Med Res Opin.* 2024;40(sup1):15-23.
3. Tao S, Huang J, Xiao J, Ke G, Fu P. Cardio-selective versus non-selective β -blockers for cardiovascular events and mortality in long-term dialysis patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(12):e0279171.
4. do Vale GT, Ceron CS, Gonzaga NA, Simplicio JA, Padovan JC. Three Generations of β -blockers: History, Class Differences and Clinical Applicability. *Curr Hypertens Rev.* 2019;15(1):22-31.
5. Munzel T, Gori T. Nebivolol: the somewhat-different beta adrenergic receptor blocker. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1491-9.

6. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. *Circulation* 2001;104(5):511-4.
7. Weiss R. Nebivolol: a novel beta-blocker with nitric oxide-induced vasodilatation. *Vasc Health Risk Manag.* 2006;2(3):303-8.
8. Simon G, Johnson ML. Comparison of antihypertensive and B1-adrenoreceptor antagonist effect of nebivolol and atenolol in essential hypertension. *Clin Exper Hypertens.* 1993;15:501-10.
9. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021.
10. Estell EG, Le PT, Vegting Y, Kim H, Wrann C, Boussein ML, et al. Irisin directly stimulates osteoclastogenesis and bone resorption in vitro and in vivo. *Elife.* 2020;9:e58172.
11. Arıkan Ş, Akın G. İrisin ve egzersiz. *Türk Spor Bilimleri Dergisi.* 2019; 2(2): 106-114.
12. Ho MY, Wang CY. Role of Irisin in Myocardial Infarction, Heart Failure, and Cardiac Hypertrophy. *Cells.* 2021;10(8):2103.
13. Kalkan F, Parlakpınar H, Disli OM, Tanrıverdi LH, Özhan O, Polat A, et al. Protective and therapeutic effects of dexpanthenol on isoproterenol-induced cardiac damage in rats. *J Cell Biochem.* 2018;119(9):7479-7489.
14. Varagic J, Ahmad S, Vonnannon JL, Moniwa N, Simington SW Jr, Brosnihan BK, et al. Nebivolol reduces cardiac angiotensin II, associated oxidative stress and fibrosis but not arterial pressure in salt-loaded spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens.* 2012 Sep;30(9):1766-74.
15. Hosseini A, Rajabian A, Sobhanifar MA, Alavi MS, Taghipour Z, Hasanpour M, et al. Attenuation of isoprenaline-induced myocardial infarction by Rheum turkestanicum. *Biomed Pharmacother.* 2022;148:112775.
16. Goldsborough E 3rd, Osuji N, Blaha MJ. Assessment of Cardiovascular Disease Risk: A 2022 Update. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2022;51(3):483-509.
17. Malik S, Goyal S, Ojha SK, Bharti S, Nepali S, Kumari S, et al. Seabuckthorn attenuates cardiac dysfunction and oxidative stress in isoproterenol-induced cardiotoxicity in rats. *Int J Toxicol.* 2011;30(6):671-680.
18. Ulla A, Mohamed MK, Sikder B, Rahman AT, Sumi FA, Hossain M, et al. Coenzyme Q10 prevents oxidative stress and fibrosis in isoprenaline induced cardiac remodeling in aged rats. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2017;18(1):29.
19. Maffei A, Lembo G. Nitric oxide mechanisms of nebivolol. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2009;3(4):317-27.
20. Al-Amir H, Janabi A, Hadi NR. Ameliorative effect of nebivolol in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *J Med Life.* 2023;16(9):1357-1363.
21. Toblli J, Cao G, Rivas C, Munoz M, Giani J, Dominici F, et al. Cardiovascular protective effects of nebivolol in Zucker diabetic fatty rats. *J Hypertens.* 2010 May;28(5):1007-19.
22. Inselmann G, Köhler K, Lange V, Silber R, Nellessen U. Lipid peroxidation and cardiac troponin T release during routine cardiac surgery. *Cardiology.* 1998;89(2):124-9.
23. Al-Amir H, Janabi A, Hadi NR. Ameliorative effect of nebivolol in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *J Med Life.* 2023;16(9):1357-1363.
24. do Vale GT, da Silva CBP, Sousa AH, Gonzaga NA, Parente JM, Araújo KM, et al. Nebivolol Prevents Up-Regulation of Nox2/NADPH Oxidase and Lipoperoxidation in the Early Stages of Ethanol-Induced Cardiac Toxicity. *Cardiovasc Toxicol.*

- 2021;21(3):224-235.
25. Liu JF, Su G, Chen LX, Zhou JP, Gao J, Zhang JJ, et al. Irisin Attenuates Apoptosis Following Ischemia-Reperfusion Injury Through Improved Mitochondria Dynamics and ROS Suppression Mediated Through the PI3K/Akt/mTOR Axis. *Mol Neurobiol.* 2023;60(8):4261-4272.
 26. Ho MY, Wen MS, Yeh JK, Hsieh IC, Chen CC, Hsieh MJ, et al. Excessive irisin increases oxidative stress and apoptosis in murine heart. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;503(4):2493-2498.
 27. Hsieh IC, Ho MY, Wen MS, Chen CC, Hsieh MJ, Lin CP, et al. Serum irisin levels are associated with adverse cardiovascular outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2018;261:12-17.
 28. Hirayama K, Ishii H, Kikuchi R, Suzuki S, Aoki T, Harada K, et al. Clinical Impact of Circulating Irisin on Classified Coronary Plaque Characteristics. *J Appl Lab Med.* 2018;3:79–88.
 29. Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Yılmaz M, Sahin I, Kalayci M, et al. Irisin: a potentially candidate marker for myocardial infarction. *Peptides.* 2014;55:85-91.
 30. He J, Hou L, Liu Q, Zhou R. Irisin links Claudin-5 preservation and Mfn2-mediated mitochondrial dynamics to resist doxorubicin-induced cardiac endothelial damage. *Biochem Biophys Res Commun.* 2024;696:149501.
 31. Grzeszczuk M, Dzięgiel P, Nowińska K. The role of FNDC5/Irisin in cardiovascular disease. *Cells.* 2024;13(3):277.