



ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.
2026; 40 (2): 137 - 142
http://www.fusabil.org

Deneyisel Doksorubisin Uygulanan Sıçanların Kalp Dokularında Isthmın-1 ve Podokaliksin İmmünreaktivitesinin Araştırılması

Mehmet Ali GELEN ^{1, a}
Özkan KARACA ^{2, b}
Serhat HANÇER ^{3, c}
Tuncay KULOĞLU ^{4, d}

¹ Fethi Sekin Şehir Hastanesi,
Kardiyoloji Kliniği,
Elazığ, TÜRKİYE

² Mersin Şehir Hastanesi,
Kardiyoloji Kliniği,
Mersin, TÜRKİYE

³ Gaziantep Şehir Hastanesi,
Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji Kliniği,
Gaziantep, TÜRKİYE

⁴ Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0002-6018-7976

^b ORCID: 0000-0003-2896-6934

^c ORCID: 0000-0003-3237-3672

^d ORCID: 0000-0001-9874-3838

Amaç: Bu çalışmada doksorubisin (DOXO) uygulanan sıçanların kalp dokularında Isthmın-1 (ISM1) ve Podokaliksin (Pdxl) immünreaktivitesinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Sprague-Dawley sıçanlar, her grupta 7 hayvan olacak şekilde rastgele iki gruba ayrıldı. Kontrol grubuna herhangi bir işlem uygulanmadı. DOXO grubundaki sıçanlara deneyin ilk gününde intraperitoneal (i.p.) tek doz 10 mg/kg DOXO uygulandı. 14 günlük çalışmanın sonunda tüm gruplardan doku ve kan örnekleri alındı. Kan örneklerinden toplam oksidan ve antioksidan seviyeleri ELISA yöntemi ile kalp dokularında ISM1 ve Pdxl immünreaktivitesi immünohistokimyasal boyama ile incelendi.

Bulgular: DOXO uygulanan sıçanlarda toplam oksidan seviyesinin arttığı, toplam antioksidan seviyenin düştüğü ve kalp dokusunda ISM1 ile Pdxl düzeylerinin yükseldiği gözlemlendi.

Sonuç: Elde edilen bulgular, DOXO'un kalp dokusunda ISM1 ve Pdxl artışına bağlı olarak doku hasar mekanizmalarında rol oynayabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Doksorubisin, Isthmın-1, Podokaliksin, kalp

Investigation of Isthmın-1 and Podocalyxin Immunoreactivity in Heart Tissues of Experimentally Doxorubicin-Treated Rats

Objective: The present study aimed to evaluate the immunoreactivity of Isthmın-1 (ISM1) and Podocalyxin (Pdxl) in cardiac tissues of rats administered doxorubicin (DOXO).

Materials and Methods: Sprague-Dawley rats were randomly divided into two groups, with seven animals in each group. No treatment was administered to the control group. Rats in the DOXO group received a single intraperitoneal (i.p.) dose of 10 mg/kg doxorubicin (DOXO) on the first day of the experiment. At the end of the 14-day study period, tissue and blood samples were collected from all groups. Total oxidant and antioxidant levels were analyzed in serum samples using the ELISA method, and the immunoreactivity of ISM1 and Pdxl in cardiac tissues was evaluated by immunohistochemical staining.

Results: In rats administered DOXO, an increase in total oxidant levels, a decrease in total antioxidant levels, and elevated cardiac tissue levels of Ism-1 and Pdxl were observed.

Conclusion: The findings suggest that DOXO may play a role in tissue injury mechanisms in cardiac tissue, potentially through the increased expression of ISM1 and Pdxl.

Key Words: Doxorubicin, Isthmın-1, Podocalyxin, heart

Giriş

Klinik uygulamalarda birçok kanser türünün tedavisinde yaygın olarak kullanılan kemoterapötik ajanlardan biri, sitotoksik antrasiklin antibiyotik grubuna ait Doksorubisin'dir (DOXO; Adriamisin) (1). DOXO'un toksisite mekanizmalarına ilişkin temel hipotezlerden biri, serbest radikal üretimi ile endojen antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengenin bozulmasıdır. Klinik olarak DOXO; meme, endometriyum, over, testis, lenfoma, lösemi, tiroid, mide, mesane, karaciğer ve akciğer kanserleri gibi birçok malignitenin tedavisinde etkin bir antineoplastik ajan olarak kullanılmaktadır. Ancak geniş etki spektrumuna ve güçlü antitümör aktivitesine karşın, yüksek toksisite potansiyeli önemli bir sınırlayıcı unsur oluşturmaktadır.

DOXO tedavisi, doza bağlı olarak serbest radikal üretimini artırmakta, antioksidan enzim aktivitelerini azaltmakta ve lipid peroksidasyonunu hızlandırmaktadır. Bu durum kalpte kardiyomiyopati, böbrekte nefropati ve karaciğerde hepatotoksiste gibi ciddi yan etkilere yol açabilmektedir (2-4). DOXO'a bağlı kardiyotoksitenin gelişiminde birden fazla mekanizmanın rol aldığı bildirilmektedir. Bu mekanizmalar arasında, serbest radikal fazlalığına bağlı lipid peroksidasyonu ve oksidatif stres, hücre içi demir birikimi ve glutatyon (GSH) gibi antioksidan sistemlerin baskılanması yer almaktadır (5). Kalp dokusu yüksek enerji ihtiyacı ve sınırlı antioksidan kapasitesi nedeniyle oksidatif hasara karşı özellikle duyarlıdır (6). DOXO'un mitokondriyal elektron taşıma zincirini bozarak reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışına ve mitokondriyal DNA (mtDNA) hasarına yol açması, kardiyomiyosit ölümü ve buna bağlı olarak kalp fonksiyonlarında bozulma ile sonuçlanmaktadır (7).

Yazışma Adresi

Mehmet Ali GELEN
Fethi Sekin Şehir Hastanesi,
Kardiyoloji Kliniği,
Elazığ - TÜRKİYE

maligelen4723@gmail.com

Geliş Tarihi : 01.12.2025
Kabul Tarihi : 19.02.2026

Adipoz doku, yalnızca enerji depolayan bir yapı değil, aynı zamanda immün yanıt ve inflamasyon süreçlerinde aktif rol oynayan metabolik bir organdır. Adipokinler, özellikle beyaz yağ dokudan salgılanan ve parakrin ile endokrin etkilere sahip heterojen bir peptid grubudur. Bu moleküller farklı dokulardan da salınarak hedef organlarda çeşitli biyolojik işlevler gösterebilir. Yağ hücrelerinin yüzeyinde yer alan hormon ve sitokin reseptörlerinin aktivasyonu, metabolik süreçlerin düzenlenmesinde belirleyici rol oynamaktadır (8). Son yıllarda, glikoz homeostazında rol oynayan yeni bir adipokin olan ISM1 tanımlanmıştır (9). Adipokinlerin yalnızca endokrin özellikleriyle sınırlı kalmayıp çok yönlü biyolojik işlevlere sahip olduklarının ortaya konması, bu moleküllerin güncel biyomedikal araştırmaların odağı haline getirmiştir (10). ISM1, evrimsel olarak korunmuş, çok işlevli bir glikoprotein olup metabolik, immünolojik ve onkolojik süreçlerde düzenleyici rol oynar. 20p12.1 kromozomunda yer alan ISM1 geni, glikoz alımını artırıp lipid sentezini baskılayarak metabolik hastalıklarda potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca apoptozu teşvik edip anjiyogenezi engelleyerek tümör baskılayıcı etki göstermekte; inflamasyon ve bağışıklık yanıtındaki düzenleyici rolüyle özellikle akciğer hastalıklarında terapötik önem taşımaktadır (9, 11).

Podokaliksin (Pdxl) ise CD34 ailesine ait tip 1 transmembran sialomusun olup, ilk olarak böbrek glomerüllerinde apikal membran proteini olarak tanımlanmıştır (12). Daha sonra, vasküler endotel hücreleri (13), megakaryositler ve trombositler (14), mezotel hücreleri (12), hematopoietik progenitörler (15) ve bazı nöron alt tiplerinde (16) de ifade edildiği gösterilmiştir. Podokaliksin; vasküler endotelyum, hematopoietik kök hücreler, hemanjiyoblastlar, stres eritroid progenitörleri, birçok organı çevreleyen mezotel hücreleri ve metastatik kanser hücrelerinde de bulunur (17). Vasküler sistem için evrensel bir belirteç olan Pdxl, özellikle yüksek endotel venüller (HEV) gibi damar endotelinde güçlü şekilde ifade edilmektedir (13).

Bu çalışmada doksorubisin (DOXO) uygulanan sıçanların kalp dokularında Isthmin-1 (ISM1) ve Podokaliksin (Pdxl) immünreaktivitesinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Araştırma ve Yayın Etiği: Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 06.08.2025 tarihli ve 2025/13-15 sayılı karar ile etik açıdan uygun bulunmuştur. Deneysel uygulamalar, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

Deney Hayvanlarının Beslenmeleri ve Barındırılmaları: Bu deneysel çalışmada, FÜDAM'dan temin edilen 14 adet, 8–10 haftalık Sprague-Dawley cinsi erkek sıçan kullanılmıştır. Hayvanlar, 22–25°C sıcaklıkta, 12 saat aydınlık (07.00–19.00) ve 12 saat karanlık (19.00–07.00) olacak şekilde düzenlenmiş bir ortamda barındırılmıştır. Deney süresince, sıçanların

beslenmesinde pelet sıçan yemi kullanılmış ve su ile besin alımı ad libitum olarak sağlanmıştır.

Deney Grupları ve Uygulamalar: Deneysel çalışmada kullanılan sıçanlar, her grupta 7 hayvan olacak şekilde 2 gruba ayrıldı

Grup I (Kontrol grubu): Bu gruptaki sıçanlara 14 gün boyunca herhangi bir uygulama yapılmadı.

Grup II (Doksorubisin grubu): Bu gruptaki sıçanlara deneyin 1. günü intraperitoneal (i.p) 10 mg/kg dozunda Doksorubisin (18) tek doz uygulandı.

Deneyin Sonlandırılması ve Doku Örneklerinin Alınması: Deneyin sonunda, tüm gruplardaki sıçanlara xylazine (10 mg/kg) ve ketamin (75 mg/kg) intramüsküler olarak uygulanmış, ardından intrakardiyak kan örnekleri alındıktan sonra hayvanlar dekapitasyon yöntemi ile sonlandırılmıştır. Elde edilen kan örnekleri 4.000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmış, bu serumlar –80°C'de analiz gününe kadar saklanmıştır. Serum örneklerinde ELISA yöntemi kullanılarak total antioksidan status (TAS) ve total oksidan status (TOS) düzeyleri belirlenmiştir. Ayrıca immünohistokimyasal incelemeler için alınan kalp dokuları, %10'luk formaldehit çözeltisi içinde fikse edildi.

İmmünohistokimyasal Çalışma: %10'luk formaldehit solüsyonunda fikse edilen kalp dokuları, musluk suyu ile yıkanarak tespit solüsyonundan arındırılmıştır. Ardından dokular, dereceli alkol serilerinden geçirilip dehidrate edilmiş, ksilolde saydamlaştırılarak parafine gömülmüştür. Parafin bloklardan alınan 4–6 µm kalınlığındaki kesitler polilizinli lamlara alındı (19, 20)

Kalp dokularında ISM1 ve Pdxl immünreaktivitelerini belirlemek için Avidin-Biotin-Peroksidaz Kompleksi (ABC) yöntemi kullanılmıştır. Polilizinli lamlara alınan 4–6 µm kalınlığındaki parafin kesitler, ksilol ile deparafinizasyon ve ardından dereceli etanol serilerinden geçirilmiştir. Kesitler, PBS (Phosphate Buffered Saline, Sigma-Aldrich, ABD) ile yıkandıktan sonra sitrat tamponunda (pH 6) mikrodalga fırında 20 dakika kaynatılarak soğumaya bırakıldı. Endojen peroksidaz aktivitesi ile H₂O₂ ile bloke edilmiştir. Ardından Ultra V Block solüsyonu uygulanmış, kesitler ISM1 ve Pdxl primer antikorumları (A04088-1, Boster Biological Technology, ABD) ile oda sıcaklığında 60 dakika inkübe edilmiştir. PBS ile yıkama sonrasında sekonder antikor (TP-060-BN, Thermo Scientific, İngiltere) 30 dakika uygulanmış, ardından Streptavidin-Peroksidaz (HRP) enzimi (TP-125-HR, Thermo Scientific, İngiltere) eklenmiştir. Reaksiyon, AEC Substrat + AEC Kromojen (TA-125-HA, Thermo Scientific, İngiltere) ile geliştirildikten sonra Mayer's hematoxilen ile karşı boyama yapılarak, su bazzi kapatma solüsyonu ile kapatıldı. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskopunda (DM 500, Leica, Wetzlar, Almanya) incelenip fotoğraflanmıştır (DFC295; Leica, Wetzlar, Almanya). İmmünohistokimyasal boyanma değerlendirmesinde, immünreaktivitenin yaygınlığı immünreaktivitenin yaygınlığı (0.1: <%25, 0.4: %26-50, 0.6: %51-75, 0.9: %76-00) ve Şiddeti (0: yok, +0.5: çok

az, +1: az, +2: orta, +3: Şiddetli) esas alınarak histoskor hesaplandı (Histoskor = şiddet x yaygınlık) (21).

Enzyme- Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA)

Analizler: Serum örneklerinde TAS ve TOS (Sunred Biological Technology Co., Ltd, Shanghai), (TAS) 201-11-2672 ve (TOS) 201-11-1669 düzeylerinin tespiti için ELISA yöntemi ile üretici firmanın prosedürüne uygun biçimde yapıldı.

İstatistiksel Analizler: Çalışmada örneklem büyüklüğü G*power paket (3.1.9.7.) programı yardımıyla 1.65 etki büyüklüğü, 0.05 tip I hata ve %80 güçte toplam örnek sayısı (N=14) olacak şekilde iki grup için her bir grupta 7 (n=7) olacak şekilde hesaplanmıştır. Bu çalışmada elde edilen tüm verilerin istatistiksel açıdan değerlendirilmesinde SPSS 22.0 paket programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını incelemek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Serum TOS ($p=0.025$) ve PDX ($p=0.003$) değerlerinin normal dağılıma uymadığı fakat Serum TAS ($p=0.068$) ve ISM 1 ($p=0.058$) değerlerinin ise normal dağılıma uyduğu tespit edildi. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenlerin ikili karşılaştırmasında analizinde independent samples t testi, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin ikili karşılaştırmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler Ortalama $\pm$ SD, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler ise median (Min-Max) olarak ifade edildi. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Biyokimyasal Bulgular

Serum Total Antioksidan Status (TAS)

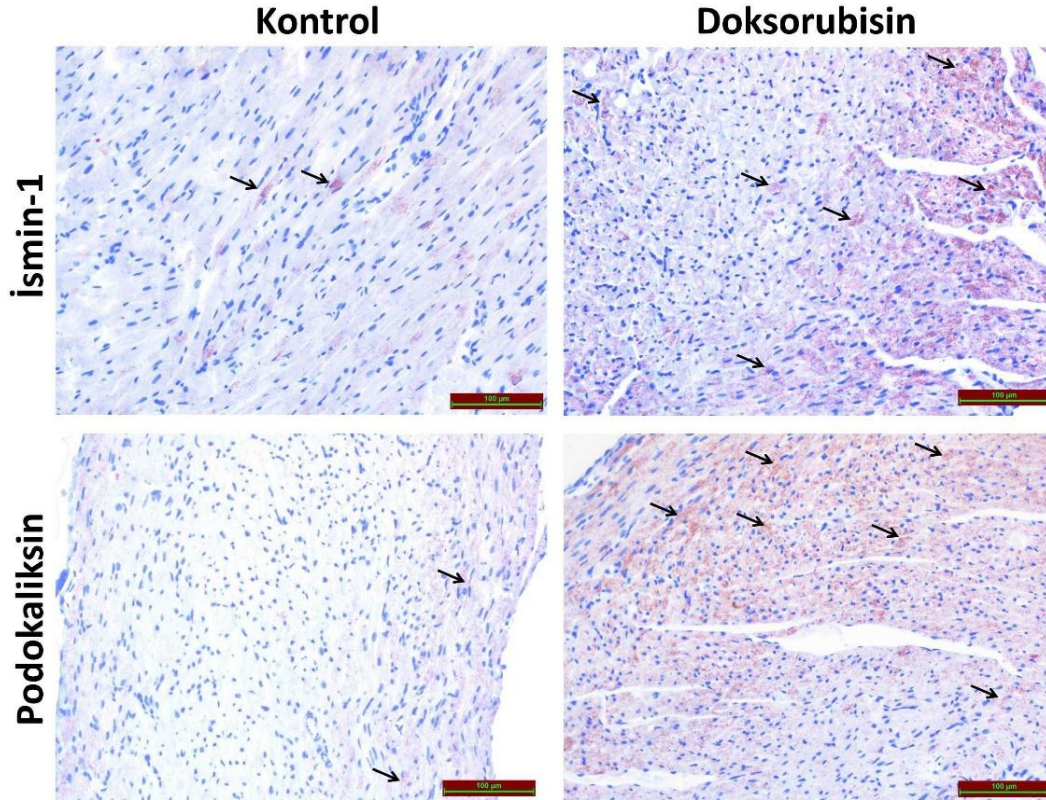
Düzeyleri: Tüm gruplara ait serum TAS düzeylerinin değerlendirilmesi için yapılan biyokimyasal çalışmada; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DOXO grubunda ($p=0.001$) TAS düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlendi (Tablo 1).

Serum Total Oksidan Status (TOS) Düzeyleri:

Tüm gruplara ait serum TOS düzeylerinin değerlendirilmesi için yapılan biyokimyasal çalışmada; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DOXO grubunda TOS düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ($p=0.001$, Tablo 1).

Tablo 1. Serum TAS ve TOS düzeyleri

	Kontrol	Doksorubisin	p
TAS (U/mL)			
Mean $\pm$ SD	14.73 $\pm$ 2.27	6.21 $\pm$ 4.72	0.001
TOS (nmol/mL)			
Median (min-max)	6.25 (5.12-7.58)	14.12 (9.89-16.45)	0.001



Şekil 1. DOXO uygulamasının kalp dokusundaki ISM1 ve Pdx1 düzeylerine etkisi. Kontrol grubunun kalp dokusundaki düzeyler normaldi. DOXO grubunda kontrol grubuna kıyasla düzeyler artmıştı.

Tablo 2. Isthmin-1 ve Podokaliksin immünreaktivitesi histoskoru

	Kontrol	Doksorubisin	p
Isthmin-1 immünreaktivitesi histoskoru, Mean±SD	0.43±0.10	0.73±0.15	<0.001
Podokaliksin immünreaktivitesi histoskoru, Median (min-max)	0.45 (0.45-0.60)	0.60 (0.60-0.80)	0.002

İmmünohistokimyasal Bulgular

Isthmin-1 immünreaktivitesi: ISM1 immünreaktivitesi için yapılan immünohistokimyasal boyamanın ışık mikroskopi altında incelenmesi sonucu; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DOXO grubunda ISM1 immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlendi ($p<0.001$, Şekil 1, Tablo 2).

Podokaliksin immünreaktivitesi: Pdxl immünreaktivitesi için yapılan immünohistokimyasal boyamanın ışık mikroskopi altında incelenmesi sonucu; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DOXO grubunda Pdxl immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlendi ($p=0.002$, Şekil 1, Tablo 2).

Tartışma

Doksorubisin, antrasiklin sınıfına ait sitotoksik bir kemoterapötik ajan olup, karsinom, sarkom ve hematolojik malignitelerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (22). Özellikle kardiyotoksik etkisi, bu ilacın klinik kullanımını sınırlayan temel faktörlerden biridir (23). Bu çalışmada, DOXO kaynaklı kardiyotoksikite de ISM1 ve Pdxl moleküllerinin olası rolleri araştırılmıştır. İlacın temel sınırlamalarından biri, hedef dışı organlarda ilaç-ilaç veya hücre-ilaç etkileşimlerine bağlı gelişen sistemik toksisitelidir. DOXO, kanser hücrelerinin proliferasyonunu ve metastazını esas olarak serbest radikal oluşumunu artırarak, buna bağlı lipid peroksidasyonu ve DNA hasarı yoluyla baskılayan önemli bir antineoplastik ajandır.

DOX neden olduğu oksidatif stres, hücrel redoks dengesinin bozulması sonucu ortaya çıkan karmaşık bir biyokimyasal süreçtir. Bu durum, TOS ile TAS arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulmasıyla karakterizedir. DOXO, yapısında bulunan kinon halkası sayesinde redoks döngüsüne girerek elektron alışverişine neden olur ve bu süreçte reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimini tetikler. Özellikle mitokondriyal elektron taşıma zincirinde DOX'un yarı indirgenmiş metaboliti olan semikinon radikali, oksijenle reaksiyona girerek süperoksit anyonu ($O_2^{\bullet-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali ($\bullet OH$) gibi son derece reaktif oksijen türevlerinin oluşumuna yol açar (24-27). Oluşan bu serbest radikaller, hücre zarında lipid peroksidasyonunu başlatarak membran bütünlüğünü bozar; proteinlerde yapısal ve fonksiyonel değişimlere neden olur ve DNA hasarı oluşturarak hücrel ölüm mekanizmalarını tetikler. Bu süreçte hücrel oksidan yük belirgin biçimde artar ve TOS düzeyinde yükselme gözlenir (28, 29).

DOX tedavisiyle oluşan oksidatif stres, bozulmuş kalp morfolojisi, fonksiyonu ve biyokimyasal parametrelerle ilişkilendirilmiştir (30). Azalmış antioksidan düzeyleri, ROS'a karşı korumayı zayıflatır;

bu da mitokondriyal hasar ve lipid peroksidasyonuna yol açar (31). Kardiyotoksikite patogenezinde lipid peroksidasyonu, ROS artışı ve antioksidan savunma sisteminin zayıflaması temel mekanizmalardır (32). DOXO uygulamasıyla ROS üretimi artarak miyokard hasarına neden olur (29, 30). Ayrıca, DOXO sonrası MDA ve TOS düzeylerinin yükseldiği, buna karşılık SOD, CAT ve GSH aktivitelerinin azaldığı bildirilmiştir (33). Diğer yandan, organizma oksidatif stresle baş edebilmek için süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimatik; glutatyon (GSH), askorbik asit ve tokoferol gibi enzimatik olmayan antioksidan sistemlerini devreye sokar. Ancak DOXO'un oluşturduğu aşırı serbest radikal üretimi, bu savunma sistemlerinin kapasitesini aşarak TOS seviyelerini artırırken, antioksidan rezervlerin tükenmesine neden olur. Bunun sonucu olarak TAS düzeyinde anlamlı bir azalma meydana gelir (34, 19). Belirgin olarak, DOX uygulaması sonrası artan TOS ve azalan TAS değerleri arasındaki dengesizlik, kalp dokusunda belirgin bir oksidatif stres yanıtını yansıtır. Bu redoks dengesizliği, DOXO'un kardiyotoksik etkilerinin temel mekanizmalardan biri olarak kabul edilmektedir.

DOXO, özellikle mitokondrileri hedef alarak enerji metabolizmasını bozar. Kalp dokusu yüksek enerji gereksinimi nedeniyle mitokondriyal oksidatif fosforilasyona bağımlıdır. DOXO, elektron taşıma zincirinde elektron kaçışına yol açarak ROS aşırı üretimine neden olur. Artan ROS, mitokondri zarını ve enzimlerini hasarlayarak ATP üretimini azaltır ve enerji dengesini bozar. Ayrıca DOXO, glikoz ve yağ asidi metabolizmasını olumsuz etkiler. Bu nedenle, DOX'un neden olduğu oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve enerji metabolizmasını etkileyerek kardiyotoksisiteyi artırır (23, 27, 35-36).

ISM1 enerji metabolizmasının korunmasında ve mitokondriyal fonksiyonların düzenlenmesinde önemli bir adipokin olarak tanımlanmıştır. Hücrel düzeyde glikoz alımını artırarak ve lipid sentezini baskılayarak enerji homeostazını destekler (37, 38). Güncel çalışmalar, ISM1'in ayrıca mitokondriyal biyogenez ve oksidatif stres kontrolü üzerinde de etkili olduğunu göstermektedir. ISM1 düzeylerindeki azalma, ROS artışı, mitokondriyal zar potansiyelinde düşüş ve buna bağlı mitokondriyal disfonksiyon ile ilişkilendirilmiştir (39, 40). Bu bulgular, ISM1'in yalnızca metabolik süreçlerde değil, aynı zamanda mitokondri kaynaklı enerji dengesizlikleri ve oksidatif stresin önlenmesinde de kritik bir düzenleyici olduğunu ortaya koymaktadır (40) kardiyomiyositlere özgü ISM1 aşırı ekspresyonunun, iskemi/reperfüzyon (I/R) ile indüklenen akut kardiyak hasarı, ventriküler yeniden şekillenmeyi ve disfonksiyonu hafiflettiğini; buna karşın ISM1 bozulmasının hem in vivo hem de in vitro olarak kardiyak hasarı kötüleştirdiğini göstermişlerdir.

Ayrıca fare çalışmalarında, adipokinlerin özellikle kardiyak I/R hasarı gibi patolojik koşullar altında kalp üzerinde koruyucu etkiler sağladığı bildirilmiştir (41, 42). Son dönemde yapılan araştırmalar, ISM1'in aşırı ekspresyonunun yaşlanan kalplerde glikoz alımını artırdığını ve bu yolla yaşlanmayla ilişkili kardiyak disfonksiyonu azaltabileceğini göstermiştir. ISM1'in glikoz alımını artırması, glikojen depolanması ve hücrel enerji metabolizmasının optimize edilmesine katkıda bulunurken, kardiyak inflamasyonu baskılayarak hücrel yaşlanmayı ve kalp fonksiyon bozukluğunu hafifletmektedir. Buna karşın, kardiyak spesifik ISM1 sessizleştirilmesi, yaşlanan farelerde hücrel yaşlanmayı ve kalp fonksiyon bozukluğunu kötüleştirmiştir. Mekanik olarak ISM1'in, GLUT4 translokasyonu yoluyla glikoz alımını artırdığı ve böylece glikoliz ile heksozamin biyosentetik yolu akışını yükselttiği gösterilmiştir (43). Bizim çalışmamızda ise, DOXO uygulamasının kardiyak hasarı artırdığı gözlemlenmiştir; ISM1 artışının bu hasarı azaltmada potansiyel koruyucu bir rol oynayabileceği düşünülmüştür.

Podokaliksin, glomerüler podositlerin glikokaliksindeki başlıca siyaloproteindir. Podokaliksin, çeşitli organların kan damarlarında (akciğer, kalp, böbrek, ince bağırsak, beyin, pankreas, aort, karaciğerdeki periportal kan damarları ve dalak foliküllerinin merkezi arterlerinde, ancak bu organların

sinüzoidlerini döşeyen endotelde bulunmaz) bulunmuştur (13).

Pdxl, nöronlarda (44), organları kaplayan mezotel hücrelerinde, hematopoietik kök hücrelerde (14), megakaryositlerde ve vasküler endotel hücrelerinde (13) ifade edilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, serum Podxl (s-Podxl) düzeylerinin karotis intimal medial kalınlığıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (45). Başka bir çalışmada araştırmanın önemli bir bulgusu olarak belirtilen, diyabetli hastalarda serum Pdxl düzeylerinin sağlıklı bireylerdeki düzeylere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğunu gösterdiğini bildirmişlerdir. Sonuçların, obezite ve periferik arter hastalığı arasında bir korelasyonu doğruladığını söylemişlerdir (46).

Sonuç olarak; bu çalışmada, DOXO uygulanan sıçanlarda belirgin biyokimyasal ve moleküler değişiklikler tespit edilmiştir. DOXO uygulaması, serumda TOS düzeylerinde anlamlı bir artışa, TAS düzeylerinde ise azalmaya neden olmuştur. Ayrıca kalp dokusunda ISM1 ve Pdxl immünreaktivitesinin belirgin biçimde yükseldiği gözlenmiştir. Bu bulgular, ISM1 ve Pdxl'in DOXO ile ilişkili kardiyotoksikite mekanizmalarında potansiyel biyobelirteçler ve terapötik hedefler olarak değerlendirilebileceğine işaret etmektedir. Konuya ilişkin mekanizmaların daha iyi anlaşılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Sirwi A, Shaik RA, Alamoudi AJ, et al. Mokko lactone attenuates doxorubicin-induced hepatotoxicity in rats: Emphasis on Sirt-1/FOXO1/NF-kappaB axis. *Nutrients* 2021;13(11):4142.
2. DeAtley SM, Aksenov MY, Aksenova MV. Adriamycin-induced changes of creatine kinase activity in vivo and in cardiomyocyte culture. *Toxicology* 1999;134:51-62.
3. Llesuy SF, Arnaiz SL. Hepatotoxicity of mitoxantrone and doxorubicin. *Toxicology* 1990;63:187-198.
4. Mohebbati R, Shafei MN, Beheshti F, et al. Mixed hydroalcoholic extracts of *Nigella sativa* and *Curcuma longa* improve adriamycin-induced renal injury in rat. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2017; 28(6): 1270-1281.
5. Alanazi A, Fadda L, Alhusaini A, Ahmad R. Antioxidant, antiapoptotic, and antifibrotic effects of the combination of liposomal resveratrol and carvedilol against doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats. *J Biochem Mol Toxicol* 2020;34(7):e22492.
6. Sangomla S, Saifi MA, Khurana A, Godugu C. Nanoceria ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity: Possible mitigation via reduction of oxidative stress and inflammation. *J Trace Elem Med Biol* 2018;47:53-62.
7. Tarpey MD, Amorese AJ, Balestrieri NP, Fisher-Wellman KH, Spangenburg EE. Doxorubicin causes lesions in the electron transport system of skeletal muscle mitochondria that are associated with a loss of contractile function. *J Biol Chem* 2019;294(51):19709-19722.
8. Karastergiou K, Mohamed-Ali V. The autocrine and paracrine roles of adipokines. *Mol Cell Endocrinol* 2010;318(1-2):69-78.
9. Menghuan L, Yang Y, Qianhe M, et al. Advances in research of biological functions of Isthmin-1. *J Cell Commun Signal* 2023;17(4):507-521.
10. Hu M, Teng T, Tang QZ. A brief overview about the adipokine: Isthmin-1. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:939757.
11. Shakhawat HM, Hazrat Z, Zhou Z. Isthmin-a multifaceted protein family. *Cells* 2023;12(1):17.
12. Kerjaschki D, Sharkey DJ, Farquhar MG. Identification and characterization of podocalyxin-the major sialoprotein of the renal glomerular epithelial cell. *J Cell Biol* 1984;98:1591-1596.
13. Horvat R, Hovorka A, Dekan G, Poczewski H, Kerjaschki D. Endothelial cell membranes contain podocalyxin-the major sialoprotein of visceral glomerular epithelial cells. *J Cell Biol* 1986;102:484-491.
14. Miettinen A, Solin ML, Reivinen J, et al. Podocalyxin in rat platelets and megakaryocytes. *Am J Pathol* 1999;154:813-822.
15. Doyonnas R, Nielsen JS, Chelliah S, et al. Podocalyxin is a CD34-related marker of murine hematopoietic stem cells and embryonic erythroid cells. *Blood* 2005;105:4170-4178.
16. Vitureira N, McNagny K, Soriano E, Burgaya F. Pattern of expression of the podocalyxin gene in the mouse brain during development. *Gene Expr Patterns* 2005;5:349-354.
17. Debruin EJ, Hughes MR, Sina C, et al. Podocalyxin regulates murine lung vascular permeability by altering endothelial cell adhesion. *PLoS One* 2014;9(10):e108881.

18. Kuloglu T, Kocaman N, Artas G. Investigation of the effects of vitamin D on damage due to doxorubicin in rat renal tissue and its relationship with asprosin. *Firat Univ Saglik Bil Vet Derg* 2022;36(1):13-18.
19. Yalcin T, Kuloglu T, Tektemur NK, Tektemur A, Ozan IE. Effects of N-acetylcysteine on spexin immunoreactivity in kidney tissues of rats treated with adriamycin. *Iran J Basic Med Sci* 2024;27(2):233-240.
20. Kocal E, Atilgan R, Pala S, et al. Effect of nifedipine in preventing ovarian hyperstimulation syndrome through TRPC1 ion channel inhibition. *Reprod Sci* 2025;32:2375-2387.
21. Bulbul M, Catak O, Erdag M, et al. Effect of topical ramucirumab in experimental corneal neovascularization model. *Int Ophthalmol* 2025;45:394.
22. Takemura G, Fujiwara H. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from the cardiotoxic mechanisms to management. *Prog Cardiovasc Dis* 2007;49(5):330-352.
23. Tai P, Chen X, Jia G, et al. WGX50 mitigates doxorubicin-induced cardiotoxicity through inhibition of mitochondrial ROS and ferroptosis. *J Transl Med* 2023;21:823.
24. Gorini S, De Angelis A, Berrino L, Malara N, Rosano G, Ferraro E. Chemotherapeutic drugs and mitochondrial dysfunction: focus on doxorubicin, trastuzumab, and sunitinib. *Oxid Med Cell Longev* 2018;2018:7582730.
25. Sangweni NF, Gabuza K, Huisamen B, et al. Molecular insights into the pathophysiology of doxorubicin-induced cardiotoxicity: A graphical representation. *Arch Toxicol* 2022;96:1541-1550.
26. Vitale R, Marzocco S. Role of oxidative stress and inflammation in doxorubicin-induced cardiotoxicity: Molecular mechanisms and therapeutic perspectives. *Free Radic Biol Med* 2024;222:57-70.
27. Qing X, Zhang L, Liu Y, Wang J. Alteration of cardiac energetics and mitochondrial function in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Int J Mol Med* 2025;56(2):5624.
28. Kaymak E, Akin AT, Ozturk E, et al. Thymoquinone has a neuroprotective effect against inflammation, oxidative stress, and endoplasmic reticulum stress in the brain cortex, medulla, and hippocampus due to doxorubicin. *J Biochem Mol Toxicol* 2021;35(11):e22888.
29. Szponar J, Ciechanski E, Ciechanska M, Dudka J, Mandziuk S. Evolution of theories on doxorubicin-induced late cardiotoxicity-role of topoisomerase. *Int J Mol Sci* 2024;25(24):13567.
30. Akca B, Disli OM, Erdil N, et al. Curcumin alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity by modulating apelin expression. *Biomolecules* 2025;15(10):1416.
31. Wang R, Lin P, Sun H, Hu W. Increased serum asprosin is correlated with diabetic nephropathy. *Diabetol Metab Syndr* 2021;13:1-6.
32. Adiyaman MS, Adiyaman OA, Dagli AF, Karahan MZ, Dagli MN. Prevention of doxorubicin-induced experimental cardiotoxicity by *Nigella sativa* in rats. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)* 2022;41(2):99-105.
33. Aljumaily AA, Demir M, Elbe H, et al. Antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic effects of crocin against doxorubicin-induced myocardial toxicity in rats. *Environ Sci Pollut Res Int* 2021;28:65802-65813.
34. Akin AT, Ozturk E, Kaymak E, Karabulut D, Yakan B. Therapeutic effects of thymoquinone in doxorubicin-induced hepatotoxicity via oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Anat Histol Embryol* 2021;50(6):908-917.
35. Chen L, et al. Targeting mitochondrial dynamics proteins for the treatment of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Front Mol Biosci* 2023;10:1241225.
36. Diaz-Guerra E, et al. Anthracycline cardiotoxicity induces progressive changes in mitochondrial and energy metabolism pathways. *Front Cardiovasc Med* 2024;11:11103041.
37. Hu M, Teng T, Tang QZ. A brief overview about the adipokine: Isthmin-1. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:939757.
38. Menghuan L, Yang Y, Qianhe M, et al. Advances in research of biological functions of Isthmin-1. *J Cell Commun Signal* 2023;17(4):507-521.
39. Zhang Y, et al. Isthmin-1 attenuates oxidative stress and mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome. *J Cell Physiol* 2023;238(2):467-479.
40. Liu Q, et al. Protective role of Isthmin-1 in mitochondrial homeostasis and energy regulation under oxidative stress. *Redox Biol* 2024;70:103845.
41. Shibata R, Sato K, Pimentel DR, et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat Med* 2005;11:1096-1103.
42. Kataoka Y, Shibata R, Ohashi K, et al. Omentin prevents myocardial ischemic injury through AMP-activated protein kinase- and Akt-dependent mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2722-2733.
43. Hu M, Zhang X, Gao YP, et al. Isthmin-1 improves aging-related cardiac dysfunction in mice through enhancing glycolysis and SIRT1 deacetylase activity. *Aging Dis* 2024;15(6):2682-2696.
44. Vitureira N, Andres R, Perez-Martinez E. Podocalyxin is a novel polysialylated neural adhesion protein with multiple roles in neural development and synapse formation. *PLoS One* 2010;5(8):e12003.
45. Shoji M, Takemoto M, Kobayashi K. Serum podocalyxin levels correlate with carotid intima-media thickness, implicating its role as a novel biomarker for atherosclerosis. *Sci Rep* 2018;8(1):1-7.
46. Ali AF. Relationship between serum podocalyxin levels with the major risk factors of peripheral artery disease among patients with type 2 diabetes mellitus. *Hist Med* 2023;9(1):824-830.