

Yaşlanma ve yüzme egzersizinin, torasik aorta ve gastrocnemius iletim arterlerinde karbon monoksit gevşeme yanıtına etkisi

The effect of aging and exercise training on carbon monoxide relaxation response in thoracic aorta and gastrocnemius feed artery

Günnur KOÇER¹, Seher NASIRCILAR-ÜLKER², Yusuf OLGAR³, Nihal ÖZTÜRK⁴, Semir ÖZDEMİR⁴

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı yaşlanma ve yüzme egzersizine bağlı olarak sıçanların torasik aortasında ve gastrocnemius iletim arterinde karbon monoksit (CO)'e verilen damar yanıtlarının değişip değişmediğini test etmektir.

Yöntem: Çalışmamızda 4 aylık genç ve 24 aylık yaşlı Wistar dişi sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar rastgele genç-sedanter (GS), genç-egzersiz (GE), yaşlı-sedanter (YS) ve yaşlı-egzersiz (YE) olmak üzere dört gruba ayrıldı. Egzersiz gruplarına 8 hafta süresince haftada 5 gün, günde 1 saat yüzme egzersizi yaptırıldı. Sıçanlardan izole edilen torasik aorta halkaları organ banyosu düzeneğinde, gastrocnemius iletim arteri ise telli miyograf düzeneğinde çalışıldı. Aort ve gastrocnemius iletim arteri halkalarının fenilefrin (PE) kasılma yanıtları hemoksijenaz inhibitörü chromium mesoporphyrin inkübasyonu öncesi ve sonrasında kaydedilerek endojen olarak üretilen CO'ın vasküler tonusa katkısı değerlendirildi. CO donörü (CORM; carbon - monoxide - releasing - molecule) kullanılarak ekzojen gevşeme yanıtları değerlendirildi.

Bulgular: CrMP inkübasyonu öncesinde ve sonrasında PE doz yanıt eğrilerinde hem aortada hem de gastrocnemius iletim arterinde gruplar arasında fark

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study is to observe any aging and swimming exercise associated changes in the rat thoracic aorta and gastrocnemius feed artery.

Methods: 4-month and 24-month old female rats were used and divided into four following groups: sedentary young, trained young, sedentary old, and trained old. Swimming exercise was performed for 8 weeks (60 min/day, 5 days/week). Thoracic Aorta and gastrocnemius feed artery isolated from the rats. Thoracic Aorta rings were mounted on organ bath and gastrocnemius feed arteries were mounted on wire myograph. Contraction responses of all vessel rings in presence and absence of HO inhibitor (CrMP) were recorded as an endogenous CO contribution to vascular tonus. The effect of exogenous CO relaxation response were assessed by CO releasing molecule (CORM).

Results: Phenylephrine dose- response curves with or without CrMP were similar in all groups both aortic rings and gastrocnemius feed artery. The maximum PE contraction responses obtained after CrMP incubation were significantly higher in the GE, YS and YE groups

¹Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Lefkoşa, KKTC

²Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Antalya

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara

⁴Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, Antalya



İletişim / Corresponding Author : Günnur KOÇER
YDÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D. 99138 Lefkoşa - K.K.T.C.
E-posta / E-mail : gunnur.kocer@neu.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 21.07.2020
Kabul Tarihi / Accepted : 30.09.2020

yoktu. CrMP inkübasyonu sonrasında alınan maksimum PE kasılma yanıtları aort halkalarında GE, YS ve YE gruplarında anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$), gastrocnemius iletim arterlerinde ise sadece GS ve GE gruplarında anlamlı olarak yüksekti ($p<0,01$). CORM'a verilen maksimum gevşeme yanıtlarında gastrocnemius iletim arterinde gruplar arasında fark yoktu. Aorta halkalarında ise maksimum CORM gevşeme yanıtları yaşlı gruplarda anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmanın sonuçları; gastrocnemius iletim arterinde CO yanıtlarına egzersiz ve yaşlanmanın etkisi olmadığını, Aorta halkalarında ise CO gevşeme yanıtının yaşlanmayla birlikte azaldığını ve egzersizin CO gevşeme yanıtını hem yaşlı hem de genç sıçanlarda artırıcı bir katkısının olmadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Karbon monoksit, hemoksijenaz, vasküler tonus, aorta, gastrocnemius iletim arteri

($p < 0.05$) in the aortic rings, and only significantly higher in the GS and GE groups in the gastrocnemius feed arteries ($p < 0,01$). There was no differences in the maximum vasodilatation response of CORM reported for all groups in gastrocnemius feed artery. However, in the old groups CORM Emax values were established significantly lower than that the young groups in the aortic rings ($p < 0,05$).

Conclusion: As a results of this study; exercise and aging have no effect on CO responses in the gastrocnemius feed artery. But the CO relaxation response is decreased by aging in the thoracic aorta of elderly rats and exercise does not have an enhancing contribution for CO relaxation response in both old and young rats.

Key Words: Carbon monoxide, hemo oxygenase, vascular tonus, aorta, gastrocnemius feed artery

GİRİŞ

Endotel disfonksiyonu, sadece esansiyel hipertansiyon veya sekonder hipertansiyon (1, 2), hiperkolesterolemi (3, 4) ve ateroskleroz (4) gibi hastalıkların karakteristik özelliği olmayıp günümüzde yaşlılıkla da ilişkilendirilmektedir (5, 6). Bu patolojik durumlardan bağımsız olarak da yaşlılığın, torasik aorta ve direnç arterlerinde endotel disfonksiyonuna yol açtığı rapor edilmiştir (5, 7, 8). Endotel fonksiyonunda yaşlanmayla birlikte görülen değişikliklerin kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde klinik açıdan önemli etkileri olabilir. Yaşa bağlı olarak görülen endotel fonksiyonlarındaki bozulma / azalma öncelikle endotel hücrelerinin vasküler tonusu düzenlemek için salgıladıkları gevşetici mediatörlerin azalması ile kendini gösterir. Bu durum endotelden salgılanan çeşitli vazodilatör maddelerin ve özellikle nitrik oksidin (NO) hem üretiminin hem de biyoyararlanımının azalması ile açıklanmaktadır (9). Bunun yanında yaşlanma

sürecinde NO dışında prostasiklin ve endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör (EDHF) gibi endotel bağımlı gevşeticilerin katkısının azaldığı bilinmektedir (10, 11).

Son yıllarda karbonmonoksit, vasküler tonusa katkısı ve fonksiyonları açısından NO ile benzerliklere sahip olması nedeniyle üzerinde durulan gevşetici mediyatörlerden biridir (12). Aynı zamanda CO, birçok araştırmada NO için yedekleme molekülü olarak gösterilmektedir (13). CO, hemoksijenaz (HO) enziminin hem molekülünü CO, biliverdin ve demire yıkması sonucu oluşmaktadır. HO enzimi HO-1, HO-2 ve HO-3 olmak üzere üç izoforma sahiptir. HO-3 izoformu hakkında az bilgiye sahip olunmakla birlikte HO-1 uyarılabilir izoform, HO-2 ise yapısal izoformdur. HO-1 ve HO-2 izoformları vücutta yaygın bir dağılım gösterirler ve hem endotelde hem de vasküler düz kasta yer almaktadırlar (12). CO'in ekzojen olarak uygulanması pek çok dokudan izole

edilen damarlarda gevşemeye neden olduğu bizim çalışmamızda ve başka çalışmalarda gösterilmiştir (13, 14). Yaşlanmayla birlikte azalan diğer endotel bağımlı vazodilatörler gibi CO düzeyi de azalıyor mu? Yoksa yaşlanmayla birlikte NO biyoyararlanımının azalmasına paralel olarak CO biyoyararlanımı artıyor mu? Yaşlı bireylerde, CO'in vasküler tonusa katkısında ne yönde değişiklik olduğu bilinmemektedir.

Sağlıklı aktif bir yaşlanma için düzenli egzersiz çok önemlidir. Epidemiyolojik veriler kardiovasküler hastalıklar açısından yaşlanmanın en büyük risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır (15) ve düzenli egzersiz yapıldığında sistolik kan basıncında azalma, endotel fonksiyonunda iyileşme, koroner arter hastalıklarında düzelme gibi pekçok kardiyosküler hastalık riskini azalttığı aralarında önceki çalışmalarımızın da olduğu pekçok araştırmada gösterilmiştir (16-19). Düzenli egzersizler sonucu oluşan vasküler düzenlemelerde HO/CO sistemi de etkilenmektedir. Koşu bandı egzersizi sonucu normotansif sıçanlarda aort HO-1 ve HO-2 proteinlerinin ekspresyonu ve HO'nun aracılık ettiği gevşemenin arttığı gösterilmiştir (20).

Bu verilerin ışığı altında; Bu çalışmamızın amacı yaşlanma ve yüzme egzersizine bağlı olarak sıçanların torasik aortasında ve gastrokinemius iletim arterinde karbon monoksit (CO)'e verilen damar yanıtlarının değişip değişmediğini test etmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hayvanlar

Çalışmamızda toplam 44 adet; 4 aylık genç ve 24 aylık yaşlı Wistar dişi sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar rastgele, genç - sedanter (GS, n=12), genç-egzersiz (GE, n=12), yaşlı-sedanter (YS, n=10) ve yaşlı-egzersiz (YE n=10) olmak üzere dört gruba ayrıldı. Akdeniz Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul onayı ile XXX Deney Hayvanları Bakım ve Üretim Ünitesinden temin edilen sıçanlar, sıcaklığı $23 \pm 2^\circ\text{C}$ olan ve 12 saat saat gün ışığı - 12 saat karanlık periyodu uygulanan bir odada tutuldu ve kısıtlamaksızın (ad libitum) ticari

sıçan yemi ile su tüketimine bırakıldılar.

Egzersiz Protokolü

Egzersiz grubunda yer alan hayvanlara, sıcaklığı $33 \pm 2^\circ\text{C}$ olan su ile doldurulmuş cam havuzlarda 8 hafta süresince, günde 1 saat haftada 5 gün olacak şekilde yüzme egzersizi yaptırıldı. Bir haftalık adaptasyon süresince sıçanlar önce 10 dk yüzdürüldüler sonra yüzme süreleri hergün 10'ar dk arttırıldı. Bir haftalık alıştırmaya periyodundan sonra hayvanlarımız çalışma boyunca hergün 1 saat yüzdürüldüler.

Organ Banyosu ve Miyograf Çalışması

Eter anestezi altında feda edilen hayvanların torasik aortaları ve gastroknemius kası izole edilerek soğuk krebs solüsyonunun (110 mM NaCl , 5 mM KCl , 24 mM NaHCO_3 , $1\text{ mM KH}_2\text{PO}_4$, 1 mM MgSO_4 , $2,5\text{ mM CaCl}_2$, 10 mM glikoz , and $0,02\text{ mM EDTA}$) içerisine alındı Torasik aortaya ait damar halkaları diseke edilip, 2 mm uzunluğunda kesildikten sonra % 95 O_2 , % 5 CO_2 içeren gaz karışımı ile gazlandırılmış 37°C 'de pH'sı 7,4 olan 20 ml Krebs solüsyonu içeren organ banyosuna alındı. Damar halkaları çelik tellere asılarak gergin bir ip aracılığıyla izometrik transdusere (FDT 1 A-10 MAY, Ankara, Türkiye) bağlandı ve daha önceden belirlenen 1 gr istirahat gerilimi altında, her 15 dk'da bir yıkanarak 60 dk boyunca dinlendirildi. Daha sonra deney protokollerinin uygulanmasına geçildi. Gastroknemius iletim arteri de 2 mm uzunluğunda kesildikten sonra organ banyosu ile aynı koşullara sahip miyograf (Model 620M, Danish Myo Technology, Aarhus N, Danimarka) düzeneğine asıldı. Bazal gerimleri hesaplandıktan sonra bu gerimde 1 saat dinlendirildikten sonra deney protokollerinin uygulanmasına geçildi.

Ortak Deney Protokolü: Bir saatlik dinlenme periyodu ardından damarlar için bir ön-uyarılma sayılan vitalizasyon aşamasına geçildi. Bu işlem için 20 mM KCl içeren Krebs solüsyonuna, ayrıca 10^{-7} M konsantrasyon da fenilefrin (PE) ilave edildi. Bu işlem üç sefer tekrarlandı ve damarlar her uygulamadan sonra normal Krebs solüsyonuyla yıkandı. Vitalizasyon aşamasından sonra 30 dk dinlenmeleri sağlandı.

Dinlenme periyodunu takiben damar lümeninin iç yüzünü döşeyen endotel tabakasının sağlıklı olup olmadığı araştırıldı. 10-6 M PE ile kastırılan damara aynı konsantrasyonda asetilkolin (Sigma A6625, St. Louis, USA) uygulanarak, gevşeme cevabının yüzde olarak büyüklüğü saptandı. %60 ve üzerinde gevşeme cevabı veren damarlar endotel pozitif olarak değerlendirildi. % 60'ın altında gevşeme yanıtı veren damarlar ise deney protokolüne alınmadı (çalışmamızda kullandığımız damarların hepsi % 70 ile %90 arasında gevşeme gösterdiler).

Deney protokolünün bundan sonraki her aşaması banyo solüsyonuna eklenen spesifik olmayan NOS inhibitörü L-NAME (1 mM, Sigma N5751, St. Louis, USA) varlığında değerlendirildi. Bu CO çalışmalarında ortamdan NO uzaklaştırılarak, yalnızca CO'in etkisini gözlemlemek için yapılan rutin bir uygulamadır. Bu aşamaya kadar aynı işlemlere maruz kalan damarlar için bundan sonra aşağıda tarif edilen protokoller uygulandı. Birbirini takip eden uygulamaların aralarında 30 dk dinlenme periyodu bırakıldı.

Endojen CO yanıtları: Damarların kümülatif olarak 10-9 - 3x10-5 M dozda PE'e (Sigma P6126) karşı kasılma yanıtları kaydedildi. Daha sonra damarlar 30 dk boyunca HO inhibitörü chromium mesoporphyrin (CrMP; 30 µM, Frontier CrMP459, Utah, USA) ile inkübe edildikten sonra PE doz yanıtları tekrar alındı. CrMP inkübasyonu sonrası kasıcı ajanlara verilen kasılma yanıtının artışı, CO'in damar tonusuna endojen olarak katkısı olarak değerlendirildi.

Ekzojen CO yanıtları: Öncelikle banyoya 3x10-6 M PE verilerek submaksimal kasılma yanıtı elde edildi. Ardından damarların kümülatif tricarbonyldichlororuthenium (II) dimer (CORM, carbon monoxide-releasing molecule, [Ru(CO)3Cl2]2) (Aldrich 288144, St. Louis, USA) dozlarına (10-9 - 3x10-4 M) verdikleri gevşeme yanıtları kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

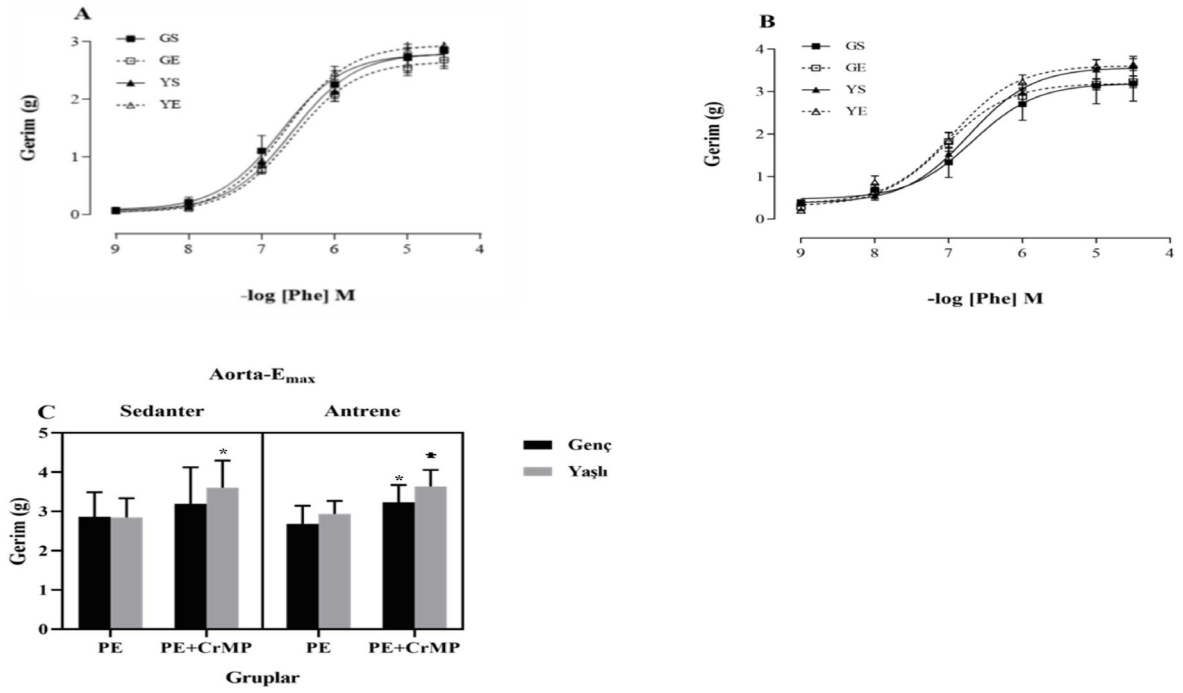
Çalışmamızda elde edilen sonuçlar ortalama ± standart hata olarak verildi. PE ve CORM'un artan dozlarında alınan kasılma/gevşeme cevaplarının

değerlendirilmesinde üç yönlü tekrarlayan ölçümlerin varyans analizi ve posthoc test olarak ta Sidak testi kullanıldı. CO'nun endojen katkısını göstermek için PE ve CrMP varlığında PE yanıtlarını değerlendirilmesinde eşleştirilmiş t testi kullanıldı. Maksimum kasılma/ gevşeme (Emax) yanıtlarının değerlendirilmesinde değerlendirilmesinde iki yönlü varyans analizi posthoc test olarak Sidak testi kullanıldı. İstatistiksel önemlilik derecesi p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Toraksik Aorta Yanıtları. PE ve CrMP varlığında alınan PE doz yanıt eğrileri, endojen katkı yüzdesi ve maksimum kasılma yanıtına ait grafikler Şekil 1'de gösterilmiştir. PE, CrMP varlığında PE doz yanıt eğrileri ve maksimum kasılma yanıtları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilemedi (Şekil 1A, Şekil 1B). CrMP inkübasyonu sonrasında alınan maksimum PE kasılma yanıtları GE, YS ve YE gruplarında anlamlı olarak daha yüksekti (Şekil 1C, p<0,05). CO donörü CORM verilen gevşeme doz yanıt eğrileri ve maksimal gevşeme değerleri Şekil 2'de gösterilmiştir. CORM'a ait gevşeme doz yanıt eğrileri kıyaslandığında gruplar arasında fark yoktu (Şekil 2A). CORM'a ait maksimum gevşeme yanıtlarına egzersiz anamlı bir katkısı yokken yaşın anamlı katkısı vardı. Yani maksimum gevşeme yanıtları YS grubunda GS'den, YE grubunda GE' den anlamlı olarak daha düşüktü (Şekil 2B, p<0,05).

Gastroknemius İletim Arteri Yanıtları. Gastroknemius iletim arterine ait tüm kasılma ve gevşeme yanıtları Şekil 3 ve Şekil 4'te verilmiştir. Tüm gruplarda endojen CO üretiminin vasküler tonusa katkısı açısından doz-yanıt eğrilerinde herhangi bir fark bulunamazken (Şekil 3A ve Şekil 3B), maksimum PE kasılma yanıtları göz önüne alındığında CrMP inkübasyonu sonrasında sadece GS ve GE gruplarında anlamlı olarak yüksekti (Şekil 3C, p<0,01). Ekzojen CO uygulaması sonucu gevşeme yanıtlarında deney grupları arasında doz-yanıt eğrilerinde ve CORM'a verilen maksimum gevşeme yanıtlarında istatistiksel olarak fark tespit edilemedi (Şekil 4A ve Şekil 4B).



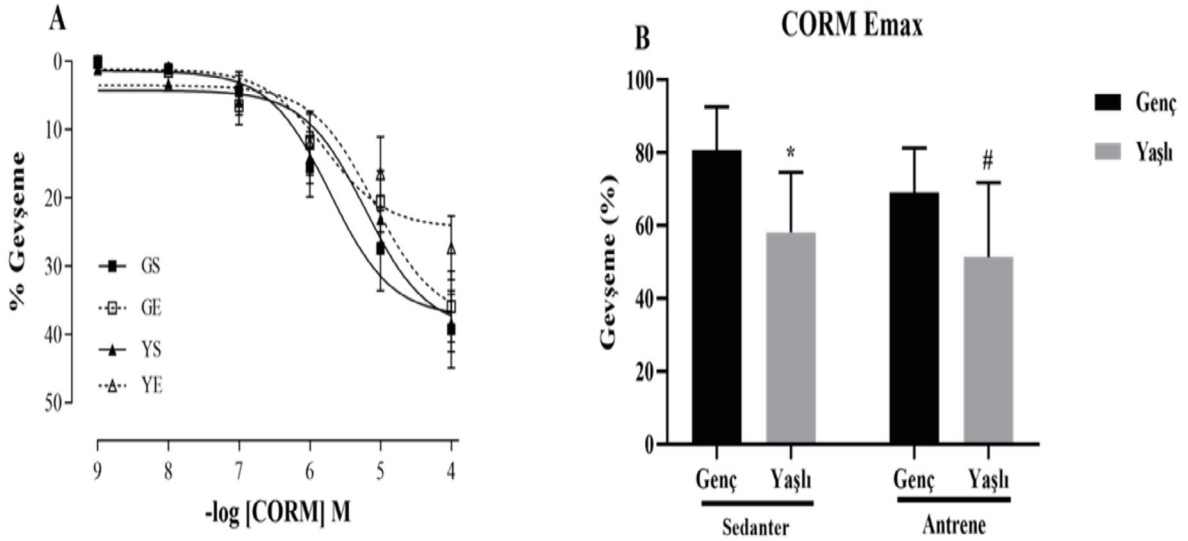
Şekil 1. Torasik aort halkalarına ait kasılma yanıtları

A: PE (10-9-3x10-5 M) doz-cevap eğrisi,

B: HO inhibitörü CrMP varlığında PE (10-9-3x10-5 M) doz-yanıt eğrileri,

C: CrMP inkübasyonu öncesi ve sonrasında varlığında PE'e verilen maksimum kasılma yanıtları (E_{max}).

* p<0,05, maksimum PE kasılma yanıtlarından fark

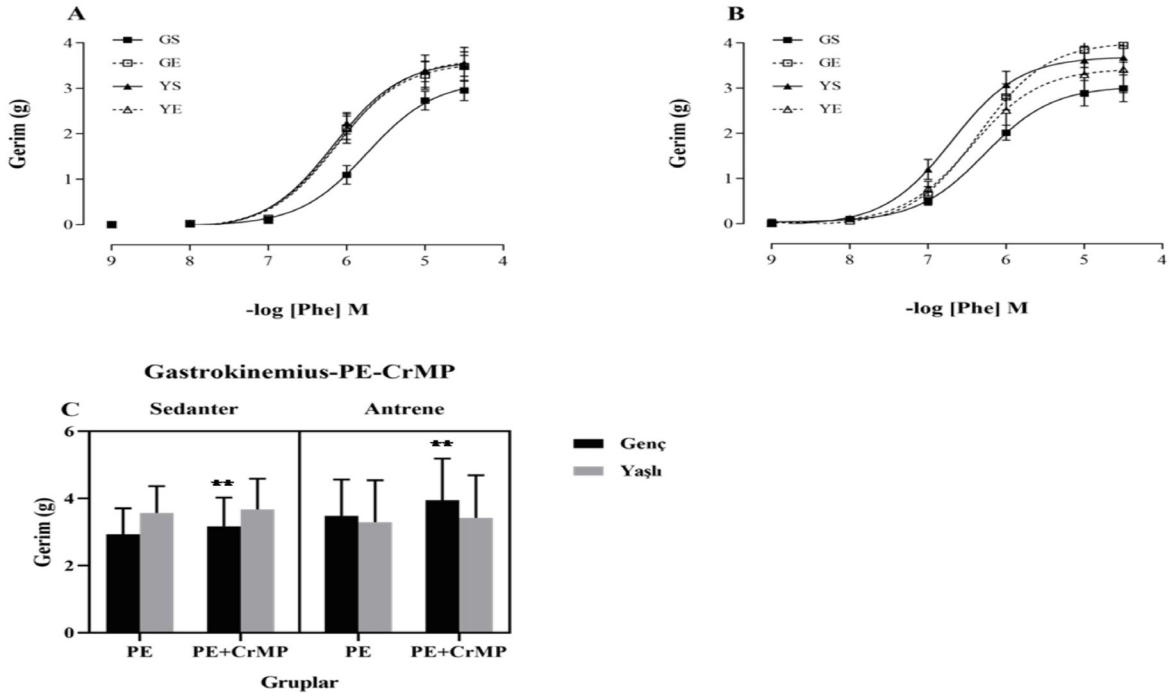


Şekil 2. Torasik aort halkalarına ait gevşeme yanıtları

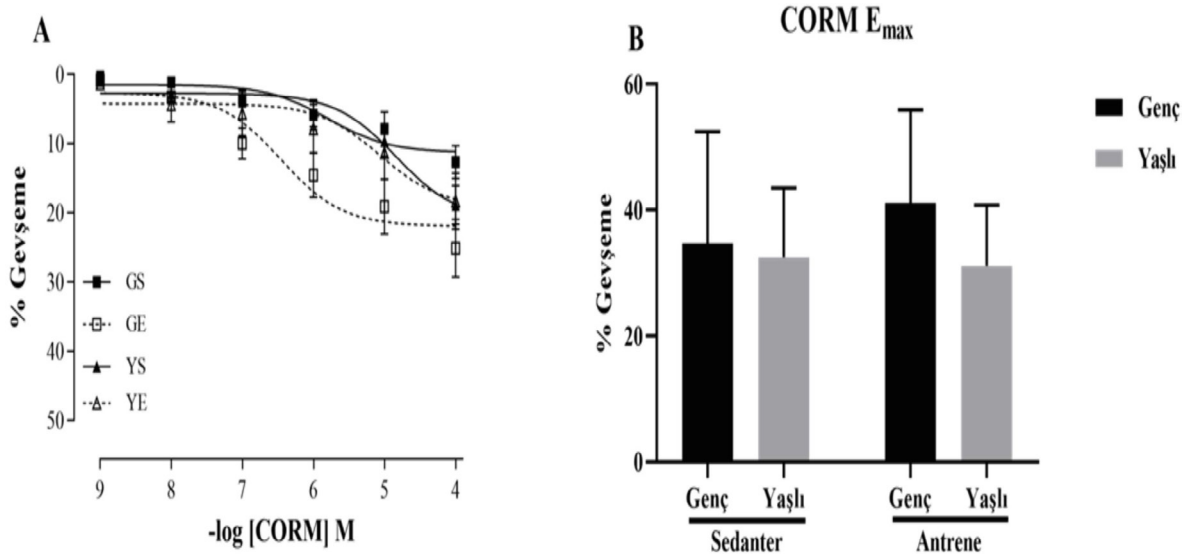
A: CORM doz-cevap eğrileri (10-9-3x10-4 M),

B: Torasik aort halkalarının maksimal gevşeme yanıtları (E_{max}).

* p<0,05, GS grubundan fark, # p<0,05, GE grubundan fark



Şekil 3. Gastroknemius iletim arteri halkalarına ait kasılma yanıtları
 A: PE (10^{-9} - 3×10^{-5} M) doz-cevap eğrisi,
 B: HO inhibitörü CrMP varlığında PE (10^{-9} - 3×10^{-5} M) doz-yanıt eğrisi,
 C: PE ve CrMP varlığında PE'ye verilen maksimum kasılma yanıtları (Emax).
 ** $p < 0,01$, maksimum PE kasılma yanıtlarından fark



Şekil 4. Gastroknemius iletim arteri halkalarına ait gevşeme yanıtları
 A: CORM doz-cevap eğrileri (10^{-9} - 3×10^{-4} M),
 B: Gastroknemius iletim arteri halkalarının maksimal gevşeme yanıtları (Emax).

TARTIŞMA

Endotel çevresel uyarılara yanıt olarak vazokonstriktör ve vazodilatör nitelikte maddeler sentezleyip, salgılayabilen dinamik bir organdır. Endotelyal disfonksiyonu geniş kapsamlı bir terimdir ve NO üretiminde bozulma ve / veya endotel-kaynaklı Endotelin1 (ET-1), anjiyotensin ve oksidanlar gibi gevşeme ve kasılma faktörlerinde dengesizliği ifade eder (21, 22). Yaşlılığa bağlı gelişen endotel disfonksiyonunun olası mekanizmaları arasında NO ve diğer endotel kaynaklı damar gevşetici faktörlerin sentezinde azalma sayılabilir. CO, NO ile benzer fizyolojik özelliklere sahiptir ve aynı zamanda NO için yedekleme molekülü olarak gösterilmektedir (13, 23, 24). Fakat yaşlılıkta, CO'in damar yanıtlarına etkisi bilinmemektedir.

Çalışmamızda; torasik aortada genç-sedanter grup ile kıyasladığımızda CrMP varlığında maksimum PE kasılma yanıtları genç-egzersiz, yaşlı-sedanter ve yaşlı-egzersiz gruplarında anlamlı olarak arttı. Yaşlanmayla birlikte CO'in vazodilatör etkisinin torasik aortada azaldığını, gastroknemius iletim arterinde ise değişmediğini tespit ettik. Egzersizin, her iki damar segmentinde gevşeme yanıtını arttırıcı bir katkısının olmadığını saptadık.

Endojen CO yanıtlarını incelemek için NO yanıtlarını incelemede kullanılan asetil kolin gibi belli bir uyarı yoktur. Damarın çeşitli kasıcı veya gevşetici agonistlere verdiği yanıt sonrası ortama eklenen HO inhibitörü sonrası yine aynı agoniste alınan yanıt ile aradaki fark endojen CO oluşumunu göstermektedir. Biz çalışmamızda önce damarların PE'e verdiği kümülatif kasılma yanıtlarını sonra HO enzim inhibitörü olan CrMP ile inkübasyon sonrası tekrar PE'e verdiği kasılma yanıtlarını kaydettik. İki uygulama arasındaki kasılma yanıtı artışını CO'in o damar segmentindeki endojen vazodilatör katkısı olarak kabul ettik. Torasik aorta'da endojen CO üretimi incelendiğinde gruplara arasında anlamlı bir fark yoktu fakat grupları kendi içinde değerlendirdiğimizde

GE, YS ve YE gruplarında anlamlı endojen artış tespit ettik. Bu damar segmentinde; CO'in, GS grubunda % 3,03, GE grubunda % 30,25, YS grupta % 26,88 ve YE grubunda ise % 32,69'luk endojen bir katkısı olduğunu tespit ettik.

Çalışmamızda, Torasik aorta ve gastroknemius iletim arteri halkalarında genç egzersiz gruplarında CrMP inkübasyonu sonrasında PE kasılma yanıtlarında anlamlı artış saptadık. Bu artışı, Meng-Wei Sun ve arkadaşları'nın (20) egzersiz sonucu damar halkalarında tespit ettikleri HO-1 ve HO-2 proteinlerindeki artış ile açıklayabiliriz. HO'in uyarılabilir formu olan HO-1'in torasik aortada protein ekspresyonunun önceki çalışmamızda egzersiz ile birlikte arttığı gösterildi (19). Bu durum HO-2'ye göre daha güçlü bir enzim olan HO-1'in artışı sonucu (25) torasik aortada endojen CO üretimi artışını açıklayabilir. Yaşlı gruplarda da CO'in endojen katkısı anlamlı olarak yüksekti fakat egzersizin ekstra bir katkısı olmadı. HO-1 enziminin uyarımları arasında egzersiz dışında oksidan stres, hipoksi, shear stres, ısı şoku, hidrojen peroksit sayılabilir (26). Yaşlanmayla birlikte oksidan stresin artması HO-1 ekspresyonunu tetikleyerek endojen katkının artışına neden olmuş olabilir.

CO son yıllarda önem kazanan vazodilatör ajanlardan biridir. Damarlar da vazodilatör etkisini sıklıkla guanozin mono fosfat (cGMP) ve kalsiyum bağımlı potasyum kanalları (BKCa) üzerinden göstermektedir (27). Çalışmamızda, CO'in ekzojen katkısını ortaya koymak için CORM'a verilen gevşeme yanıtları kaydedildi. Torasik aortada yaşlanmayla birlikte CO gevşeme yanıtı anlamlı olarak azaldı. Yapılan çalışmalar torasik aortada yaşlanma ile soluble guanilat siklaz'ın down regüle olduğunu (28, 29), Marijic ve arkadaşları da BKCa'nın yaşlanmayla birlikte ekspresyonunun azaldığını göstermişlerdir, aynı zamanda Zhou ve arkadaşları da yaşlılıkta BKCa kanallarının fonksiyonlarının bozulduğunu saptamışlardır (30, 31). CO'in etki mekanizmalarında yaşlanma ile meydana gelen azalış CO'in vazodilatör

etkisini maskeleyiş olabilir. Bu da bizim torasik aortada maksimum CO gevşeme yanıtlarının azalmasını açıklayabilir.

Çok fazla sayıda damar yatağında iletim arterinden direnç arterine kadar CO yanıtını incelediğimiz çalışmada gastroknemius kasına ait damar yatağında sadece iletim arterinde endojen katkı tespit ettik (14). L-NAME hipertansif sıçanlarla yapmış olduğumuz çalışmamızda ise kontrol grubunda gastroknemius direnç arterinde CO yanıtında bir farklılık tespit edemediğimiz için şimdiki çalışmamızda egzersizin damar yanıtlarında ki adaptasyonel etkisini

gastroknemius iletim arterinde test ettik (19). Yaşlanmaya bağlı olarak ne endojen yanıtlarda ne de ekzojen yanıtta anlamlı bir farklılık tespit edemedik

Çalışmamızın sonuçları, yaşlanmayla birlikte torasik aortada yaşlı gruplarda CO'nun endojen katkısı artmasına rağmen CO gevşeme yanıtının azaldığını, gastroknemius iletim arterinde ise değişmediğini göstermektedir. Bulgularımız her iki damar segmentinde de egzersizin CO gevşeme yanıtını hem yaşlı hem de genç sıçanlarda arttırıcı bir katkısının olmadığını göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Jr., Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med.* 1990;323(1):22-7.
2. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Salvetti A. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension. *Hypertension.* 1993;21(62):929-33.
3. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, Gallagher SJ, Coleman SM, Loscalzo J, et al. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest.* 1990;86(1):228-34.
4. Zeiher AM, Drexler H, Saubier B, Just H. Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans. Effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia, and hypertension. *J Clin Invest.* 1993;92(2):652-62.
5. Maeda S, Tanabe T, Miyauchi T, Otsuki T, Sugawara J, Iemitsu M, et al. Aerobic exercise training reduces plasma endothelin-1 concentration in older women. *J Appl Physiol.* 2003 ;95(1):336-41.
6. Maeda S, Tanabe T, Otsuki T, Sugawara J, Iemitsu M, Miyauchi T, et al. Moderate regular exercise increases basal production of nitric oxide in elderly women. *Hypertens Res.* 2004;27(12):947-53.
7. Dohi Y, Thiel MA, Buhler FR, Luscher TF. Activation of endothelial L-arginine pathway in resistance arteries. Effect of age and hypertension. *Hypertension.* 1990;16(2):170-9.
8. Mayhan WG, Faraci FM, Baumbach GL, Heistad DD. Effects of aging on responses of cerebral arterioles. *Am J Physiol.* 1990;258:H1138-43.

9. Hayashi T, Yano K, Matsui-Hirai H, Yokoo H, Hattori Y, Iguchi A. Nitric oxide and endothelial cellular senescence. *Pharmacol Ther.* 2008;120(3):333-9.
10. Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG. Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? *Hypertension.* 2005;46(3):454-62.
11. Yildiz O. Vascular smooth muscle and endothelial functions in aging. *Ann NY Acad Sci.* 2007;1100:353-60.
12. Stec DE, Drummond HA, Vera T. Role of carbon monoxide in blood pressure regulation. *Hypertension.* 2008;51(3):597-604.
13. Ndisang JF, Tabien HE, Wang R. Carbon monoxide and hypertension. *J Hypertens.* 2004;22(6):1057-74.
14. Kocer G, Nasircilar Ulker S, Senturk UK. The contribution of carbon monoxide to vascular tonus. *Microcirculation.* 2018;25(7):e12495.
15. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a “set up” for vascular disease. *Circulation.* 2003;107(1):139-46.
16. Nied RJ, Franklin B. Promoting and prescribing exercise for the elderly. *Am Fam Physician.* 2002;65(3):419-26.
17. Peterson JA. Get moving! Physical activity counseling in primary care. *J Am Acad Nurse Pract.* 2007;19(7):349-57.
18. Kuru O, Senturk UK, Kocer G, Ozdem S, Baskurt OK, Cetin A, et al. Effect of exercise training on resistance arteries in rats with chronic NOS inhibition. *J Appl Physiol.* 2009;107(3):896-902
19. Ulker SN, Kocer G, Senturk UK. Carbon monoxide does not contribute to vascular tonus improvement in exercise-trained rats with chronic nitric oxide synthase inhibition. *Nitric Oxide.* 2017 1;65:60-7
20. Sun MW, Zhong MF, Gu J, Qian FL, Gu JZ, Chen H. Effects of different levels of exercise volume on endothelium-dependent vasodilation: roles of nitric oxide synthase and heme oxygenase. *Hypertens Res.* 2008 ;31(4):805-16
21. Cohn JN. Arterial compliance to stratify cardiovascular risk: more precision in therapeutic decision making. *Am J Hypertens.* 2001;14:258S-63S
22. Incalza MA, D’Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol.* 2018;100:1-19
23. Wu L, Wang R. Carbon monoxide: endogenous production, physiological functions, and pharmacological applications. *Pharmacol Rev.* 2005;57(4):585-630
24. Thorup C, Jones CL, Gross SS, Moore LC, Goligorsky MS. Carbon monoxide induces vasodilation and nitric oxide release but suppresses endothelial NOS. *Am J Physiol.* 1999;277(6):F882-9
25. Maines MD, Trakshel GM, Kutty RK. Characterization of two constitutive forms of rat liver microsomal heme oxygenase. Only one molecular species of the enzyme is inducible. *J Biol Chem.* 1986;261(1):411-9
26. Maines MD, Panahian N. The heme oxygenase system and cellular defense mechanisms. Do HO-1 and HO-2 have different functions? *Adv Exp Med Biol.* 2001;502:249-72
27. Kim HH, Choi S. Therapeutic Aspects of Carbon Monoxide in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 2018;19(8)

28. Suades R, Cosentino F. Sirtuin 1/soluble guanylyl cyclase: a nitric oxide-independent pathway to rescue ageing-induced vascular dysfunction. *Cardiovasc Res.* 2019;115(3):485-7
29. Kloss S, Bouloumie A, Mulsch A. Aging and chronic hypertension decrease expression of rat aortic soluble guanylyl cyclase. *Hypertension.* 2000;35(1):43-7

30. Marjic J, Li Q, Song M, Nishimaru K, Stefani E, Toro L. Decreased expression of voltage- and Ca(2+)-activated K(+) channels in coronary smooth muscle during aging. *Circ Res.* 2001 2;88(2):210-6
31. Zhou E, Qing D, Li J. Age-associated endothelial dysfunction in rat mesenteric arteries: roles of calcium-activated K(+) channels (K(ca)). *Physiol Res.* 2010;59(4):499-508