

DERLEME

REVIEW

Dişi Reprodüktif Sistemde Yeni Bir Nörotransmitter: Nitrik Oksit

Oktay YILMAZ

Kocatepe Vet J (2010) 3 (2): 65-70

Anahtar Kelimeler
Nitrik oksit
Ovaryum
Ovidukt
Uterus
Serviks

Key Words
Nitric oxide
Ovary
Oviduct
Uterus
Cervix

Afyon Kocatepe Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Doğum ve Jinekoloji AD
Afyonkarahisar
Türkiye

* Corresponding Author

Tel: +90 272 214 93 09
Fax: +90 272 214 90 55
E posta: oktayyilmaz@aku.edu.tr

Ö Z E T

Dişi reprodüktif sistemi fizyolojik olarak pek çok faktörden etkilenebilmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, pek çok farklı kimyasalın reprodüktif sistem fizyolojisindeki etkilerini hem fonksiyon hem de hücre düzeyinde araştırmaya yoğunlaşmış durumdadır. Reprodüktif süreçte oosit maturasyonu, ovulasyon, implantasyon, gebeliğin devamı ve doğum gibi fizyolojik olaylarda nitrik oksitin etkili olduğu kabul edilmektedir. Damar endotelinden salındığı zaman hücre zarından kolaylıkla geçerek damar düz kas hücrelerinde gevşeme oluşturan nitrik oksit, dişi genital sistemde değişen derecelerde üretilmekle birlikte şekillenen fizyolojik olaylara göre de farklı etkiler sergilemektedir. Bu derlemede, nitrik oksitin dişi reprodüktif sisteminde oluşturduğu bazı fonksiyonları incelenmiştir.

•••

A New Neurotransmitter in Female Reproductive System: Nitric Oxide

S U M M A R Y

Female reproductive system might be affected multitude physiological factors. Recent studies focused to demonstrate the effects of chemicals on reproductive system physiology either functionally or cellularly. Nitric oxide is implicated in various functions of reproductive process such as oocyte maturation, ovulation, implantation, maintenance pregnancy and delivery. Nitric oxide, causes relaxation in blood vessel smooth muscle cells via its direct production from blood vessel endothelium and passing through from cell membrane, is able to expose different actions in female reproductive system physiologically. In this review, most common properties of nitric oxide in female reproductive system have been discussed.

GİRİŞ

Dişi reprodüktif sistemi fizyolojik olarak pek çok faktörden etkilenebilmekte ve bu etkileşimlere uygun olarak oluşan yanıtların değerlendirilmesi bu sistemin işleyişinin anlaşılmasına yardımcı olmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, çok sayıda farklı kimyasalın reprodüktif sistem fizyolojisindeki etkilerini hem fonksiyon hem de hücre düzeyinde araştırmaya yoğunlaşmış durumdadır. Atmosferde bulunan azot (N) ve oksijen (O) gazlarının bileşimiyle oluşan, azot monoksit yapısında¹, kısa ömürlü ve yüksek oranda reaktif serbest bir radikal olan ve difüzyon yolu ile membranlardan geçebilen NO da bu çalışmalara konu olmuş bir moleküldür.² Nitrik oksit etkisini, oluştuğu hücrenin yakınındaki veya daha uzağındaki hedef hücrelerde göstermektedir. Lipofilik özelliğinden dolayı özel bir taşıyıcıya gereksinim duymamakta ve dolayısıyla damar endotelinden salındığı zaman hücre zarından kolaylıkla geçerek damar düz kas hücrelerinde gevşeme yapabilmektedir.³

Reprodüktif süreçte NO'nun oosit maturasyonu, ovulasyon, implantasyon, gebeliğin devamı ve doğum gibi pek çok fizyolojik olayda etkili olduğu kabul edilmektedir.⁴⁻⁷ Nitrik oksit dişi genital sistemde değişen derecelerde üretilmekle birlikte şekillenen fizyolojik olaylara göre de farklı etkiler sergilemektedir.

Nitrik Oksitin Oluşumu

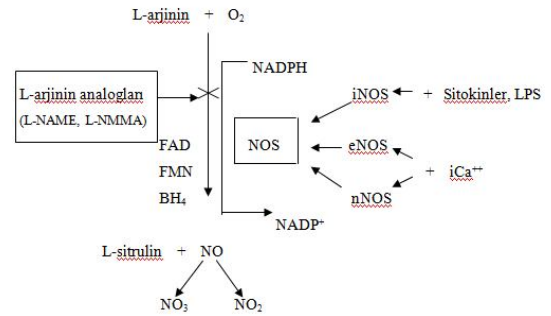
Nitrik oksit, substrat olarak yarı esansiyel bir aminoasit olan L-arjininin nitrik oksit sentaz (NOS) enzimleri tarafından sentezlenmesiyle oluşmaktadır.⁸ L-arjinden NO sentezi iki aşamada gerçekleşir. Birinci aşamada L-arjininin bir molekülü, nikotinamin adenin dinükleotit fosfat (NADPH) ve oksijen varlığında, ara ürün olan N^G-hidroksil-L-arjinin (OH-L-arg) oluşturmak için oksitlendirilmektedir. Son aşamada ise OH-L-arg bir derece daha oksitlenerek, bir molekül NO ve L-sitrülinin oluşması sağlanmaktadır.⁹⁻¹¹ Nitrik oksit, hızlı bir şekilde nitrit (NO₂) ve nitrata (NO₃) okside olmaktadır¹² (Şekil 1).

Nitrik oksit sentaz bir enzim grubu olup yapısal NOS (cNOS) ve uyarılabilir NOS (iNOS) olmak üzere iki tipi bulunmaktadır.^{14,15} Yapısal NOS, NO'nun sürekli bazal seviyede salınımından sorumlu olan izoform I (nNOS, bNOS, NOS I) ve izoform III (eNOS; NOS III)'ten oluşmaktadır. İzofom P'in ilk olarak sıçan ve sığır beyincğinde,¹⁶ İzofom III'ün de endotel hücrelerde belirlendiği ifade edilmektedir.¹⁴ Yapısal NOS aktivitesi için Ca²⁺/kalmodülün kompleksinin varlığı gerekmektedir. Diğer taraftan, cNOS aktivitesinin östrojen,

mekanik faktörler ve endotelin gibi agonistlerle stimüle edilebildiği bildirilmektedir.^{14,17} Uyarılabilir NOS (iNOS)'un, ilk olarak makrofajlarda identifiye edildiği¹⁸ ve sitokinler ile lipopolisakkaridlere yanıt olarak ekspresyona uğrayabildiği belirtilmektedir.⁸ Uyarılabilir NOS, Ca²⁺ varlığına gerek duymadan yüksek miktarlarda NO üretiminden sorumludur.¹⁹

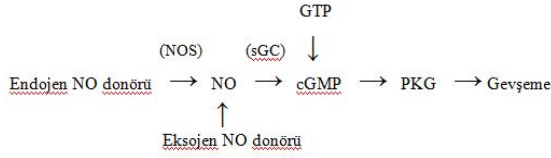
Nitrik Oksitin Etkileri

Eksojen nitratların cGMP seviyesini artırdığının ortaya konulmasıyla NO'nun damar düz kaslarında gevşemeye neden olduğu belirlenmiştir. Endotel hücrelerinde meydana gelen NO, damar düz kas hücrelerine difüze olarak cGMP düzeyinin artmasına sebep olmaktadır. Artan cGMP düzeyi ile NO, hücre içi Ca²⁺ düzeyini azaltmakta ve K⁺ kanallarının geçirgenliğini artırmaktadır. Buna bağlı olarak da plazma membranı hiperpolarize hale gelmektedir.²² Diğer taraftan cGMP, hafif miyozin zincirlerinin defosforilasyonuna sebep olan proteinkinazı aktive ederek miyozin/aktin etkileşimini engellemektedir. Böylece damar düz kaslarında gevşeme oluşmaktadır²³ (Şekil 2).



Şekil 1. Farklı nitrik oksit sentaz (NOS) enzimleri aracılığıyla L-arjinden nitrik oksit sentezi.¹³ FAD: Flavin adenin dinükleotit, FMN: Flavin adenin mononükleotit, BH₄: Tetrahydrobiopterin, NADP: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat, NO: Nitrik oksit, NOS: Nitrik oksit sentaz, iCa: İyonize kalsiyum, NO₂: Nitrit, NO₃: Nitrat, LPS: Lipopolisakkarid.

Figure 1. Nitric oxide synthesis from L-arginine mediated by different nitric oxide synthase (NOS) enzymes.¹³ FAD: Flavin adenine dinucleotide, FMN: Flavin adenine mononucleotide, BH₄: Tetrahydrobiopterine, NADP: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NO: Nitric oxide, NOS: Nitric oxide synthase, iCa: Ionized calcium, NO₂: Nitrite, NO₃: Nitrate, LPS: Lipopolysaccharide.



Şekil 2. Düz kas dokusunda nitrik oksite bağlı gerçekleşen gevşemenin şematize gösterimi.²¹ NO: Nitrik oksit, NOS: Nitrik oksit sentaz, sGC: Çözünbilir guanilat siklaz, cGMP: Siklik guanozin monofosfat, GTP: Guanozin trifosfat, PKG: Protein kinaz G.

Figure 2. The schematized illustration of relaxation mediated by nitric oxide in smooth muscle tissue.²¹ NO: Nitric oxide, NOS: Nitric oxide synthase, sGC: Soluble guanylate cyclase, cGMP: Cyclic guanosine monophosphate, GTP: Guanosine triphosphate, PKG: Protein kinase G.

Nitrik Oksitin Dışı Reprodüktif Sistem Üzerine Etkileri

Ovaryum

Ovaryum, östrüs siklusu sırasında pek çok yapısal ve fonksiyonel faktör tarafından kontrol edilen kompleks endokrin ve ekzokrin bir organdır. Nitrik oksitin anterior hipofiz hormonlarının salınımlarını düzenleyerek ovaryum fonksiyonlarını kontrol ettiği ifade edilmektedir.²⁴ Diğer taraftan NO'nun, ovaryumun bütünlüğünü sağlayan steroidojenik hücreler, immun sistem, kan damarları ve nöronları, otokrin ve/veya parakrin bir ajan gibi davranarak direkt veya dolaylı olarak etkilediği bildirilmektedir.²⁵

Ovaryum steroid sentezinin, NO'nun hipofiz gonadotropinlerinin sentez ve salınımindaki rolünün yanında intraovaryan düzenleyici etkinliği nedeniyle, direkt olarak NO tarafından düzenlendiği belirtilmektedir. Nitrik oksit, sitokrom P-450 enzimini ve buna bağlı olarak aromataz etkinliğini inhibe ederek granuloza hücrelerindeki steroid sentezinin azalmasına ve dolayısıyla da östrojen sentezinin engellenmesine neden olmaktadır.²⁶⁻²⁸ Bunun yanı sıra NO'nun östrojen sentezini engellediği bildirilmesine karşın, östrojenin NO sentezine aracılık ederek uyurabileceği de ifade edilmektedir.^{26,29}

Ovidukt

Düz kas kasılımı ile epitel hücrelerinin siliar ve sekretorik aktiviteleri oviduktun en önemli fonksiyonları arasındadır. Rosselli ve ark,³¹ sığır ovidukt epitel hücrelerinin *in vitro* koşullarda endotelin sentezini gerçekleştirdiğini, endotelin-P'nin ovidukt kontraksiyonlarını uyarıcı etkisinin N-monometil-L-arjinin monoasetat (NOS inhibitörü) varlığında arttığını bildirmişlerdir. Rosselli ve ark³² çalışmalarında elde ettikleri bu bulgunun, oviduktta endojen NO sentezinin varlığını ileri süren ilk çalışma olduğunu ifade ederek NO'nun ovidukt fonksiyonlarında etkili

olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Daha sonra yapılan çalışmaları farklı türlerde oviduktta NO etkinliğinin belirlenebilmesi üzerine yoğunlaşmıştır.

Bugüne kadar çeşitli yöntemler kullanılarak yapılan çalışmalarda insan, sığır, domuz ve rat ovidukt dokularının NOS enzim etkinliğine sahip olduğu aktarılmaktadır.^{8,30,33-37} Bu çalışmalarda, NOS enzimlerinin varlığından hareketle, ovidukt dokusunda NOS etkinliğine bağlı olarak oluşan endojen bir NO üretiminin gerçekleştiği belirtilmektedir. Gawronska ve ark³⁴ eNOS immunreaktivitesinin domuz oviduktunun mukozadaki epitelium hücrelerinde, endoteliumun vasküler dokusunda ve kas tabakasında izlediklerini aktarmaktadırlar. Bunun yanı sıra sığır oviduktunda eNOS ve nNOS immunreaktivitesinin epitel hücreler ile kan damarlarında, yalnız nNOS'un epitelium ve düz kas hücrelerinde belirlendiği ifade edilmektedir.³⁵ Yılmaz,³⁷ sığırlarda eNOS immun-reaktivitesinin istmus ve ampullanın seroza, kas katmanı ve lamina propriasındaki kan damarları endoteli ile epitelium tabakasında, nNOS immun-reaktivitesinin ise epitel hücrelerde, seroza ve muskuler katman ile lamina propriada bulunan sinir fibrillerinde belirlendiğini ifade etmektedir. Chatterjee ve ark³⁸ eNOS aktivitesini rat oviduktunun mukozal epiteliumunda ve kas tabakasında gözlemlediklerini belirtmektedirler. Ekerhovd ve ark³⁹ insan oviduktunun istmus kısmında eNOS immun boyamasını epitel tabaka ve kan damarları endoteliumunda gözlemlediklerini ifade etmektedirler. Uyarılabilir NOS'un ise tubal epitelium, düz kas hücreleri ve vasküler endoteliumda gözlemlendiği belirtilmektedir.⁴⁰

İnsan oviduktunda NOS aktivitesi epitel hücreler, düz kas hücreleri, vasküler endotelium ve konektif dokuda bulunur.³⁰ Domuz oviduktundaki NOS aktivitesinin ise mukoza epitelinde kas tabakasına göre daha fazla olduğu ifade edilmektedir. Ayrıca istmus epitelindeki aktivitenin diğer bölgelere göre daha yüksek oranda olduğu belirtilmektedir. Östrüs esnasında ovidukt epitelindeki NOS enzim aktivitesinin azaldığı, kas tabakasındaki NOS enzim aktivitesinin ise ovulasyondan sonra önce arttığı, daha sonra azaldığı ifade edilmektedir.³⁴ Sığırlarda ise Yılmaz ve ark⁴¹ folliküler evrede ve metöstrüs döneminde epitel tabakadaki eNOS ve nNOS aktivitelerinin daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir.

Nitrik oksitin, ovidukt düz kas dokusunda gevşemeye neden olarak motiliteyi etkileyebileceği, bu nedenle ovidukt fonksiyonlarını düzenlediği hipotezi ileri sürülmektedir. Diğer taraftan NOS/NO sisteminin oviduktun kasılım mekanizmasında değil sekretorik ve siliar aktivitelerinde rol oynayarak ovidukt fonksiyonlarını düzenlediği belirtilmektedir.³⁷

Folliküler Gelişim ve Ovulasyon

Nitrik oksitin folliküler gelişim, ovulasyon ve atreziyi etkilediği,⁴² östrüs siklusu sırasında özellikle iNOS ile eNOS tarafından üretilen NO'nun folliküler gelişim ve ovulasyona katkıda bulunduğu belirtilmektedir.⁴³ Ovaryumdaki NOS etkinliğinin ve buna bağlı olarak oluşan NO'nun özellikle damar genişletici etkisinden dolayı ovulasyonda fonksiyonel bir görevinin olduğu ifade edilmektedir.^{4,26,28}

Rodentlerde *in vivo* ve *in vitro* olarak yapılan çalışmalarda NO inhibitörlerinin ovariumda NO üretimini durdurmasının ovulasyon oranında azalma ile sonuçlandığı bildirilmektedir.^{4,42,44} Diğer taraftan L-NAME uygulamasının ratlarda ovulasyon oranını arttırdığı belirtilmektedir.⁴⁵ Bununla birlikte, periovulator dönemde NO'nun azlığının oosit matürasyonunda hasara neden olduğu ifade edilmektedir.⁵

Luteal Yapı

Luteal dokuyu oluşturan hücrelerin steroid hormonlar, büyüme faktörleri ve sitokinler gibi maddeleri ürettiği, bunun yanında NO'nun da korpus luteum (CL)'un fonksiyonlarını düzenleyebileceği belirtilmektedir.⁴⁶ Jaroszewski ve ark⁴⁷ sığır CL'sinde belirlenen NADPH-d aktivitesinin seksüel siklusun orta ve geç luteal evrelerinde daha yüksek olduğunu bildirmektedirler. Ayrıca eNOS ve iNOS immunohistokimyasal boyamalarının sığır CL'sinde geç diöstrüs evresinde daha güçlü olduğu belirtilmektedir.²⁵ Bazı NOS inhibitörlerinin (L-NAME ve L-NOARG) kültüre edilmiş sığır luteal hücrelerinde P4 sekresyonunu uyardığı ancak PGE₂ veya PGF₂α üretimini etkilemedikleri ifade edilmektedir.⁴⁸ Nitrik oksitin rat CL'sinde steroidogenezis üzerindeki negatif etkisi nedeniyle luteolitik bir rolü olduğu belirtilmektedir.⁴⁴ Bununla birlikte, oksitosinin NO'nun luteolitik etkisine aracılık edebildiği aktarılmaktadır.⁴⁹

Uterus

Nitrik oksit sentaz izoformlarının farklı uterus dokularında değişen düzeylerde izlenebildiği bildirilmektedir.²⁰ İnsan uterusunda NOS enzim aktivitesinin varlığı *in-situ*-hibridizasyon, immunohistokimya ve NADPH-d boyamalarıyla belirlenebilmektedir.⁵⁰ Bazı NOS izoformlarının (iNOS ve nNOS) normal siklik rat uterusunda immunohistokimyasal olarak ve NADPH-d aktivitesi ile tespit edildiği belirtilmektedir.⁵¹ Nitrik oksitin gebelik sırasında uterustaki durgunluğun sağlanmasında etkili olduğu bildirilmektedir.⁵² Gebe rat uterusunda yapılan *in vitro* çalışmalar NO'nun uterusun kasılımlarının gevşemesine aracılık ettiğini göstermektedir.²¹ Uterustaki NO'nun etkisinin, prostaglandinlerle olan etkileşiminden kaynaklandığı⁴⁰ bunun yanı sıra NO'nun siklooksijenaz enzim aktivitesini arttırdığı belirtilmektedir.⁵³

Östrojenin genital organlarda ve sirküle eden kanda NO seviyesini arttırmasından dolayı, östrojenin gebelik ve folliküler evre sırasında NO düzeyinin arttırdığından sorumlu olduğu ileri sürülmektedir.⁵⁴ Ovaryumları uzaklaştırılmış koyunlarda östrojen uygulamasının uterustaki damarlarda genişlemeyi uyardığı ve bu etkinin L-NAME tarafından antagonize edildiği belirtilmektedir.⁵⁵ Bu nedenle NO'nun östrojenin bu gevşetici etkisine aracılık ettiği düşünülmektedir.²¹ Nitrik oksit sentezi üzerinde östrojenin etkisi, östrojenin miktarına ve etki süresine göre değişmektedir. Düşük seviyede seyreden östrojen NO üretimini arttırmaktadır. Erken gebelik döneminde artan östrojen miktarına yanıt olarak NO seviyesinde de artış izlenirken gebeliğin sonuna doğru artan östrojen, NO salınımını engellemektedir.^{26,56}

Serviks ve Vagina

Serviks ve vaginanın diğer genital organlar gibi endojen NO için bir kaynak olduğu belirtilmektedir.^{20,26,57-59} Üreme organları içinde en yüksek NO aktivitesinin servikste (uterustan beş, vaginadan iki kat fazla) olduğu bildirilmektedir.⁸³ Rat, tavşan ve insan serviksinde^{20,26,57-59} ayrıca gebe ve gebe olmayan kadınların servikslerinde iNOS, eNOS ve nNOS izoformlarının hepsinin de varlığının belirlendiği ifade edilmektedir.⁵⁸

Nitrik oksitin vaginada da vaginal sekresyonların oluşturulması ve tavşan ile ratlarda vaginal düz kasların gevşemesindeki etkileri nedeniyle fizyolojik bir görevi olduğu belirtilmektedir.^{20,26,57}

Seksüel Davranış

Seksüel davranışları kontrol eden ve hipotalamik bir merkez gibi davranan ventromedial nukleusun NOS⁶⁰ reseptörlerini içerdiği belirtilmektedir. Nukleusun ventrolateral kısmında östrojen reseptörlerinin çok sayıda NADPH-d pozitif nöronları ekprese ettiği, bunun da NO'nun seksüel davranışların şekillenmesinde etkisi olduğunu ortaya koyan bir bulgu olduğu bildirilmektedir.⁶⁰

Nitrik oksitin dişi seksüel davranışları üzerine rolünün ortaya konulması için Mani ve ark⁶¹ yaptıkları çalışmada ovariektomize edilmiş östrojen uygulanan ratlara intraserebroventriküler enjeksiyonla L-NMMA tedavisinin lordozisi engellediği, SNP uygulamasının ise lordozisin oluşumuna yardımcı olduğunu bildirmektedirler. Bunun yanı sıra NO-cGMP etkileşiminde NO'nun hücre içi mesajcı gibi davranarak pek çok nörotransmitter ve hormon yardımıyla reprodüktif fonksiyonların düzenlenmesinde etkili olduğu belirtilmektedir.⁶²

SONUÇ

Kardiovasküler sistemde vazodilatasyon gibi hayati bir fonksiyonun yerine getirilmesinde etkin görev alan NO, diğer sistemler için de önemli fonksiyonların gerçekleştirilmesinde rol oynamaktadır. Son zamanlarda yapılan araştırmalarla NO'nun reprodüktif sistemde de etkin bir role sahip olduğu belirlenmiş durumdadır. Nitrik oksitin bilinen en temel

etkisi olan düz kas dokusunda oluşturduğu gevşemenin yanında özellikle hücresel düzeyde epitel tabakasını oluşturan hücre gruplarının fonksiyonlarının düzenlenmesinde de rolü olduğunu ileri süren çalışmalar bulunmaktadır. İlerleyen süreçte yapılacak çalışmaların bu doğrultuda devam etmesinin NO'nun reprodüktif sistemdeki rolünün tam anlamıyla ortaya konulmasına yardımcı olacağı düşünülmektedir ■

KAYNAKLAR

- Xie Q, Cho HJ, Calaycay J, Mumford RA, Swiderek KM, Lee TD, Ding A, Troso T, Nathan C (1992) Cloning and characterization of inducible nitric oxide synthase from mouse macrophages. *Science*, 256; 225-28.
- Ignarro LJ, Buga GM, Wei LH, Bauer PM, Wu G, del Soldato P (2001) Role of the arginine-nitric oxide pathway in the regulation of vascular smooth muscle cell proliferation. *PNAS*, 98; 4202-08.
- Billiar TR, Curran RD, Stuehr DJ, Ferrari FK, Simmons RL (1989) Evidence that activation of Kupffer cells results in production of L-arginine metabolites that release cell-associated iron and inhibit hepatocyte protein synthesis. *Surgery*, 106; 364-72.
- Shukovski L, Tsafiri A (1994) The involvement of nitric oxide in the ovulatory process in the rat. *Endocrinol*, 135; 2287-90.
- Jablonka-Shariff A, Basuray R, Olson LM (1999) Inhibitors of nitric oxide synthase influence oocyte maturation in rats. *J Soc Gynecol Invest*, 6; 95-101.
- Sengoku K, Takuma N, Horikawa M, Tsuchiya K, Komori H, SharifaD, Tamate K, Ishikawa M (2001) Requirement of nitric oxide for murine oocyte maturation, embryo development and trophoblast outgrowth *in vitro*. *Mol Reprod Dev*, 58; 262-68.
- Maul H, Longo M, Saade GR, Garfield RE (2003) Nitric oxide and its role during pregnancy: from ovulation to delivery. *Curr Pharma Des*, 9; 359-80.
- Rosselli M, Dubey RK, Rosselli MA Macas E, Fink D, Lauper U, Keller PJ, Imthurn B (1996) Identification of nitric oxide synthase in human and bovine oviduct. *Mol Hum Reprod*, 2; 607-12.
- Stuehr DJ, Cho HJ, Kwon NS, Wiese MF, Nathan CF (1991) Purification and characterization of the cytokine-induced macrophage nitric oxide synthase: an FAD-and FMN-containing flavoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA*, 88; 7773-77.
- Knowles RG (1997) Nitric oxide biochemistry. *Biochem Soc*, 25; 895-901.
- Stuehr DJ (1999) Mammalian nitric oxide synthases. *Biochim Biophys Acta*, 1411; 217-30.
- Norman JE, Cameron IT (1996) Nitric oxide in the human uterus. *Rev Reprod*, 1; 61-8.
- Ralston SH (1997) Nitric oxide and bone: What a gas! *Br J Rheuma*, 36; 831-38.
- Förstermann U, Schmidt HHW, Pollock JS, Sheng H, Mitchell JA, Warner TD, Nakane M, Murad F (1991) Isoforms of nitric oxide synthase characterization and purification from different cell types. *Biochem Pharmacol*, 42; 1849-57.
- Förstermann U, Boissel JP, Kleinert H (1998) Expressional control of the "constitutive" isoforms of nitric oxide synthase (NOS I and NOS III). *FASEB J*, 12; 773-90.
- Bredt DS, Snyder SH (1990) Isolation of nitric oxide synthetase, a calmodulin-requiring enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87; 682-85.
- Weiner CR, Lizasoain I, Baylis SA Knowles RG, Charles IG, Moncada S (1994) Induction of calcium dependent nitric oxide synthase by sex hormones. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91; 5212-16.
- Nathan C, Xie QW (1994) Regulation of biosynthesis of nitric oxide. *J Biol Chem*, 269; 13725-28.
- Morris SM, Billiar TR (1994) New insights into the regulation of inducible nitric oxide synthesis. *Am J Physiol*, 266; E829-39.
- Rosselli M, Keller PJ, Dubey RK (1998) Role of nitric oxide in biology, physiology and pathophysiology of reproduction. *Human Reprod Update*, 4; 3-24.
- Ekerhovd E, Weijdegård B, Brännström M, Norström A (1999) Nitric oxide-mediated effects myometrial contractility at term during prelabor and labor. *Obstet & Gynecol*, 93; 987-94.
- Fujino A, Nakaya S, Wakatsuki T, Miyoshi Y, Nakaya Y, Mori H, Inoue I (1991) Effects of nitroglycerin on ATP-induced Ca⁺⁺-mobilization, Ca⁺⁺-activated K channels and contraction of cultured smooth muscle cells of porcine coronary artery. *J Pharmacol Exp Therap*, 256; 371-377.
- Anggard EE (1992) Endogenous and exogenous nitrates. *Acta Anaesthesiol Scandinavica Suppl*, 36; 7-10.
- McCann SM, Kimura M, Karanth S, Yu WH, Rettori V (1997) Nitric oxide controls the hypothalamic-pituitary response to cytokines. *Neuroimmunol*, 4; 98-106.
- Jaroszewski JJ, Skarzynski DJ, Okuda K (2001) Nitric oxide as a local regulator in the mammalian ovary. In: Miyamoto H., Manabe N. (Eds) *Reproductive Biotechnology: Reproductive Biotechnology Update and Its Related Physiology*. Elsevier, Tokyo.
- Çelik HA (2003) İneklerde nitrik oksitin bazı reprodüktif olaylar üzerine etkisinin incelenmesi. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Yamauchi J, Miyazaki T, Iwasaki S, Kishi I, Kuroshima M, Tei C, Yoshimura Y (1997) Effects of nitric oxide on ovulation and ovarian steroidogenesis and prostaglandin production in the rabbit. *Endocrinol*, 138, 3630-37.
- Dong YL, Gangula PRR, Fong L, Yallampalli C (1999) Nitric oxide reverses prostaglandin-inhibition in ovarian progesterone secretion in rats. *Hum Reprod*, 14; 27-32.
- Al-Hijji J, Larsson J, Batra S (2001) Effect of ovarian steroids on nitric oxide synthase in the rat uterus, cervix and vagina. *Life Science*, 69; 1133-42.
- Ekerhovd E, Brännström M, Alexandersson M, Norström A (1997) Evidence for nitric oxide mediation of contractile activity in isolated strips of the human Fallopian tube. *Human Reprod*, 12; 301-05.
- Rosselli M, Imthurn B, Macas E, Keller PJ (1994) Endothelin production by bovine oviduct epithelial cells. *J Reprod Fertil*, 101; 27-30.
- Rosselli M, Imthurn B, Macas E, Keller PJ, Dubey RK (1994) Endogenous nitric oxide modulates endothelin 1 induced contraction of bovine oviduct. *Biochem Biophysical Res Commun*, 201; 143-48.
- Ulbrich SE, Rehfeld S, Bauersachs S, Wolf E, Rottmayer R, Hiendleder S, Vermehren M, Sinowatz F, Meyer HH, Einspanier R (2006) Region-specific expression of nitric oxide synthase in the bovine oviduct during the oestrous cycle and *in vitro*. *J Endocrinol*, 188; 205-13.
- Gawronska B, Bodek G, Ziecik AJ (2000) Distribution of NADPH-diaphorase and nitric oxide synthase (NOS) in different regions of porcine oviduct during the estrous cycle. *J Histochem Cytochem*, 48; 867-75.
- Lapointe J, Roy M, St-Pierre I, Kimmins S, Gauvreau D, MacLaren LA, Bilodeau JF (2006) Hormonal and Spatial Regulation of Nitric Oxide Synthases (NOS) (Neuronal NOS, Inducible NOS, and Endothelial NOS) in the Oviducts. *Endocrinol*, 147; 5600-10.
- Majewski M, Sienkiewicz W, Kaleczyc J, Mayer B, Czaja K, Lakomy M (1995) The distribution and co-localization of immunoreactivity to nitric oxide synthase, vasoactive intestinal polypeptide and substance P within nerve fibres supplying bovine and porcine female genital organs. *Cell & Tissue Res*, 281; 445-64.

37. Yılmaz O (2009) İneklerde spontan ovidukt kasılmaları üzerine nitrik oksitin etkisinin *in vitro* olarak belirlenmesi. Doktora Tezi (Tez no: 2009-006), Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
38. Chatterjee S, Gangula PR, Dong YL, Yallampalli C (1996) Immunocytochemical localisation of nitric oxide synthase-III in reproductive organs of female rats during the oestrous cycle. *Histochem J*, 28; 715–23.
39. Ekerhovd E, Brännström M, Weijdegård B, Norström A (1999) Localization of nitric oxide synthase and effects of nitric oxide donors on the human Fallopian tube. *Mol Human Reprod*, 5; 1040-47.
40. Cameron IT, Campbell S (1998) Nitric oxide in the endometrium. *Hum Reprod*, 4; 565-69.
41. Yılmaz O, Bukowski R, Wąsowicz K, Całka J, Załęcki M (2008). Ekspresja trzech izoform syntazy tlenu azotu w jajowodzie krowy w cyklu płciowym. In: *XIII Kongres Polskiego Towarzystwa Nauk Weterynaryjnych*, Olsztyn, Polska, 18-20 września, 413.
42. Mitsube K, Mikuni M, Matousek M, Branstrom M (1999) Effects of nitric oxide donor and nitric oxide synthase inhibitors on luteinizing hormone-induced ovulation in the ex-vivo perfused rat ovary. *Hum Reprod*, 14; 2537-43.
43. Van Voorhis BJ, Moore K, Strijbos PJLM, Nelson S, Baylis SA, Grzybicki D, Weiner CP (1995) Expression and localization of inducible and endothelial nitric oxide synthase in the rat ovary. *J Clin Invest*, 96; 2719-26.
44. Olson LM, Jones-Burton CM, Jablonka-Shariff A (1996) Nitric oxide decreases estradiol synthesis of rat luteinized ovarian cells: possible role for nitric oxide in functional luteal regression. *Endocrinol*, 137; 3531-39.
45. Bonello N, McKie K, Jasper L, Ross AN, Brayborn E, Brannstrom M, Norman RJ (1996) Inhibition of nitric oxide: effects on interleukin-1 β -enhanced ovulation rate, steroid hormones and ovarian leukocyte distribution at ovulation in the rat. *Biol Reprod*, 54; 436–45.
46. Vega M, Devoto L (1997) Autocrine/paracrine regulation of normal human corpus luteum development. *Semin Reprod Endocrinol*, 15; 353-62.
47. Jaroszewski JJ, Hansel W, Gawronska B, Okuda K, Skarzynski DJ (2000) The role of nitric oxide (NO) in the bovine corpus luteum (CL) function: *in vivo* and *in vitro* studies. Int. Conf. on the Female Reproductive Tract, 34, Frauenchiemsee, Germany.
48. Skarzynski DJ, Okuda K (2000) Different actions of noradrenaline and nitric oxide on the output of prostaglandins and progesterone in cultured bovine luteal cells. *Prostaglandins other Lipid Mediat*, 60; 35-47.
49. Motta AB, Franchi AM, Gimeno MF (1997) Role of nitric oxide on uterine and ovarian prostaglandin synthesis during luteolysis in the rat. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 56; 265-69.
50. Telfer JF, Lyall F, Norman JE, Cameron IT (1995) Identification of nitric oxide synthase in human uterus. *Hum Reprod*, 10; 19–23.
51. Mara Suburo A, Chaud M, Franchi A, Polak JM, Gimeno MAF (1995) Distribution of neuronal and non-neuronal NADPH diaphorases and nitric oxide synthases in rat uterine horns under different hormonal conditions. *Biol Reprod*, 52; 631–37.
52. Buhimschi I, Yallampalli C, Dong Y, Garfield RE (1995) Involvement of a nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway in control of human uterine contractility during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 172; 1577-84.
53. Salvemini D, Misko TP, Masferrer JL, Seibert K, Currie MG, Needleman P (1993) Nitric oxide activates cyclooxygenase enzymes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 90; 7240-44.
54. Nelson SH, Steinsland OS, Wang Y, Yallampalli C, Dong YL, Sanchez JM (2000) Increased nitric oxide synthase activity and expression in the human uterine artery during pregnancy. *Circ Res*, 87; 406-11.
55. Van Buren GA, Yang D, Clark EC (1992) Estrogen-induced uterine vasodilatation is antagonized by L-nitroarginine methyl ester, an inhibitor of nitric oxide synthesis. *Am J Obstet Gynecol*, 167; 828–33.
56. Yallampalli C, Dong YL, Gangula PR, Fong L (1998) Role and regulation of nitric oxide in the uterus during pregnancy and parturition. *J Soc Gynecol Invest*, 5; 58-67.
57. Al-Hijji J, Larsson B, Batra S (2000) Nitric Oxide Synthase in the Rabbit Uterus and Vagina: Hormonal Regulation and Functional Significance. *Biol Reprod*, 62; 1387-92.
58. Ledingham MA, Thomson AJ, Young A, Macara LM, Greer IA, Norman JE (2000) Changes in the expression of nitric oxide synthase in the human uterine cervix during pregnancy and parturition. *Mol Hum Reprod*, 6; 1041-48.
59. Ekerhovd E, Brännström M, Mattsby-Baltzer I, Norström A (2002) Nitric oxide induced cervical ripening in the human: involvement of cyclic guanosine monophosphate, prostaglandin F (2 alpha) and prostaglandin E (2). *Am J Obstet Gynecol*, 186; 745-50.
60. Calka J (2002) Nitric oxide synthase in the preoptic, supraoptic and tuberal nuclei of the porcine hypothalamus-distribution and colocalization with DBH, LHRH and estrogen receptor. Dissertations and Monographs, Warmia and Mazury University, Olsztyn, Poland.
61. Mani SK, Allen JMC, Rettori V, McCann SM (1994) Nitric oxide mediates sexual behavior in female rats. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91; 6468- 72.
62. McCann SM, Haens G, Mastronardi C, Walczewska A, Karanth S, Rettori V, Yu WH (2003) The role of nitric oxide (NO) in control of LHRH release that mediates gonadotropin release and sexual behavior. *Curr Pharm Des*, 9; 381-90.