



## Nitrik Oksitin Hayvanlarda Beslenme Davranışı ve Bağırsak Motilitesi Üzerine Etkisi\*

Tuba BÜLBÜL

Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları AD 03200, Afyonkarahisar-TÜRKİYE

**Özet:** Nitrik oksit (NO), L-arjinin amino asidinden NO sentaz enzimi aracılığı ile sentezlenen gaz yapısında bir radikaldir. Nitrik oksit, NO sentaz enziminin izoformlarına göre organizmada pek çok sistem üzerinde farklı fizyolojik etkiler göstermektedir. Nitrik oksitin hayvanların beslenme davranışlarına ve bağırsak motilitesi üzerine olan düzenleyici etkisi, merkezi ve çevresel sinir sisteminde nörotransmitter olarak görev yapmasına bağlanmaktadır. Bu derlemede son yıllarda merkezi ve çevresel sinir sisteminde NO'nun özellikle hayvanlardaki beslenme davranışı ve barsak motilitesi üzerine olan etkileri irdelenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Barsak motilitesi, beslenme davranışı, nitrik oksit

### Effect of Nitric Oxide on Feeding Behaviour and Intestinal Motility in Animals

**Summary:** Nitric oxide (NO) is a radical in the form of gas and synthesized from L-arginine amino acid by NO synthase enzyme. It has different physiological effects on multiple organism systems according to the isoforms of NO synthase enzyme. It is suggested that NO plays a key role as a neurotransmitter in central and peripheral nervous system for the regulation of feeding behavior and intestinal motility. In this review, recently published data regarding the effect of NO in central and peripheral nervous systems on feeding behavior and intestinal motility of animals were evaluated.

**Key Words:** Feeding behaviour, intestinal motility, nitric oxide

### Giriş

Nitrik oksit (NO) memelilerin etkin salgı ürünleri içinde düşük molekül ağırlığına sahip, yağda çözünen, hücre zarından kolaylıkla geçebilen, yarılanma ömrü bir kaç saniye olan, kimyasal etkinliği çok yüksek bir moleküldür (35, 59, 73).

İlk kez damar endotel hücrelerinden salıverilerek vazodilatasyona neden olduğu gösterilen nitrik oksit lökositler, makrofajlar, fibroblastlar, kuppfer hücreleri, böbrek tubulus epitel hücreleri ve mast hücreleri gibi pek çok hücrede sentez edilip salıverilen serbest radikal niteliğinde endojen bir maddedir (56). Nitrik oksitin, merkezi ve çevresel sinir sisteminde nörotransmitter işlev gördüğü de ileri sürülmektedir (60). Bu yönde yapılan araştırmalarda NO'nun sinir sistemi (26), dolaşım sistemi (50), solunum sistemi (44), sindirim sistemi (5, 6, 64, 71), genital sistem (4) ve immun sistem (34, 41) gibi pek çok sistemde önemli fonksiyonlarının bulunduğu ortaya konulmuştur. Bunlar arasında, merkezi ve çevresel sinir sistemi üzerine olan etkisiyle hayvanların beslenme davranışı ve mide-barsak fonksiyonlarının düzenlenmesine

yönelik NO'nun etkisi son yıllarda üzerinde çalışılan konular arasına girmiştir (7, 8, 14, 48).

### Nitrik Oksitin Tarihçesi

Nitrik oksit, ilk kez 1979'da siklik guanilat monofosfat üzerinden etki gösteren vasküler bir düz kas gevşetici olarak tanımlanmıştır (29). Furchgott ve Zawadzki (25) tarafından "endotel kaynaklı gevşetici faktör" adını verdikleri bu maddenin 1987 yılında L-arjinin tarafından salınan, serbest bir radikal olan NO olduğu belirlenmiştir (57). Bu yeni molekül, 1992'de biyolojik öneminden dolayı Science dergisi tarafından "yılın molekülü" olarak seçilmiştir (40). Nitrik oksitin kalp-damar sistemindeki etkilerini ortaya çıkaran çalışmaları nedeniyle 1998'de Furchgott, Ignarro ve Murad, Nobel Tıp Ödülü'nü kazanmışlardır (65). Daha sonra bu molekülün, merkezi ve çevresel sinir sisteminde bir nörotransmitter olarak birçok olayda etkili olduğu ileri sürülmüştür (26, 44).

### Nitrik Oksitin Kimyasal Özellikleri ve Metabolizması

Nitrik oksit, atmosferde yaygın bulunan azot (N) ve oksijen (O) gazlarının bileşimiyle oluşan azot monoksit yapısında bir gazdır. Molekül ağırlığının düşük ve yağda çözünürlüğünün iyi olması nedeniyle hücre zarından kolaylıkla geçebilmektedir. Paylaşılmamış elektronu ile oksijen, oksijen radikalleri; demir, bakır, kobalt ve manganez gibi metallerle hızlı reaksiyona girer (35, 73).

Geliş Tarihi / Submission Date : 24.10.2013

Kabul Tarihi / Accepted Date : 10.01.2014

\*Bu derleme Turkish congress, expo and workshops on honey and honeybee products with international participation, Erciyes University Sabancı Congress Center, 22-26th February 2012' kongresinde poster olarak sunulmuş ve özeti bildiri kitabında yer almıştır.

Nitrik oksit birçok hücrede enzimatik olarak L-arjinin amino asidinden sentezlenmektedir (15,38). L-arjininden NO sentezi iki basamakta olup birinci basamakta L-arjininin bir molekülü ara ürün olan NG-hidroksil-L-arjinin oluşturmak için oksitlendirilir. Bu reaksiyonun gerçekleşmesi için nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) ve oksijen gereklidir. İkinci basamakta NG-hidroksil-L-arjinin bir basamak daha oksitlenerek bir molekül L-sitrülin ve NO oluşturmaktadır (37, 63).

Nitrik oksit oluşumunda yer alan enzim grubunun ismi, nitrik oksit sentaz (NOS)'dır (38). Nitrik oksit sentazın düzenleme ve etkinlik yönünden yapısal (cNOS) veya uyarılabilir (iNOS) olarak ifade edilen iki tipi bulunmakta olup yapısal NOS, nöronal (nNOS) ve endotelial (eNOS) izoformlardan oluşmaktadır (1, 24). Yapısal nitrik oksit sentaz (cNOS), beyin ve endotel hücrelerinde bulunmaktadır. Yapısal nitrik oksit sentazın izoformları olan nNOS ve eNOS'un oluşumu için NADPH ve  $Ca^{2+}$ /kalmodülün'e gereksinim duyulmaktadır (24). Nitrik oksit sentazın uyarılabilir şekli (iNOS) ise makrofajlarda, nötrofillerde (24), karaciğer hücrelerinde (18) tespit edilmiş olup NO oluşumu için NADPH ve tetrahidrobiopterin (BH4) gereklidir (1). Nöronal nitrik oksit sentaz ve eNOS, az miktarlarda NO sentezlenmesinde etkili olurken; iNOS, çeşitli uyarılara cevapta yüksek miktarda NO sentezlenmesini sağlamaktadır (28).

### Nitrik Oksit Kaynakları

Nitrik oksit, en fazla balık ve diğer hayvansal ürünler başta olmak üzere; fasulye, soya gibi baklagiller; yulaf, buğday gibi tahıllar ile fındık, ceviz gibi sert kabuklu yemişlerde bulunmaktadır (3). Bunun yanında, arjinin düzeyi kuru madde bazında tahıllarda % 0.49-0.80, küspelerde % 2.60-3.65 olurken; hayvansal kökenli yemlerde bu düzey, % 3.54-4.46 arasında değişmektedir (21). Hayvanların tükettikleri yemlerin içerdiği arjinin düzeyi, organizmada sentezlenecek NO miktarını ve bunun sonucu olarak kandaki NO düzeyini etkilemektedir (7). Ayrıca, kan NO düzeyini artırmak için NO kaynağı olarak daha çok arjinin ya da sodyum nitropurisit (SNP) kullanılmaktadır (15). Memelilerde arjinin sentezi, glutamat ve prolin üzerinden üre döngüsü yoluyla yapılmaktadır. Sentez için gerekli enzimler karaciğerde ve bağırsak mukozasında bulunur. Bu dokularda sitrülin oluştuktan sonra, hemen arjinine dönüşür veya kan dolaşımına geçer. Dolaşımdaki sitrülin, böbrekler tarafından alınır ve arjinine çevrilerek taşıyıcı proteinlerle diğer dokulara taşınır (28, 55). Kanatlılar ise üreolitik olduklarından üre döngüsünü tamamlayamamakta ve arjinin sentezleyememektedir (66).

Nitrik oksit sentezinde L-arjinin, özgül bir şekilde NO'ya dönüşmektedir. Buna karşın, arjiinin izomerleri

ve analogları L-arjinin ile rekabet ederek NOS'un etkinliğini engellemektedir. Bunlar: N-nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME), N-nitro-L-arjinin (L-NNA) ve N-monometil-L-arjinin (L-NMMA)'dır (51, 58). Bu analoglar, seçkin olmayan inhibitörler olup etkinlikleri dışarıdan uygulanan L-arjinin ile sonlanabilmektedir (27, 31).

### Nitrik Oksitin Etkileri

Nitrik oksitin tüm vücutta çok farklı etkileri bulunmaktadır. Bu molekül, özellikle sistemik dolaşımda ve lokal olarak kalp, beyin, karaciğerde damar düz kaslarının gevşemesine yol açarak kan akışı ve basıncının ayarlanmasını sağlamaktadır (45, 50). İmmunomodülatör, antimikrobiyel ve tümorisidal etkisi ile de immün sisteminin düzenlenmesinde rol oynamaktadır (49).

Merkezi ve çevresel sinir sisteminde NO, bir nörotransmitter gibi rol oynayarak merkezi sinir sisteminde hafıza oluşumu, serebral kan akımının sinirsel kontrolü, nöroendokrin regülasyon, ağrının modülasyonu, sinirsel aktivitenin otoregülasyonu, dengenin sağlanması, uyarı geçişi, koku alma ve beslenme davranışı gibi birçok fonksiyon üzerinde etki göstermektedir (19). Çevresel sinir sisteminde ise nonadrenerjik ve nonkolinerjik sinirleri etkileyerek damar genişlemesi, solunum, ürogenital ve mide-barsak fonksiyonlarının düzenlenmesine yardımcı olmaktadır (8,19, 44, 50).

### Nitrik Oksit ve Kaynaklarının Beslenme Davranışı ve Verim Üzerindeki Etkisi

Nitrik oksitin beslenme davranışının düzenlenmesindeki etkinliği, merkezi sinir sistemi üzerinde NO'nun etkisi ile olmaktadır (11, 32, 52). Bu davranışlardan biri olan yem tüketiminin kontrolü ile ilgili beyin merkezleri balık, kemirgen, memeli ve kanatlılarda hipotalamusta bulunmaktadır (23, 42). Bu merkezin aktivasyonu veya inhibisyonu birçok hormon ve nörotransmitter sistemlerin kontrolü altındadır. Yapılan araştırmalar, bu bölgede yüksek yoğunlukta NOS aktivitesinin varlığını göstermiştir (8, 53).

Nitrik oksit kaynaklarının kullanıldığı araştırmalarda NO'nun endojen kaynağı olan arjininin kanatlı rasyonlarına ilavesinin etkileri ile ilgili çok farklı bildirimler mevcuttur. Nitekim rasyonda arjininin hayvanın ihtiyaç düzeyinin altında ya da çok üzerinde bulunmasının canlı ağırlık artışı ve yem tüketimini azalttığı (13, 41), ihtiyacın çok üzerindeki arjinin ilavesinin ise canlı ağırlık artışı ve yem tüketimini değiştirmedığı (34) bildirilmektedir. Yine kanatlılarda büyümenin desteklenmesi ve geliştirilmesi (16, 17, 34), optimum karkas ağırlığı ve randımanı (14,16), azot dengesi (16), protein metabolizması (70) için rasyona dengeli L-arjinin katılması gerekliliği ortaya

konulmuştur. Broilerlerde yapılan bir araştırmada 0-21. günlerde rasyonda artan arjinin düzeyleri ile canlı ağırlık ve canlı ağırlık artışının azaldığı ya da baskılandığı görülürken, yem tüketimi ve yemden yararlanma oranının etkilenmediği tespit edilmiştir (14). Bir başka araştırmada üç farklı dönemde (0-10., 11-28. ve 29-42. günler arasında) broiler rasyonlarına gereksinimin altında, gereksinim düzeyi ve fazlası olacak şekilde arjinin ilave edilmiştir. Araştırma sonunda arjinin düzeylerinin 0-10. günler arasında canlı ağırlık artışı, yem tüketimi ve yemden yararlanma oranını değiştirmede; 11-42. günler arasında arjininin % 10 fazlasının ise canlı ağırlık artışı, yem tüketimi ve yemden yararlanmayı olumlu yönde etkilediği saptanmıştır (7). Sahin ve ark. (61) tarafından yapılan araştırmada ısı stresi altında bulunan bıldırcınlarda karma yeme arjinin ilavesi canlı ağırlık artışı, yem tüketimi ve yemden yararlanma oranını etkilememiştir. Balıklarda yapılan araştırmalarda yeme katılan arjininin artan dozuna bağlı olarak canlı ağırlığı artırdığı (36, 46) ve yemden yararlanma oranını olumsuz etkilediği (36) bulunmuştur.

Leptin de NOS düzeyinin ayarlanmasında önemli bir rol oynayarak NO miktarını etkilemektedir (54). Yem tüketiminin kontrolünde nörotransmitter yakalayıcı NO'nun (67) beyinde leptin etkilerine karıştığından yola çıkarak yapılan çalışmada leptin ve L-arjininin yem tüketimi ve canlı ağırlık artışı üzerine olan etkisi intrakranial enjeksiyon ile değerlendirilmiştir. Araştırma sonucunda, beyin L-arjinin/NO yolunun farelerde beslenme davranışı ve canlı ağırlık artışı üzerine leptinin sentral etkisinin olduğu saptanmıştır.

Aynı zamanda, merkezi sinir sistemine leptin uygulamasının beslenme davranışı ve ilerleyen ağırlık kaybını engellediği, hatta leptinin L-arjinin ile birlikte verilmesinin normal beslenme davranışı ve canlı ağırlık artışını iyileştirdiği bulunmuştur. İntrakranial olarak leptin uygulaması, diensefalik nNOS aktivitesini azaltmıştır. Böylece, farelerdeki beslenme davranışında leptinin beyin üzerindeki etkilerine L-arjinin/NO yolunun aracılık ettiği görülmüştür (12). Broiler ve yumurta tavuklarında da beslenme davranışının düzenlenmesinde leptinin NO ile olan etkileşimi sonucu, yem tüketimi ve canlı ağırlık artışının olumlu etkilendiği ifade edilmektedir (72). Bu çalışmalardan farklı olarak leptin ile adipoz dokudan anoreksijenik hormon salınımının civcivlerde beslenme davranışını inhibe ettiği de bildirilmektedir (20). Buna karşın ratlarda NO'nun üretimi ise leptin ile azaltılmaktadır (69). Nitrik oksitin ekzojen kaynağı olan SNP'nin ise yumurtacı civcivlerde doza bağlı olarak intraperitoneal (İP) uygulamasının yem tüketimini engellediği (15) veya rasyona ilavesi ile bıldırcınlarda yem tüketimini artırdığı (47) bildirilmektedir. Bıldırcınlarda 0-42. günler arasında gerçekleştirilen

bir araştırmada SNP'nin deneme süresince rasyona ilave edildiği tüm düzeylerinin canlı ağırlık artışını baskılayarak, yüksek düzeyinin yem tüketimini azalttığı, düşük düzeyinin ise yemden yararlanma oranını olumsuz etkilediği belirtilmiştir. Yine yüksek SNP düzeyinin ovaryumdaki primer ve premordiyal folliküllerin sayısını yükselttiği, dolayısıyla primer ve premordiyal folliküllerde dejenerasyonu engellediği kanısına varılmıştır (10). Yumurtacı bıldırcınlarda yapılan bir araştırmada ise L-arjinin ve SNP'nin rasyona ilavesi ile yumurta üretiminin arttığı, buna bağlı olarak NO'nun bıldırcınlarda yumurta üretimi ve ovulasyon mekanizmasının kontrolünde görev alabileceği ifade edilmektedir (48).

Nitrik oksit sentaz inhibitörlerinin kullanıldığı çalışmalarda bu maddelerin, genetik obesite dışında sağlıklı kemirgenlerde anorektik etkilere neden olduğu (32), hem zayıf hem de obez ratlarda canlı ağırlık artışını azalttığı (68) bildirilmiştir. Nitrik oksit ve canlı ağırlık arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada ise 18 saat boyunca yem verilen farelerde L-NAME'in doza bağlı olarak yem tüketimini azalttığı ve ağırlık kaybına neden olduğu belirtilmiştir (53). Nitrik oksit inhibitörlerinden L-NNA'nın ise İP enjeksiyonunun canlı ağırlık artışı ve yemden yararlanma oranını olumsuz etkilediği ifade edilmektedir (30). Kanatlılarda yapılan bir çalışmada L-NAME'in intraserebroventriküler enjeksiyonu, yumurtacı civcivlerde yem tüketimini artırırken; IP uygulaması, hem broiler hem de yumurtacı civcivlerde yem tüketimini azaltmıştır (33). Bununla birlikte periferik yolla uygulanan L-NAME'in, yem tüketiminden sorumlu bir nöropeptit olan Nöropeptit Y (NPY)'nin neden olduğu yem tüketimindeki artışı inhibe ettiği belirlenmiştir (53).

Bıldırcınlarda 0-42. günler arasında gerçekleştirilen araştırmada L-NAME'in rasyondaki artan düzeyinin canlı ağırlık artışını baskıladığı, yem tüketimini artırdığı, yemden yararlanma oranını olumsuz etkilediği saptanmıştır. Ayrıca, kesim sonrasında bıldırcınlarda karkas ağırlığı ile karaciğer, kalp, dalak, bezli mide, taşlık ve tersiyal follikül ağırlıkları gibi karkas kalite özellikleri L-NAME düzeylerinden etkilenmemiştir (10). Yumurtacı bıldırcınlarda Manwar ve ark. (48)'nin yaptığı bir araştırmada da IP olarak uygulanan L-NAME'in bıldırcınlarda yumurta verimini etkilemediği ifade edilmiştir. Balıklarda ise L-NAME'in yeme karıştırıldığı bir çalışmada bu hayvanların yem tüketim bölgesinin bu madde ile inaktif edildiği ve yine çalışmanın ilerleyen zamanında balıklarda yem tüketiminin azaldığı ve buna bağlı olarak ağırlık kayıpları ve ölümlerin olduğu gözlenmiştir. Aynı çalışmada, L-arjinin ve L-NAME karışımını içeren yemle beslenen balıklarda bu maddelerin birbirini etkilediği ve canlı ağırlık artışını değiştirmedeği belirlenmiştir (36).

## Nitrik Oksit ve Kaynaklarının Bağırsak Motilitesi Üzerine Etkisi

Sindirim sisteminde adrenarjik ve kolinerjik olmayan sinirlerden salınan kimyasal araçlar ile ortaya çıkan baskılayıcı etki uzun zamandan beri bilinmektedir (64). İmmünohistokimyasal incelemelerde beyin dışındaki nöronlarda nNOS varlığı belirlenirken, bunlardan NO sentezlendiği kanıtlanmıştır. Otonom sinir sistemi ile ilişkili olarak ince bağırsakta myenterik pleksusun nöron ve sinir liflerinde nNOS'un yoğun bir şekilde bulunduğu saptanmıştır (8, 28). Nitrik oksit, mide-bağırsak sisteminde salgılama, gerilim ve motilite, kan akımı, elektrolit ve su emilimi, mukozal koruma ve yangı gibi olaylara etki etmektedir. Nitrik oksit midede kan akımını artırırken, vagal uyarı veya histaminle tetiklenen asit salgılanmasını azaltmaktadır. Ayrıca mide kaslarının gerginliğini ve kas hareketliliğini baskılayarak, duodenal mukus salgılanmasını artırarak mide asidine karşı mukozal koruma sağlamaktadır (62, 64).

Mide-bağırsak sisteminde ise NO'nun motorik ve sekretorik işlevinin bulunduğu, bağırsaklarda motilitenin düzenlenmesinde görev alırken, emilime de yardımcı olduğu bildirilmektedir (64). Memelilerde yapılan in vitro araştırmalarda arjininin doza bağlı olarak ince barsak (62) ve kolon (5, 6) kasılımlarının şiddetini azalttığı belirlenmiştir. Sodyum nitropurisit ise ileal spontan kasılımlarda azalmaya neden olmuştur (62). Kanatlılarda NO kaynağı ve inhibitörlerinin kullanıldığı çalışmaların birinde NO kaynağı olarak broyler rasyonlarına ilave edilen L-arjininin duodenum spontan kasılımların şiddetini (7), kolonda ise frekansını (9) azalttığı saptanmıştır.

Broylerlerde yapılan diğer bir çalışmada ise rasyona NO kaynağı olarak SNP, inhibitörü olarak da L-NAME ilave edilmiştir. Araştırma sonunda, jejunum sinir tellerinde belirlenen nNOS ekspresyonunun SNP ile arttığı, buna karşın L-NAME ile baskılandığı bulunmuştur (8).

Aynı zamanda NO immunomodülatör, antimikrobiyel ve tümorisidal etkisi ile immun sistem üzerinde etkili olmaktadır (49). Bu yönde yapılan araştırmalarda özellikle arjinin yetersizliğinin (39) ve arjinin katkısının (34, 41, 43) kanatlılarda hücrel immun yanıt üzerinde, lenfoid organ gelişimi ve antikor üretiminde etkili olduğu belirtilmektedir. Bu etkilerin rasyondaki arjininin makrofajlarda NO salınımını artırması ile de oluştuğu ifade edilmektedir (34, 41, 70). Yara iyileşmesinde (22), bazı kanatlı parazitlerine karşı vücudun savunulmasında da arjininin rolü olduğu bildirilmiştir (2). Buna karşın, broyler civciv rasyonlarına gereksinim düzeyinin üzerinde katılan arjininin lenfoid organ ağırlıkları, Newcastle hastalığına karşı aşılananlarda plazmadaki antikor titresi üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı saptanmıştır (34).

## Sonuç

Organizmada pek çok sistemde önemli görevlere sahip olan NO merkezi sinir sisteminde beslenme davranışlarının düzenlenmesinde, çevresel sinir sisteminde ise mide-bağırsak fonksiyonlarının düzenlenmesinde etkili olmaktadır. Bu yönde yapılan araştırmalarda NO'nun etkinliği, bu molekülün öncül ve inhibitörlerinin rasyona ilave edilmesinin yanında farklı yollarla da hayvanlarda uygulanarak ortaya konulmuştur.

## Kaynaklar

1. Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthase: structure, function and inhibition. *Biochem J* 2001; 357: 593-615.
2. Allen PC, Fetterer RH. Effect of *Eimeria acervulina* infections on plasma L-arginine. *Poultry Sci* 2000; 79: 1414-7.
3. Anonim. Foods that are high in nitric oxide. [http://www.ehow.com/info\\_7910936\\_foods-high-nitric-oxide.html#ixzz29XXGdBET](http://www.ehow.com/info_7910936_foods-high-nitric-oxide.html#ixzz29XXGdBET). Erişim Tarihi: 09.01.2013.
4. Bulbul A, Yagci A, Altunbas K, Sevimli A, Celik HA, Karadeniz A, Akdag A. The role of nitric oxide in the effects of ovarian steroids on spontaneous myometrial contractility in rats. *Theriogenology* 2007; 68: 1156-68.
5. Bulbul A, Altunbas K, Yağcı A, Celik HA, Avcı G, Yıldız Gulay O, Gulay MS. Effects of 17B-estradiol on distal colon contractility and L-arginine-NOS-NO-cGMP-PK 1 pathway. *J Anim Sci* 2008; 86: 62.
6. Bulbul A, Yagci A, Altunbas K, Celik HA, Avcı G, Yıldız Gulay O, Gulay MS. Effects of ovarian steroids on distal colon contractility and L-arginine-NOS-NO-cGMP-PK 1 pathway. *J Anim Sci* 2008; 86: 61.
7. Bulbul T, Bozkurt Z, Ulutas E, Yılmaz O, Bulbul A. The effect of L-arginine on growth performance, some serum biochemical parameters and duodenal motility in broilers. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2013; 19 (5): 821-7.
8. Bulbul A, Bulbul T, Sevimli A, Yılmaz O. The effect of dietary supplementation of nitric oxide donor and inhibitor on nNOS expression and motility of small intestine in broilers. *Biotech Histochem* 2013; 88: 258-66.
9. Bülbül A, Bülbül T, Ulutaş E. Broylerlerde L-arjininin kolon motilitesi üzerine etkisinin belirlenmesi. Altıncı Ulusal Hayvan Besleme Kongresi, 29, Haziran-2, Temmuz, 2011; Samsun-Türkiye.



10. Bülbül T, Özdemir V, Akosman MS, Bülbül A, Ulutaş E. Bildircin rasyonlarına sodyum nitroprusit ve N-nitro-L-arginin metil ester ilavesinin besi performansı, ovaryum primer ve primordial folliküller üzerine etkisi. Yedinci Ulusal Hayvan Besleme Kongresi, 25-27, Eylül, 2013; Ankara-Türkiye.
11. Calapai G, Squadrito F, Altavilla D, Zingarelli B, Campo GM, Cilia M, Caputi AP. Evidence that nitric oxide modulates drinking behaviour. *Neuropharmacol* 1992; 31: 761-4.
12. Calapai G, Corica F, Allegra A, Corsonello A, Sautebin L, De Gregorio T, Di Rosa M, Costantino G, Buemi M, Caputi AP. Effects of intracerebroventricular leptin administration on food intake, body weight gain and diencephalic nitric oxide synthase activity in the mouse. *Br J Pharmacol* 1998; 125: 798-802.
13. Carew LB, Evarts KG, Alster FA. Growth, feed intake and plasma thyroid hormone levels in chicks fed dietary excesses of essential amino acids. *Poultry Sci* 1998; 77: 295-8.
14. Cengiz O, Kuçukersan S. Effects of graded contents of arginin supplementation on growth performance, haematological parameters and immune system in broilers. *Revue Méd Vét* 2010; 161: 409-17.
15. Choi YH, Ohno N, Okumura J, Furuse M. Effects of peripheral nitric oxide on food intake in the chick. *Jpn Poult Sci* 1996; 33: 286-91.
16. Corzo A, Moran ET, Hoehler D. Arginine need of heavy broiler males: Applying the ideal protein concept. *Poultry Sci* 2003; 82: 402-7.
17. Cuca M, Jensen LS. Arginine requirement of starting broiler chicks. *Poultry Sci* 1990; 69: 1377-82.
18. Curran RD, Billiar TR, Stuehr DJ, Ochoa JB, Harbrecht BG, Flint SG, Simmons RL. Multiple cytokines are required to induce hepatocyte nitric oxide production and inhibit total protein synthesis. *Ann Surg* 1990; 212: 462-71.
19. Dawson TM, Dawson VL, Snyder SH. A novel neuronal messenger molecule in brain: The free radical, nitric oxide. *Ann Neurol* 1992; 32: 297-311.
20. Denbow DM, Meade S, Robertson A, McMurtry JP, Richards M, Ashwell C. Leptin-induced decrease in food intake in chickens. *Physiol Behav* 2000; 69: 359-62.
21. Ensminger ME, Oldfield JE, Heinemann WW. *Feeds and Nutrition*. Second Edition Clovis, California: The Ensminger Publishing Company, 1990.
22. Evoy D, Lieberman MD, Fahey TJ, Daly JM. Immunonutrition: The role of arginine. *Nutrition* 1998; 14: 611-7.
23. Forbes JM. *Voluntary Food Intake and Diet Selection in Farm Animals*. Wallingford. Oxon. OXI-08DE UK: CAB International, 1995; p. 520.
24. Förstermann U, Schmidt HH, Pollock JS, Sheng H, Mitchell JA, Warner TD, Nakane M, Murad F. Isoforms of nitric oxide synthase characterization and purification from different cell types. *Bioc Pharmacol* 1991; 42(10): 1849-57.
25. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 228: 373.
26. Garrel G, Lerront Y, Siriastis C, Berault A, Magre S, Bouchard C, Counis R. Evidence that gonadotropin-releasing hormone stimulates gene expression and levels of active nitric oxide synthase type I in pituitary gonadotrophs, a process altered by desensitization on indirectly by gonadal steroids. *Endocrinology* 1998; 139: 2163-70.
27. Gillespie JS, Liu XR, Martin W. The effects of L-arginine and NG-monomethyl L-arginine on the response of the rat anococcygeus muscle to NANC nerve stimulation. *Br J Pharmacol* 1989; 98(4): 1080-2.
28. Grillo MA, Colombatto S. Arginine revisited: Minireview article. *Amino Acids* 2004; 26: 345-51.
29. Gruetter CA, Barry BK, McNamara DB. Relaxation of bovine coronary artery and activation of coronary arterial guanylate cyclase by nitric oxide, nitroprusside and a carcinogenic nitrosamine. *J Cyclic Nucleotide Res* 1979; 5: 211-44.
30. Huff GR, Huff WE, Balog JM, Rath NC. The effects of dexamethasone immunosuppression on turkey osteomyelitis complex in an experimental *Escherichia coli* respiratory infection. *Poultry Sci* 1998; 77(5): 654-61.
31. Izzo AA, Mascolo N, Capasso F. Nitric oxide as a modulator of intestinal water and electrolyte transport. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 1605-20.
32. Janero DR. Nutritional aspects of nitric oxide: human health implications and therapeutic opportunities. *Nutrition* 2001; 17: 896-903.
33. Khan MS, Tachibana T, Hasebe Y, Masuda N, Ueda H. Peripheral or central administration of nitric oxide synthase inhibitor affects feeding behavior in chicks. *Comp Biochem A Mol Integr Physiol* 2007; 148: 458-62.

34. Kidd MT, Peebles ED, Whitmarsh SK, Yeatman JB, Wideman RF. Growth and immunity of broiler chicks as affected by dietary arginine. *Poultry Sci* 2001; 80: 1535-42.
35. Kiechle FL, Malinski T. Nitric oxide biochemistry, pathophysiology and detection. *Clin Chem* 1993; 100: 567-75.
36. Kiriş GA. L-arjinin ve Nöropeptid Y'nin *Oreochromis Niloticus*'da Yem Alımı, Büyüme Performansı, Besin Madde Bileşenleri ve Kan Glikoz Düzeyi Üzerine Etkileri. Doktora Tezi, Çukurova Üniv. Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana-Türkiye, 2006.
37. Knowles RG. Nitric oxide biochemistry. *Biochem Soc* 1997; 25: 895-901.
38. Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem J* 1994; 298: 249-58.
39. Konashi S, Takahashi K, Akiba Y. Effects of dietary essential amino acid deficiencies on immunological variables in broiler chickens. *Brit J Nutr* 2000; 83: 449-56.
40. Koshland DE. The molecule of the year. *Science* 1992; 258 : 1861.
41. Kwak H, Austic RE, Dietert RR. Influence of dietary arginine concentration on lenfoid organ growth in chickens. *Poultry Sci* 1999; 78: 1536-41.
42. Le Bail PY, Boeuf G. What hormones may regulate food intake in fish? *Aquat Living Resour* 1997; 10(6): 371-9.
43. Lee JE, Austic RE, Naqi SA, Golemboski KA, Dietert RR. Dietary arginine intake alters avian leucocyte population distribution during infectious bronchitis challenge. *Poultry Sci* 2002; 81: 793-8.
44. Lewis JS, Lee JA, Underwood JCE, Harris AL, Lewis CE. Macrophage responses to hypoxia: Relevance to disease mechanisms. *J Leucoc Biol* 1999; 66: 889-900.
45. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: A physiologic messenger. *Ann Intern Med* 1994; 120: 227-37.
46. Luzzana U, Hardy RW, Halver JE. Dietary arginine requirement of fingerling coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*). *Aquaculture* 1998; 163: 137-50.
47. Manwar SJ, Moudgal RP, Sastry KVH, Mohan J, Tyagi JS. Effect of nitric oxide modulators on feed intake regulation in Japanese quails. *Indian J Poult Sci* 2002; 37(1): 96-8.
48. Manwar SJ, Moudgal RP, Sastry KVH, Mohan J, Tyagi JBS, Raina R. Role of nitric oxide in ovarian follicular development and egg production in Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*). *Theriogenology* 2006; 65(7): 1392-400.
49. McCall TB, Feelisch M, Palmer RMJ, Moncada S. Identification of N-iminoethyl-L-ornithine as an irreversible inhibitor of nitric oxide synthase in phagocytic cells. *Br J Pharmacol* 1991; 102: 234-8.
50. Moncada S, Higgs A. The L-arjinine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 10: 521-5.
51. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109-42.
52. Morley JE, Flood JF. Evidence that nitric oxide modulates food intake in mice. *Life Sci* 1991; 49: 707-11.
53. Morley JE, Flood JF. Competitive antagonism of nitric oxide synthetase causes weight loss in mice. *Life Sci* 1992; 51: 1285-9.
54. Morley JEE, Alshaher MM, Farr SA, Flood JF, Kumar VB. Leptin and neuropeptide Y (NPY) modulate nitric oxide synthase: further evidence for a role of nitric oxide in feeding. *Peptides* 1999; 20: 595-600.
55. Morris S. Arginine metabolism: Boundaries of our knowledge. *J Nutr* 2007; 137(6): 1602-9.
56. Nathan C, Xie Q. Regulation of biosynthesis of nitric oxide. *J Biol Chem* 1994; 269(19): 13725-8.
57. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-6.
58. O'Donnell C, Liew E. Immunological aspects of nitric oxide. *The Biochemist* 1994; 16(5): 19-22.
59. Ralston SH. Nitric oxide and bone: What a gas! *Br J Rheuma* 1997; 36: 831-8.
60. Rand MJ, Li CG. Nitric oxide as a neurotransmitter in peripheral nerves: Nature of transmitter and mechanism of transmission. *Annual Rev Physiol* 1995; 57: 659-81.
61. Sahin K, Onderci M, Sahin N, Balci TA, Gursu MF, Juturu V, Kucuk O. Dietary arginine silicate inositol complex improves bone mineralization in quail. *Poult Sci* 2006; 85: 486-92.
62. Sevimli S, Bulbul A. 17 $\beta$ -estradiol inhibites nitric oxide-cGMP-dependent pathway but may activate independent pathway in small intestine of ovariectomized rat. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2013; 19(6): 949-54.

63. Stuehr DJ. Mammalian nitric oxide synthases. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1411: 217-30.
64. Shah S, Nathan L, Singh R, Fu YS, Chaudhuri G. E2 and not P4 increases NO release from NANC nerves of the gastrointestinal tract: implications in pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280(5): 1546-54.
65. SoRelle R. Nobel Prize awarded to scientists for nitric oxide discoveries. *Circulation* 1998; 98: 2365-66.
66. Southern LL, Baker DH. Arginine requirement of the young pig. *J Anim Sci* 1983; 57: 402-12.
67. Squadrito F, Calapai G, Altavilla D, Cucinotta D, Zingarelli B, Campo GM, Acoraci V, Sautebin L, Mazzaglia G, Caputi AP. Food deprivation increases brain nitric oxide synthase and depresses brain serotonin levels in rats. *Neuropharmacology* 1994; 33: 83-6.
68. Squadrito F, Calapai G, Cucinotta D, Altavilla D, Zingarelli B, Ioculano M, Urna G, Sardella A, Campo GM, Caputi AP. Anorectic activity of NG-nitro-L-arginine, an inhibitor of brain nitric oxide synthase, in obese Zucker rats. *Eur J Pharmacol* 1993; 230: 125-8.
69. Wang MY, Koyama K, Shimabukuro M, Newgard CB, Unger RH. OB-Rb gene transfer to leptin-resistant islets reverses diabetogenic phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 714-8.
70. Weibel DM, Johnson RW, Baker DH. Lipopolysaccharide-induced reductions in body weight gain and feed intake do not reduce the efficiency of arginine utilization for whole-body protein accretion in the chick. *Poultry Sci* 1998; 77: 1893-8.
71. Yagci A, Bulbul A, Sevimli A, Altunbaş K. The role of nitric oxide in the effects of ovarian steroids in the duodenum. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2013; 19(5): 837-42.
72. Yang SJ, Denbow DM. Interaction of leptin and nitric oxide on food intake in broilers and Leghorns. *Physiology & Behavior* 2007; 92: 651-7.
73. Xie Q, Cho HJ, Calaycay J, Mumford RA, Swiderek KM, Lee TD, Ding A, Troso T, Nathan C. Cloning and characterization of inducible nitric oxide synthase from mouse macrophages. *Science* 1992; 256(10): 225-8.

**Yazışma Adresi:**

Yrd. Doç. Dr. Tuba BÜLBÜL

Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi  
Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim  
Dalı

**e-mail:** tbulbul@aku.edu.tr