



## Sarı Kantaron (*Hypericum Perforatum*) ile Orfanin Etkileşiminin Depresyon Tedavisindeki Rolü

### The Role of St John's Wort (*Hypericum Perforatum*) and Orphanin Interaction in Depression Treatment

Sena Yalçın<sup>1</sup>, Özge Boğa<sup>1</sup>, Ayper Boğa Pekmezemek<sup>2</sup>

<sup>1</sup>İlhan Atış Anadolu Lisesi, Adana, Turkey

<sup>2</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Fizyoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

#### ABSTRACT

St. John's Wort (*Hypericum perforatum*/ Cantarion) has been well-studied which has been showed to have antidepressant, antiviral, and antibacterial effects. St John's Wort gained popularity as an alternative treatment for mild to moderate depression. On the other hand, the neuropeptide, orphanin FQ/nociceptin (OFQ/N), is expressed in both neuronal and non-neuronal tissue. In the brain, OFQ/N has been investigated in relation to stress, anxiety, learning and memory, and addiction. The purpose of this article is to review the current pharmacological, and clinical papers on St. John's wort, to provide information on orphanin FQ/nociceptin and finally to evaluate probable interaction between two.

**Key words:** Antidepressant effect, *Hypericum perforatum*, orphanin FQ/nociceptin, St. John's wort

#### ÖZET

Sarı Kantaron (*Hypericum perforatum*) bitkisi çok iyi çalışılmış bir bitkidir. Elde edilen veriler sonucu bu bitkinin farmakolojik olarak antidepresan, antiviral, and antibakteriyel olduğu ileri sürülmüştür. Araştırmacılar kantaronun özellikle antidepresan etkisi olan bir bitki olduğunu ileri sürmüşlerdir. Diğer yandan bir nöropeptid olan *Orfanin* (OFQ/Nosiseptin) immün sistemi de içine alan hem nöronal hem de nöronal olmayan dokuda bulunur. Beyinde orfaninin stres, anksiyete, öğrenme-hafıza ve bağımlılıkla ilgisi araştırılmıştır. Bu yazının amacı, sarı kantaron bitkisinin farmakolojik ve klinik olarak elde edilen verilerini derlemek, orfanin hakkında bilgi vermek ve depresyonu önlemede kantaron ve orfanin



arasındaki olası ilişkiyi değerlendirmektir.

**Anahtar kelimeler:** Antidepresan etki, hypericum perforatum, Orfanin FQ/nosiseptin, St. John bitkisi

## Giriş

Sarı Kantaron (*Hypericum perforatum*) genellikle St. John's Wort olarak bilinir. Bu bitki çeşitli kültürlerde, geleneksel tıpta kullanılan en eski ve üzerinde en çok çalışılan bitki türüdür. Doğal olarak Avrupa, Batı Asya, Kuzey Afrika'da, invaziv yayılarak da Türkiye, Rusya, Ukrayna, Ortadoğu, Hindistan ve Çin'in subtropikal bölgelerinde yetişmektedir<sup>1-3</sup>. Kantaron uzun ömürlü bir bitkidir. Yaklaşık 1 metre uzunluğundadır ve parlak sarı renkli çiçeklere sahiptir. Tıpta bu bitkinin yaprakları ve çiçekleri kullanılır. Yılda iki kez toplanır. Bu aylar; Mayıs ve Hazirandır. Kantaron bitkisi St. John's Wort günü olarak 24 Haziran'da özellikle toplanır<sup>4</sup>.

Çiçekleri kırmızı bir sıvı içerir, bu sıvıda kompleks olarak biyolojik aktif bileşikler vardır. Bu bitkinin kurutulmuş şekli besin takviyesi olarak tablet, kapsül, çay ve tentür şeklinde satılmaktadır<sup>5</sup>.



**Şekil 1. Sarı Kantaron Bitkisi**

Bu derlemedeki amacımız yüzyıllardır çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan bu bitkinin kullanım alanlarını belirttikten sonra, depresyonu azaltma/ortadan kaldırma fonksiyonu

sırasında beyinde bulunan orfanin nöropeptidinin kullandığı moleküler mekanizmaların benzerliğini tartışmaktadır.

## Kullanım Alanları

Kantaron bitkisi yüzyıllardır hastalıkların iyileştirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yaygın kullanım güvenilirlik ve etkililik hakkındaki soruları gündeme getirmiştir<sup>6,7</sup>. Bunun üzerine bazı bilimsel kuruluşlar yaptıkları çalışmalarda farklı sonuçlar elde etmişlerdir, aynı zamanda klinik çalışma sonuçlarında da tutarsızlıklar bulunduğu kanıtlanmıştır<sup>7</sup>.

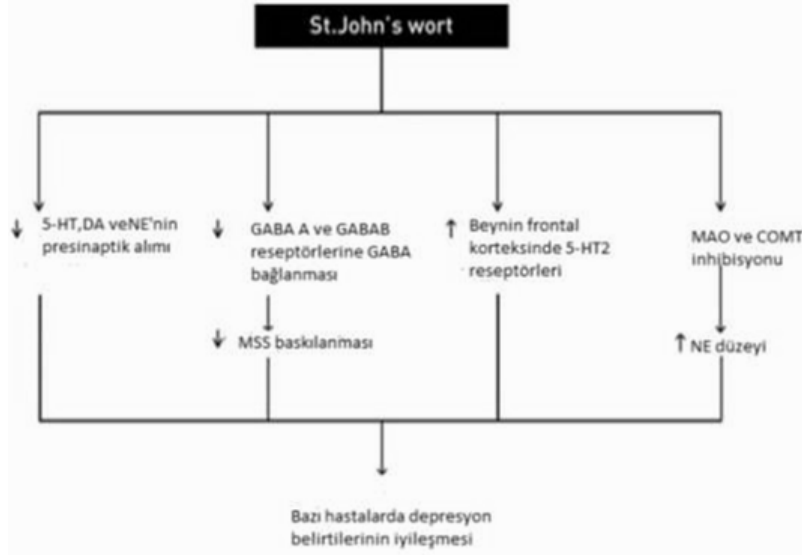
2002 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kantaronu tıbbi bitki olarak ilan etmiştir. Kantaron birçok sağlık problemine karşı yaygın olarak kullanılmaktadır. Örneğin küçük kesikler, yanıklar, deri ülserleri, viral enfeksiyonlar, boşaltım kanallarının ve bronşların inflamasyonunu, depresyon, safrayla ilgili problemler, idrar kesesi rahatsızlıkları ( kontrolsüz idrarı bastırır), şeker hastalığı, hemoroidin doğal iyileşmesi, hazımsızlık, nevralsi, migren baş ağrıları, siyatik ve ülserlerin tedavisinde kullanılmaktadır<sup>8</sup>. Kısaca kantaron bitkisi, antioksidan, antibakteriyel, antidepresan ve güçlü anti-inflamatuar özelliklere sahip bitkidir<sup>4,9-13</sup>, ayrıca alkol ve nikotin bağımlılığını azaltır<sup>14</sup>.

## Kantaron Bitkisinin Depresyona Etki Mekanizması

Kantaron bitkisinin depresyon tedavisinde kullanımı son yıllarda artmıştır. Hafif depresyonda rahatlamayı sağladığı için kimileri kantaron bitkisinin bütün hastalıklara iyi geldiğini iddia etmektedir<sup>4</sup>. Kantaron bitkisi çok çeşitli aktif bileşiklere sahiptir. Bunlar arasında siklopeseödohiperisin, hiperisin, hiperforin, izohiperisin, purotohiperisin, pseodohiperisin, ve diğer maddeler<sup>15-16</sup> sayılabilir. Bu aktif maddelerin her biri farklı düzeylerdeki depresyonun iyileştirilmesine katkıda bulunur<sup>16,17</sup>. Bazı çalışmalar bu bitkinin plaseboyla karşılaştırıldığında daha yararlı olduğunu göstermiştir<sup>18</sup>. Şekil.2'de Kantaron bitkisinin depresyonu iyileştirmesinde ileri sürülen mekanizmalar verilmiştir:

İlk mekanizma; sinirlerin sinaptik yarıklarından serotonin (5-HT), dopamin (DA) ve noradrenalin (NE) geri alımının inhibisyonudur<sup>19,20</sup>. İkinci katkıda bulunan mekanizma; GABA önemli bir sinir inhibisyonu sağlar. GABA'nın GABA<sub>A</sub> ve GABA<sub>B</sub> reseptörlerine bağlanması önemli bir sinir inhibisyonu sağlar. GABA bağlanmasındaki bu azalma merkezi sinir sisteminde depresyonu azaltmayla sonuçlanır<sup>21,22</sup>. Üçüncü mekanizma beynin frontal korteksinde serotonin (5-HT<sub>2</sub>) reseptörlerinin yoğunluğunun ve sayısının artmasıdır ki; bu depresyonun

iyileşmesinde potansiyel olarak yararlıdır. Ayrıca kantaron ekstraktı diğer antidepresanlara benzer biyokimyasal mekanizmalarla hareket edebileceği ileri sürülmüştür (örn.trisiklikler). Bu etkisi sıçanlarda saptanmıştır<sup>23</sup>. Dördüncü ve olası beşinci mekanizma; hem monoamin oksidazın (MAO) hem katekol-O-metiltransferaz (COMT) enzimlerinde inhibisyonu sağlama yetisidir. Bu durum dopaminin (DA), norepinefrine (NE) dönüşümünü artırır<sup>[24]</sup>.



**Şekil 2. Sarı Kantaron Bitkisinin Depresyon Tedavisindeki Olası Mekanizmaları<sup>18</sup>**

5-HT: 5 Hidroksitriptamin; CNS: Merkezi Sinir Sistemi; COMT: Katekol –O Metil Transferaz; DA: Dopamin; GABA: γ-aminobutyric acid; MAO: Monoaminoksidad; NE: Norepinefrin.

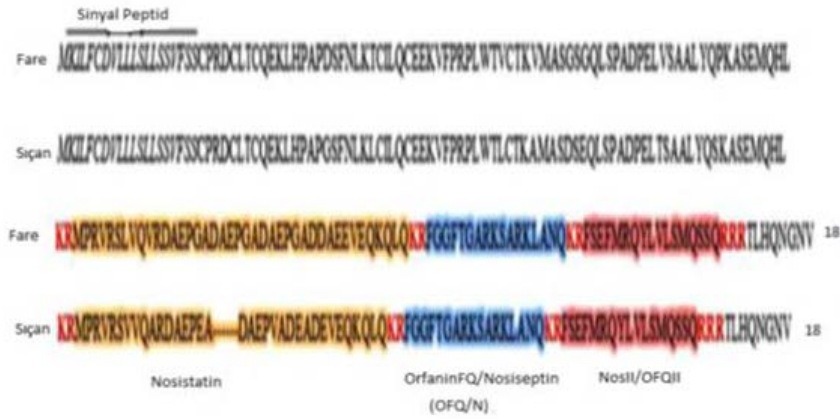
Sonuç olarak Sarı Kantaron bitkisi;

1. Hafif ve orta derecede depresyon tedavisinde kullanılmaktadır.
2. Anti-depresan etkisi için, bu saydığımız mekanizmaların hiç birisi baskın olmadığından etkisinin multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir .
3. Serotonin (5-HT), dopamin (DA), norepinefrin (NE)'nin sinaptik yarıktan geri alınımının inhibisyonu; GABA<sub>A</sub> ve GABA<sub>B</sub> reseptörlerinin GABA'nın bağlanmasını inhibe etmesi; 5-HT<sub>2</sub> reseptörünün beyin frontal korteksinde yoğunluğunun artması ve hem MAO nun hem de COMT enzimlerinin beyindeki inhibisyonu DA'nın NE'ye dönüşümüne sebep olur.

4. Merkezi sinir sisteminde nörotransmitterlerin depresyonu önlediği görülmesine rağmen, kliniksel veriler sadece hafif ve orta depresyona iyi geldiğini öne sürmektedir<sup>19</sup>.

### Orfanin Nöropeptidi (OrfaninFQ/Nosiseptin veya (OFQ N))

Orfanin bir heptadekapeptid olup Kappa( $\kappa$ ) opioid peptid Dinorfin<sub>A</sub> ile benzerlik gösterir, hiperaljezik etkileri nedeniyle OFQ / N veya nosiseptin olarak adlandırılır<sup>25</sup>. Bu opioid benzeri nöropeptid üzerine yapılan ilk çalışmalarda, Orfanin'in G protein reseptörüne seçici olarak bağlandığı; nosiseptin opioid benzeri peptid (NOP) reseptörünün (ki bu ORL-1 veya orfan reseptör 1 olarak da adlandırılır); klasik opioid reseptörlere yapı olarak benzer olduğu fakat geleneksel opioid reseptörlere ilgisinin olmadığı (afinite) ve bağlanmadığı gösterilmiştir<sup>26-28</sup>.



### Şekil 3. Fare (187 aa) ve Siçan (181 aa) Nosiseptin Prekürsörü (ppOFQ/H) için Amino Asit Dizilimi.

Sinyal peptid etiketlenmiş ve italikle gösterilmiştir. Şekilde proteolitik yarıklanma bölümleri kırmızı, kalın yazı ile gösterilmiştir. Enzimatik yarıklanma ile çeşitli bölgelerde 3 biyolojik aktif nöropeptid oluşur: Nosistatin (turuncu), OrphaninFQ/Nosiseptin (mavi), ve Nosil/OFQII (kırmızı)<sup>29</sup>.

Hüresel düzeyde NOP reseptörü aktive olduğunda (NOP-R) adenilil siklazı olumsuz yönde etkiler<sup>29</sup>, K<sup>+</sup> geçirgenliğini artırır<sup>30</sup> ve yüksek voltajla aktive edilen (HVA, N-tipi Ca<sup>2+</sup> kanallarını inhibe ederler<sup>31</sup>. Bunun bir sonucu olarak, NOP-R'ye bağlanması durumunda Orfanin'in, nöronal uyarılabilirliği ve nörotransmitter salımını azalttığı bulunmuştur<sup>32</sup>. Orfanin

peptidi, aynı zamanda, diğer biyolojik olarak aktif peptidleri açığa çıkaran bir ön-maddedir ve daha büyük bir peptitten enzimatik yarıma ile elde edilir<sup>25-26,29</sup>.

Bu aktif peptidler sırasıyla (nocistatin; Orphanin FQ/Nociceptin (OFQ/N) ve NocII/OFQII'dir<sup>25,26,29</sup>. Nosistatin nöropeptidinin işlevsel rolü daha az bilinmektedir<sup>32</sup>. Supraspinal olarak uygulandığında orfanin'in hiperaleji üretme bulgularının karmaşık olması, nosiseptin sinyali ve ağrı iletimi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir<sup>25,28</sup>. Ayrıca spinal bölgelere uygulandığı zaman analjezi etkisi vardır<sup>34</sup>. Daha ileri araştırmalarda OFQ/N sisteminde, hem orfanin hem de orfanin reseptörünün, belirgin bir şekilde strese duyarlı limbik bölgede ve limbik ilişkili beyin yapılarında bulunduğu ifade edilmiştir ve duygusal olarak uyarılma sağladığı gösterilmiştir<sup>35-37</sup>.

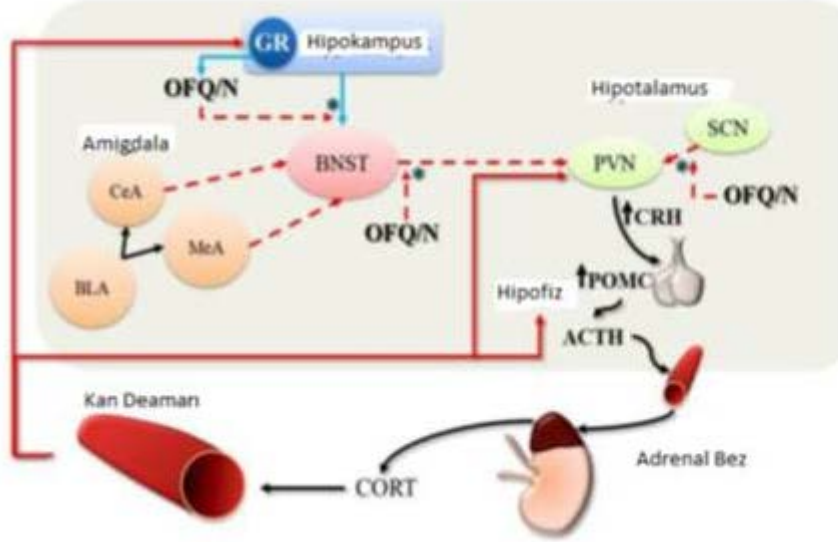
Orfaninin davranıştaki rolünün nosisepsiyonun rolünden daha fazla olduğu öne sürüldükten sonra, strese bağlı endokrin fonksiyonların ve davranışın rolünün orfanin seviyesi tarafından belirlendiği fikri ortaya konulmuştur. Bunun dışında birçok derlemede orfaninin ödül ve bağımlılık modülasyonunda önemi vurgulanmış ve öğrenmedeki önemi belirtilmiştir<sup>37,38</sup>.

## Orfanin ve Psikojenik Stres

Stresin sinir, endokrin ve bağışıklık sistemi fonksiyonlarını etkileyen sistemik ve psikojenik kökeni vardır. Özellikle hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini nöroendokrin sistemin en önemli dalıdır ve stres yanıtının temel endokrin bileşenidir. Strese maruz kalmak, (hem fiziksel hem de psikolojik) HPA eksenini aktive eder. Sonuçta nöroendokrin döngü insanlarda kortizol ve kemiricilerde kortikosteron (CORT) oluşumunu tetikler. Hipofizer portal dolaşıma kortikotropin salgılatıcı hormon (CRF, CRH) salgılayan hipotalamus; paraventricüler nükleus'da (PVN) nörosekretuar hücreleri aktive eder. Öncelikle ön hipofizde, CRH, CRH reseptörü 1'i (CRH-R1) uyarır ve sistemik dolaşıma adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımına sebep olur, ve daha sonra da, adrenal korteksten glukokortikoid salgılanmasını uyarır<sup>28</sup>.

## Orfanin (OFQ/N) ve Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Eksenini

Orfaninin merkezi sinir sisteminde yaptığı supresyonu açıklamak için çok sayıda çalışma yapılmıştır<sup>38,39</sup>. Ayrıca orfanin açık alana maruz kalma testi ve yükseltilmiş çoklu labirent gibi anksiyeteyi ölçen testlerde endokrin tepkilerin arttığı görülmüştür<sup>39,41</sup>. Aşağıdaki şekilde stresle indüklenen HPA ekseninde orfaninin etkisi verilmiştir<sup>28</sup>.



**Şekil 4: Strese Cevap Olarak Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Eksenine Üzerine OFQ/N'nin İleri Beslemeli Etkileri (Feed-Forward)<sup>28</sup>**

Kısaltmalar: BNST :Stria terminalisin çekirdek yatağı; CeA: merkezi amigdala; CORT: Kortikosteron; CRH: Kortikotropin saliverici hormon; GR: Glukokortikoid bağlayıcı glukokortikoid reseptörü; MeA, medial amigdala, BLA; bazolateral amigdala, PVN:Paraventriküler çekirdek; POMC: Proopiomalanokortin; SCN: Suprakiazmatik nukleus

Şekilde görüldüğü gibi, HPA ekseninde orfanin çoklu beyin bölgelerine inhibitör sinyal gönderir. HPA ekseninin aktivasyonunu takiben, CORT dolaşıma katılır. Hipokampus düzeyinde, CORT bağlanır ve HPA eksen aktivitesi (kırmızı oklar) üzerinde negatif geri besleme kontrolü sağlar, GR uyarılır. Ayrıca, GR için CORT bağlanması, hipokampusta NOP-R şeklinde bağlanır ve dolayısıyla PVN'de transsinaptik engellenmeyi kaldırarak glutamaterjik iletimi (mavi oklar) inhibe eder ve orfanin ekspresyonuna neden olur. Ayrıca sinyal BNST bölgesinden PVN'ye gelen inhibitör etkiyi azaltır. BNST ayrıca PVN'de (kırmızı kesik oklar) GABA'erjik çıkışları da inhibe eder. Son olarak, nosiseptin'de PVN için SCN'de inhibitör çıktıyı baskılayarak

HPA ekseninde ileri beslemeli etkiler yapabilir. Sonuçta bu değişiklikler strese HPA eksen yanıtını geliştirmektedir<sup>28</sup>.

## Orfanin ve Kantaron Bitkisi Arasındaki İlişki

Yapılan çalışmalarda orfanin eksikliğinin stresle alakalı değişkenler ve duyuşal işlergelerinde örn. genetik mühendislikle elde edilen farelerde anksiyete ve nosiseptif eşliğini artırmaktadır. Eğer orfaninde azalma varsa glukokortikoid seviyesi artar ve HPA eksenini kronik olarak aktive olur ve bu da fenotipe yansiyabilir. Araştırmacılar orfanin eksikliğinde farelerin, akut ve tekrarlanan streslerde davranışsal, duyuşal ve endokrin problemler yaşadığını göstermiştir. Bu veriler, strese cevapta orfaninin nörobiyolojik işlergeler için önemli düzenleyici olduğu ve HPA sisteminin stres artırıcı etkisine zıt fonksiyon yaptığını ortaya çıkarmıştır. Sonuçta orfanin eksikliğinin stres aracılığıyla artan psikiyatrik bozukluklarda yeni teraoatik yaklaşımların gelişimi için yararlı bir model olabileceği ileri sürülmüştür<sup>42</sup>.

Orfanin dopamin transportunun endojen antagonistidir. Direkt dopamin üzerine veya GABA inhibisyonu yaparak dopamin düzeyini artırır<sup>43</sup>. Orfanin MSS'de lokalizasyonlarına bağlı olarak opioidlere benzer veya zıt olarak etki edebilir. Çok çeşitli biyolojik olayda örn. anksiyeteden başlayarak periferik ve merkezi nörotransmitter salınımını kontrol eder<sup>44</sup>. Şekil 4'te görüldüğü gibi orfaninin stresi ortadan kaldırmak veya azaltmak için kullandığı mekanizmalar kantaron bitkisinin etki mekanizmasında tartışılan mekanizmalarla benzerlik göstermektedir. Yani stresi önlemede aynı mekanizmaları kullandıkları ileri sürülebilir.

## Sonuç

Orfanin eksikliği varlığında ortaya çıkan depresyon benzeri davranışı ortadan kaldırmak veya azaltabilmek için sarı kantaron bitkisinin; tablet, kapsül ve çay halinde besin takviyesi olarak kullanılması tedavi sürecinde yararlı olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu konuda yapılacak kontrollü çalışmalarda etkinliğin gerçekten var olup olmadığının destekleyecektir.

## Kaynaklar

1. Stjepanović-Veselčić, L. Hypericaceae. In Flora of Serbia, 1st ed.(Ed M Josifović):104-25. SANU, Belgrade, Serbia. 1972.
2. Nathan PJ. Hypericum perforatum (St John's Wort): a non-selective reuptake inhibitor? a review of the recent advances in its pharmacology. J Psychopharmacol. 2001;15: 47–54.



3. Klemow KM, Bartlow A, Crawford J, Kocher N, Shah J, Ritsick M. Medical attributes of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). In *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*, 2nd edition (Eds: IFF Benzie, S Wachtel-Galor):Chp 11 . Boca Raton, FL, CRC Press, 2011.
4. BSBI List 2007 (xls). Botanical Society of Britain and Ireland. Archived from the original on 2015-02-25. archive. [bsbi.org.uk/ScottishNsl2007.pdf](http://bsbi.org.uk/ScottishNsl2007.pdf) (accessed March 2015)
5. The National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM). Development of a Comprehensive, National Research Strategy for Complementary and Alternative Medicine, 2000. <https://nccih.nih.gov/about/offices/od/directortestimony/071100.htm>. on 16 (accessed March 2015)
6. National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) : National Institutes of Health (NIH). Herbs at a glance: St. John's wort. <https://nccih.nih.gov/health/stjohnswort/ataglan> (accessed March 2015)
7. National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM): National Institutes of Health. What the science says about St. John's wort for depression. <https://nccih.nih.gov/health/stjohnswort/sjw-and-depression.htm>(accessed March 2015)
8. WHO. Monographs on Selected Medicinal Plants, vol 2. Herba Hyperici. World Health Organization, Geneva, 2004.
9. Sweetey M. Pharmacognosy of St. John's Wort. [Pharmaxchange.info](http://Pharmaxchange.info) .(accessed March 2015)
10. Hammer KDP, Hillwig ML, Solco AKS, Dixon PM. Inhibition of prostaglandin E2 production by anti-inflammatory *Hypericum perforatum* extracts and constituents in RAW264.7 mouse macrophage cells. *J Agr Food Chem*. 2007;55:7323–31.
11. Savikin K, Dobrić S, Tadić V, Zdunić G. Antiinflammatory activity of ethanol extracts of *Hypericum perforatum* L., *H. barbatum* Jacq., *H. hirsutum* L., *H. richeri* Vill. and *H. androsaemum* L. in rats. *Phytother Res*. 2007;21:176–80.
12. Rao SG, Udupa SL, Rao PGM, Rao G, Kulkurni DR. Calendula and *Hypericum*: two homeopathic drugs promoting wound healing in rats. *Fitoterapia*.1991;6:508–10.
13. Öztürk N, Korkmaz S, Öztürk Y. Wound-healing activityof St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) on chicken embryonic fibroblasts. *J Ethnopharmacol*. 2007;11:33–9.
14. Zdunić G, Godevac D, Milenković M, Vucićević D, Savikin K, Menković N et al. Evaluation of *Hypericum perforatum* oil extracts for an antiinflammatory and gastroprotective activity in rats. *Phytother Res*. 2009;23:1559–64.
15. Ebadi M. *Pharmacodynamic Basis of Herbal Medicine*, 2nd edition. Florida, Taylor & Francis, 2007.
16. Butterweck V. Mechanism of action of St John's wort in depression: what is known? *CNS Drugs*. 2003; 17:539-62.
17. Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 4:CD000448.

18. Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, Pauls A, Wolfgang Weidenhammer W, Melchart D. St John's wort for depression-an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 1996;313:253-8.
19. Pharmacology Weekly. What is the mechanism of action of Hypericum perforatum in the treatment of depression.2009, [www.Pharmacologyweekly.com](http://www.Pharmacologyweekly.com)(accessed March 2015)
20. Neary JT, Bu Y. Hypericum LI 160 inhibits uptake of serotonin and norepinephrine in astrocytes. *Brain Res*. 1999;816:358-63.
21. Chatterjee SS, Bhattacharya SK, Wonnemann M, Singer A, Müller WE. Hyperforin as a possible antidepressant component of hypericum extracts. *Life Sci*. 1998;63:499-510.
22. Baureithel KH, Büter KB, Engesser A, Burkard W, Schaffner W. Inhibition of benzodiazepine binding in vitro by amentoflavone, a constituent of various species of hypericum. *Pharm Acta Helv*. 1997;72:153-7.
23. Muller WE, Rolli M, Schäfer C, Hafner U. Effects of hypericum extract (LI 160) in biochemical models of antidepressant activity. *Pharmacopsychiatry* 1997;3 :102-7.
24. Thiede HM, Walper A. Inhibition of MAO and COMT by hypericum extracts and hypericin. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1994;7:54-6.
25. Meunier JC, Mollereau C, Toll L, Suaudeau C, Moisand C, Alvinerie P et al. Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL1 receptor. *Nature*. 1995;377:532-5.
26. Reinscheid RK, Ardati A, Mon-sma, FJr, Civelli O. Structure-activity relationship studies on the novel neuropeptide orphanin FQ. *J Biol Chem*. 1996;271:14163-8.
27. Bunzow JR, Saez C, Mortrud M, Bouvier C, Williams JT, Low M et al. Molecular cloning and tissue distribution of a putative member of the rat opioid receptor gene family that is not a  $\mu$ ,  $\delta$  or  $\kappa$  opioid receptor type. *FEBS Letter*. 1994;347:284-8.
28. Mallimo EM, Kusnecov AW. The role of orphaninFQ/nociceptin in neuroplasticity: relationship to stress, anxiety and neuroinflammation. *Front Cell Neurosci*. 2013;8:173.
29. Mollereau C, Parmentier M, Mailleux P, Butour JL, Moisand C, Chalon Pet al. ORL1, a novel member of the opioid receptor family. Cloning, functional expression and localization. *FEBS Lett*. 1994;341:33-8.
30. Hawes BE, Graziano MP, Lambert DG. Cellular actions of nociceptin: transduction mechanisms. *Peptides*. 2000;21:961-7.
31. Altier C, Zamponi GW. Signaling complexes of voltage-gated calcium channels and G protein-coupled receptors. *J Recept Signal Transduct Res*. 2008;28:71-81.
32. Schlicker E, Morari M. Nociceptin/orphaninFQ and neurotransmitter release in the central nervous system. *Peptides*. 2000;21:1023-9.
33. Okuda-Ashitaka E, Minami T, Tachibana S, Yoshihara Y, Nishiuchi Y, Kimura T et al. Nocistatin, a peptide that blocks nociceptin action in pain transmission. *Nature*. 1998;392:286-9.

34. Rossi GC, Perlmutter M, Leventhal L, Talatti A, Pasternak GW. OrphaninFQ/nociceptin analgesia in the rat. *Brain Res.* 1998;792:327–30.
35. Nothacker HP, Reinscheid RK, Mansour A, Henningsen RA, Ardati A, Monsma FJ Jr et al. Primary structure and tissue distribution of the orphanin FQ precursor. *Proc Natl Acad Sci.* 1996;93:8677–82.
36. Pampusch MS, Serie JR, Osinski MA, Seybold VS, Murtaugh MP, Brown DR. Expression of nociceptin/OFQ receptor and prepro-nociceptin/OFQ in lymphoid tissues. *Peptides.* 2000;21:1865–70.
37. Noda Y, Mamiya T, Manabe T, Nishi M, Takeshima H, Nabeshima T. Role of nociceptin systems in learning and memory. *Peptides.* 2000;21:1063–9.
38. Zaveri NT. The nociceptin/orphanin FQ receptor (NOP) as a target for drug abuse medications. *Curr Top Med Chem.* 2011;11:1151–6.
39. Devine DP, Watson SJ, Akil H. Nociceptin/orphanin FQ regulates neuroendocrine function of the limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Neuroscience.* 2001;102:541–53.
40. Nicholson JR, Akil H, Watson SJ. Orphanin FQ-induced hyperphagia is mediated by corticosterone and central glucocorticoid receptors. *Neuroscience.* 2002;115:637–43.
41. Vitale G, Arletti R, Ruggieri V, Cifani C, Massi M. Anxiolytic-like effects of nociceptin/orphanin FQ in the elevated plus maze and in the conditioned defensive burying test in rats. *Peptides.* 2006;27:2193–200.
42. Köster A, Montkowski A, Schulz S, Stübe EM, Knautd K, Jenck F et al. Targeted disruption of the orphanin FQ/nociceptin gene increases stress susceptibility and impairs stress adaptation in mice. *Proc Natl Acad Sci.* 1999;96:10444–9.
43. Liu Z, Wang Y, Zhang J, Ding J, Guo L, Cui D et al. Orphanin FQ: an endogenous antagonist of rat brain dopamine transporter. *NeuroReport.* 2001;12:699–702.
44. Calo' G, Guerrini R, Rizzi A, Salvadori S, Regoli D. Pharmacology of nociceptin and its receptor: a novel therapeutic target. *Br J Pharmacol.* 2000;129:1261–83.

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Ayper Boğa Pekmezekmek  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Fizyoloji Anabilim Dalı,  
Adana, Turkey  
e-mail: aypbog@cu.edu.tr