

Akupunkturun etki mekanizmaları ve klinik uygulamaları

Mehmet Tuğrul Cabioğlu, Neyhan Ergene

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Konya

Amaç: Akupunkturun çeşitli sistem ve semptomlara etkilerini ve bu etkilerin mekanizmalarını aydınlatmaya yönelik çalışmaların sonuçlarını bir araya getirerek sunmaktır. **Ana bulgular:** Akupunktur uygulaması ile plazmada ve beyin dokusunda beta endorfin, enkefalin ve serotonin düzeylerinin yükseldiği belirtilmektedir. **Sonuç:** Plazmada ve beyin dokusunda, beta endorfin, enkefalin ve serotonin artışlarının sinir sisteminde analjezi, sedasyon ve motor fonksiyonlarda iyileşme meydana getirdiği; immün sistemde immünomodülatör ve metabolizma üzerinde lipolitik etkiler yaptığı belirlenmiştir. Akupunkturun bu etkilerinden dolayı migren ve fibromiyozit gibi ağrı sendromlu hastalıklar, ruhsal ve psikolojik hastalıklar, hemipleji rehabilitasyonu ve şişmanlık tedavisinde kullanılması önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: Akupunktur, beta endorfin, enkefalin, serotonin

The effect mechanism of acupuncture and clinical applications

Objective: To present the result of the studies which tend to explain the effects of acupuncture to various systems and symptoms. **Main findings:** It is determined that beta endorphin, encephalin and serotonin levels increased in plasma and brain tissue by acupuncture application. **Result:** It is observed that the increases of beta endorphin, encephalin and serotonin causes analgesia, sedation and recovery in motor functions; also makes immunomodulatory effects in immune system and lipolitic effects in metabolism. Because of these effects of acupuncture, it is proposed that acupuncture can be used in the treatment of diseases with pain syndrome such as migraine and fibromyositis; psychological illnesses; rehabilitation of hemiplegia and obesity.

Key words: Acupuncture, beta endorphin, encephalin, serotonin

Genel Tıp Derg 2003;13(1):35-40

Akupunktur Latince iki kelimeden (acus: iğne ve puncture: batırma) oluşur. Genel olarak çelik, gümüş ve altından yapılmış iğnelerin akupunktur noktalarına batırılması ile uygulanmakta ve çok eskiden beri birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır.

Tarihçesi

Geleneksel Çin Akupunkturunun 3000 yıllık tarihi bulunmaktadır (1). Uzak Doğu'da taşların sivriltilerek derinin belirli yerlerine batırılması, birtakım hastalıkların tedavisinde kullanılmaktaydı. Bu uygulamaya "Bian" adı verilmişti. İlk çağlara ait kazılarda taştan yapılmış iğneler bulunmuştur. Daha sonra bu taşların yerini kemik ve ağaçlardan yapılan

ince çubukların aldığı belirlenmiştir. Shang hanedanı (M.Ö 1000) dönemine ait kazılarda, hem akupunktur iğneleri hem de tıbbi problemlerin tartışıldığı yazıtlar bulunmuştur (2).

Han hanedanı zamanında (M.Ö 206-M.S 220) Çin tıbbının hem teorik hem de pratik uygulamalarının temelleri belirlenmiştir. Bu dönemde Ying ve Yang, beş element, kanal teorileri ve çeşitli iğneleme yöntemleri açıklanmıştır (2).

Akupunktur üzerinde yapılan çok yönlü araştırmalar Çin'de 1965 tarihindeki kültür devriminden sonra başlamıştır. Bugün başta Fransa, Almanya, İngiltere ve Avusturya olmak üzere birçok batı ülkesinde Tıp Fakülteleri bünyesinde akupunktur eğitimi verilmektedir. Bunlardan, Viyana Tıp Fakültesi bünyesinde, Prof. Dr. Johannes Bischof tarafından kurulan Akupunktur Enstitüsü en çok bilinenidir (3).

Yazışma adresi: Dr.Mehmet Tuğrul Cabioğlu, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Konya.

Akupunktur noktası ve özellikleri

Akupunkturda uygulama deriye ve deri altındaki kas dokusuna yapılır ve uygulama sırasındaki her türlü uyarıdan deri ve deri altı kas dokusu etkilenir.

Akupunktur noktalarının % 70-80 kadarı tetik noktaları ile aynıdır (4) ve ayrıca bir çoğunun kasların motor noktaları ile aynı olduğu belirlenmiştir (5).

Akupunktur noktaları düşük elektriksel dirence sahiptir (6). Bu özellikten faydalanılarak bir takım cihazlar geliştirilmiştir. Bu cihazların iki elektrodundan biri, nokta arama amacına yönelik olarak kalem ucu biçiminde, diğer elektrod ise hastanın elinde tutacağı şekildedir. Bu arama elektrodu akupunktur noktalarının üzerine geldiğinde özel bir ses veya ışık sinyali vermektedir (7).

Akupunktur noktasına uygulanan iğne stimülasyonu çoğunlukla deride yavaş adapte olan reseptörleri uyarır. Akupunktur noktalarındaki reseptörlerin, bu noktaların bulunduğu yerle yakın ilgisi olduğu belirlenmiştir. Örneğin; LI 1 (KB 1), P 9 (DS 9), L 11 (AC 11) noktalarının iğnelenmesinde duyu reseptörlerinden dokunma ve basınç reseptörleri, P 7 (DS 7) noktasının iğnelenmesinde golgi tendon ve/veya basınç reseptörleri, P 6 (DS 6) ve L 10 (AC 10) noktalarının iğnelenmesinde bu noktalar çok sayıda kasın bulunduğu derin dokuda olmalarından dolayı kas içciklerinin uyarıldığı bildirilmiştir (8).

Akupunktur noktalarına, buldukları yere göre ve tedavi ettiği semptomları hatırlatan isimler verilmiştir. Akupunktur noktalarının birleştirilmesi ile 12 çift ve 2 adet tek meridyen tanımlanmıştır (9).

Akupunkturun etki mekanizmaları

Akupunktur noktasına iğne batırıldığı zaman, objektif ve subjektif etkiler gözlenir.

1. Subjektif etkiler

Akupunktur noktasına batırılan iğne deride bölgesel olarak gerginlik, baskı, ısınma ve acı hissine yol açmaktadır. Buna Çin literatüründe "Deqi" denir (10). Akupunktur iğnesi batırıldığı zaman, noktanın çevresinde eritem oluşur. Bunun sebebi zarar gören hücrelerden salınan histamin, bradikinin ve benzeri maddelerdir (11).

2. Objektif etkiler

a. Sinir sistemi üzerine etkileri

İnsanlarda (12) ve sıçanlarda (13) akupunktur noktasının altındaki kasın, kasılma oluşturabilecek şiddet ve düşük frekanslı akım ile uyarılmasının akupunktur analjezisi meydana getirdiği belirlenirken, akupunktur noktası olmayan bir noktaya uygulanan aynı özelliklerdeki akımın, analjeziye neden olmadığı gözlenmiştir. Akupunktur noktasının uyarılması sonucu analjezinin meydana gelmesi, dorsal periakvaduktal gri bölgede ve beyin sapı retiküler formasyonunda nöral aktivitenin inhibe olmasına bağlanmış ve akupunktur analjezisinin, hipofizektomi ve üçüncü ventrikül içine beta endorfin antiserumu uygulanmasıyla etkisini kaybettiği gözlenmiştir (14).

Sinir sistemine giren ağrı sinyallerini bastırmak amacıyla, beyin analjezi sistemi denilen bir ağrı kontrol sistemi aktive olur. Akupunktur iğnesinin batırılması, ağrı reseptörlerinin yani serbest sinir uçlarının uyarılması ile ağrı kontrolünde rolü olduğu bilinen endojen opioidlerin salınmasına neden olur. Ağrı kontrol sistemi aktive olduğunda mezensefalondan, periakvaduktal gri cevher ve periventriküler bölgeden çıkan nöronlar uyarılarını rafe magnus çekirdeğine ve nükleus retikularis paraganglioselelerise gönderirler. Buradan çıkan uyarılar, omuriliğin dorsal kolonuna ve omuriliğin dorsal boynuzunda bulunan ağrı inhibe edici komplekse inerler. Analjezi sistemi içinde beta endorfin (BE), enkefalin ve serotonin gibi nörotransmitterler rol oynar. Periakvaduktal gri madde ve periventriküler nükleuslardan köken alan ve rafe magnus nükleusunda sonlanan liflerin çoğundan enkefalin salgılanır. Enkefalinler, opioid reseptörlerden mü1 ve delta reseptörlerine yüksek afinite gösterirler (15) ve ağırlı uyarın ile salınan enkefalinler mü1 reseptörlerine bağlanarak supraspinal analjezi ve delta reseptörlerine bağlanarak spinal düzeyde analjezi oluştururlar. Ağırlı uyarın, Rafe nükleuslarından köken alan ve omuriliğin dorsal boynuzunda sonlanan sinir liflerinden serotonin ve lokal spinal kord nöronlarından enkefalin salgılanmasına yol açar. Açığa çıkan enkefalinlerin ise C ve A delta tipi sinir liflerinin dorsal boynuzda sinaps yaptığı yerlerde presinaptik ve postsinaptik inhibisyona yol açtığına inanılmaktadır (16).

Elektroakupunktur (EA) uygulamasının analjezik etkisinin BE'in hipofizden salgılanması (14) ile plazmada ve merkezi sinir sisteminde konsantrasyonunun yükselmesine bağlı olabileceği belirtilmiştir (17,18). Elektroakupunktur uygulaması ile hipofizin ön lobundan BE ile ACTH'un salgılanmasında artış (19) ve plazma düzeylerinde yükselme gözlenmiştir (20). Özellikle EA'un neden olduğu analjezik etki ile beyin dokusundaki BE konsantrasyonunun ilişkili olduğu (1) ve EA uygulamasının analjezik etki yönünden akupunktur uygulamasından daha etkili olduğu gözlenmiştir (21). Plazma ve merkezi sinir sisteminde konsantrasyonu yükselen endojen opioidlerin, merkezi sinir sisteminde ve nosiseptör yüzey membranında bulunan opioid reseptörlerine bağlanarak analjezik etki yaptığı belirlenmiştir. Elektroakupunkturun neden olduğu analjezinin naloksan uygulaması (22) ve hipofizektomi (14) ile bloke edildiği gözlenmiştir.

Zhao (23) sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada, reticularis paragigantocellularis lateralis (RPGL) lezyonlarında akupunktur analjezisinin etkisinin azaldığını, RPGL'nin elektriksel uyarımının akupunktur analjezisinin etkisini artırdığını gözlemiştir. Bu çalışmada EA uygulamasıyla sıçanların RPGL'inden BE ve lösin enkefalin (LE) salgılanmasında artış olduğu belirlenmiş ve RPGL'den salgılanan BE ve LE akupunktur analjezisinde önemli bir rolü olduğu sonucuna varılmıştır.

Hardebo ve arkadaşlarının (24) yaptıkları çalışmada, cluster tipi baş ağrısında serebrospinal sıvıda düşük olan metionin enkefalin düzeyinin, 30 dakika süre ile haftada 1 gün ve 5 hafta tek taraflı St 2 (Mi 2), St 5 (Mi 5), St 6 (Mi 6), GB 14 (SK 14), GB 20 (SK 20) ve Ex 2 noktalarından, çift taraflı Liv 4 (KC 4) noktasından akupunktur uygulaması ile yükseldiği gözlenmiştir.

Akupunktur uygulaması ile merkezi sinir sistemi ve plazmada düzeyi yükselen endojen opioidlerden enkefalinlerin ruhsal ve psikolojik durumu düzenlemede rol aldığı belirtilmektedir. Enkefalinlerin antidepresan, antikönvulsif ve anksiyeteyi giderici etkilerinin olduğu bilinmektedir (25). Akupunktur uygulaması ile endojen opioidlere ilave olarak, merkezi sinir sisteminde serotonin düzeyinde de yükselme gözlenmiştir (26). Serotoninin, kişinin kendini iyi hissetmesi, mutlu ve

halinden memnun olması, iştahının ve seks dürtülerinin normal düzeyde olması ve psikomotor dengenin sağlanmasında etkilerinin bulunduğu belirtilmektedir (27).

Akupunktur uygulaması ile motor fonksiyonlarda iyileşme etkisi görülmüş ve bundan dolayı hemipleji rehabilitasyonunda (28) ve fasial paralizi (29) vakalarında tatbik edilmiştir.

Akupunktur uygulaması sinir sistemini etkilemekte (18) ve nöronlarda K^+ , Na^+ , Ca^+ konsantrasyonlarında (30), merkezi sinir sisteminde beta endorfin ve lösin enkefalin gibi nöropeptidlerin ve aspartat gibi nörotransmitterlerin miktarlarında değişmelere neden olduğu gözlenmektedir (18). Araştırmacılar, akupunkturun etkilerinin beyin tarafından düzenlendiği görüşünde ağırlıklı olarak durmaktadır (31) ve EA uygulamasının sinir hücresi aksiyon potansiyelinde güçlü bir değişmeye neden olduğunu belirtmektedirler (18).

b. İmmün sistem üzerine etkileri

Akupunkturun immün sistem üzerine etkisinin, endojen opioidlerden BE, LE ve metionin enkefalinin bu sisteme yaptığı etkilere bağlı olduğu düşünülmektedir. Lökositlerin proopiomelanokortin mRNA'sına sahip oldukları ve bu yüzden bu ön moleküllerden ACTH ve BE sentezleyebildikleri gösterilmiştir. Ayrıca B lenfositlerde, T lenfositlerde, naturel killer (NK) hücrelerinde, granülositlerde, monositlerde, trombositlerde ve komplemanın terminal kompleksi üzerinde endojen opioid reseptörleri bulunmuştur. Nöroendokrin sistem opioid reseptörleri ile immün sistemin opioid reseptörleri arasında biyokimyasal ve fiziksel açıdan benzerlik bulunduğu bildirilmiştir (32).

Alfa, beta ve gamma endorfinlerin değişik immün fonksiyonlara sahip olduğu belirlenmiştir. Metionin enkefalin ve LE gibi alfa endorfinler antikor yapımında etkili oldukları halde, gama endorfinlerde böyle bir etkinin olmadığı gösterilmiştir (33).

Metionin enkefalin serebral kavite içine uygulandığında, periferik uygulamaya göre immünomodülatör etki yönünden daha güçlü olduğu gözlenmiştir. Metionin enkefalinin yaşlı ratlarda immün sistemi onarıcı etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Metionin enkefalin serebral kavite içine 5 mg/kg enjekte edildiğinde T helper

lenfositlerde azalma, aynı yere 0.001 mg/kg olarak enjekte edildiğinde T helper lenfositlerde artma olduğu tesbit edilmiştir (33).

Yu ve arkadaşları (34) sıçanlar üzerindeki bir çalışmada, St 36 akupunktur noktasına 3 gün, günde 60 dakika süreyle EA uygulaması yapmışlardır. Elektroakupunktur uygulaması 1-5 mV, 1 ms süre ve 1 Hz'lik frekansta elektriksel uyarı olarak tatbik edilmiştir. Bu uygulama ile dalak NK hücre aktivitesinde, interferon gamma ve interlökin-2 düzeyinde yükselme olduğu belirlenmiştir.

Yu ve arkadaşlarının (35) fareler üzerinde yaptıkları diğer bir çalışmada ise St 36 akupunktur noktasına 3 gün, günde 30 dakika süreyle EA uygulaması yapmışlar ve dalak NK hücre aktivitesinin, BE ve interferon gamma düzeyinin yükseldiğini gözlemişlerdir. Elektroakupunktur uygulaması 3.5-5 mV, 0.05 ms süre ve 1 Hz'lik frekansta elektriksel uyarı olarak tatbik edilmiştir. Elektroakupunktur uygulaması öncesinde 10 mg/kg naloksan uygulandığında dalak NK hücre aktivitesinin ve interferon gamma düzeyi artışının daha az olduğu görülmüştür. Elektroakupunktur uygulamasının dalakta BE salgılanmasını yükselttiği ve bunun sonucu NK hücre aktivitesini ve interferon gamma düzeyini artırdığı sonucuna varılmıştır.

TNF-alfa, interferon gama, interlökin-1 alfa, interlökin-2 B hücre proliferasyonunu artırırken, interferon gama ve interlökin-2 de antikor yapımını artırmaktadır (36).

Endorfin ve enkefalinlerin NK hücre aktivitesi, sitotoksik T lenfosit generasyonu, monosit kemotaksi, interferon gama, interlökin-1, interlökin-2, interlökin-4 ve interlökin-6'nın üretimini artırdığı tespit edilmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalarda (33, 37) endojen opioidlerin immünomodülatör etki yaptığı sonucuna varılmıştır. Akupunktur uygulamasının immünomodülatör etki yapması, bu uygulama ile plazmada seviyesi yükselen endojen opioidlere bağlanmaktadır.

c. Metabolizma üzerine etkileri

Akupunkturun metabolizma üzerine etkisinde, endojen opioidlerden beta endorfinin de rolünün olduğu düşünülmektedir. Beta endorfinin lipolitik etkilerini gösteren çalışmalar in vivo ve in vitro olarak önce hayvanlar üzerinde yapılmıştır. Bu

çalışmalar daha sonra insan yağ dokusuna kaydırılmıştır.

Tavşanlar üzerinde in vivo ve in vitro olarak yapılan çalışmalar, beta endorfinin lipolitik etki yaptığını ortaya koymuştur (38). Vettor ve ark (39) ise beta endorfinin izole insan yağ dokusu üzerinde lipolitik etki yaptığını göstermişlerdir.

Diyabetik farelerde Ren 12 (AD 12) akupunktur noktasına yapılan elektroakupunktur uygulaması hipoglisemiye neden olmaktadır. Elektroakupunktur uygulaması plazmada BE düzeyinin yükselmesine yol açmaktadır (17,18). Plazmadaki BE artışı, diyabetik farelerde plazmada insulin düzeyinin yükselmesinin nedeni olarak görülmektedir (40).

d. Gastrointestinal sistemine etkileri

Akupunktur uygulamasının besin alınımından sonra gastrik asit salgılanmasını baskıladığı gözlemlenmiş ve bu duruma akupunktur uygulaması ile plazmada yükselen BE'nin neden olduğu düşünülmüştür (17). Kulak akupunktur uygulaması ile vagal sinirin auricular dalı uyarıldığı ve midenin düz kas tonusunun arttığı belirtilmiştir (41).

İğneleme teknikleri

Akupunktur noktasına çelik, gümüş ve altın akupunktur iğneleri batırılabilir. Bu iğneler, noktanın anatomik durumuna göre farklı derinliklere batırılır. İnsanlarda akupunktur analjezisi elde edebilmek için seans süresinin 20-40 dakika olması gerektiği bildirilmiştir (22).

Akupunkturun klinik uygulamaları

1. Ağrı sendromlu hastalıklarda

Akupunktur günümüzde ağrı kliniklerinin çoğunda ağrı tedavisinde tercih edilen bir uygulamadır. Amerika Birleşik Devletlerinde yıllık olarak yaklaşık bir milyon ağrı sendromlu hastaya akupunktur uygulanmaktadır (42).

Ahonen ve arkadaşları (43) çalışmalarında, gerilim baş ağrısı tedavisinde akupunktur uygulamasının etkili olduğunu ve etkisinin 28 hafta kadar devam ettiğini gözlemişlerdir.

Pintov ve arkadaşları (44) migrenli çocuklarda akupunktur uygulaması sonucu opioid sistemin

aktive olup, ağrının sıklığı ile şiddetinde önemli bir azalma görüldüğünü belirlemişlerdir.

Dismenore, osteoartrit, fibromiyalji, trigeminal nevralsi, post-operatif ağrı gibi çeşitli ağrı sendromlu hastalıklarda akupunktur tedavisi uygulanması sonucu farklı derecelerde iyileşmeler olmuştur (45-48).

2. Hemipleji rehabilitasyonunda

Wong ve arkadaşları (28) 128 hemiplejik hastayı iki gruba ayırdıktan sonra, bir gruba klasik ve kapsamlı rehabilitasyon, diğer gruba ise ilave olarak akupunktur tatbik etmişlerdir. Klasik ve kapsamlı rehabilitasyona akupunktur uygulaması ilave edilen grupta nörolojik ve fonksiyonel düzelme diğer gruba nazaran daha iyi olmuş ve bu grup hastanede daha az süre ile kalmıştır.

3. Ruhsal ve psikolojik hastalıkların tedavisinde

Akupunktur uygulaması ile merkezi sinir sistemi ve plazmada seviyesi yükselen serotonin ve enkefalin ruhsal ve psikolojik durumun düzenlenmesinde etkilidir. Bu etkilerinden dolayı anksiyete ve depresyon tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (1).

4. Şişmanlık tedavisinde

Şişmanlık tedavisinde diyet uygulaması kilo kaybına imkan verirken, iştahın baskılanmasında bir etkisi bulunmamaktadır (41). Akupunktur uygulamasının şişmanlık tedavisinde iştah ve metabolizmaya çok yönlü etkisinin bulunduğu belirlenmiştir (49). Asamoto ve Takeshige (50) kulak akupunkturunun hipotalamusta tokluk merkezini aktive ettiği ve bu özelliğinden dolayı açlık hissinin kontrolüne yardımcı olabileceğini açıklamışlardır. Ayrıca kulak akupunktur uygulamasının nervus vagusun auricular dalım uyararak iştahı baskıladığı belirtilmiştir (41).

Kaynaklar

1. Ullet GA, Han S, Han JS. Electroacupuncture: Mechanism and clinical application. *Biol Psychiatry* 1998;44:129-38.
2. Bensky D. Introduction to Chinese Medicine. In: O'Connor J and Bensky D, editors. *Acupuncture*. Washington: Easland; 1988. p.1-30.
3. Erengül A. Önsöz. İçinde: Erengül A, editör. *Akupunktur Skriptumu*. İstanbul: Nobel; 1990. p.6.
4. Melzack R, Stillwell DM, Fox EJ. Trigger points and acupuncture points for pain correlation and implication. *Pain* 1977;3:3-23.

5. Liao SJ. Acupuncture points: Coincidence with motor points of skeletal muscles. *Arch Phys Med Rehabil* 1975;56:550.
6. Shang C. Singular point organizing center and acupuncture point. *Am J Chin Med* 1989;17:119-27.
7. Tekeoğlu İ. Akupunktur noktalarının elektrofizyolojik ve histolojik özellikleri. İçinde: Tekeoğlu İ, editör. *Temel Akupunktur*. İstanbul: Acar; 1987. p.45-52.
8. Wang K, Liu J. Needling sensation receptor of an acupoint supplied by the median nerve-studies of their electrophysiological characteristics. *Am J Chin Med* 1988;17:145-55.
9. Tekeoğlu İ. Enerji ve Meridyenler. İçinde: Tekeoğlu İ, editör. *Temel Akupunktur*. İstanbul: Acar; 1987. p.33-40.
10. O'Connor, Bensky D. Needling technique. In: O'Connor J, Bensky D, editors. *Acupuncture*. Washington: Easland; 1988. p.404-16.
11. Karamehmetoğlu ŞS. Bilimsel verilerin ışığında akupunktur ve fiziksel tıp ile rehabilitasyon. *Akupunktur Dergisi* 2001;11:13-24.
12. Chiang CY, Chang CT, Chu HL, Yang LF. Peripheral afferent pathway for acupuncture analgesia. *Sci Sin* 1973;16:210-17.
13. Takeshige C, Sato T, Komugi H. Role of periaqueductal central gray in acupuncture analgesia. *Acupunct Electrother Res* 1980;5:323-37.
14. Takeshige C, Nakamura A, Asamoto S, Arai T. Positive feedback action of pituitary beta endorphin on acupuncture analgesia afferent pathway. *Brain Res Bull* 1992;27:37-44.
15. Chen Z, Hendner J, Hedner T. Substance P induced respiratory excitation is blunted by delta-receptor specific opioids in the rat medulla oblongata. *Acta Physiol Scand* 1996;157:165-73.
16. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p.552-63.
17. Jin HO, Zhou L, Lee KY, Chang TM, Chey WY. Inhibition of acid secretion by electrical acupuncture is mediated via beta endorphin and somatostatin. *Am J Physiol* 1996;271:6524-30.
18. Fu H. What is the material base of acupuncture? The nerves! *Medical Hypotheses* 2000;54:358-9.
19. Pan B, Castro-Lopes JM, Coimbra A. Activation of anterior lobe corticotrophs by electroacupuncture or noxious stimulations in the anaesthetized rat, as shown by colocalization of fos protein with ACTH and β -endorphin and increased hormone release. *Brain Res Bull* 1996;40:175-82.
20. Malizia E, Andreucci G, Paolucci D, Crescenzi F, Fabbri A, Fraioli F. Electroacupuncture and peripheral beta endorphin and ACTH levels. *Lancet* 1979;535-6.
21. Wang JQ, Mao L, Han JS. Comparison of the antinociceptive effects induced by electroacupuncture and transcutaneous electrical nerve stimulation in the rat. *Int J Neurosci* 1992;65:117-29.
22. Pomeranz B, Cheng R, Law P. Acupuncture reduces electrophysiological and behavioral responses to noxious stimuli: Pituitary is implicated. *Exp Neurol* 1977;54:172-8.
23. Zhao L. Role of opioid peptides of rat's nucleus reticularis paraventricularis lateralis (RPL) in acupuncture analgesia. *Acupunct Electrother Res* 1995;20:89-100.

24. Hardebo JE, Ekman R, Eriksson M. Low CSF met-enkephalin levels in cluster headache are elevated by acupuncture. *Headache* 1989;29:494-7.
25. Plotnikoff NP, Murgo AJ, Miller GC, Corder CN, Faith RE. Enkefalins: Immunomodulators. *Federation Proc* 1985;44:118-22.
26. Li SJ, Tang J, Han JS. The implication of central serotonin in electroacupuncture tolerance in rat. *Sci Sin* 1982;25:620-9.
27. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p.689-96.
28. Wong AM, Su TY, Tang FT, Cheng PT, Liaw MY. Clinical trial of electrical acupuncture on hemiplegic patients. *Am J Phys Med Rehabil* 1999;78:117-22.
29. Bilen A. Akupunktur ile hastalıkların tedavi reçeteleri. İçinde: Bilen A, editör. *Akupunkturun diyalektiği*. İzmir: Altındağ; 1993. p.135-52.
30. Deng QS. Ionic mechanism of acupuncture on improvement of learning and memory in age mammals. *Am J Chin Med* 1995;23:1-9.
31. Futaesaku Y, Zhai N, Ono M, Watanabe M, Zhao J, Zhang C, et al. Brain activity of a rat reflects apparently the stimulation of acupuncture. A radioautography using 2-deoxyglucose. *Cell Mol Biol* 1995;41:161-70.
32. Khansori DN, Murgo AJ, Golt PW. Effects of stress on the immune system. *Immunol Today* 1990;11:170-5.
33. Jankovic B. Neuroimmunomodulation from phenomenology to molecular evidence. In: Fabris N, Markovic B, Spector N, Jankovic B, editors. *Neuroimmunomodulation: The state of the art*. New York: The New York Academy of Sciences; 1994. p.1-38.
34. Yu Y, Kasahara T, Sato T, Guo S, Liu Y, Asano K, Hisamitsu T. Enhancement of splenic interferon-gamma, interleukin-2, NK cytotoxicity by S36 acupoint acupuncture in F344 rats. *Jpn J Physiol* 1997;47:173-8.
35. Yu Y, Kasahara T, Sato T, Asano K, Yu G, Fang J. Role of endogenous interferon-gamma on the enhancement of splenic NK cell activity by electroacupuncture stimulation in mice. *J Neuroimmunol* 1998;90:176-86.
36. Kılıçturgay K. Sitokinler. İçinde: Kılıçturgay K, editör. *İmmünoloji*. İstanbul: Güneş ve Nobel; 1997. p.147-67.
37. Millar DB, Hough CJ, Mazarow DL, Gootenberg JE. Beta endorphin's modulation of lymphocyte is done, donor and time dependent. *Brain Behav Immun* 1990;4:232-42.
38. Richter WO, Kerscher P, Schwandt P. Beta endorphin stimulates in vivo lipolysis in the rabbit. *Life Sci* 1983;33:743-6.
39. Vettor R, Pagano C, Fabris R, Lombardi AM, Macor C, Ferderspil G. Lipolytic effect of beta-endorphin in human fat cells. *Life Sci* 1993;52:657-61.
40. Chang SL, Lin JG, Chi TC, Liu IM, Cheng JT. An insulin-dependent hypoglycemia induced by electroacupuncture at the Zhongwan (CV12) acupoint in diabetic rats. *Diabetologia* 1999;42:250-5.
41. Richards D, Marley J. Stimulation of auricular acupuncture points in weight loss. *Aust Fam Physician* 1998;27:73-7.
42. Paramore L. Use of alternative therapies: Estimates from the Robert Wood Johnson Foundation national access to care survey. *J Pain Symptom Manage* 1996;13:83-9.
43. Ahonen E, Hakumaki S, Pantanen J, Riekkinnen P, Sivenius J. Effectiveness of acupuncture and physiotherapy on myogenic headache: A comparative study. *Acupunct Electrother Res* 1984;9:141-50.
44. Pintov S, Lahat E, Alstein M, Vogel Z, Barg J. Acupuncture and the opioid system: Implications in management of migraine. *Pediatr Neurol* 1997;17:129-33.
45. Helms JM. Acupuncture for the management of primary dysmenorrhea. *Obstet Gynecol* 1987;69:51-6.
46. Crocetti E, Crotti N, Feltrin A, Ponton P, Geddes M, Buiatti E. The use of complementary therapies by breast cancer patients attending conventional treatment. *Eur J Cancer* 1998;34:324-8.
47. Creamer P, Singh BB, Hochberg MC, Berman BM. Are psychosocial factors related to response to acupuncture among patients with knee osteoarthritis? *Altern Ther Health Med* 1999;5:72-6.
48. Marteleto M, Fiori AM. Comparative study of the analgesic effect of transcutaneous nerve stimulation; electroacupuncture and meperidine in the treatment of postoperative pain. *Acupunct Electrother Res* 1985;10:183-93.
49. Mulhisen L, Rogers JZ. Complementary and alternative modes of therapy for the treatment of the obese patient. *J Am Osteopath Assoc* 1999;99:8-12.
50. Asomoto S, Takeshige C. Activation of the satiety center by auricular acupuncture point stimulation. *Brain Res Bull* 1992;29:157-64.