

# Akupunktur ile ağrı kontrolü ve nörotransmitterler

Mehmet Tuğrul Cabioğlu

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı, Akupunktur Tedavi Ünitesi, Ankara

**Amaç:** Akupunktur iğnesinin akupunktur noktasına batırılması ile başlayan uyarıların merkezi sinir sistemine ulaşması ve buradan verilen cevap incelenecektir. **Ana Bulgular:** Akupunktur iğnesinin akupunktur noktasına batırılmasıyla başlayan uyarılar, medulla spinalis, beyin sapı ve merkezi sinir sisteminde kortekse kadar ulaşır ve mezensefalonda periaquaduktal gri cevher ve periventriküler bölgedeki nöronları uyararak ağrı kontrol sistemini harekete geçirir. **Sonuç:** Ağrı kontrol sisteminin uyarılmasıyla beyin dokusunda ve plazmada beta endorfin, enkefalin, serotonin ve norepinefrin düzeylerinin yükselmesiyle meydana gelen analjezik ve antiinflamatuvar etkiden dolayı ağrı sendromlu hastalıkların tedavisinde akupunktur uygulaması tedavi yöntemi olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Akupunktur, ağrı kontrolü, beta endorfin, enkefalin, serotonin

## Pain control with acupuncture and neurotransmitters

**Objective:** The transmission of the stimulations to the central nervous system which are initiated with the insertion of acupuncture needles into the acupuncture points will be analyzed along with the responses coming from the central nervous system. **Main Findings:** The stimulations which are initiated with the insertion of acupuncture needles into the acupuncture points reach at medulla spinalis, brain stem and cortex in central nervous system and they evoke the pain control system by stimulating the periaqueductal gray matter in mezensefalon and the neurons in periventricular area. **Conclusion:** Due to analgesic and anti-inflammation effects which are caused by the rise of the levels of beta endorphin, encephalin, serotonin and norepinehrine by stimulating pain control system in brain tissues and plasma, acupuncture can be used in illnesses with pain syndrome as a treatment.

Key words: Acupuncture, pain control, beta endorphin, serotonin

## Genel Tıp Derg 2008;18(2): 93-98

Akupunktur iğnesi, akupunktur noktasına batırıldığı zaman bir seri olaylar birbirini takip etmektedir. Akupunktur iğnesinin akupunktur noktasına batırılmasıyla uyarının merkezi sinir sistemine taşınması ve bu uyarı ile ağrı kontrol sisteminin harekete geçmesi bölümler halinde anlatılacaktır.

1. Akupunktur noktaları
2. Akupunktur noktasından başlayan uyarıların medulla spinalise taşınması
3. Uyarıların medulla spinalisten beyin sapına taşınması

Yazışma adresi: Dr.Mehmet Tuğrul Cabioğlu, Fizyoloji Anabilim Dalı, Akupunktur Tedavi Ünitesi, Başkent Üniversitesi, Ankara,

e-posta: tugcab@yahoo.com

4. Uyarıların beyin sapından kortekse taşınması
5. Ağrı kontrol sisteminin harekete geçmesi
6. Nörotransmitterlerin salınım ve etkileri

## 1. Akupunktur noktaları

Deri vücudu dış etkenlere karşı korumakla birlikte, çevreden gelen uyarıları algılamak ve uygun organlara iletmek gibi önemli bir fonksiyona da sahiptir. Deri birçok reseptörler ve duyu sinirleri aracılığıyla merkezi sinir sistemi ile ilişki halindedir. Akupunkturda uygulama deriye ve deri altındaki kas dokusuna yapılır, bu uygulama sırasındaki her türlü uyarıdan deri ve deri altı kas dokusu etkilenir.

Akupunktur noktalarının % 70-80 kadarı tetik noktaları ile aynıdır (1). Akupunktur noktalarının

birçoğunun kasların motor noktaları ile aynı olduğu belirtilmiştir (2). Bazı akupunktur noktaları bilateral superficial sinir kavşaklarında bulunur. Akupunktur noktalarının bir kısmı superficial sinirlerin ya da pleksusların yoğun olduğu bölgelerde yer alır. Ayrıca birçok akupunktur noktası kas-tendon kavşaklarında bulunmaktadır. Akupunktur noktaları damar ağı bakımından zengindir ve özel bir kapiller ağına sahiptir. Bu noktalar lenfatik sistemle yakın ilişkili olmakla birlikte, nörovasküler sistemde özel değişiklik bulunmamaktadır (3,4).

Akupunktur noktaları ile akupunktur noktası olmayan yerler arasındaki histolojik farklılık akupunktur noktalarının bulunduğu bölgede dermal papillaların bulunuşudur. Ayrıca kapiller yoğunluğun artışı, sempatik sinir uçları ve iyon-su lokalizasyon farklılığı da bulunmaktadır. Akupunktur noktalarının farklı konsantrasyonda maddeler içermesi, değişik elektriksel yüklere sahip olmasını sağlar. Akupunktur noktasına iğne batırıldığında, bu noktada kalsiyum konsantrasyonunda artış belirlenmiştir (3,4).

Akupunktur noktalarında nosiseptör, meissner cisimcikleri, krause soğanı ve golgi-tendon reseptörlerinde yoğunluk belirlenmiştir (5). Bu özellikten dolayı akupunktur noktaları düşük elektriksel dirence (6) ve yüksek elektriksel potansiyale sahiptir (7). Akupunktur iğnesinin noktaya batırılmasıyla iğne doku hasarına neden olur. Bu oluşan doku hasarı sonucunda bazı "endojen algojenik maddeler" salınır. Bunlardan biri nosiseptör aktivasyonunu artıran bradikinin prokursörü olan plazma kininojenidir. Ayrıca trombositlerden serotonin salınır. Serotonin de nosiseptörleri doğrudan aktive eder. Doku travması sonucu salgılanan bradikinin ve serotonin hücre membranındaki fosfolipidlere etki ederek lökotrienlerin ve prostoglandinlerin serbestlenmesine neden olur. Prostoglandinler de nosiseptörlerin duyarlılığını artırır ve vazodilatasyonu da artırarak ortamda daha fazla algojenik madde birikimine neden olur. Refleks mekanizma ile duyarlı hale gelen nosiseptör uçlardan nöropeptidler çevre dokuya salgılanır. Özellikle P maddesi ve nörokinin A gibi taşıkininler bölgede ödem ve inflamasyonun başlamasına yol açarlar. P maddesi mast hücrelerinden histamin salınmasına neden olur (8,9). Doku hasarı ile parçalanan hücrelerden intrasellüler potasyum iyonları da dışarı çıkar. Potasyum,

doğrudan nosiseptör aktive edici özelliğe sahiptir. Mast hücresinden salınan histamin de nosiseptörü doğrudan aktive eder (10). Bu durumda ortamda ödem ve vazodilatasyonla birlikte inflamasyon meydana gelir, nosiseptörlerin uyarılması ile oluşan bu tabloya nörojenik inflamasyon denir (11).

## **2. Akupunktur noktasından başlayan uyarıların medulla spinalise taşınması**

Ağrı nosiseptörlerin uyarılması ile merkezi sinir sistemine iki ayrı yolla iletilir. Bu yollardan birincisinde uyarı nosiseptörlerden miyelinli A delta lifleriyle, ikinci olarak miyelinli C lifleri vasıtasıyla da medulla spinalise taşınır. Bu liflerin nöronlarının gövdesi arka kök gangliyonlarındadır. A delta lifleri esas olarak medulla spinalisin dorsal boynuzundaki I. ve V. katmandaki nöronlarda, C lifleri ise medulla spinalisin dorsal boynuzundaki I. ve II. katmandaki nöronlarda sonlanır (10,12,13).

Akupunktur iğnesinin noktaya batırılmasıyla uyarılan nosiseptörlerden uyarı miyelinli A delta lifleriyle hızlı ağrı olarak medulla spinalise taşınırken, bir süre sonra C liflerinin uyarılmasıyla sızlama şeklinde yavaş ağrıyı algılarız. Bu uyarılar spinotalamik, spinoretiküler ve diğer yollarla ile beyin sapına ve talamusa taşınır (10,12,13).

## **3. Uyarıların medulla spinalisten beyin sapına taşınması**

Spinotalamik ve spinoretiküler yollar uzun yıllardır kabul edilmekle birlikte diğer yollar yeni tanımlanmıştır. Uyarıların medulla spinalisten beyin sapına taşınmasında spinotalamik, spinoretiküler, spinomezensefalik, dorsal kolon ve spinohipotalamik yollar tanımlanmıştır (10,14-16).

Spinotalamik yoldaki nöronlar, medulla spinalisin dorsal boynuzundaki lamina I ve V nöronlarından köken alarak orta hattı geçer, anterolateral yolaklar içinde ilerler ve spinal kordun karşı tarafında, talamusun ventral posterolateral çekirdeğinde sonlanır. Buradan 3. nöron başlar ve bu nöronlar kortekse giderek postsentral girusda sonlanır. Bu yolaklar ağrının yeri, şiddeti ve zaman gibi özellikleri ile birlikte algılanmasını sağlar (10).

Spinoretiküler yoldaki nöronlar, medulla spinalisin dorsal boynuzundan köken alarak, orta hattı geçer, anterolateral yolaklar içinde bulbus ve postnaki

retiküler çekirdeklere uzanır veya kollateral verir. Bu yoldaki nöronlar intralaminar çekirdeklerde sonlanır. Bundan sonra nöral bilgi singulat gyrusun ön parçası, amigdala, hipotalamus gibi beyin bölgelerine iletilir. Korteksi ve subkortikal yapıları genel bir uyanıklık içinde tutmayla görevlidir.

Spinomezensefalik yoldaki nöronlar, medulla spinalisin dorsal boynuzundan köken alarak orta hattı geçer, anterolateral yolaklar içinde mezensefalik periaquaduktal gri cevherdeki çekirdeklere kadar uzanır. Bu bölgeden köken alan nöronlar ön beyindeki parabrakial çekirdek, amigdala, hipotalamusa ve diğer limbik sistem yapılarına kadar uzanır. Bu yol, mezensefalik periaquaduktal bölgeyle bağlantı yapması, bu bölgede bulunan ve ağrı kontrol sisteminde rol alan, analjezik etkili olan enkefalinerjik nöronların uyarılması bakımından önemlidir.

Dorsal kolon yolundaki nöronlar, damarsal nosisepsiyonu ve aynı zamanda somatik dokunma ve pozisyon duyusunu talamusa taşıdığı sanılmaktadır (17).

Spinohipotalamik yoldaki nöronlar retiküler formasyonda sinaps yapmadan hipotalamusta sonlanırlar. Deri, dudak, genital organlar, gastrointestinal traktus, intrakranial kan damarı, dil ve korneadan emosyonel önem taşıyan bilgiyi direk olarak hipotalamusa taşıyan ve yeni tanımlanan yoldur (18)

#### **4. Uyarıların beyin sapından kortekse taşınması**

Beyin sapındaki retiküler bölgenin, mezensefalik periaquaduktal gri cevherdeki çekirdeklerin ve talamustaki ventral posterolateral çekirdeklerde uyarılan üçüncü nöronlar uyarılarını somatik duyu kortekse taşır. Serebellar korteksin ağrı iletiminde ve değerlendirilmesindeki rolü tam olarak aydınlatılmamıştır. Serebrumda ağrı ile ilgili bölümler, 1. ve 2. duyu alanlar, frontal lob, özellikle 9 ve 12. alanlar ve posterior parietal bölgelerle, beyin bu çeşitli bölümlerini birbirine bağlayan assosiyasyon lifleridir (10,19).

#### **5. Ağrı kontrol sisteminin uyarılması**

Merkezi sinir sistemine giren ağrı sinyallerini bastırmak amacıyla, beyin analjezi sistemi de denilen

ağrı kontrol sistemi harekete geçer. Akupunktur iğnesinin batırılmasıyla uyarılan nosiseptörler ağrı kontrol sisteminin uyarılmasına neden olur. Bu sistemde rolü olduğu bilinen enkefalin ve beta endorfin (BE) gibi endojen opioidler, serotonin ve noradrenalin gibi nörotransmitterler salınır (10,12,13).

Akupunktur noktasına iğnenin batırılmasıyla meydana gelen uyarılar, ilk önce medulla spinalise oradan da beyin sapı, talamus ve duyu kortekse iletilir ve mezensefalonda periaquaduktal gri cevher ve periventriküler bölgedeki nöronları uyarılmasıyla ağrı kontrol sistemini harekete geçirir.

Mezensefalonda periaquaduktal gri cevher ve periventriküler bölgedeki nöronların gövdelerinin uyarılmasıyla, uyarılar bu nöronların aksonlarıyla nükleus retikularis paragigantoseülüs ve rafe magnus çekirdeğine gelir. Bu nöronlara enkefalinerjik nöronlar denir. Bu nöronlar serebral korteks ve hipotalamus ile bağlantı halindedir. Hipotalamik kökenli nöronlar sinaptik aralığa endorfin salgırlar. Enkefalinerjik nöronlar nükleus retikularis paragigantoseülüs ve rafe magnusda bulunan nöronlarla yaptığı sinapslarda uyarının iletimi enkefalin ile sağlanmaktadır. Böylece diensefalik endorfin ve mezensefalik enkefalin nöronları bulbustaki serotonin nöronlarını uyarır (10,12,19-21).

Bulbusta nükleus retikularis paragigantoseülüs ve rafe magnusda bulunan nöronların uyarılmasıyla, bu nöronların aksonları uyarıyı medulla spinalisin dorsal kolonlarıyla dorsal boynuzuna taşır. Bu nöronlara serotoninergik nöronlar denir. Serotoninerjik nöronların omuriliğin dorsal boynuzunda bulunan nöronlarla yaptığı sinapslarda ileti serotonin ile sağlanmaktadır (10,12,14,15,21).

Beyin sapında bulunan retiküler formasyonun bazı çekirdeklerinden köken alan nöronlar, medulla spinalisinin dorsal boynuzunda sonlanır. Bu nöronlara noradrenerjik nöronlar denir, uyarıldıklarında dorsal boynuzdaki sinaptik aralığa noradrenalin salgırlar (14,15,19).

Medulla spinalisin dorsal boynuzunda sonlanan serotoninergik nöronlar, dorsal boynuzda ara nöronları uyarılmaktadır. Dorsal boynuzdaki ara nöronlara enkefalinerjik nöronlar denir ve bu nöronların sinapslarında ileti tekrar enkefalin ile

sağlanmaktadır. Bu bölgede dinorfin taşıyan nöronlar yoğunudur (12).

## 6. Nörotransmitterlerin salınım ve etkileri

Ağrı kontrol sisteminin harekete geçmesiyle periakvaduktal gri cevher ve periventriküler bölgedeki nöronların gövdeleri uyarılır, uyarılar bu nöronların aksonları ile nükleus retikularis paragigantoselularis ve rafe magnus çekirdeklerine taşınır. Bu enkefalinlerjik nöronlar sinaptik aralığa enkefalin salgırlar. Enkefalinler, opioid reseptörlerden mü l ve delta reseptörlerine yüksek afinite gösterdiği belirlenmiştir. Ağrılı uyarın ile salınan enkefalinler mü l reseptörlerine bağlanarak supraspinal analjezi ve delta reseptörlerine bağlanarak spinal düzeyde analjezi oluştururlar. Açığa çıkan enkefalinlerin ise A delta ve C tipi sinir liflerinin dorsal boynuzda sinaps yaptığı yerlerde kalsiyum kanallarını bloke ederek presinaptik inhibisyona yol açtığı belirlenmiştir (12,22). Ayrıca enkefalinler antidepresan, antikonvülsif ve anksiyeteyi giderici etkileri vasıtasıyla ruhsal ve psikolojik durumu düzenlemede rol alırlar (23).

Plazma ve merkezi sinir sisteminde konsantrasyonu yükselen endojen opioidlerin, merkezi sinir sisteminde ve nosiseptör yüzey membranında bulunan opioid reseptörlerine bağlanarak analjezik etki yaptığı belirtilmiştir (24,25). Beta endorfin analjezik ve anti-inflamatuar etkili bir endojen opioiddir (26-29). Beta endorfin mü reseptörlerine karşı yüksek afinite gösterir. Beta endorfin periakvaduktal gri madde, rafe magnus, lokus seruleus ve medial talamus mü l reseptörlerine bağlanarak supraspinal analjezide rol oynar. Opioid reseptörlerle hücre membranındaki G proteinleri arasında ilişki bulunmaktadır. Opioidler etkilerini G proteinleri vasıtasıyla adenil siklazı inibe edip hiperpolarizasyon meydana getirerek yaparlar. Opioidler uyarıcı nörotransmitterlerin presinaptik salınımını ve membrandan kalsiyum iyon geçişini engellemektedir (24).

BE'lerin iltihabi olayların gelişiminde etkisi bulunmaktadır. Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmada (29) sıçanlara anti-beta endorfin antikorları verilerek BE'in etkisi ortadan kaldırılmış, bunun sonucu olarak sıçanlarda meydana getirilen enflamasyonun çok hızlı geliştiği tespit edilmiştir.

Ağrı kontrol sisteminin harekete geçmesiyle uyarılan serotoninerjik nöronların uyarılmasıyla medulla spinalisin dorsal boynuzunda sinaptik aralığa salınan serotonin salınmasına neden olur. Serotonin 5-HT1'den 5-HT7'ye toplam yedi reseptör ve alt grublarına bağlanarak etkisini göstermektedir. 5-HT3 reseptör ailesi hariç hepsi G proteini üzerinden adenilat siklazla, fosfoinositolle ya da potasyum kanallarıyla ilişkili membran reseptörleri niteliğinde olup yalnız HT3 reseptörleri iyon kanalı niteliğindedir (30). Serotoninin spinal korddan adenzin salınımına yol açtığı ve oluşturduğu antinosisepsiyonun bir adenzin reseptör antagonisti olan 8-fenil teofilin ile antagonize edilebildiği de bildirilmiştir (31). Endojen adenzinerjik sistemin opioidlerin, serotonin ve noradrenalinin antinosiseptif etkilerine katkısı bulunmaktadır (32). Ayrıca serotonin, kişinin kendini iyi hissetmesi, iştahın ve yemenin düzenlenmesi, mutlu ve kişinin halinden memnun olması, sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde, seks dürtülerinin normal düzeyde olması ve psikomotor dengenin sağlanmasında etkilidir (12,33).

Ağrı kontrol sisteminin uyarılmasıyla retiküler formasyondan köken alan noradrenerjik nöronlardan medulla spinalisin dorsal boynuzdaki sinaptik aralığa noradrenalin salgılanır ve burada bulunan alfa adreneerjik reseptörler aracılığıyla inhibitör etki yaparak analjezik etki meydana getirir (14,15,19).

Nosiseptör yüzey membranında opiat, gama aminobutirik asit, bradikinin, histamin, serotonin ve kapsaisin reseptörlerinin bulunması ağrının baskılanmasında, seviyenin omurilik dorsal boynuzdan nosiseptör seviyesine indiğini düşündürmektedir (34).

İnsanlar (35) ve sıçanlarda (36) yapılan çalışmalarda, akupunktur noktasının altındaki kasın, kasılma oluşturabilecek şiddet ve düşük frekanslı akım ile uyarılmasının 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 inibe olmasına bağlanmış ve akupunktur analjezisinin, hipofizektomi ve üçüncü ventrikül içine BE antiserumu uygulanmasıyla etkisini kaybettiği gözlenmiştir (37).

Elektroakupunktur (EA) uygulamasıyla BE'nin hipofizden salgılanması (37,38) ile plazmada ve merkezi sinir sisteminde konsantrasyonunun yükseldiği gözlenmiştir (39-42). EA'nın neden olduğu analjezik etki ile beyin dokusundaki BE konsantrasyonunun ilişkili olduğu (43), analjezinin naloksan uygulaması ve hipofizektomi ile ortadan kalktığı belirlenmiştir (37).

Hardebo ve arkadaşları (44) akupunktur uygulamasıyla serebrospinal sıvıda metionin enkefalin'in yükseldiğini göstermişlerdir. Zhao (45) sıçanlar üzerinde yapılan çalışmada, reticularis paragigantocellularis lateralis (RPGL) lezyonlarında akupunktur analjezisinin azaldığını, RPGL'nin elektriksel uyarımının akupunktur analjezisini artırdığını belirlemiştir. Bu çalışmada EA uygulamasıyla sıçanların RPGL'inden BE ve lösin enkefalin salgılanmasında artış olduğu gözlenmiş, BE ve lösin enkefalinin akupunktur analjezisinde etkili olabileceğini düşünülmüştür.

Akupunktur uygulaması ile endojen opioidlere ilave olarak, merkezi sinir sisteminde serotonin düzeyinde de yükselme gözlenmiştir (46). Chang ve arkadaşları (47) EA'un analjezik etkisinin serotonin 5-HT(1A) ve 5-HT(3) reseptörleri üzerinden yaptıklarını göstermişlerdir.

Amerika Birleşik Devletlerinde yılda yaklaşık bir milyon insan ağrı sendromlu hastalıklardan dolayı akupunktur tedavi yöntemini kullanmaktadır (48). Migren, gerilim baş ağrısı, dismenore, osteoartrit, fibromiyalji, trigeminal nevralsi, post-operatif ağrı gibi çeşitli ağrı sendromlu hastalıklarda akupunktur uygulanması sonucu farklı derecelerde iyileşmeler olmuştur (49-50).

Akupunktur noktasına batırılan akupunktur iğnesi ile başlayan uyarılar merkezi sinir sisteminde kortekse kadar ulaşır ve mezensefalonda periakvaduktal gri cevher ve periventriküler bölgedeki nöronlar uyarılarak, ağrı kontrol sistemi harekete geçer. Ağrı kontrol sisteminin harekete geçmesiyle beyin dokusunda ve plazmada beta endorfin, enkefalin, serotonin ve norepinefrin düzeylerinin yükselme meydana gelerek oluşan analjezik ve antiinflamatuvar etkiden dolayı ağrı sendromlu hastalıkların tedavisinde akupunktur uygulaması tedavi yöntemi olarak kullanılabilir.

## Kaynaklar

1. Melzack R, Stillwell DM, Fox EJ. Trigger points and acupuncture points for pain correlation and implication. *Pain* 1977;3:3-23.
2. Liao SJ. Acupuncture points: coincidence with motor points of skeletal muscles. *Arch Phys Med Rehabil* 1975;56:550.
3. Frenkel M, Frenkel J. Oculomotor nerve palsy treated with acupuncture. *Alten Ther Health Med* 2002;8:118-20.
4. Li WD, Du Z, Fang ZQ. On safe needling manipulation and the anatomic structure of Fengfu point. *J Acup* 1997;8:505-6.
5. Kho H, Robertson EN. The mechanisms of acupuncture analgesia: review and update. *Amer J Acupuncture* 1997;25: 261-81.
6. Shang C. Singular point organizing center and acupuncture point. *American J Chinese Med* 1989;17:119-27.
7. Leonhardt H. Fundamentals of electroacupuncture according to voll. 1th ed. Uelzen: Medizinisch Literarische Verlagsgesellschaft mbH;1980.
8. Schouenborg J, Sjolund B. First-order nociceptive synapses in rat are blocked by an amino acid antagonist. *Brain Res* 1986;376:394-8.
9. Sorkin L, McAdoo DJ. Amino acids and serotonin are released into the lumbar spinal cord of the anesthetized cat following intradermal capsaicin injections. *Brain Res* 1993;607:89-98.
10. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Neuroscience exploring the brain. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
11. Benjamin WJ. Pain Mechanisms: Anatomy, physiology and neurochemistry. 3th ed. Missouri: Mosby Inc; 2000.
12. Guyton AC, Hall, JE. Textbook of medical physiology. 11th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007.
13. Ganong WF. Tıbbi fizyoloji. 20. baskı. İstanbul: Nobel; 2002.
14. Morgan GE, Mikhail MG. Clinical anesthesiology. 2th ed. New Jersey: Prentice-Hall International Inc; 1996.
15. Ertekin C. Ağrının nöroanatomi ve nörofizyolojisi. İçinde: Yegül İ, editör. Ağrı ve tedavisi. İzmir: Yapım Matbaacılık; 1993. p.1-18.
16. Raj PP. Ağrı taksonomisi. İçinde: Erdine S, editör. Ağrı. İstanbul: Alemdar Ofset; 2000. p.12-20.
17. Hirshberg RM, Al-Chaer ED, Lawand NB, Westlund KN, Willis WD. Is there a pathway in the posterior funiculus that signals visceral pain? *Pain* 1996;67:291-305.
18. Sorkin LS. Basic pharmacology and physiology of acute pain processing. In: Wallace MS, Dunn JS, Yaksh TL (eds). *Anesthesiology Clinics of North America*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1997. p.235-50.
19. Yücel A. Ağrı doğası ve kontrolü. İçinde: Aslan FE, editör. Ağrı mekanizmaları. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2006. p.38-45.
20. Willis WD. Sinir Sistemi. İçinde: Berne RM, Levy MN, Koeppe BM, Stanton BA, editör. Fizyoloji. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2008. p.100-17.
21. Merskey HM, Bogduk N. Classification of chronic pain. 2th ed. Seattle: IASP Press; 1994.

22. 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.
23. Plotnikoff NP, Murgu AJ, Miller GC, Corder CN, Faith RE. Enkefalins: immunomodulators. *Federation Proc* 1985;44:118-22.
24. Austrup M, Korean G. Analgesic agents for the postoperative period, opioid. *Surgical Clin North Amer* 1999;79:253-73.
25. Mizoguchi H, Narita M, Nagase H, Tseng LF. Activation of G-proteins in the mouse pons/medulla by beta-endorphin is mediated by the stimulation of mu- and putative epsilon-receptors. *Life Sci* 2000;67:2733-43.
26. Millan MJ. Multiple opioid systems and pain. *Pain* 1986;27:303-47.
27. Akil H, Young E, Walker JM, Watson SJ. The many possible roles of opioids and related peptides in stress-induced analgesia. *Ann NY Acad Sci* 1986;467:140-53.
28. Pasternak GW. Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. *Clin Neuropharmacol* 1993;16:1-18.
29. Sacerdote P, Bianchi M, Panerai AE. Involvement of beta endorfin in the modulation of paw inflammatory edema in the rat. *Regul Pept* 1996;63:79-83.
30. Ganetsky M, Brush E. Serotonin syndrome: what have we learned? *Clin Ped Emerg Med* 2005;6:103-8.
31. Fürst S. Transmitters involved in antinociception in the spinal cord. *Brain Res Bull* 1999;48:129-41.
32. Sawynok J. Adenosine receptor activation and nociception. *Eur J Pharmacol* 1998;317:1-11.
33. Tamam L, Zeren T. Depresyonda serotonerjik düzenekler. *Klinik Psikiyatri Derg* 2002;5:11-8.
34. Dray A, Bettaney J, Forster P, Erkins MN. Bradykinin-induced stimulation of afferent fibres is mediated through protein kinase C. *Neurosci Letters* 1988;91:301-7.
35. Chiang CY, Chang CT, Chu HL, Yang LF. Peripheral afferent pathway for acupuncture analgesia. *Sci Sin* 1973;16:210-7.
36. Takeshige C, Sato T, Komugi H. Role of periaqueductal/central gray in acupuncture analgesia. *Acupunct Electrother Res* 1980;5:323-37.
37. Takeshige C, Nakamura A, Asamoto S, Arai T. Positive feedback action of pituitary beta endorfin on acupuncture analgesia afferent pathway. *Brain Res Bull* 1992;27:37-44.
38. 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  $\beta$ -endorphin and increased hormone release. *Brain Res Bull* 1996;40:175-82.
39. Jin HO, Zhou L, Lee KY, Chang TM, Chey WY. Inhibition of acid secretion by electrical acupuncture is mediated via beta endorfin and somatostatin. *Am J Physiol* 1996;271:6524-30.
40. Fu H. What is the material base of acupuncture? The nerves! *Medical Hypotheses* 2000;54:358-9.
41. Cabioglu MT, Ergene N. Changes in serum leptin and beta endorfin levels with weight loss by electroacupuncture and diet restriction in obesity treatment. *Am J Chin Med* 2006;34:1-11.
42. Malizia E, Andreucci G, Paolucci D, Crescenzi F, Fabbri A, Fraioli F. Electroacupuncture and peripheral beta endorfin and ACTH levels. *Lancet* 1979;535-6.
43. Ullet GA, Han S, Han JS. Electroacupuncture: Mechanism and clinical application. *Biol Psychiatry* 1998;44:129-38.
44. Hardebo JE, Ekman R, Eriksson M. Low CSF met-enkephalin levels in cluster headache are elevated by acupuncture. *Headache* 1989;29:494-7.
45. Zhao L. Role of opioid peptides of rat's nucleus reticularis paraventricularis lateralis in acupuncture analgesia. *Acupunct Electrother Res* 1995;20:89-100.
46. Li SJ, Tang J, Han JS. The implication of central serotonin in electroacupuncture tolerance in rat. *Sci Sin* 1982;25:620-9.
47. Chang FC, Tsai HY, Yu MC, Yi PL, Lin JG. The central serotonergic system mediates the analgesic effect of electroacupuncture on Zusanli (ST36) acupoints. *J Biomed Sci* 2004;11:179-85.
48. 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.
49. 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.
50. 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.