

AKUPUNKTUR UYGULAMASIYLA COVID-19 ENFEKSİYONUNA KARŞI PROFİLAKSİ

PROPHYLAXIS AGAINST COVID-19 INFECTION WITH THE APPLICATION OF ACUPUNCTURE

Prof. Dr. Mehmet Tuğrul Cabioğlu¹, Dr. Caner Horzum², Uzm.Dr. Saltuk Cabioğlu³

¹ Kıbrıs Ada Kent Üniversitesi, Magosa, KKTC

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Akupunktur Eğitim Koordinatörlüğü, Ankara, Türkiye

³ Murat Kölük Devlet Hastanesi, Acil Departmanı, Avcılar/İstanbul, Türkiye

Sorumlu Yazar: Mehmet Tuğrul Cabioğlu,

Kıbrıs Ada Kent Üniversitesi, Prof. Dr. Magosa, KKTC, tugcab@gmail.com, 0 533 2160220

“Yazarların, bu yazıyla ilgili herhangi bir çıkar ilişkisi bulunmamaktadır”

Özet

Bağışıklık tepkisi, bulaşıcı ajanlara karşı korunmada hayati bir rol oynar. Neredeyse tüm bulaşıcı hastalıklar için, enfeksiyona maruz kalan bireylerin birçoğunda hastalık belirtileri görülmez. Bu durum, bireylerin bu mikroorganizmalarla mücadele eden ve bu mikroorganizmaları etkisiz hale getiren bir bağışıklık sistemine sahip olduğunu gösterir. COVID-19 enfeksiyonu için tedavi arayışı devam etmektedir. Tedavi yöntemi bulunsa da mutasyona uğrayan virüsler insanlığı tehdit etmeye devam edebilecektir. Bu nedenle, profilaktik yaklaşım yani hastalık meydana gelmeden önce özellikle risk gruplarında önleyici yaklaşım ön plana çıkmaktadır. Bu çalışmamızda, Akupunktur uygulaması ile COVID-19 enfeksiyonunda bulaşın olduğu göz, burun ve ağız bölgesinde lokal, primer olarak etkilenen akciğer meridyenindeki ve immünmodülatör etkilere sahip akupunktur noktalarının COVID-19 enfeksiyonu profilaksisinde oynayacağı rolü tartışacağız.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, Akupunktur, İmmünmodülasyon, Profilaksi, Lokal Etki

Abstract

Immune response plays a vital role in protecting against infectious agents. For almost all infectious diseases, most individuals exposed to the infection do not have symptoms of the disease. This indicates that individuals have an immune system that fights these microorganisms and neutralizes these microorganisms. The search for treatment for the COVID-19 infection continues. Although the treatment method is found, the mutated viruses will continue to threaten humanity. Therefore, the prophylactic approach, ie preventive approach, especially in risk groups comes to the fore before the disease occurs. In this study, we will discuss the local effects in the COVID-19 infection with the acupuncture application on the eye, nose and mouth region and the role that acupuncture points primarily in the affected lung meridian and immunomodulatory effects will play in the prophylaxis of COVID-19 infection.

Key Words: Covid-19, Acupuncture, Immunomodulation, Prophylaxis, Local Effect

Giriş

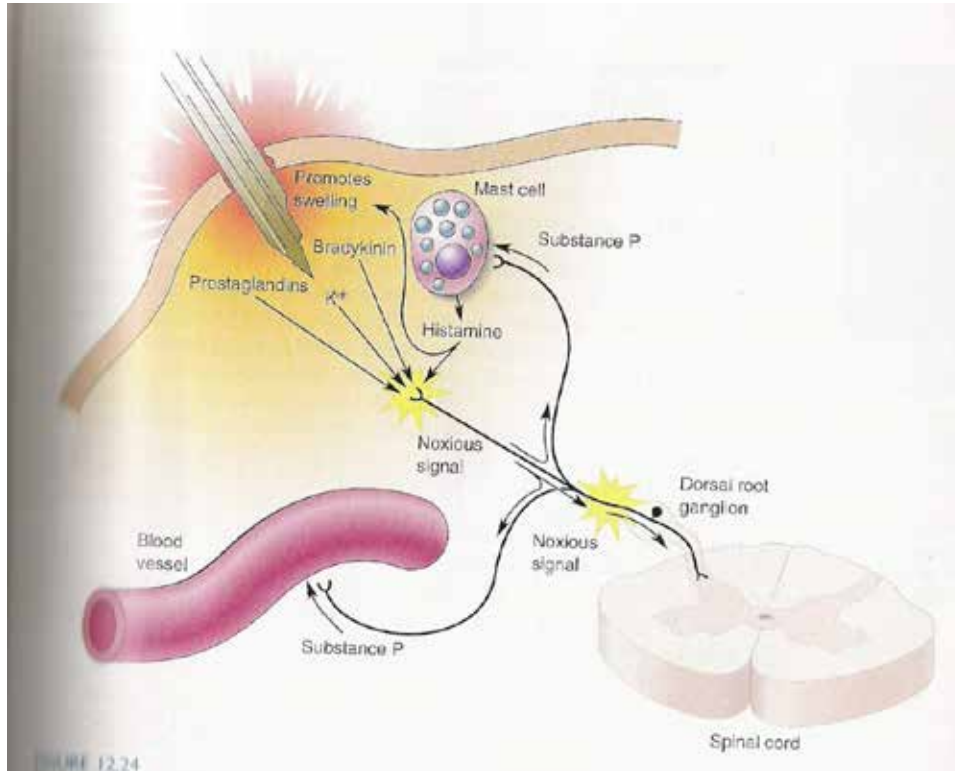
Spesifik olmayan bir fiziksel stimülasyon olarak, akupunktur, ilaçlardan farklı olarak, doğrudan patojene etki etmeyen, vücuttaki doğal düzenleyici sistemi motive ederek veya indükleyerek normal fonksiyonları modüle eder. Modern bilimsel araştırmalar, vücudun doğal düzenleyici sisteminin, vücudun homeostazını korumak için biyolojik temel olan sinir sistemi, endokrin sistemi ve bağışıklık sistemi dahil olmak üzere nöro-endokrin-bağışıklık (NEI) ağı olduğunu göstermiştir (1). Birçok çalışma, akupunkturun sinir sistemini doğrudan veya dolaylı olarak aktive edebileceğini, sinir sisteminin farklı seviyelerinde fonksiyonel aktivitelerde değişikliklere neden olabileceğini ve daha sonra ilgili nörokimyasalların salınması yoluyla modülatör rolünü oynayabildiğini bulmuştur(2). Endojen opioid peptitlerin salınımdaki bir artış genellikle akupunktur uygulamasından sonra bağışıklık sistemini etkileyen bir kilit taşı yolu olarak kabul edilir(3).

İnflamasyon ve Onarım Komutu

İğneleme sırasında meydana gelen mikro travma, lokal bir inflamasyona yol açan histamin, bradikinin, P maddesi, serotonin ve proteaz sekresyonlarını başlatır. Pıhtılaşma sistemi, plazminojen, kininler ve kompleman sistemi aktivasyonu ile Hageman faktörü (Faktör-XII) salgılanması, prostoglandinler ortamda yer alır.

Stimülasyon noktasında Lewis tabakasının mast hücresi ve iğnenin etrafındaki hücreler bradikinin, histamin benzeri maddeler, heparin, adrenokortikotropik hormon (ACTH), serotonin ve proteaz salgılar(4). (Şekil-1)

Salgılar vazodilatasyona, artmış lokal geçirgenliğe ve lokal reaksiyona neden olur. Sinir uçlarının ve kılcal damarların yüksek konsantrasyonu nedeniyle, bu lokal etkiler abartılır. Vazodilatasyon, lokal ödem, lökositlerin göçü ve sitokinlerin mast hücrelerinin sekresyonu (tümör nekroz faktörü- α



Şekil 1. (2001 Lippincott Williams & Wilkins)

(TNF- α), interlökin-6 (IL-6), interlökin-1 (IL-1)) CRH (kortikotropin salgılatıcı hormon) salgılamak için hipotalamusu uyarır. Onarım komutu hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen yoluyla gerçekleşir: Hipotalamustan CRH salgısı, glukokortikoidlerin adrenal bez salgılanmasının inflamasyon ve iyileşmede düzenlenmesi için hipofiz bezinden ACTH salınmasına neden olur. CRH ile lenfositler, IL-2, IL-4, IL-10, TGFbeta olan kortikosteroidleri ve anti-inflamasyon sitokinlerini salgılar. Aktive makrofajlar, lokal endotel hücreleri, fibroblastlar ve lenfositler, Granülosit-Monosit koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), Granülosit koloni-uyarıcı faktör (G-CSF), Monosit koloni-uyarıcı faktör (M-CSF), TNF ve IL-1 gibi koloni uyarıcı faktörleri (CSF) salgılar (5).

Akupunkturun bağışıklık sistemi üzerindeki etkisi β -endorfin, metiyonin ensefalin ve lösin ensefalinin bu sistem üzerindeki etkileri ile ilgilidir. Lökositin proopiomelanokortin mRNA'ya sahip olduğu kaydedildi. Bu nedenle, lökositler promoleküllerden ACTH ve β -endorfini sentezleyebilir. Ayrıca, B-lenfositler, T-lenfositler, doğal öldürücü hücreler, granülositler, monositler, trombositler ve kompleman terminal kompleksi üzerinde endojen opioid reseptörleri bulunmuştur. Nöroendokrin sistemdeki opioid reseptörleri ile bağışıklık sistemindeki opioid reseptörleri arasında kimyasal ve fiziksel benzerlikler de vardır. Endorfin ve ensefalinin doğal öldürücü hücrelerin aktivitesini, sitotoksik T lenfosit üretimini, monositlerin kemotaksisini ve IF- γ , IL-1, IL-2, IL-4 ve IL-6 üretimini arttırdığı bilinmektedir. IL-2, IL-4 ve IL-6 fonksiyonları, B-lenfositlerin proliferasyonunu uyarır (3,6,7).

Akupunktur İğnesinin Vücuda Girmesinden Sonra Meydana Gelen Hücresel Aktivasyon

Lökositler bakteriler, virüsler ve yabancı cisimlere karşı aşağıda belirtildiği şekilde mücadele etmektedirler.

1. Yayılımcı bakteri veya virüsleri **fagositoz** ile harap eder.
2. **Antikor** ve **duyarlı lenfositler** oluşturarak bunların bir ya da ikisi ile birlikte yayılımcıyı harap edebilirler veya yayılımını durdurabilirler.

Kısmen kemik iliğinde granülositler, monositler ve az sayıda lenfositler ve kısmen de lenf dokusunda lenfositler ve plazma hücrelerinden oluşurlar. Üç tür polimorf çekirdekli grup lökosit granüllü bir yapıya sahiptir. Bu nedenle granülosit adını alırlar. Granülosit ve monositler vücudu yayılımcı mikroorganizmalardan fagositoz yoluyla korurlar. Lenfosit ve plazma hücrelerin işlevi ise immün sistemi ile ilgilidir. Pluripotent hemopoetik kök hücrelerinden myelositik seri ve lenfositik seri olmak üzere iki tip hücre oluşmaktadır. Myelositik seriden granülositler ve monositler, lenfositik seriden ise lenfositler oluşmaktadır. Granülosit ve monositler yalnız kemik iliğinden oluşurken, lenfosit ve plazma hücreleri, lenf bezleri, dalak, timus, tonsillalar ve vücudun çeşitli yerlerindeki lenfoid dokulardan, örneğin; kemik iliği ve barsak duvarı epitelini altında uzanan peyer plaklarında üretilirler.

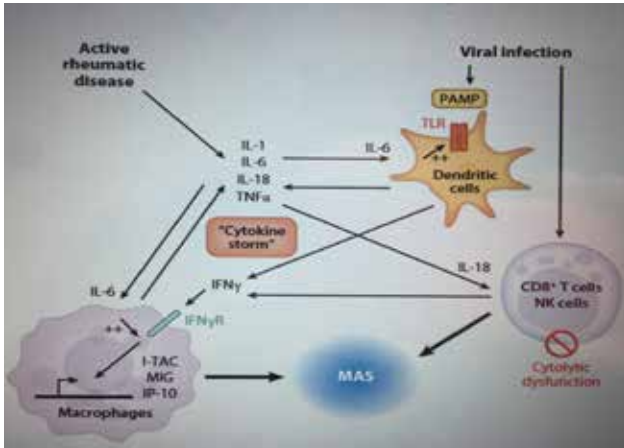
Granülositler kemik iliğinden kana geçtikten sonra kanda 4-5 saat kalırlar ve 4-5 gün kadar da dokuda yaşarlar. Ciddi bir enfeksiyonu olduğunda toplam yaşam süreleri birkaç saate kadar düşebilir. Monositler kemik iliğinden salındıktan 10-12 saat sonra dokuya geçerler. Dokuya geçtikten sonra daha büyük boyuttaki doku makrofajlarını oluştururlar. Dokuda fagositik işlevlerini gerçekleştirirken parçalayıcıya kadar aylar boyunca yaşayabilirler. Lenfositler lenfatik drenaj ile sürekli olarak dolaşıma katılırlar. Dolaşıma katıldıktan birkaç saat sonra diapedez ile dokulara geçerler. Daha sonra lenfe girip kana geri dönerler. Bu süreç tekrar, tekrar devam eder. Lenfositlerin yaşam süresi vücudun gereksinimine göre aylar hatta yıllarca sürebilir. Nötrofiller bakterilerle dolaşan kan da bile savaşıp onları harap edebilirler (8,9).

Doku makrofajları ise enfeksiyonlarla savaşma yeteneği sınırlı kan monositleri şeklinde yaşama başlarlar, daha sonra dokulara geçerek daha fazla büyür ve doku makrofajları oluştururlar. Bu doku makrofajlarının savaşma yeteneği fazladır. Nötrofiller ve monositler kan kapillerlerinin porlarında sıkışarak diapedez ile geçebilirler. Hem nötrofiller hem de makrofajlar dokularda ameboid hareketlerle ilerlerler. Hücreler çoğu kez her dakika kendi boylarının birkaç katı kadar yol alır (9).

Dokulardaki çeşitli kimyasal maddeler hem nötrofillerin hem de makrofajların bu kimyasal kaynağa doğru hareketine neden olur. Bu olaya kemotaksi denir. Bazı bakteri ya da viral enfeksiyonlar ve toksinler, inflamasyonlu dokunun kendisinden açığa çıkan zedeleyici ürünler nedeniyle, dokuda inflamasyon başladığında bu bölgeye doğru kemotaksi gelişir. Kemotaksi inflamasyonlu dokudan 100 mikrometre uzaklığa kadar etkindir. Hemen hiçbir doku kapillerlerden 50 mikrometre daha uzakta olmadığından kemotaktik sinyaller kapillerleri etkilemektedir (9).

Nötrofil ve makrofajlar özellikle bakteri ve yabancı proteinleri sindirmeye yarayan proteolitik enzimler ile dolu bol miktarda lizozoma sahiptir (9).

Bakteri, virüs, travma, kimyasal maddeler, sıcaklık ve herhangi bir olayla doku yaralanması olduğunda etkilenen dokuda, çevredeki etkilenmemiş dokuda ikincil değişikliklere neden olan çeşitli maddeler salınır (10). (Şekil-2) Tüm bu dokudaki değişikliklere inflamasyon denir.



Şekil 2. (SchulertGS, GromAA. Annu Rev Med 2015;66 145–59)

Inflamasyonun meydana gelmesiyle; Lokal kan damarlarında vazodilatasyon olur, kapiller geçirgenliği artar, interstiyel aralıktaki sıvı, kapillerlerden sızan fibrinojen ve diğer proteinler nedeniyle pıhtılaşır, granülosit ve monositler dokuya göç eder ve doku hücreleri şişer. Bu tepkilere neden olan birçok doku ürününden bazıları histamin, bradikinin, serotonin, prostaglandinler, kompleman sisteminin reaksiyon ürünleri, kan pıhtılaşma sisteminin reaksiyon ürünleri

ve duyarlı T hücreleri tarafından salınan lenfokin diye adlandırılan çeşitli maddelerdir. Bu maddelerin çoğu makrofaj sistemini aktive eder, birkaç saat içinde makrofajlar yaralanmış sistemi parçalamaya başlar. İnflamasyonlu bölgedeki doku aralıkları ve lenfatikler fibrinojen pıhtısı ile kapatılarak bir duvar örülür. Bu duvar bakteri ve toksik ürünlerinin yayılmasını geciktirir (11,12,13).

Yukarıda lökositlerin fonksiyonları ve bakteri, virüs ve yabancı cisim karşı vücudumuzun inflamasyonla verdiği cevabı değerlendirdik. Bundan sonra, akupunktur iğnesinin, akupunktur noktasına girmesiyle meydana gelen mikrotravmaya karşı birinci, ikinci ve üçüncü savunma hatları oluşur. Bu savunma hatlarını burada değerlendirerek, akupunktur uygulamasıyla nasıl bir immün cevap oluşturduğunu tartışacağız.

1. İnflamasyonda Savunma Hatları

Doku makrofajları yayılımcı organizmaya karşı *ilk savunma hattını* oluşturur. İltihap başladıktan sonra **dakikalar içinde doku makrofajları** belirir, kemotaktik maddelerin etkisiyle bağlandığı bölgeden ayrılıp iltihap bölgesine göç ederek fagositoza başlarlar. Bu doku makrofajları deri altı dokularda histiyositler, akciğerlerde alveoller makrofajlar, beyine mikroglia hücreleri ve diğerleridir (12,13).

Inflamasyon bölgesine nötrofillerin yayılımı *ikinci savunma hattını* oluşturur. İltihabın başlamasından **birkaç saat sonra** kemotaktik maddelerin oluşturduğu çekimle **nötrofiller bölgeye toplanır**. Ciddi akut iltihabın başlamasından birkaç saat sonra kandaki nötrofillerin sayısı 4-5 kat artar. Bu nötrofillerin artmasının nedeni, iltihap bölgesinden kemik iliğine kan yoluyla ulaşan maddelerin, kemik iliği kapillerlerinden nötrofillerin kana geçmesine sebep olmasıdır (12,13).

Inflamasyonlu dokuya **ikinci makrofaj yayılımı**, *üçüncü savunma hattını* oluşturur. İnflamasyon bölgesinde toplanan **monositler doku makrofajlarına dönüşürler**. Kemik iliğinin granülosit ve monosit yapımının artması bu durum granülositik ve monositik öncü hücrelerin uyarılması ile olur. İnflamasyona, monosit ve makrofaj yanıtının

immünmodülasyon etkinliği bilinen akupunktur uygulamasının, COVID-19 enfeksiyonundan korunmada etkili olabileceği değerlendirilmektedir.

Kaynaklar

- Ding SS, Hong SH, Wang C, Guo Y, Wang ZK and Xu Y. Acupuncture Modulates The Neuroendocrine Immune Network. *Q J Med* 2014;107:341–345.
- Ulloa L, Quiroz-Gonzalez S, Torres-Rosas R. Nerve Stimulation: Immunomodulation and Control of Inflammation. *Trends in Molecular Medicine* 2017;23(2),1103-1120.
- Cabioğlu MT, Cetin BE. Acupuncture and Immunomodulation. *Am J Chin Med.* 2008; 36(1):25-36.
- Bayramgürler D, Demirsoy EO. Mast Hücreleri ve Aktivasyonu. *Türk Dermatoloji ve Veneroloji Arşivi / Turkderm* 2013;47(Özel Sayı 1),37-40.
- Jin BX, Jin LL, Jin GY. The Anti-inflammatory Effect of Acupuncture and Its Significance in Analgesia. *World Journal of Acupuncture-Moxibustion* 2019;29,1-6.
- Kim SK, Bae H. Acupuncture and Immune Modulation. *Autonomic Neuroscience* 2010; 157(1-2),38-41.
- Volf N, Ferdman L. The Mechanisms of Immunomodulation in Acupuncture. *Journal of Complementary & Alternative Medicine* 2017; 9(6):00320.
- Pearce EL, Pearce EJ. Metabolic Pathways in Immune Cell Activation and Quiescence. *Immunity.* Elsevier 2013;38(4),633-643.
- Hall JE, Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Elsevier Health Sciences, 2015, 13th edition.
- Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P... Coronavirus Infections and Immune Responses. *Journal of Medical Virology* 2020;92(4),424-432.
- Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, Li Y... Inflammatory Responses and Inflammation-Associated Diseases in Organs. *Oncotarget* 2018;9(6),7204–7218.
- Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. Elsevier Health Sciences 2017; 57-96.
- Liddiard K, Rosas M, Davies LC.... Macrophage Heterogeneity and Acute Inflammation. *European Journal of Immunology* 2011;41(9),2503-2508.
- Meng L, Hua F and Bian Z, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Emerging and Future Challenges for Dental and Oral Medicine. *Journal of Dental Research* 2020; 99(5),481-487.
- Lai THT, Tang EWH, Fung KS, Li KKW. Reply to “Does hand hygiene reduce SARS-CoV-2 transmission?”. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;258,1135.
- Cheng X. Chinese Acupuncture and Moxibustion 2016, Foreign Languages Press, Beijing, China. 295-315.