

## BÖLÜM 3

### ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON'DA GETAT UYGULAMALARI

**İlker SOLMAZ<sup>1</sup>**  
**Hansa İNCEÖZ<sup>2</sup>**  
**Derya CAN<sup>3</sup>**

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre geleneksel tıp “fiziksel ve ruhsal hastalıklardan korunma, bunlara tanı koyma, iyileştirme veya tedavi etmenin yanında sağlığın iyi sürdürülmesinde de kullanılan, farklı kültürlere özgü teori, inanç ve tecrübelerle dayalı izahı yapılabilen veya yapılamayan bilgi, beceri ve uygulamalar bütünüdür” ve uzun bir geçmişe sahiptir . Geleneksel ve tamamlayıcı tıp, nüfusun temel sağlık ihtiyaçlarını sağlamada önemli rol oynamaktadır(1). DSÖ, GETAT'ı uzun yıllardır geliştirilmeye devam eden sağlık uygulamaları olarak nitelendirmektedir. Çin, Kore, Japonya ve Hindistan gibi Asya ülkelerinde GETAT, hastalıkların tedavisinde ve yönetiminde temel rol oynamaktadır (2). Avrupa Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Federasyonu'na (EFCAM) göre ise; tamamlayıcı ve alternatif tıp, sağlığın idame ettirilmesi ve iyileştirilmesi, hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde kullanılan çeşitli sağlık uygulamalarıdır ve bunlar bağımsız olarak veya konvansiyonel tıp yaklaşımları ile beraber kullanılabilir(3).

Genel olarak bakıldığında hasta tedavi sürecinde modern tıbbı ilave olarak yardımcı yöntemler uygulandığında ‘tamamlayıcı tıp’, modern tıbbın yerine başka yöntemler kullanmasına ise ‘alternatif tıp’ denmektedir. Türkiye’de de uzun süre benzer tanımlar kullanılmıştır. Ancak son dönemlerde DSÖ'nün tanımı da baz alınarak yapılan tartışmalar sonucunda tıbbın alternatifinin olmayacağına, sadece tedavinin alternatifinin olabileceğine karar verilerek ‘geleneksel ve tamamlayıcı tıp’ tanımı daha ön plana çıkmıştır (4). Geleneksel, Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Uygulamaları Yönetmeliği Taslağı Sağlık Bakanlığı tarafından 2014 yılı başında hazırlanmış, ilgili kurumlardan görüşlerini istenmiştir. Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği, 29158 sayılı ile 27 Ekim 2014 tarihinde Resmi Gazete’de yayımlanmıştır . Bu yönetmelik sayesinde yöntemlerin kullanım amaçları, hangi tür hastalıklara uygulanıp uygulanamayacağı, yapılacak eğitimler, hangi

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, GETAT Uygulama Merkezi(Başkanı) Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü

<sup>2</sup> Uzm. Dr., GETAT Uygulama Merkezi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü

<sup>3</sup> Uzm. Dr., GETAT Uygulama Merkezi, Acil Tıp Bölümü drderyacan@gmail.com

sağlık kuruluşları ve kimler tarafından uygulanabilecekleri net şekilde ifade edilmiştir. Bu yönetmelik ile kabul görmüş ve uygulama alanları, eğitim müfredatları belirlenmiş 15 yöntem şunlardır; fitoterapi, larva uygulaması, mezoterapi, proloterapi, müzik terapi, hipnoz, kupa uygulaması, homeopati, ozon uygulaması, sülük tedavisi, osteopati, akupunktur, refleksoloji, kayropraktik, apiterapi.

Türkiye genelinde 462 anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanı ile yapılan geleneksel ve tamamlayıcı tıbbi bakışı, bilgi ve uygulamaları ile ilgili anket çalışmasında GETAT yöntemleri anestezi doktorları tarafından; opioid kullanımını ve yan etkiyi azaltarak; güvenli ve efektif olarak perioperatif olarak kullanılabilir. Akupunktur en fazla güvenilen, en bilimsel olduğu düşünülen yöntemdir. Anestezistlerin %61'i en az bir GETAT yöntemini mesleğinde kullanmak isterken %21.4'ü kararsız ve %3.2'si ise GETAT yöntemi uygulamak istemiyor şeklinde sonuçlara ulaşılmıştır(5). Bizlerde bu yazımızda anesteziyoloji ve reanimasyon alanında dünyada ve ülkemizde uygulanan GETAT yöntemleri ve uygulama alanlarını inceleyeceğiz.

Akupunktur yöntemi, Asya'da 2000 yıldan daha fazla bir süredir uygulanmaktadır. Bulunan en eski belgelerden biri, MÖ 500'lere ait olduğu düşünülen "Huang Di Nei Jing" adlı belgedir. Yaşam enerjisi Yin, Yang ve Qi'den oluşmaktadır. Enerjinin, zıt ancak birbirini tamamlayan yin yang komponenti, sağlık ve iyilik durumunun korunması için dengede kalmak zorundadır. İnanışa göre bu enerji, vücut içinde "meridyen" ya da "kanal" adı verilen bir düzen içinde akmaktadır. Yin ve Yang düzeni kaybolduğunda, hastalıklar oluşmaktadır. Çin tıbbına göre, bir çok meridyenin üstünde bulunan spesifik alanlara iğne yerleştirilmesiyle vücutta Qi akışı etkilenebilir (6).

Son yıllarda Geleneksel Çin Tıbbının (GÇT) etkisi, Çin Halk Cumhuriyeti ile coğrafi yakınlık içeren bu ülkeleri aşmış ve Avrupa, Kuzey Amerika ve Türkiye'de de bilinirlik kazanmıştır. 1998 Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü, tamamlayıcı ve alternatif tedaviler için ulusal bir merkez kurmuş ve GÇT'yi bu kapsamda ele almıştır. Aynı yıl yapılan bir araştırma, geleneksel tıp uygulamalarının; Avustralya toplumunun %46'sı, Fransa toplumunun %49'u, Kanada toplumunun ise %70'i tarafından kullanıldığını ortaya koymuştur. Günümüzde akupunktur 78 ülkede kullanılmaktadır. DSÖ verilerine göre Asya'da 50.000, Avrupada ise 15.000 akupunktur uygulayıcısı bulunmaktadır(7).

Bununla birlikte bu yöntem özellikle kanser hastalarının palyatif bakımında semptom yönetiminde kullanılmaktadır (8) ve endorfinlerin salınımını uyardığı ileri sürülmektedir. Yapılan bir çalışmada kanser tanısı konan hastaların %22.1'inin semptom yönetiminde akupunkturu tercih ettikleri, en önemli tercih

nedenlerinin ise ağrı ve yaşam kalitesindeki bozulma olduğunu ifade ettikleri saptanmıştır (9). Diğer çalışmalarda ise akupunkturun ağrı kontrolüne önemli katkı sağladığı tespit edilmiştir (10).

1947'den bu yana 8 uluslararası akupunktur kongresi düzenlenmiştir. Çin'de 1958 yılında küçük operasyonlarda (dış çekimi, tonsillektomi, hernie guatr), 1960'larda büyük operasyonlarda akupunktur analgezisinden yararlanılmaya başlanılmıştır . Akut cerrahi müdahale gereken durumlarda akupunktur kontrendikedir. Bugüne kadar 2 milyonun üzerinde akupunktur anestezisi ile ameliyat gerçekleştirilmiştir. Shanghai'da cerrahi müdahalelerin 9/10 unda akupunktur anestezisi kullanılmaktadır. Çin'de % 8-30 oranında akupunktur anestezisi % 20 genel anestezisi ve % 20 genel anestezisi ve % 50 oranında da lokal anestezisinin kullanıldığı istatistiksel araştırmalarla anlaşılmıştır. Akupunktur anestezisindeki başarı oranı % 90'dır (12). Bu oran guatr ameliyatlarında % 98 - 100, kafa ameliyatlarında % 90-95, thorax ameliyatlarında % 80-95 ve laparotomi ameliyatlarında % 70'dir. Çin'de dış hekimleri anestezinin yanısıra periodontal ve ağız hastalıklarında moksa ve akupunktur içeren klasik Çin tedavi yöntemlerini kullanmaktadırlar (11) .

Laparoskopik kolesistektomi operasyonlarında akupunktur uygulamasının ameliyat sonrası analjeziye etkisi isimli çalışmada ameliyat sonrası ağrı skorları azalmasına rağmen tramadol kullanımında herhangi bir değişiklik saptanmamış sonucuna ulaşılmıştır(13). Abdominal cerrahi sonrası insizyonel ve visseral olmak üzere iki tür ağrı olmaktadır. Akupunkturun bu iki tür ağrıya etkinliği farklı bulunmuştur. Diğer bir çalışmada da insizyonel ağrıya etkinliği fazla iken diğerinde derin visseral ağrıya olan etkinliği fazla bulunmuştur (14). Bu çalışmalarda kullanılan akupunktur uygulamasının ve cerrahi türlerinin farklı olması, farklı sonuca yol açmış olabilir.

2014 tarihli laparoskopik kolesistektomi operasyonlarında,operasyon sonrası akut ve kronik safhada gelişen ağrının elektroakupunktur ile kontrolü isimli tez çalışmasında elde edilen verilere göre elektroakupunktur laparoskopik kolesistektomi sonrası görülen ağrıyı gidermek için analjezik tedavi kadar etkili olmuştur. Ek analjezik ihtiyacını azaltmıştır. Elektroakupunktur bir analjezik tedavi olarak kullanılabilir ya da en azından, postoperatif ağrı şiddetinde daha fazla azalma, analjezik ilaç alımının azaltılması ve ilaca bağlı yan etkilerin gelişmesinin azaltması için multimodal analjezik sistemi olarak analjezik ilaçlar ile birlikte kombine edilebilir sonucuna ulaşmışlardır (15).

Bir çalışmada, 185 hasta ameliyat için gerçek veya plasebo akupunktur uygulamak için randomize edildi. Akupunktur grubunda ağrı kontrolü üstün olduğunu,

ameliyattan hemen sonraki gün orta ya da şiddetli ağrısı olan hastaların yüzdesi, kontrol grubunda %72 idi, ama bu oran gerçek akupunktur görenlerde sadece % 47 idi . Yapılan başka bir çalışmada, sıçanlarda akupunktur tedavisi ile iskemi / reperfüzyon hasarı azaldı (16).

Postdural ponksiyon baş ağrısı (PDPBA) tedavisinde akupunkturun etkili olduğunu gösteren küçük vaka serileri mevcuttur (17). Akupunkturun, PDPBA gelişiminde rol oynayan trigeminal nucleus caudalis (TNC) üzerinde baskılayıcı bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir (18). Aynı zamanda medulla spinalis düzeyinde dorsal boynuzda nosisepsiyonu baskılaması (18) ve ağrının işlenmesinde genel bir inhibitör etkiye sahip olması (19) analjezik etkinliğiyle ilgili teoriler arasındadır. Dietzel ve ark.(20) PDPBA olan 5 hastaya epidural kan yaması (EKY) yerine akupunktur uygulama sonrası, semptom şiddetlerinde %50 azalma izlemişler ve bununla birlikte hiçbir hastanın EKY ihtiyacı olmamıştır. 2 ayrı vaka bildiriminde de akupunktur ile tedavi edilen toplam 4 hastanın EKY ihtiyacı olmadığı bildirilmiştir (17). Postpartum hastalarda postdural ponksiyon baş ağrısı yönetiminde epidural kan yaması alternatif tedaviler isimli derlemede akupunkturun etkin olduğu ve daha iyi belirlemek için daha fazla çalışma gerekli olduğu belirtilmiştir(21).

Proloterapi, kas iskelet sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanılan, tendon ve ligamentlerin entezis noktalarındaki enjeksiyonlarını içeren rejeneratif bir tedavi yöntemidir. Proloterapi tedavisinin 3 sac ayağı vardır.(22) Bunlar; 1.Enjeksiyonlar, 2. Egzersiz ve 3.Vitamin-mineral takviyeli beslenmedir.

Proloterapinin kas iskelet sistemi hastalıklarında kullanımı, ağrının ligamentlerdeki laksisiteye bağlı olduğu ve bu ligamentlerin hücre proliferasyonunu uyarıcı solüsyonların enjeksiyonları ile güçlendirilebileceği düşüncesinden doğmuştur.

Proloterapi enjeksiyonları tipik olarak bağ dokusu disfonksiyonu olan entezis bölgesine uygulanmaktadır. Entezis bölgesine proliferatif solüsyon uygulandıktan sonra o bölgede inflamasyon kaskadı başlamakta ve rejenerasyon gelişmektedir. Yani kronik olan bir durum akut inflamasyona çevrilmekte böylece vücudun kendi kendisini iyileştirmesi sağlanmaktadır. Bu süreçte vücuttaki eksik maddeler (vitamin, mineral, kollajen vb) yerine koyulmalı ve egzersizler ile de desteklenmelidir ki yapım süreci devam etsin ve stabil haline yakın bir doku elde edilebilsin.

Proloterapinin kökenine baktığımızda 2000 yıl öncesinde Hipokrat dönemine dayandığı görülmektedir. Hipokrat'ın yaralı bir askeri tedavi etmek için omzuna dağlama yöntemini kullandığı bilinmektedir. 1930'lu yıllarda ABD'de uygulanmaya başlanmasına rağmen Prolotherapy kelimesinin kullanılması ilk olarak Dr. George Hackett tarafından 1950 yılında olmuştur. Bu yıllarda Dr. Gustav Hemwall

(Dr. Hackett'in ilk öğrencisi) proloterapiyi öğrenmek için Dr. Hackett ile birlikte çalışmış ve ölüncüye kadar dünyaya proloterapiyi öğreten kişi olmuştur. 1960'lı yıllara gelindiğinde Dr. Hemwall, Hackett Vakfı'nın kurulmasına öncülük etmiştir, daha sonra bu vakfın adı Hackett-Hemwall Vakfı olarak değiştirilmiş ve günümüzde hala bu isimle tedavi hizmeti alamayan insanlara ulaşmayı amaçlayan bir yapıda çalışmaktadır.

1950'li yıllarda proloterapi solüsyonu olarak kullanılan fenol enjeksiyonuna bağlı alerjik reaksiyon nedeniyle iki ölüm vakası bildirilmiştir. Yaşanan bu olumsuzluk nedeniyle yöntem bir dönem uygulanmamıştır. Fenol ile yapılan proloterapi yerine günümüzde dekstroz solüsyonu kullanılmakta ve yan etki ve komplikasyon riski oldukça düşük olduğu için güvenli bir şekilde uygulanmaktadır.(22)

Proloterapi enjeksiyon tekniği ve sklerozan madde enjeksiyonu sonrasında bağ dokuda fibrozis geliştiği ilk olarak 1937 yılında Louis Schultz tarafından tanımlanmıştır. Bu bulgu, enjekte edilen sklerozan solüsyonların periartiküler ve intraartiküler yerleşimli ligamanların ve eklem kapsülünün güçlenmesine neden olarak eklem stabilizasyonunu sağlamakta kullanılabileceği düşüncesini desteklemiştir.(23)

Hackett, kas iskelet sistemi disabilitesine bağlı kronik ağrılarının çoğunlukla ligament laksitesinden kaynaklandığını ve bu durumun eklem instabilitesine ve bunu takiben ligament ve tendonlardaki nosiseptif liflerin aktivasyonuna neden olduğunu bildiren görüşünü yayınlamıştır.(24) Hackett, mekanik instabilitenin ligamentler, eklem kapsülü ve tendonlar üzerinde oluşturduğu anormal ve aşırı internal-eksternal kuvvetlerin nosiseptif uyarımın kaynağı olduğunu söylemiştir. Ligament laksitesinin potansiyel kaynakları fiziksel travma veya anormal postür olabilir ve neden olduğu eklem instabilitesi uzun dönemde dejeneratif değişimlerle sonuçlanabilmektedir.

Mekanik instabilite nedeniyle oluşan nosisepsiyonun sekonder doku iskemisine neden olduğu ve bu şekilde duyuusal bir kısır döngüye neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca uzamış kas spazmlarının neden olduğu anormal kuvvetlerin tendon veya ligament laksitesini dolayısı ile de mekanik instabiliteyi daha da arttırabileceği düşünülmektedir.

Hackett, 1953 yılında 253 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada posterior sakroiliak ligamentlere sklerozan solüsyon enjekte ederek kronik tekrarlayan sakroiliak disabilitenin ligament laksitesinden kaynaklandığını tespit etmiştir. (25)

Hackett tavşanların gastroknemius ve superfisiyal fleksör tendonlarına sylvan-sol (bir sodyum tuzu yağ asidi) enjekte etmiş ve ışık mikroskopuyla inceleme yapmıştır. Yapılan inceleme sonucunda; 48. saatte tendon ve tendon kılıfında belirgin

lenfosit infiltrasyonu gözlenirken, 2. haftada lenfosit infiltrasyonunda azalma ve fibröz doku oluşumu, 9. ay sonunda ise artık histolojik olarak enflamasyon bulgusu olmaksızın kalıcı fibröz dokunun oluştuğunu saptamıştır. 9. ve 12. aylarda tendon kalınlığında %40 artış ve tendo-osseöz bileşke kalınlığında %30 artış saptanmıştır. Ayrıca 1. ve 3. aylarda radyografik olarak tendo-osseöz bileşkede kemik yapımında artış olduğu da tespit edilmiştir.(24) Bu çalışma, proliferan solüsyon enjeksiyonu ile ligament ve tendonların entezis bölgesinde rejenerasyonun geliştiğini gösteren başlangıç niteliğinde bir çalışma olması nedeniyle oldukça önemlidir.

1983 yılında tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, tavşanlar iki gruba ayrılarak bir gruba medial kollateral ligamentlerin tibial ve femoral entezis bölgelerine %5 sodyum morrhuate enjeksiyonları uygulanırken, kontrol grubuna aynı miktarda steril izotonik solüsyon enjeksiyonu uygulanmıştır. Enjeksiyonlar sonrası Bytrex kuvvet transdüseri ile yapılan incelemede proliferan solüsyon uygulanan grupta kontrol grubuna göre ligament kuvvetinde %27 daha fazla artış ve kollajen lif çapında da %56 oranında artış saptanmıştır.(26) Bu çalışma ile proloterapi enjeksiyonlarının ligamentlerde rejenerasyon ile birlikte kuvvet artışının da olduğunu ilk kez göstermesi açısından önemli bir çalışmadır.

Maynard ve ark tavşanlar üzerinde sklerozan solüsyon enjeksiyonu sonrası aşil ve patellar tendonlardaki biyokimyasal ve morfolojik değişiklikleri araştırmışlardır.(27) Çalışma sonucunda tendon çapındaki artışın 3. ve 5. enjeksiyonlardan sonra kollajen fibrillerindeki su içeriğinde ve glikozaminoglikan içeriğinde artışla ve fibroblast hiperplazisi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda, tek enjeksiyon yapılan grupta kollajen lif çapında anlamlı bir değişim veya enflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlenmemiştir. Bu durum, sonucun sklerozan madde enjeksiyonunda doza bağlı olduğunu gösterir niteliktedir. Bir diğer önemli bulgu, kollajen liflerinin enjeksiyonlardan sonra ligament düzlemine paralel düzende kalmaya devam etmiş olmalarıdır.

Bu çalışmalar göstermektedir ki sklerozan solüsyon enjeksiyonları ile ligament proliferasyonu olmaktadır. Histolojik değerlendirmeler sonucunda proliferan solüsyonların enjeksiyonları sonrasında enflamasyon sonrasında da fibroblast proliferasyonu olduğu görülmektedir. Sklerozan madde enjeksiyonları günümüzde yerini dekstrozun değişen dozlarındaki enjeksiyonlarına yerini bırakmıştır. Dekstroz roloterapinin oluşturduğu lokal inflamatuvar etki büyüme faktörlerinin salınımını uyararak nöropatik inflamasyonun down regülasyonunu sağlamakta ve bu sayede hem ağrıyı azaltmakta hem de iyileşme sürecini başlatmaktadır.(28)

Günümüzde 'Modifiye Proloterapi'de %5 dekstroz kullanılmakta ve az noktaya az miktarda solüsyon enjekte edilmektedir. Solmaz ve ark.'larının yaptığı ça-

lişmada %5 dekstrozun duyuşal sinirleri etkileyerek hissedilen ağrıyı azalttığı ve tekrarlayan enjeksiyonlar sonucu duyuşal sinirlerde iyileşme sonucu nöropatik ağrıyı ortadan kaldırdığı gösterilmiştir.(29) Ayrıca %5 dekstroz inflamasyonsuz proliferasyon yaparak yan etki profilini de oldukça azaltmakta hasta ve uygulayıcı hekim için daha konforlu hale getirmektedir.

Solmaz ve ark.'ların yaptığı bir diğer modifiye proloterapi çalışmasında; %5 dekstroz proloterapisinin radiküler bel ağrısı için etkili bir tedavi yöntemi olduğunu ve bu yöntemin daha etkili, güvenli ve ucuz olması nedeniyle diğer tekniklere göre daha avantajlı olduğu tespit edilmiştir.(30) Modifiye proloterapide az sayıda noktaya az miktarlarda solüsyon enjekte edildiği için hastalardaki enjeksiyon sonrası inflamasyona bağlı ağrı gibi şikayetleri minimal olmaktadır. Hastaların seans- ta az enjeksiyon olmaları, enjeksiyon sonrası ağrılarının fazla şiddetlenmemesi hatta %5 dekstrozun nöropatik ağrıyı da azaltması sonucu ağrı şikayetlerinin kısa sürede geçmesi hastaların modifiye proloterapiyi tercih etmelerini sağlamaktadır.

Diz ağrısının en sık nedeni olarak ; ani ve şiddeti yüksek olan yaralanmalar ya da kronik tekrarlayıcı ancak şiddeti düşük yaralanmalar sonucu tendon-ligament hasarlanması ve bunlara bağlı olarak da diz eklemde laksisite oluşmasıdır. Diz eklemi instabilitesini ise kırıkta dejenerasyon, meniskal yırtıklar, ligament ve tendonlarda oluşan yeni hasarlanmalar takip edebilmektedir.

Proloterapi enjeksiyonlarının ana hedefi vücudun kendi iyileşme mekanizmasını uyarmaktır.(31) Diz eklemine yönelik yapılan proloterapide eklem patolojisinin nedeni olan tendon-ligament laksisitesini vücudun kendisinin iyileştirmesini sağlayarak mevcut hastalıkların tedavi edilmesi ve birçok hastalığın da gelişmesinin önlenmesi amaçlanmaktadır.

Yapılan bir çalışmada ligament hasarı olan diz ağrılı hastalara intraartiküler ve periartiküler dekstroz proloterapi enjeksiyonu sonrası hastaların enjeksiyon öncesine göre ağrı skorlarında %82 gibi bir azalma olduğu bildirilmiştir.(32)

Mevcut tedavilere rağmen ağrı şikayeti devam eden 80 hastaya diz proloterapi enjeksiyonları yapılmış. Tamamına yakınında ağrıda azalma, eklem hareket açıklığında belirgin artış olurken %80'inde anksiyete-depresyon durumlarında düzelme, ağrı kesici ilaç kullanımında azalma ve yürüyüş skorlarında artış olduğu tespit edilmiştir.(33)

Ligament yaralanmaları eğer tedavi edilmezse ilerleyen zamanlarda dejeneratif artrit sebep olabilmektedir. Ligament hasarlanması ligament laksisitesine ve zayıflığa yol açmaktadır. Ligamentte oluşan bu süreçler ise eklem biyomekaniğinin bozulmasına, eklemde instabiliteye ve osteoartritte yol açmaktadır. Osteoartrit en sık görülen eklem hastalığı olup fiziksel deformasyonun da en sık nedenidir.

Kronik, inflamatuvar olmayan sinoviyal eklem kıkırdağını dejenere eden bir süreçtir. Osteoartrit ile ilgili yapılmış olan bazı çalışmalarda, travma ile mekanik stresin osteoartrit gelişiminde önemli rol oynadığı tespit edilmiştir. (34) Diz eklemi osteoartritten en çok etkilenen eklem olup kişinin yaşam kalitesini etkilemektedir. Kişinin yürüyüşünü bozarak günlük yaşam aktivitelerini engellemektedir.

Solmaz ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada osteoartriti olan hastanın ligamentlerine proloterapi enjeksiyonu yapılmış ve hastanın hem klinik hem de radyolojik olarak osteoartritte gerileme tespit edilmiştir.(35) Sadece eklem kıkırdağı ile ilgili tedavilerin geçici iyileşmeler sağlamasının nedeni, bu tedavilerin önemli bağ yapılarını güçlendirmemesidir. Ligamentöz yapıların rejenerasyonundan sonra eklem mekaniğindeki düzelme sinovyal rejenerasyon ile sonuçlanabilir.

Bir çalışmada diz bölgesinde ligament yaralanması olan kadın futbolcularda 12 yıl içinde diz osteoartriti oluşma riskinin oldukça arttığı, bir başka çalışmada ise diz osteoartritin beyzbol, futbol, basketbol, güreş, boks, Amerikan futbolu, jimnastik gibi sporlarla uğraşanlar ile dansçılarda oldukça sık görüldüğü bunun sebebinin de bu grup kişilerde ligament hasarlanmasının daha çok görülmesi olarak bildirilmiştir.(36,37)

Proloterapi ile diz osteoartriti nasıl tedavi edilebilir? Proloterapi vücudun kendi iyileşme mekanizmasını uyarak tedavi ediyor, diz osteoartritinin de en sık nedeni ligament ve tendon yaralanmaları demistik. İşte proloterapi ile sorunun temeli yani ligament tendon hasarlanmasını tedavi ediyor böylece eklem biyomekaniğini düzelterek osteoartrit gelişimini durdurmuş oluyorsunuz.

Bilimsel araştırmalara baktığımızda bu konuyla ilgili karşılaştırmalı çalışmalar olduğunu görebiliriz. 90 hastayla yapılmış diz osteoartriti ile ilgili çalışmada hastalar 3 gruba ayrılmıştır. Birinci gruba proloterapi enjeksiyonu yapılırken ikinci gruba saline enjeksiyonu yapılmış, üçüncü gruba ise sadece egzersiz yaptırılmıştır. Proloterapi grubuna ayda bir toplamda 3 seans dekstroz proloterapi enjeksiyonu yapılmış. Ortalama bir yıl sonraki kontrolde proloterapi grubunda WOMAC skorlarında diğer gruplara göre anlamlı düzelme saptanmıştır. Proloterapinin diz osteoartriti tedavisinde ağrı, fonksiyonel durum ve tutukluk skorlarında iyileştirici olduğu gösterilmiştir.(38)

Osteoartritte proloterapi enjeksiyonları ve etkileri ile ilgili bir çok kişinin aklına takılan konular mevcut. Bunları yapılan çalışmalar üzerinden inceleyelim.

On çalışmayı inceleyen bir sistematik derlemede, proloterapinin osteoartrit tedavisindeki etkinliğinin araştırılması amaçlanmış ve proloterapi uygulanan hastalarda diz ağrısı, fonksiyon ve eklem hareket açıklığında erken ve ileri süreçte anlamlı düzelmeler olduğu belirlenmiştir.(39). Bir başka derlemede ise 250 den fazla



hastayla ilgili veriler incelenerek diz osteoartritinde proloterapi tedavisinin güvenli ve etkili olduğu tespit edilmiştir. (40)

Wisconsin üniversite'sinde yapılan bir çalışma sonucu proloterapi uygulanan 22 semptomatik diz osteoartriti olan hastanın 18'inde proloterapi enjeksiyonlarından 52 hafta sonra yaşam kalitesinde anlamlı derecede artış saptandığı bildirilmiştir.(41) Diz Osteoartrit tanısı olan yaş ortalaması 58 olan 24 hastaya 3 seans intraartiküler proloterapi uygulanmış sonrasında 24. hafta kontrolünde ağrı, WOMAC skorları ve eklem hareket açıklığında anlamlı düzelme saptandığı bildirilmiştir.(42) 46-65 yaş arası grade 3-4 diz osteoartriti olan 36 hasta ile yapılan bir çalışmada hastalara 1., 5. ve 9. haftalarda olmak üzere 3 seans dekstroz proloterapi uygulanmış. Hastaların 52. Haftadaki kontrollerinde WOMAC skorlarında anlamlı iyileşme olduğu görülmüş ve araştırmacılar, proloterapi enjeksiyonlarının diz osteoartriti olan hastalarda etkili ve güvenli bir tedavi yöntemi olduğunu bildirmişlerdir.(43)

Osteoartritte en çok merak edilen konulardan biri yapılan proloterapi enjeksiyonlarının kıkırdak hasarı üzerinde herhangi bir etkisinin olup olmadığıdır. Yaş ortalaması 71 olan ve yaklaşık 9 yıllık diz ağrısı şikayeti olan 6 diz osteoartriti hastaya ortalama 4-6 seans dekstroz proloterapi ayda bir seans şeklinde uygulanmış ve tedaviden sonra değerlendirilen biyopsi örneklerinde yeni kıkırdak oluştuğu gösterilmiştir.(44)

Bir diğer merak edilen konu da diz osteoartriti vakalarında enjeksiyonların etkinliğinin ne kadar süreceğidir. Bilinen diz osteoartritinde proloterapi tedavisinin olumlu etkilerinin uzun dönem devam etmekte olduğudur. Literatüre baktığımızda diz osteoartriti hastalarında proloterapi tedavisi sonrası 2.5 yıllık takipte ağrı, tutukluk ve fonksiyonel durum skorlarındaki anlamlı iyileşmelerin devam ettiği bildirilmiştir.(45)

Sıklıkla sporcularda oluşan diz eklem instabilitesine yol açan bir diğer ligament yaralanması da ön çapraz bağ yaralanmalarıdır. Eğer tedavisiz bırakılırsa ilerleyen zamanlarda kıkırdak dejenerasyonuna yani osteoartrite neden olabilir. Yapılan bir çalışmada ön çapraz bağ hasarı olan hastalara proloterapi enjeksiyonu uygulanarak diz eklemde stabilitenin sağlandığı ve kıkırdak dejenerasyonun gelişiminin önlendiği bildirilmiştir. (46) 6 aydan uzun süren diz ağrısı olan ve ön çapraz bağda laksitenin eşlik ettiği 18 hastaya intraartiküler dekstroz proloterapi si uygulanmıştır. Seanslar 2 ayda bir toplamda 6 seans olacak şekilde düzenlenmiştir. 6 hasta çalışmayı tamamlayabilmiş, 6. ayda 6 hastada, 12. ayda 9 hastada, 3. yılda ise 10 hastada instabilitenin tamamen düzeldiği saptanmıştır. 3. yıldaki değerlendirmede ayrıca hastaların ağrı ve fonksiyonel durumlarında da anlamlı düzelme saptanmıştır.(47)

Ön çapraz bağ yaralanmalarında ligamentin kendisini güçlendirmek cerrahi ile mümkün olmaktadır, aynı şey total rüptür tedavisinde de geçerlidir. Cerrahi sonrası ne yazık ki ligament laksitesi tekrarlayabilmekte ve sporcularda spora dönüşün sağlanması oldukça zor olmaktadır. Ayrıca cerrahi tedavi sonrası uzun süreli rehabilitasyon ve hareket kısıtlılıkları bu tedavinin dezavantajlarındandır. Cerrahi planlanmayan konservatif tedavi düşünülen hastalarda ligamentin güçsüzlüğünü kompanse etmek için diz çevresindeki kaslar güçlendirilmektedir. Ön çapraz bağın direkt kendisini güçlendiren yöntem ise proloterapi enjeksiyonlarıdır. Direkt hasarlı ligamente yapılması, rehabilitasyon sürecinin daha kısa olması ile cerrahi yöntemlere göre daha avantajlı olduğu düşünülmektedir.

Diz ağrısının sık görülen önemli sebeplerinden biri de menisküs hasarlanmalarıdır. Bu nedenle uygulanan cerrahi tedaviler ise tüm diz cerrahilerinin %17'sini oluşturmaktadır. Cerrahi prosedürler ; total veya parsiyel menisektomi, menisküs tamiri ve menisküs transplantasyonudur. Bu cerrahi tedavilerin tamamına yakınında dizde ağrı, tutukluk, kilitlenme ve instabilite gibi semptomların tekrar görülmesi oldukça sıktır. Cerrahi tedavi sonrası tekrarlayan yaralanmalar sık görülmektedir. Menisküs yırtıklarına en agresif cerrahi yaklaşım menisektomidir ve menisektomi sonrası diz ağrısı yakınması devam eden hastalar, diz eklemi sorunları nedeniyle hekime başvuran hastalar arasında önemli bir grubu oluşturmaktadırlar.

Menisküs hasarlanmalarında uygulanan cerrahi yöntemler sonrası geç dönemde de olsa instabilite ve eklem dejenerasyonu gelişmesi, bu tedavilerin menisküs hasarlanmalarında tedavide ilk seçenek olmalarının sorgulanmasına neden olmuştur. Menisküs patolojilerinde cerrahi prosedürlerin etkinliğini konu alan oldukça kapsamlı bir çalışmada “ön çapraz bağ ve menisküslerin tamiri veya rekonstrüksiyonunun osteoartrit gelişimine karşı koruyucu etkisine dair kanıt bulunmadığını” belirtmişlerdir. (48) Aslında bu durumun temel nedeni cerrahi tekniklerin diz eklemine travma sonrasında iyileşmesi için gerekli olan rejeneratif süreci başlatamıyor olmalarıdır. Eğer bu şekilde hasarlanan diz tedavi edilmezse veya cerrahi uygulanırsa rejenerasyon sürecini başlatacak bir yaklaşım uygulanmazsa travmayla başlayan süreç dejenerasyonla devam etmektedir. Bu dejeneratif süreç ancak rejenerasyonun uyandırılması ile önlenebilmektedir.

Menisküs hasarlanmalarında cerrahi yöntemlerdeki başarı oranının düşük olması ve başarısız tedavi sonrası gonartroz gelişimi nedeniyle son zamanlarda “biyolojik menisküs tamiri” olabilecek yöntemler üzerinde durulmaya başlanmıştır. Bu konuyla ilgili yapılan araştırmalarda görülmüş ki hasarlanan menisküsün iyileşmesi için ortamda yeterli büyüme faktörü olması gerekmektedir. İn vitro çalışmalarda platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme büyüme faktö-

rü (TGF) ve diğerlerinin menisküs hücre proliferasyonunu ve kollojen gelişimini uyardığı gösterilmiştir.(49-51)

Proloterapi enjeksiyonları, büyüme faktörlerinin salınımını sağlayarak hücre proliferasyonu ve kollojen sentezini uyarır. Proloterapi tedavisinde en sık kullanılan ve rejenerasyonu sağlayan solüsyon dekstrozdur. Proloterapi enjeksiyonlarında en sık kullanılan solüsyon olan dekstroz, enjekte edildiği ortamda IGF-1, TGF- $\beta$ , bFGF, and PDGF-B gibi birçok büyüme faktörünü arttırmaktadır. (34,52-56)

Menisküs hasarlanması olan ve diz ağrısı yakınması olan 24 hastada 28 diz eklemiyle yapılan bir çalışmada, diz eklemine ortalama 6 seans proloterapi enjeksiyonları uygulanmış ve hastalar 18 ay boyunca takip edilmiştir. Ortalama VAS ağrı skoru 7.2'den 1.6'ya gerilerken ortalama VAS tutukluk skorunun 6.0'dan 1.2'ye gerilediği saptanmıştır. Sonuç olarak proloterapi enjeksiyonlarının ağrı ve tutukluk yakınmalarında anlamlı azalmaya yol açtığı kaydedilmiştir. Ayrıca, proloterapi enjeksiyonları ile eklem hareket açıklığında ve fonksiyonel durumda belirgin iyileşme kaydedilmiştir. (57)

Tüm bu literatürlerin ışığında şunu söyleyebiliriz ki ;diz eklemine tendon ve ligament yaralanmalarına bağlı gelişen patolojilerde mutlak cerrahi endikasyonu olmayan vakalarda proloterapi enjeksiyonları konservatif bir tedavi seçeneği sunmaktadır.

Son zamanlarda kalça ağrısı oldukça sık gözlenmekte olan önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Ve ne yazık ki kronik kalça ağrısı nedeniyle kalça eklemine artroplastisi yapılan vaka sayısı gün geçtikçe artmaktadır.(58) Kalça eklemi normal günlük yaşam aktiviteleri sırasında fazla hareket eden ve çoğunlukla zorlanan eklem olduğundan normal kullanımında dahi eklem yapılarının yıpranması söz konusu olabilmektedir.(59) Kalça artritli hastaları inceleyen çalışmaların sonuçlarına göre ilerleyen zamanlarda kalça artroplastisine daha çok ihtiyaç duyulabileceğini öngörmektedir.(60) Bununla birlikte, total kalça protezinin genellikle tatmin edici sonuçların olmaması, osteoliz, derin ven trombozu gibi ciddi risklerin bulunması, ilerleyen zamanlarda revizyon gereksinimi gibi nedenlerle, bu hastalar için iyi bir seçenek olmayabilir.(61,62) Kalça ağrısında modern tıbbın tedavi yöntemlerinden istenilen sonucun alınamaması nedeniyle son dönemde hastalar alternatif tedavi yöntemlerine yönelmeye başlamışlardır. Bu tedavi yöntemlerinden birisi de proloterapi enjeksiyonlardır.(63,64)

Kalça ağrısının kökenine indiğimizde; kalça eklem patolojilerinin başında labrum ligament ve tendon hasarlanmaları bulunduğunu görmekteyiz. Önce labrum, tendon ve ligamentlerde hasar oluşmakta, bu yapılardaki laksisite sonrası eklemde instabilite gelişmekte ve bu durum tedavi edilmezse eklem kıkırdak dejenerasyo-

nuna ilerleyerek koksartroz gelişmektedir. Aslında bu durum dizdeki osteoartrit gelişme mekanizmasıyla oldukça benzerdir. Esas problemin kaynağı bağ dokudadır. Ancak çoğu tedavi yönteminde sorunun kaynağı değil sorunun sonucu tedavi edilmeye çalışıldığından istenilen sonuçlar alınamamakta hastanın ağrısı devam etmekte koksartroza ilerleyiş devam etmektedir. Kalça ağrılarında da proloterapi tedavisi ile sorunun temeli olan ligament, tendon ve labrumdaki hasar öncelikli olarak tedavi edilerek dejenerasyonun ilerlemesi durdurulmaktadır. Proloterapi enjeksiyonları ile ligament ve tendonlarda rejenerasyon başlatılmakta ve bunun sonucunda eklem stabilizasyonu sağlanmaktadır. Proloterapi tekniği ile vücudun kendi iyileşme mekanizması uyarılarak enjeksiyonun uygulandığı bölgelerin kuvvetlenmesi ve kalça eklem stabilizasyonunun sağlanması amaçlanır. Tüm bunların sonucunda kalça eklemine daha rahat hareketi, labrumun tamiri ve kırıkta rejenerasyonu sağlanarak da ağrıya iyileşme hedeflenir.

Solmaz ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada kalça eklemine avasküler nekrozu olan bir hastaya intraartiküler ve periartiküler proloterapi uygulanmış.(65) Proloterapi enjeksiyonlarının altıncı seansından sonra, hasta günlük aktivitelerini önceki fiziksel ve efor kapasitesi ile aynı şekilde yapabilir hale gelmiştir. WOMAC osteoartrit indeksi 92'den 12'ye düşerken; Likert ağrı skalası, enjeksiyon öncesi 5'ten enjeksiyonlardan sonra 1'e kadar düşmüştür.

Piriformis sendromu kalça ağrısının önemli bir nedeni olmakla beraber çoğu zaman gözden kaçmaktadır. Bu sendromda ağrı tipik olarak kalçadan bacağı doğru yayıldığı için beraberinde bel ağrısı da varsa ağrının belden kaynaklandığı düşünülebilmektedir. Piriformis sendromu genellikle tendon ve ligament hasarı sonucu oluşmakta ve proloterapi tedavisi ile oldukça güzel sonuçlar alınmaktadır.(66)

Sıklıkla sporcularda (özellikle de futbolcularda) gördüğümüz kasık bölgesindeki kronik ağrılara sebep olan osteitis pubis sendromundan kaynaklanmakta ve proloterapi ile güzel sonuçlar alınmaktadır. Futbol oyuncularında kasık ağrısının yıllık insidansı %10-18 olarak bildirilmiştir.(67) Atletlerde kronik kasık ağrısının en sık nedenleri osteitis pubis ve adduktor strainidir. Yapılan bir çalışmada pubik ramide hassasiyeti olan hastalara proloterapi enjeksiyonları yapılmış; çoğu sporcu ağrılarında tamamen kurtulurken tamamına yakınının ortalama 9 hafta içerisinde spora dönüşü sağlanmıştır ki bu da sporcular için oldukça önemli bir durumdur.(68)

Ayak ve ayak bileği ağrısı, 50 yaşın üzerindeki nüfusun ortalama %20'sini etkiler, hareketliliği ve günlük yaşam aktivitelerini önemli ölçüde bozarken düşme riskini de artırır. Kronik ayak ağrısı genel popülasyonda yaygındır ve önemli ölçüde morbidite ve sakatlıkla ilişkilidir.

Günlük hayatta herkesin başına gelen ayak bileği burkulmaları sonrası sıklıkla akut lateral ayak bileği instabilitesi gelişmektedir. Eğer bu lateral bölge ligament laksiteleri tedavi edilmezse ilerleyen dönemlerde kronik fonksiyonel ve mekanik instabiliteye yol açabilirler. Subtalar instabilite, medial ligamentler ve sindesmoz yaralanmaları da diğer ayak bileği instabilite nedenleri arasında yer almaktadır. Peroneal zayıflık da aynı şekilde kronik ayak bileği instabilitesi nedenlerinden birisidir. Ayak bileği hasarlanmaları %30 oranında hastada kalıcı hasara yol açabilmektedir. Tekrarlayan travmalar ya da yetersiz tedavi sonucu kronik ayak bileği instabilitesi ve bunun sonucunda da dejeneratif artroz gelişebilmektedir. Bu nedenlerle ayak bileğindeki tendon ve ligament yaralanmaları kronikleşmeden tedavi edilmelidir. Özellikle sporcularda konservatif tedavilerin erken dönemde uygulanması spora dönüş süresini oldukça kısaltmaktadır. Aynı zamanda kronikleşmesini engellemekte ve tekrar hasarlanma riskini en aza indirmektedir.

Proloterapinin dokularda rejenerasyonu sağladığını biliyoruz. Tendon ve ligament yaralanmalarında kronikleşme ve instabilite oluşması nedeniyle proloterapi, ayak bileği ve ayak yaralanmalarında konservatif tedavi seçeneklerinden birisidir. Proloterapi enjeksiyonlarının, ayak ve ayak bileğinde tendon ve ligament patolojilerinin tedavisinde etkili olduğu bilimsel yayınlarla tespit edilmiştir.(69)

Ayak bileği ligament yaralanmalarının tamamına yakını konservatif tedavi ile iyileşmektedir. Özellikle son dönem çalışmaların sonuçları, lateral ligament hasarında konservatif tedavinin etkin olacağı yönündedir. Konservatif tedavi çoğunlukla, akut dönemde istirahat, buz uygulama, kompresyon ve elevasyon uygulamaları ile sonrasında uygulanan TENS, Ultrason gibi fizik tedavi modaliteleri ile egzersiz programını içermektedir.(70) Cerrahi uygulanan hastalar ile konservatif tedavi uygulanan hastalar karşılaştırıldığında, konservatif tedavi uygulanan hastaların normal günlük aktivitelerine daha kısa sürede döndükleri görülmektedir.

Yapılan bir çalışmada kronik ayak, ayak bileği ağrısı olan hastaların proloterapi enjeksiyonlarından sonraki 3 yıllık takiplerinde ağrı şikayetlerinde azalma ve fonksiyonel iyileşme olduğu bildirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen ve başka konservatif tedavilere yanıtız kronik aşıl tendinopatisi veya lateral ligament, peroneal tendon yaralanmaları gibi patolojileri olan hastalarda proloterapiye yanıtın çok iyi olduğunu belirtilmiştir. Aşıl tendinopatisi olan hastalarda proloterapi enjeksiyonları sonrası ağrı ve tutukluk yakınmalarında azalma ile beraber günlük yaşam aktivitelerinde de belirgin iyileşme olmaktadır. Proloterapi ile beraber egzersiz programı uygulandığında iyileşmenin daha hızlı gerçekleştiği görülmüştür.(71)

Aşıl tendinopatisi tanısı alan hastalarda proloterapi enjeksiyonları, günlük yaşam aktivitelerinde düzelmeye ağrı ve tutukluk yakınmalarında azalmaya neden olduğu gibi, hasarlanmış tendonda olumlu yapısal değişikliklere de neden

olmaktadır. Tedavi öncesinde hasarlanmış bölgelerin ve intratendinöz yırtıkların, ultrasonografide saptanan hipoekoik alanların büyüklük ve şiddetinin proloterapi enjeksiyonları sonrasında azaldığı, tendon neovasküleritesinin ise arttığı bildirilmiştir.(72)

Lyftogt, aşıl tendinopatisi olan 16 hasta üzerinde yaptığı çalışmasında proloterapi enjeksiyonları sonrasında 14 hastada tam iyileşme sağlanarak hastaların yaralanma öncesindeki aktivitelerine döndüklerini bildirmiştir.(73)

Yapılan bir diğer çalışmada 36 kronik aşıl tendinozisi olan hastaya 6 haftada bir olmak üzere ortalama 4 seans dekstroz proloterapi enjeksiyonları uygulanmıştır. Hastaların dinlenme halindeki VAS ağrı skorlarında %88, normal günlük aktiviteleri esnasındaki VAS ağrı skorlarında %84, spor veya diğer fiziksel aktiviteleri esnasındaki VAS ağrı skorlarında %78 azalma saptandığı bildirilmiştir.(74)

Plantar fasiit tanısı alan 60 hastada proloterapi enjeksiyonlarının etkinliğinin değerlendirildiği randomize kontrollü bir çalışmada hastalar iki gruba ayrılmış, bir gruba proloterapi enjeksiyonları uygulanırken diğer grup kontrol grubu olarak alınmıştır. Proloterapi enjeksiyonları uygulanan hasta grubunda, kontrol grubuna oranla 42, 90 ve 360. günlerde VAS ağrı ve Foot and Ankle Outcome Score (FAOS) skorlarında anlamlı düzelleme saptanmıştır.(75) Bir diğer çalışmada ise, dekstroz proloterapi enjeksiyonları ile kronik plantar fasiit tanısı alan hastaların ağrı yakınmasında anlamlı azalma olduğunu bildirilmiştir.

Yapılan bir sistematik derlemede; proloterapi enjeksiyonlarının, aşıl tendinopatisi için eksenrik yükleme egzersizleri, plantar fasiyopati için trombositten zengin plazma ve Osgood-Schlatter hastalığı için lignokain enjeksiyonları dahil olmak üzere, alternatif tedavi yöntemlerine eşit veya üstün kısa, orta ve uzun vadeli sonuçlar sağladığını ileri sürmektedir. Bu derlemedeki hiçbir çalışmada proloterapi enjeksiyonlarını takiben herhangi bir yan etki bildirilmemiştir.(76)

Ozon gazı (O<sub>3</sub>), 1800'lü yıllarda bulunan 3 oksijen atomuna sahip bir moleküldür. Etki mekanizması incelendiğinde bakteri, virüs, mantar, maya ve protozoanın inaktivasyonu, oksijen metabolizmasının uyarılması ve bağışıklık sisteminin aktivasyonudur (77). Ozon, lipidik peroksidasyon, amino asit oksidasyonları ve DNA'nın geri dönüşümsüz hasarı yoluyla hücreler üzerinde doğrudan etki ederek hücre ölümüne yol açan güçlü bir oksidandır.Farklı branşlarda ve birçok klinik uygulamada kullanılmaktadır. Örneğin iskemik hastalıkların tedavisinde; akut inme geçiren hastalarda ozon terapi ile mortalitenin azaldığı ve hızla iyileşme görüldüğü bildirilmiştir (78). Ozon, serebral iskemide ve hipokside, ATP ve enerji metabolizmasını sürdürür ve hücre apoptozunu azaltır (79).

Ozon tedavisinin kullanıldığı hastalıklar incelendiğinde; kardiyovasküler hastalıklar, multiple skleroz, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, yaşa bağlı maküler

dejenerasyon ve nöropatik ağrı gibi ciddi kronik patolojilerin de olduğu görülmektedir(80). Ayrıca ozon tedavisi hem kanser tedavisi sırasında hem de palyatif tedaviler sırasında destekleyici tedavi olarak da kullanılmaktadır(81). Ozonun tedavi ettiği diğer hastalıklar ise dejeneratif omurga hastalıkları, kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları ve hastalıkları, romatizmal bağışıklık hastalıkları, damar hastalıkları, metabolik hastalıklar, nöropatik ağrı gibi durumlardır.

Ozonun analjezik etkisi vardır. Ağrılı durumlarda subkutan ozon enjeksiyonu inflamatuvar faktörleri hızla inaktive ederek stimülasyonu azaltır. Ek olarak, duyuşal uyarılmaya doğrudan duyuşal sinir uçlarındaki inflamatuvar faktörler ve periferik duyarlılığı inhibe ederek analjezik etkinliği ortaya çıkar(82).

Ozon tarafından sinir uçları, sinir sisteminde endorfinlerin aktivasyonunu indükleyebilir, böylece periferik zararlı stimülasyon sinyallerinin sinir sistemine iletilmesini engelleyebilir(83). Transforaminal yoldan uygulanan ozon enkefalin ve diğer maddeleri serbest bırakmak için inhibitör internöronları stimüle eder ve merkezi analjezi sağlar (84). Bu tip analjezi, enjeksiyondan hemen sonra meydana gelir.

Ozon tedavisi (ozon otohemoterapi veya doku enjeksiyonu) ile endojen bir antioksidan sistem başlatılabilir çeşitli yöntemlerle. Lokal mikroçevredeki hem oksijenaz-1 artar ve aşağı akış hedeflerine hem oksijenaz-1 aracılı sinyalleme yoluyla antioksidasyon aktive olur (85). Süperoksit dismutazın ekspresyonu, peroksidasyon serbest radikalleri daha fazla parçalayarak uyarılır. Katalaz üretilir, Glutatyon peroksidaz sentezi artar ve organik peroksitler parçalanır. Ayrıca, glikoz-6-fosfat seviyesi pentoz fosfat bypass metabolizmasında dehidrojenaz artar, nikotinamid adenin dinükleotit fosfatın antioksidan azaltma yeteneği ile (86). Vadesi dolmuş ozonun etkisi ile fizyolojik ve patolojik süreçler sonucunda mikroçevrede oluşan serbest radikallerin ve peroksitlerin vücuttan aktif olarak uzaklaştırılması hızlanır. Ozonun kullanımı çift yönlü düzenleme etkisine sahiptir; immünoestimülasyon veya immünoşüpresyon. Vücutun immüno­lojik fonksiyonu üzerinde farklı düzenleme yöntemleri ve etkileri vardır. Ozonun immüno­modülatör ve antiinflamatuvar etkileri vardır. Hemoterapi veya doku enjeksiyonu, güçlendirme gibi bağışıklık geliştirme etkilerine sahiptir(87).

Granülositlerin ve makrofajların fagositik fonksiyonu ve vücutun iyileştirilmesi patojenik mikroorganizmaların veya metabolik atıkların uzaklaştırılması ile olur. Bir yandan, nükleer transkripsiyonu inhibe ederek proinflamatuvar sitokinlerin sentezini inhibe eder nükleer faktör kappa-B gibi faktörler, öte yandan sentezi artırır (88). Ozonun lokal doku enjeksiyonu oksijen ihtiyacını artırabilir, doku hipoksisini iyileştirebilir ve serbest radikal süpürücü olarak hareket eder. Ozon vasküler endotel hücrelerini etkiler, kan damarlarını genişleten nitrik oksit ve

diğer maddeleri serbest bırakarak lokal mikrosirkülasyonu ve doku iyileşmesini uyarır. Ozon büyük miktarda sitokin üretmek için bağıışıklık hücrelerini uyarabilir; otohemoterapi, küçük bir interferon- $\gamma$ , interferon- $\beta$ , tümör nekroz faktörü  $\alpha$  ve granülosit-monosit koloni uyarıcı faktör salınımına yol açabilir(89).

Sistemik Ozon tedavisi, enflamasyonu kontrol etmekte, bağıışıklığı uyarmakta ve antiviral olarak etki sağlamaktadır. Yeni bir bağıışıklık sistemini etkileyen tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Palyatif serviste, postcovid hastalara uygulanmakta olan sistemik ozonterapi, antiviral ilaçlarla kombinasyonu halinde sinerjik etki oluşturulabilmektedir (90). Ozon, periferik vazodilatasyon yoluyla akciğer ve periferik doku oksijenlenmesini ve gaz değişimini sağlar.

Genel olarak, ozon tedavisi diyabetik ayak, trofik veya basınç ülserleri, sistemik sklerozda mükemmel faydalar sağlamıştır (91). Mikrosirkülasyonun iskemik-hemorajik hasarının azaltılması açısından erken bir ozon oto-hemo-infüzyonu ile COVID-19 pnömonisinde ve diğer hastalıklarda olumlu tepkiler elde edilebilir. Bu olumlu tepkilere hem yüzey aktif madde üretimini ve alveollerin elastikiyetini artırarak hem de trombosit adezyonunu azaltarak ve mikrotrombüs oluşumunu önleyen pıhtılaşma kaskadını bloke ederek endotel hasarının azalmasını sağlayarak aracılık edilebilir(92). Ayrıca, bu etki derin venöz trombüs oluşumunu ve bunun sonucunda pulmoner emboli oluşumunu azaltarak periferik düzeyde de meydana gelebilir. Hem mikro hem de makrotrombüs, solunum tedavisine dirençli hipokseminin tipik özellikleri olan pulmoner şant ve pulmoner hipertansiyon oluşumuna yol açar(93). Ozon oto-hemo-infüzyonunun bir başka potansiyel faydası, COVID-19'da solunum yetmezliği, yaygın damar içi pıhtılaşma ve çoklu organ yetmezliğinin patogeneğinde "sitokin fırtınası" üzerinde olabilir. Ozonun septik akciğer hasarında koruyucu immünomodülatör etkileri zaten bilinmektedir. "Sitokin fırtınası" hemodinamik sonuçları toksik şokunkilere benzerdir (94). Septik şokta olduğu gibi toksik şokta, mikrodolaşım anormallikleri, sistemik hemodinamikten ayrıışmış ve hayatta kalanlarda daha şiddetli olan temel özelliklerdir(95). Bu nedenle, sistemik hemodinamik değişkenlerin vazopresör ilaçlarla düzeltilmesine rağmen mikrodolaşım değişiklikleri devam edebilir(96). Ozon ön koşullandırmasının, bir fare modelinde lipopolisakkaritin neden olduğu endotoksik şok ve oksidatif stres sırasında tümör nekroz faktörü- $\alpha$  düzeyini azaltmada deksametazon kadar güçlü olduğu gösterilmiştir(89). Birincil "sitokin fırtınasına" ek olarak, COVID-19'lu hastalarda bir süperenfeksiyon ve ikincil bir septik şok yaygındır(89,97).

Wasser ve ark, akut inme geçiren hastalarda ozon tedavisi ilk birkaç gün içinde, sadece günde bir kez bir hafta boyunca tekrarlandığında, hiçbir hastanın ölmediğini ve hızla iyileştğini bildirmişlerdir(78). Özellikle akut inme hastalarında



SjvO<sub>2</sub> ve noninvaziv CVP teknikleri ile ozon tedavisinin etkinliğini takip etmek, progress açısından oldukça değerli bilgiler sağlamaktadır. Bocci ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ozonun rektal insüflasyonundan sonra portal vende oksijeni arttırdığı bildirilmiştir(98). Ozon kolon mukozasından absorbe olduğunda, vena portada oksijenasyonun arttığı tespit edilmiştir.

Siniscalco ve ark, pankreasda hasar yaratılan ratlarda yaptıkları çalışmada ozon tedavisi ile endojen Nrf2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2), GST (glutathione-s-transferase) enzimlerinin artması ve bunun sonucunda pankreas dokularında 4-HNE (4-hydroxynonenal) ve PARP-1 (nuclear enzyme poly (ADP-ribose) polymerase-1) seviyelerinin düşmesi yoluyla pankreas hücresinin iyileştiğini ve böylece daha yüksek insülin ve leptin seviyeleri ile glikoz metabolizmasının düzelmesine neden olduğunu bildirmişlerdir. Ozon tedavisinin, yıllar içinde diyabetin neden olduğu organ hasarının önlenmesinde faydalı olabileceği bildirilmiştir(99). Sistemik uygulama yollarından biri olan rektal insüflasyon metodu ile ozonterapi özellikle gastrointestinal sistem hastalıklarında büyük yarar sağlamaktadır.

Lelyanov ve ark. ozonun yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini ilk kez araştırdı(100). Bu çalışmada ozonun kolon anastomoz yarasının iyileşmesine olumlu katkı sağladığı bildirilmiştir. Yine Erginel et al. yaptıkları çalışmada, sıçan peritonit modelinde ozonun kolonik anastomoz yara iyileşmesi üzerindeki etkisini araştırmış ve ozon uygulanan gruplarda yara iyileşmesinin daha iyi olduğunu belirtmişlerdir (101). Ozonun topikal uygulanmasının akut cilt yaralarında iyileştirici etkileri olduğu belirlendi(102). Kim ve ark. akut kutanöz yara iyileşmesi üzerine lokal ozon uygulaması çalışmalarında, ozonla tedavi edilen grupta yara boyutlarının küçük olduğunu, kollajen liflerinin ve fibroblastların belirgin şekilde arttığını bildirmişlerdir(102). Diyabetik yarada ozon tedavisi sonrası yara boyutunun küçüldüğü ve kollajen liflerinde belirgin artış olduğu gösterilmiştir(103). Bu sonuçlar bize ozonun yara iyileşmesi üzerindeki olumlu etkisinin antiinflamatuvar, antiapoptotik ve antioksidan özellikleri ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Unutulmamalıdır ki, birlikte alındığında immüno-regülasyon ve antioksidasyon fonksiyonları, vücudun endojen koruyucu mekanizmasını tetikleyerek sağlanır. Bununla birlikte, vücudun endojen koruma mekanizmasının tamponlama yeteneği sınırlıdır. Farklı doku ve hücre tiplerinin tampon kapasitesi ve onarım kapasitesinde de büyük farklılıklar vardır. Kısa sürede ozon doz aşımı vücudun tampon kapasitesini aşarak bağışıklık fonksiyonunun azalmasına, oksidatif hasara ve ters reaksiyonlara neden olabilir. Bu nedenle, ozon konsantrasyonu ve toplam kapasite uygulamasının sıkı bir şekilde kontrol edilmesi gerekir. Endikasyonlara ve kontrendikasyonlara kesinlikle uyulmalıdır.

Kupa tedavisi beş bin yıldan fazla süredir dünya genelinde yaygın bir biçimde, birçok kültürde uygulanmaktadır. Kupa tedavisi Orta Doğu'da M.Ö. 3500 yıllarında ilk kez Asurlular tarafından hayvan boynuzları ve bambular kullanılarak uygulanmıştır (104). Kupa tedavisine ait en eski yazılı belge ise M.Ö. 3300 yılında antik Makedonya'daki uygulamaları anlatan 'Ubi Plethore Ibi Evacua' adlı eserdir (105). Ebers Papirus'da (Mısır'da) M.Ö. 1550'de kupa tedavisinden bahsedilmiştir. Herodotus (M.Ö. 484-425) Mısırlı doktorların hem kuru hem de yaş kupa tedavisi uyguladıklarını belirtmiştir(106). Ayurveda kaynaklarında belirtildiğine göre M.Ö. 1500 yıllarında Hindistan'da uygulanmıştır(105). Orta Doğu ve Arap toplumunda yaş kupa tedavisi vücudun eski orijinal haline getirilmesi anlamına gelen "hicamat" olarak adlandırılmıştır(104).

Kupa tedavisinin etki mekanizmaları üzerine birçok hipotez öne sürülmüştür(107). Nöral, hematolojik, immünolojik, metabolik ve psikolojik etkilerinden bahsedilmektedir(107). Nöral hipoteze göre; kupa tedavisinin nosiseptör, spinal kord ve beyin (korteks) seviyesindeki sinyal işlemini değiştirerek kronik ağrıya etkili olduğu öne sürülmüştür (Kapı kontrol teorisi)(108). Kupa ve diğer naturapatik refleks tedavilerin; spinotalamokortikal ağrı yollarındaki A $\delta$  (delta) ve C liflerini uyararak etkilediği düşünülmektedir(109).

Periferik nosiseptörlerin laktat, ATP, sitokin vb tarafından duyarlı hale gelmesi metabolik ve nöral hipotezlerin birbirleriyle ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Metabolik hipoteze göre kupa tedavisi artmış kas aktivitesini azaltarak analjezik etki oluşturmaktadır. Boyun ağrısı olan hastalarda kas aktivitesinin arttığı tespit edilmiş; kontrol grubu ve ağrısız tarafla karşılaştırıldığında etkilenmiş tarafta yetersiz kan akımı olduğu ve laktat düzeyinin arttığı gözlenmiştir. Kupa tedavisi, uygulanan bölgede lokal vazodilatasyon oluşturarak, o bölgenin mikrosirkülasyonunu arttırmakta, ayrıca kas tonusunu azaltarak analjezik etki oluşturur. Kupa tedavinin spinalkord ve serebral korteks düzeyinde endorfin ve enkefalin gibi opiyatların salınımını arttırarak ve ağrı transmisyonunu inhibe ederek analjezik etki gösterdiği rapor edilmiştir(109). Ağrılı boyun kaslarında laktat ve pruvat düzeylerinin sağlıklı olanlardan farklı olduğu gözlenmiş, bu durumun glukoz metabolizmasındaki bozukluğa bağlı olabileceği düşünülmüştür. Yaş kupa terapisi, cilde kesi yapılması sonrası uygulanan vakumlu kupa ve bir miktar kanın dışarı alınma yöntemidir. Bu uygulamada oluşan hasarın nosiseptif uyarı oluşturarak diffüz noxius inhibitör kontrolünü etkileyebileceği belirtilmiştir. Yaş kupa tedavisinin etkisi ile ilgili başka bir hipotez de akupunktur benzeri etki göstermesi; uygulandığı bölgede nörotransmitter, endojen opiyat benzeri maddelerin salınımının artması ve santral sinir sisteminde c-fos proteinini aktive etmesidir. Kronik kas iskelet sistemi ağrılarının affektif komponenti olduğu bilinmektedir.

Hafif dokunmanın bile limbik sistemi etkileyerek ağrıyı azaltacağı belirtilmektedir.(110)

Kupa uygulanan yerde inflamasyon oluşmasının, immün sistem üzerine etkisi olduğunu düşündürmektedir; immün sistem üzerine immünomodülatör ve düzenleyici etki gösterdiği düşünülmektedir.(111) Bunun yanında otonomik sinir sistemi etkileyerek ağrıyı azaltabileceği belirtilmiştir.

TNF ve interferon gibi inflamasyon belirteçlerinin arttığı gösterilmiştir. Doğal öldürücü hücrelerin artışı sağladığı, vakumlanan bölgede substans P ve diğer inflamatuvar mediatörlerin dilüe olmasına yol açmaktadır. Ciltte oluşturulan hasar ile katelesidin, defensin ve dermsidin gibi antimikrobiyel etki oluşturan doğal immün sistem hücrelerini arttırdığı düşünülmektedir.

Kupa tedavisinin masaj etkisi de vardır. Kupa tedavisinin en iyi derin doku masajı olduğu belirtilmektedir. Hematolojik yoldan; koagülasyon ve antikoagülasyon sistemleri etkileyerek ve kan akımını ve uç organda perfüzyonu arttırarak etkisini göstermektedir (112). Yaş kupa tedavisinin cildin boşaltım görevini kolaylaştırdığı rapor edilmiştir. Bu uygulamayla globulin gibi büyük molekül ağırlıklı protein, antikor, sitokin reseptörleri ve RF, trigliserit, kolesterol ve LDL gibi hidrofobik maddelerin, ferritin ve ürik asit atılımı kolaylaşmaktadır. (112)

Geleneksel Çin Tıbbında, hastalıklara yaşam enerji kaynağında (Qi) oluşan tıkanıkların yol açacağına inanılmaktadır. Kupa tedavisi ile bu enerjinin yeniden dengeli ve düzenli bir şekilde bedende akmasını sağlandığı düşünülmektedir. (113)

Akupunktur, kupa ve lazer tedavilerinin yaşam enerji akışında etkili olduğu rapor edilmiştir. Hong ve arkadaşları kupa tedavisinde oluşan negatif basıncın uygulandığı yerde kan dolaşımını arttırarak kas ve sinirlerde esneklik sağladığını öne sürmüşlerdir.(114) Gao ve arkadaşları ise akupunktur noktalarına uygulanan kupa tedavisinin ciltte hiperemi ve hemostaz oluşturarak terapötik etki oluşturduğunu düşünmüşlerdir.(114)

Taibah teorisine göre; insan vücudunun dengesi, sistem ve organların birbirleriyle olan uyumuna bağlanmaktadır. Bu fizyolojik denge bozulduğunda ise hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Yaş kupa tedavisi ile hastalıklara yol açan potansiyel zararlı maddelerin atılımı sağlanarak bu dengenin yeniden sağlandığı düşünülmektedir. (114)

Uygulamada cilde vakumlu pompa aracılığı ile kupalar yerleştirilir, ciltte kubarma meydana gelirken, kapiller etrafındaki basınç azalmaktadır. Bu da kapiller filtrasyonun artmasına, lenf ve interstisyel sıvının toplanmasına neden olur. Bu bölgede lokalize olan kimyasal maddeler, inflamatuvar ve nosiseptif mediatörler

dilüe olur, sinir uçları yıkanır, doku yapışıklıkları açılır ve sonuçta ağrı artabileceği belirtilmektedir. (114) Orta çağlarda hastalıkların nedenlerine yönelik, humoral teori geçerliydi; yani hastalıkların vücuttaki 4 sıvının (Kan, sarı safra, kara safra, balgam) dengesizliğinden kaynaklandığı düşünülürdü. Kupa tedavisi ile bu dengenin yeniden sağlandığı düşünülmektedir

Lomber disk lezyonu, herpeszoster, servikal spondiloz, romatoid artrit, brakiyalji parestetika noktürna, karpal tünel sendromu, akut gut artiriti, fibrozit, fibromiyalji, persistan non spesifik boyun ağrısı, kronik osteoartrit, akut trigeminal nevralsi, baş ağrısı ve migren gibi hastalıklarda etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalar mevcuttur. Hipertansiyon, kas iskelet sistemi hastalıkları veya inme gibi nörolojik hastalıklarda uygulanmıştır. Hastalığına bağlı semptomlarda ve fasiyal paralizide etkili olduğu belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda birtakım metodolojik kısıtlılıklar olsa da, kupa tedavisinin klinik etkinliği gözlenirken, güvenilirliği konusu ise henüz kesinlik kazanmamıştır.

Stroke hastalarında kupa terapisi ile ilgili yapılan çalışmalarda, etkinliğin minimal olduğu belirtilse de; yaş kupa tedavisinde etkinliği gösterilen hipertansiyon, hiperlipidemi, ateroskleroz gibi inmeyi provoke eden hastalıklara etkiyerek, inme oluşmasını azaltmak suretiyle tedavinin mali yükünü azaltmada katkı sağlayabileceği düşünülmektedir(115). Kore'de bilgisayar kullanan ve boyun ağrısı olan hastalarda uygulanan kupa tedavisinin ağrı ve fonksiyonel durumda düzelleme yaptığı tespit edilmiştir. (116)

Nitrik oksidin (NO) yara iyileşmesindeki önemi bilinmektedir. Diyabet hastalarında azalan NO seviyesinin yaş kupa terapisi ile arttırılabileceği belirtilmektedir. Romatoid artritte yapılan bir çalışmada, farmakolojik tedavi yanında yaş kupa terapisi de uygulanan hastalarda, VAS, hassas ve şiş eklem sayısında ve hastalık aktivite skorlarında dramatik azalma saptanmıştır. Ayrıca ESR, CRP, IL2 ve RF gibi laboratuvar parametrelerinde de düşüş gözlenmiştir. İmmün sistemde immünomodülatör etki oluşturarak, farmakolojik tedavinin yan etkilerinin de azaltılabileceği rapor edilmiştir.(116)

Obez hipertansiyonlu hastaların ekstrasellüler ve interstisyel sıvı hacimlerinin, normotansif bireylere göre anlamlı olarak daha fazla olduğu belirtilmektedir. Artan bu sıvının drenajı tedavide etkili olabilir. Bazı çalışmalarda hipertansiyonun, NO sentezinin inhibisyonuna bağlı olduğu belirtilmiştir. Oksidatif stresin ise NO sentezini azalttığı belirtilmiştir.(117)

Kupa tedavisinin hipertansiyon tedavisinde, metabolik atıklarla birlikte interstisyel ve intravasküler sıvının drenajını sağlayarak ve NO sentezini artırarak etkili olabileceği düşünülmektedir. Bir meta-analizde yaş kupa tedavisinin kan basıncı

kontrolünde etkili olduğu belirtilmiştir. (117) Hipertansiyonlu hastalarda kullanılan ve elektrolit bozukluğuna yol açan diüretiklerin kullanımını azaltabileceği belirtilmiştir. Farelerde iskemik alanlarda yeniden kanlanma sağladığı gözlenerek kardiyoprotektif etki oluşturabileceği belirtilmiştir. (118)

Yaş kupa terapisi ile migrene bağlı baş ağrılarında da %66 azalma tespit edilmiştir. Migren hastalarında IL-6 yüksekliği bulunmuştur. Taibah teorisine göre kimyasal mediatörler, IL-6, vazoaaktif maddeler, nöropeptidlerin (substans P, vazoaaktif intestinal polipeptid, ve kalsitonin gen ilişkili peptid gibi) drenajı ile migren, hipertansiyona bağlı baş ağrısı ve akut trigeminal nevraljide etkili olabileceği düşünülmektedir. Bunun yanında plasebo etkisinin olabileceği de belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada dirençli bir sellülit hastasında, antibiyotiklere ek olarak hastalarda kuru kupa tedavisi uygulanmış, ağrı şiddetinde ve hassas nokta sayısında azalma olmuştur. Yaş kupa terapisi uygulanmış ve hastada dramatik şekilde düzelme gözlenmiştir. (119).

Bel ağrısı olan hastalarda uygulanan yaş kupa terapisinin ağrı skorlarında ve analjezik kullanımında azalma olduğu gösterilmiştir.(116) Yaş kupa terapisi uygulanan nonspesifik bel ağrılı hastaların ağrılarında anlamlı düzelme tespit edilirken, herhangi bir yan etki ise gözlenmemiştir. Karpal tünel sendroma bağlı semptomlarda ve gut artritinde etkili olduğu rapor edilmiştir.(120)

Malignite hastalarında malign hücreler tarafından üretilen laktat, hastalığın progresyonunda anahtar olarak rol oynamaktadır. Laktat ROS'un kararlı hal almasını da sağlamaktadır. Laktat antagonisti olan ilaçların, kanser hücrelerini öldürdüğü gözlenmiştir.(121) Yaş kupa terapisinin laktat drenajı sağlayarak antineoplastik etki gösterebileceği düşünülmektedir. Astımlı hastalarda solunum fonksiyon testlerinde düzelme sağladığı, hastaların gece ve gündüz semptomlarında azalma olduğu tespit edilmiştir.Sigara içenlerde yaş kupa terapisi ve veneseksiyonun karşılaştırıldığı bir çalışmada, O<sub>2</sub> saturasyonu her iki grupta da yükselmiş, fakat yaş kupa terapisi uygulamasındaki düzelme, veneseksiyona göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (122).

Yapılan bir çalışmada kupa kanında bakılan oksidatif maddeler venöz kana göre daha yüksek bulunmuştur.(112) Bu da oksidatif maddelerin bu yolla dışarı atılarak teröpatik etki oluşturabileceğini düşündürmektedir.

Yaş kupa terapisi ile alınan kanın venöz kandan farklı içeriğe sahip olduğu fibrinojen seviyesini azaltarak koagülasyon ve antikoagülasyonu düzenleyebileceği, hemotokriti düşürerek de kan akımını ve oksijen transferini artıracığı rapor edilmiştir. Dolaşımın hem de interstisyel alanın, endojen ve eksojen toksik maddelerden arındırılmasını sağlayarak detoks etkisi oluşturmaktadır. (123) İlaçların

metabolizmasıyla oluşan metabolik atıkların atılımını kolaylaştırarak, ilaçların yan etkilerini azaltacağı düşünülmektedir. Kupa tedavisi uzun zamandan beri uygulanmasına rağmen, mekanizması tam olarak bilinmemekte, güvenilirlik konusunun kesinlik kazanmadığı belirtilmektedir.

Müzikterapi ; din, töre, mitoloji, gelenek vb. toplumsal kurumlarla müzik arasındaki etkileşimi inceleyen bilimsel disiplinlerden birisi müzikolojidir. Bu disiplinin alt dallarından birisi de müzik terapisi. Müzikal seslerin ve melodilerin fizyolojik ve psikolojik etkilerini çeşitli ruhsal bozukluklara göre ayarlanmasıyla 9 düzenli bir yöntem altında yapılan tedavi şekline Müzikle Terapi denilmektedir. Müzik terapisi tüm dünyada profesyonel bir şekilde farklı pratik ve modellerle geliştirilmektedir . Müzik terapi, dünyanın farklı yerlerindeki, birçok profesyonel tarafından değişik şekillerde tanımlanmıştır. Müzik terapi, müziğin fiziksel, psikolojik ve eğitimsel olarak farklı durumlarda kullanılmasına olanak veren, bir hastalık veya yetersizlik durumunda kişinin fizyolojik ve psikolojik etkilerinin tedavisinde yardımcı olarak kullanılan sağlık bakımının bir dalıdır (124,125,126).

Müzik terapi nöroendokrin sistemi ve otonom sinir sistemini etkiler. Düşük ses perdesindeki ve düşük tempoda dinlenen müzik, rahatsızlık veren duyguları düzenlemek için sinirsel geçiş yeteneğini azaltarak, duyu ve heyecan merkezi olan beynin limbik sistemini etkiler. Nöroendokrin sistem ve otonom sinir sistemi üzerine etki ederek vücutta fizyolojik ve psikolojik değişiklikler oluşturur. Parasempatik sinir 13 sistemini aktive ederek, kan basıncı, nabız, solunum gibi fizyolojik bulgularda azalmaya neden olur. Müzik terapi uygulaması, hipofiz bezini uyarak endorfin salınımını artırır. Vücudun doğal ağrı kesici ve ruhsal durum düzenleyici maddesi olan endorfin salınımı sonucunda ağrı, anksiyete azalır ve algılama üzerine olumlu etkisi vardır (127).

Günümüzde perioperatif dönemde anksiyete ve ağrı için farmakolojik tedavi seçenekleriyle birlikte hipnoz, akupunktur ve müzik terapisi gibi tamamlayıcı tıp girişimleri, sonuçları hakkında bilinenler henüz yeterli düzeyde olmasa bile giderek popüler olmaktadır. Müzik; rahatlatıcı, stres ve anksiyeteyi azaltıcı bir gevşeme yöntemi olarak çok eski yıllardan beri kullanılmaktadır. Tüm dünyada yaygın olarak kullanılan ağrısız, güvenli, ucuz, uygulaması kolay nonfarmakolojik bir tedavi yöntemidir .

Genel anestezi altındaki hastalarda müziğin intraoperatif ve postoperatif etkilerinin incelendiği çalışmada literatürde ilk defa olarak müzik terapisinin genel anestezi uygulanan hastalarda kas gevşetici ihtiyacını azalttığını tespit etmişler. Müzik terapisi uygulanan grupta, TOF (train of four) ve BiS (bispektral indeks) değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu görülmüş. Müzik terapisinin intraoperatif ve postoperatif dönemde ağrı düzeyini ve analjezik

ihtiyacını azalttığı saptanmış. Bunun yanında postoperatif derlenme ve sedasyon üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiş. Sonuç olarak, daha önce yapılan klinik çalışmalarda izlendiği gibi bu çalışmada da müzik terapisinin sedasyonu artıran ve ağrı düzeyini azaltan ucuz, uygulanması kolay, yan etkileri olmayan, eğlenceli non-farmakolojik bir yöntem olduğu gösterilmiş. Ancak bu konudaki tecrübe artmakla birlikte henüz çok sınırlıdır. Bu nedenle müzik terapisinin modern sağlık bakımı sisteminde daha saygın ve belirgin bir yere sahip olması için bu konuda daha fazla gayret gösterilmesi gerekmektedir. Kanıta dayalı tıp çerçevesinde daha fazla hasta içeren, geniş kapsamlı, çift-kör, randomize ve kontrollü, prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca müziğin bu olumlu etkilerini açıklayacak farklı olası etki mekanizmalarını tanımlamak için de insan ve hayvan çalışmalarının yapılmasının faydalı olabileceği düşünülmektedir.(128)

Yoğun bakım da yapılmış çalışmalarda da müzik terapisinin hastalar üzerindeki olumlu etkileri konusunda farkındalık geliştirmiş oluyoruz.Yoğun bakım hastalarına 20-30 dk dinletilen müziğin hastaların ağrısını azaltmada olumlu etki gösterdiği belirtilmiştir.(129,130)

Almerud ve Petersson yoğun bakımda mekanik ventilatör desteği alan hastaları deney ve kontrol grubuna ayırarak yaptıkları çalışmada; deney grubuna 60 dakika müzik terapi uygulamış ve bu süre boyunca nabız değerlerini kaydetmişlerdir. Çalışma sonucunda deney grubundaki hastaların nabız hızı değerlerinde önemli azalma olduğunu göstermişlerdir.(131) Angela ve arkadaşları deney ve kontrol gruplu, mekanik ventilatör desteği alan hastalarda müzik terapinin fizyolojik bulgulara etkisini araştıran çalışmalarında; deney grubuna 30 dakika müzik terapi uygulanmış girişim boyunca 5 kez nabız değerini ölçmüşlerdir. Çalışma sonucunda deney grubundaki hastaların nabız hızı ortalamalarının kontrol grubunda bulunanlardan daha fazla azaldığını tespit etmişlerdir.(132) Wilkins ve Moore yoğun bakımda yatan hastalarla yaptıkları müzik terapinin fizyolojik bulgulara etkisini inceleyen çalışmalarının sonucunda nabız ortalamalarında düşme olduğunu göstermişlerdir.(133) Bekiroğlu klasik Türk müziğinin yaşlı hipertansif hastalarda kan basıncı üzerine etkisini araştıran çalışmasında hastalara 28 gün müzik terapi uygulamıştır. Çalışma sonucunda hastaların sistolik kan basıncında önemli azalma tespit etmiştir.(134) Chlan ve arkadaşlarının mekanik ventilatör desteğinde olan yetişkin hastalar üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda hastalara dinletilen müziğin sistolik ve diyastolik kan basınçları değerlerinde azalmaya yol açtığını saptamışlardır.(135) Wong ve arkadaşlarının hastaları 2 gruba ayırarak yaptıkları çalışmada deney grubuna 30 dakika müzik dinletilmiş ve dinleme esnasında 7 farklı zaman diliminde ölçülen DKB değerlerinde istatistiksel olarak önemli bir azalma olduğunu saptamışlardır.(136)

Yunanca uyku anlamına gelen ‘hypnos’ kelimesinden türetilmiş olan hipnoz, hipnotist tarafından verilen telkinler ile kişinin algılama, hafıza ve istemli hareketlerindeki değişiklikleri kapsayan sosyal bir etkileşimdir (137). İlk kez Fransız Anton Mesmer, hipnotik fenomenin medikal kullanımına dikkat çekmiştir. James Braid, modern hipnozun babası sayılmakta olup kişinin telkine yatkınlığının önemini vurgulamıştır (138). James Esdaile, Hindistan’da hipno anesteziyi kullanmış ve deneyimlerini yayınlamıştır (139). İngiliz Tıp Birliği, 1955 yılında, hipnozu doğumda etkili bir ağrı giderme ve diş tedavilerinde anestezi ve analjezi oluşturma metodu olarak bildirmiştir (140).

Hipnoz sırasında inferior frontal giruslar ve oksipital korteksin bazı alanlarında serebral bölgesel kan akımı (rCBF) artar. Elektroansefalogramda (EEG) delta aktivitesi artar. Hipnoz sırasında ağırlı uyaran eklendiğinde delta aktivitesi azalır. Ağrıyı azaltma telkinleri verildiğinde ise sol frontal lobda rCBF artar. Oksipital lobdaki rCBF artışı ve EEG deki delta artışı görsel canlandırma ve uyanıklıkta azalma ile birlikte bilinç değişikliğini yansıtır. Telkinlerle frontal lobdaki rCBF artışı ise hafızanın çalışması, algılama deneyiminin yeniden yorumlanmasını kapsayan değişikliği gösterir (141). Ayrıca uyarılmış potansiyellerde (UP) geç UP amplitüdü azalır. Bu da dikkatin ağırlı uyarandan başka yöne çekilmesi arasında bir ilişki olabileceğini gösterir (142). Çünkü geç UP değişiklikleri ağrı yorumlanmasındaki emosyonel bozukluklar ile ilgilidir. Sonuçta hipnoz ağrıya cevabın kognitif veya emosyonel inhibisyonla yeniden yorumlanmasına veya modülasyonuna neden olur. PET çalışmalarında hipnoz sırasında anterior cingulate girusun perfüzyonu ve metabolik aktivitesindeki değişiklikler olurken diğer ağrı algılama bölgelerinde değişiklik olmamıştır (143). MRI çalışmalarında ise kolay hipnotize olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında korpus kallosum ve onun rostrumunda belirgin farklılık olduğu gösterildi. (144)

T.C. Sağlık Bakanlığı’nda, 27 Ekim 2014 tarihli ve 29158 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanarak yürürlüğe giren “Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği’nde hipnozun konumuzla ilgili tedaviye yardımcı olarak kullanıldığı tıbbi uygulama alanlarını şu şekilde belirtilmiştir: “cerrahi işlemlerde preoperatif ameliyat korkusunu yenme, anksiyete ve ağrıyla baş etmede, postoperatif ağrı, bulantı, kusma ve anksiyete ile baş etmede ve intraoperatif ağrı, anksiyeteyi azaltmada; tüm tanısal ve girişimsel işlemler sırasında; acil tıpta kaygı giderilmesinde ve tedaviye uyumun arttırılmasında; akut ve kronik ağrı tedavi sürecinde, yanık tedavisinde ağrı ve anksiyete azaltılmasında; doğum sırasında; intraoperatif ağrı yönetimi ve anestezinin sağlanmasında; kanser hastalarında ortaya çıkan ağrı, kusma, kaygı ve ilaç yan etkileriyle baş edilmesinde.

2002 yılında Montgomery’nin cerrahi hastalarda yardımcı tedavi olarak hipnozun etkinliğini araştırdığı meta-analizde toplam 1624 hasta incelenmiştir. Bu



çalışmalarda hipnoz tipik olarak gevşeme indüksiyonunu takiben yan etki profi-  
lini kontrol etmek için telkinlerle devam edilen formda uygulanmıştır. Ortalama  
hastaların %89 u hipnozdan fayda görmüştür. Bu yararlı etki altı klinik kategori-  
dedir (Olumsuz etkilerin önlenmesi, ağrı, analjezik kullanımı, postoperatif uyan-  
ma, yan etkilerin önlenmesi, fizyolojik göstergeler, tedavi süresi ). Sonuçta hipnoz  
grubundaki hastalar kontrol grubuna göre daha memnun bulunmuştur.(145)

İnvaziv vasküler veya renal girişimsel işlem ağrısı için 241 hastada self hip-  
nozun etkinliği araştırılmış standart bakım ve yapılandırılmış dikkat grupları ile  
karşılaştırılmıştır. Self hipnoz ağrı ve anksiyetede azalma yaratmış işlem süresi  
azalmış ve hemodinamik stabilite sağlanmıştır (146). Hipnotik analjeziyi etki-  
leyen faktörler arasında hipnotik yatkınlık önemlidir. Fakat düşük yatkınlıktaki  
hastalar bile hipnozdan yarar görmektedir (147). Ağrı üzerine sezgisel kontrol ve  
tedavi beklentisi bazı çalışmalarda sonucu olumlu etkilemiş fakat yorumlaması  
zordur. Motivasyonun tedaviye katkısı ciddi akut ağrıda, kronik ağrıya göre daha  
fazladır.(148)

Yoğun bakım hastalarında da hipnoterapi uygulaması ile ilgili yapılmış çalış-  
malar mevcuttur. Treggiari-Venzi ve ark.'nın sundukları bir olguda, postoperatif  
mekanik ventilatörde takip ettikleri pnömonektomili hastada hipnoz kullanılmış,  
çoklu hastalığı olan hastaya nokta fiksasyon tekniği ile indüksiyon sonrası, gev-  
şeme ve uyku telkinleri ile hipnoz derinleştirilmiştir. Ardından solunumla ilgili  
rahatlatıcı telkinlere, kendini güçlendirici metaforlar eklenmiş ve üçüncü seans-  
ta otohipnoz öğretilerek hastanın kendi kendine kullanması sağlanmıştır. Ank-  
siyetesini azaltılıp, solunum eforu desteklenerek ventilatörden ayrılma korkusu da  
azalmıştır (149). LaRiccia ve ark., entübe, multiple sklerozlu hastada anksiyeteyi  
azaltmak, göğüs duvarı hareketini güçlendirmek için biyofeedback ile birlikte hip-  
nozu kullanmış, hastaya beş yıl önceki solunum hareketleri hipnozla yaşatılmıştır  
(150). Bowen, pulmoner enfeksiyonu olan kuadriplejik, entübe hastada solunum  
kaslarının daha güçlü olması ve fizik tedavi egzersizlerinin daha rahat yapılabil-  
mesi için hipnozu kullanmıştır (151). Guillan barre sendromlu (GBS) hastada  
hipnoterapi ile solunum rehabilitasyonu ve kas gücü değerlendirmesi isimli olgu  
sunumunda da metafor ile kas gücü artışı imajine ettirilmiş ve derin solunum  
yapması sağlanmış. Hastanın yeniden ventilatöre bağlanma korkusu ve anksiyete-  
si azaltılmış. Nefes darlığını, solunum sayısı ve derinliğini, kontrol edebileceğine  
yönelik motivasyonu arttırılmış. Otohipnoz öğretilerek solunum kaslarını kullan-  
ması kolaylaştırılıp, fizik tedavi seanslarında da otohipnozu uygulaması sağlan-  
mış. Guillian barre sendromu gibi genel durumu bozarak yoğun bakım ihtiyacı  
gerektiren nörolojik hastalarda ekstübasyonu kolaylaştırmanın yanı sıra, ekstü-  
basyon sonrası solunum rehabilitasyonu, anksiyete azaltılması ve kas gücü artırıl-

masında hipnoz uygulaması, adjuvan tedavi olarak güvenli bir yöntemdir. GBS'li hastalarda mekanik ventilatöre uyum yanında, ekstübasyon sonrası solunum rehabilitasyonu ve kas gücü artırılması ile ilgili randomize, kontrollü klinik araştırmaların yapılması ve hipnoz tedavi etkinliğinin ortaya konması gerekmektedir sonucuna ulaşılmıştır.(152)

## KAYNAKLAR

1. Ravishankar B, Shukla V. Indian Systems Of Medicine: A Brief Profile. African J Tradit Complement Altern Med [Internet]. 2008 Oct 14;4(3):319. Available from: <http://www.ajol.info/index.php/ajtcam/article/view/31226>
2. Park H-L, Lee H-S, Shin B-C, Liu J-P, Shang Q, Yamashita H, et al. Traditional Medicine in China, Korea, and Japan: A Brief Introduction and Comparison. Evidence-Based Complement Altern Med [Internet]. 2012;2012:1-9. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ecam/2012/429103/>
3. European Federation for Complementary and Alternative Medicine [internet]. CAM Definition [cited 2019 Feb 27]. Available from: [http://www.efcam.eu/cam/ca\\_m-definition/](http://www.efcam.eu/cam/ca_m-definition/).
4. Mollahaliloğlu S, Uğurlu FG, Kalaycı MZ ÖD. The new period in traditional and complementary medicine. Ankara Med J. 2015;15(2):102-5.
5. Özgünay SE, Özcengiz D. Anestezistlerin geleneksel ve tamamlayıcı tıbbı bakışı, bilgi ve uygulamaları. Cukurova Med J [Internet]. 2019 Dec 30;44(4):1237-42. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/doi/10.17826/cumj.484542>
6. Da Silva AN. Acupuncture for Migraine Prevention. Headache J Head Face Pain [Internet]. 2015 Mar;55(3):470-3. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/head.12525>
7. Chan K. Chinese medicinal materials and their interface with Western medical concepts. J Ethnopharmacol [Internet]. 2005 Jan;96(1-2):1-18. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874104004507>
8. Towler P, Molassiotis A, Brearley SG. What is the evidence for the use of acupuncture as an intervention for symptom management in cancer supportive and palliative care: an integrative overview of reviews. Support Care Cancer [Internet]. 2013 Oct 19;21(10):2913-23. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-013-1882-8>
9. Sarradon-Eck A, Bouhnik A-D, Rey D, Bendiane M-K, Huiart L, Peretti-Watel P. Use of non-conventional medicine two years after cancer diagnosis in France: evidence from the VI-CAN survey. J Cancer Surviv [Internet]. 2017 Aug 1;11(4):421-30. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11764-017-0599-y>
10. Garcia MK, Cohen L, Spano M, Spelman A, Hashmi Y, Chaoul A, et al. Inpatient Acupuncture at a Major Cancer Center. Integr Cancer Ther [Internet]. 2018 Mar 4;17(1):148-52. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1534735416685403>
11. Fu Wei-kang : «Acupuncture Anaesthesia» Foreign Languages Press, Pekin 1972.
12. Mahli, Ahmet: Ders Notları, G.Ü. Tıp Fak. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilimdalı, 1986.
13. Erden V. Postoperative Analgesia Effect of Acupuncture Practice in Laparoscopic Cholecystectomy Surgery. Ağrı - J Turkish Soc Algol [Internet]. 2015; Available from: [http://www.journalagent.com/agri/pdfs/AGRI\\_27\\_3\\_155\\_159.pdf](http://www.journalagent.com/agri/pdfs/AGRI_27_3_155_159.pdf)
14. Kotani N, Hashimoto H, Sato Y, Sessler DI, Yoshioka H, Kitayama M, et al. Preoperative Intradermal Acupuncture Reduces Postoperative Pain, Nausea and Vomiting, Analgesic Requirement, and Sympathoadrenal Responses. Anesthesiology [Internet]. 2001 Aug 1;95(2):349-56. Available from: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/95/2/349/39783/Preoperative-Intradermal-Acupuncture-Reduces>
15. 19. Dr.Mustafa MULLA. Prof. Dr. Erhan AYGEN. Laparoskopik Kolesistektomi Operasyonlarında Operasyon Sonrası Akut ve Kronik Safhada Gelişen Ağrının Elektroakupunktur ile Kontrolü.Uzmanlık Tezi. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı.

16. Kavaklı A, Kose E, Akpolat N, Sarsılmaz M. The effects of acupuncture on rats with brain ischemia-reperfusion. *Neurosciences (Riyadh)* [Internet]. 2009 Jan;14(1):10–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21048566>
17. Sharma A, Cheam E. Acupuncture in the management of post-partum headache following neuraxial analgesia. *Int J Obstet Anesth* [Internet]. 2009 Oct;18(4):417–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959289X09000557>
18. Lin J-G, Lee Y-C, Tseng C-H, Chen D-Y, Shih C-Y, MacDonald I, et al. Electroacupuncture inhibits pruritogen-induced spinal microglial activation in mice. *Brain Res* [Internet]. 2016 Oct;1649:23–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006899316304802>
19. Tang Y, Yin H-Y, Rubini P, Illes P. Acupuncture-Induced Analgesia. *Neurosci* [Internet]. 2016 Dec 8;22(6):563–78. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1073858416654453>
20. Dietzel J, Witstruck T, Adler S, Usichenko TI. Acupuncture for treatment of therapy-resistant post-dural puncture headache: a retrospective case series. *Br J Anaesth* [Internet]. 2013 Nov;111(5):847–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000709121732038X>
21. Gülçin BABAĞLU, Suna AKIN TAKMAZ, Hülya BAŞAR, Bülent BALTACI. Postpartum Hastalarda Postdural Ponksiyon Baş Ağrısı Yönetiminde Epidural Kan Yaması Alternatif Tedaviler *Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.) Cilt / Volume: 51 Sayı / Nu.*
22. İlker S. Kas İskelet Sistemi Ağrılarında Proloterapi Enjeksiyonları. *J Biotechnol Strateg Heal Res.* 2019;3:91–114.
23. Schultz LW. Twenty Years' Experience in Treating Hypermobility of the Temporomandibular Joints. *Am J Surg* [Internet]. 1956 Dec;92(6):925–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002961056802067>
24. Hackett, G.S., Hemwall, G.A., Montgomery G. *Ligament and Tendon Relaxation Treated by Prolotherapy.* 5th editio. Oak Park (IL): Gustav A. Hemwall; 1993.
25. HACKETT GS. Joint stabilization through induced ligament sclerosis. *Ohio State Med J* [Internet]. 1953 Oct;49(10):877–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13099803>
26. Liu YK, Tipton CM, Matches RD, Bedford TG, Maynard JA, Walmer HC. An in Situ Study of a Sclerosing Solution in Rabbit Medial Collateral Ligaments and Its Junction Strength. *Connect Tissue Res* [Internet]. 1983 Jan 7;11(2–3):95–102. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/03008208309004846>
27. Maynard JA, Pedrini VA, Pedrini-Mille A, Romanus B, Ohlerking F. Morphological and biochemical effects of sodium morrhuate on tendons. *J Orthop Res* [Internet]. 1985;3(2):236–48. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jor.1100030214>
28. Solmaz I, Orselik A. Features and Clinical Effectiveness of the Regenerative Injection Treatments: Prolotherapy and Platelet-Rich Plasma for Musculoskeletal Pain Management. In: *From Conventional to Innovative Approaches for Pain Treatment* [Internet]. IntechOpen; 2019. Available from: <https://www.intechopen.com/books/from-conventional-to-innovative-approaches-for-pain-treatment/features-and-clinical-effectiveness-of-the-regenerative-injection-treatments-prolotherapy-and-platelet>
29. Solmaz İ, Akpancar S, Örsçelik A, Yener-Karasimav Ö, Gül D. Dextrose injections for failed back surgery syndrome: a consecutive case series. *Eur Spine J.* 2019 Jul;28(7):1610–7.
30. Köroğlu Ö, Örsçelik A, Karasimav Ö, Demir Y, Solmaz İ. Is 5% dextrose prolotherapy effective for radicular low back pain? *Gulhane Med J.* 2019;61(3):123.
31. Solmaz İ, Yıldız S, Çifçi ÖT ÖG. Tarihin tozlu raflarında bekleyen bir tedavi yöntemi: Proloterapi. *ntegr Tıp Derg.* 2013;1(2):65–72.
32. Jo D, Kim M. The Effects of Prolotherapy on Knee Joint Pain due to Ligament Laxity. *Korean J Pain* [Internet]. 2004;17(1):47. Available from: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3344/jkps.2004.17.1.47>
33. Hauser, RA. Hauser M. A Retrospective Study on Dextrose Prolotherapy for Unresolved Knee Pain at an Outpatient Charity Clinic in Rural Illinois. *J Prolotherapy.* 2009;1(11):21.

34. Morehead K, Sack KE. Osteoarthritis. Postgrad Med [Internet]. 2003 Nov 30;114(5):11–7. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3810/pgm.2003.11.1521>
35. Solmaz I, Deniz S, Cifci OT. Treatment of advanced stage gonarthrosis with prolotherapy: Case report. *Anesthesiol Pain Med*. 2014;4(1):1–4.
36. Lohmander LS, Östenberg A, Englund M, Roos H. High prevalence of knee osteoarthritis, pain, and functional limitations in female soccer players twelve years after anterior cruciate ligament injury. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2004 Oct;50(10):3145–52. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.20589>
37. Panush RS, Inzina JD. Recreational Activities and Degenerative Joint Disease. *Sport Med* [Internet]. 1994 Jan;17(1):1–5. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00007256-199417010-00001>
38. Rabago D, Patterson JJ, Mundt M, Kijowski R, Grettie J, Segal NA, et al. Dextrose Prolotherapy for Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. *Ann Fam Med* [Internet]. 2013 May 1;11(3):229–37. Available from: <http://www.annfammed.org/cgi/doi/10.1370/afm.1504>
39. Hassan F, Trebinjac S, Murrell WD, Maffulli N. The effectiveness of prolotherapy in treating knee osteoarthritis in adults: a systematic review. *Br Med Bull* [Internet]. 2017 Jun;122(1):91–108. Available from: <https://academic.oup.com/bmb/article-lookup/doi/10.1093/bmb/ldx006>
40. Sit RW, Chung VC, Reeves KD, Rabago D, Chan KK, Chan DC, et al. Hypertonic dextrose injections (prolotherapy) in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2016 May 31;6(1):25247. Available from: <http://www.nature.com/articles/srep25247>
41. Rabago D, van Leuven L, Benes L, Fortney L, Slattengren A, Grettie J, et al. Qualitative Assessment of Patients Receiving Prolotherapy for Knee Osteoarthritis in a Multimethod Study. *J Altern Complement Med* [Internet]. 2016 Dec;22(12):983–9. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/acm.2016.0164>
42. Eslamian F, Amouzandeh B. Therapeutic effects of prolotherapy with intra-articular dextrose injection in patients with moderate knee osteoarthritis: a single-arm study with 6 months follow up. *Ther Adv Musculoskelet Dis* [Internet]. 2015 Apr 13;7(2):35–44. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1759720X14566618>
43. Rabago D, Zgierska A, Fortney L, Kijowski R, Mundt M, Ryan M, et al. Hypertonic Dextrose Injections (Prolotherapy) for Knee Osteoarthritis: Results of a Single-Arm Uncontrolled Study with 1-Year Follow-Up. *J Altern Complement Med* [Internet]. 2012 Apr;18(4):408–14. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/acm.2011.0030>
44. Topol GA, Podesta LA, Reeves KD, Giraldo MM, Johnson LL, Grasso R, et al. Chondrogenic Effect of Intra-articular Hypertonic-Dextrose (Prolotherapy) in Severe Knee Osteoarthritis. *PM&R* [Internet]. 2016 Nov;8(11):1072–82. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.pmrj.2016.03.008>
45. Rabago D, Mundt M, Zgierska A, Grettie J. Hypertonic dextrose injection (prolotherapy) for knee osteoarthritis: Long term outcomes. *Complement Ther Med* [Internet]. 2015 Jun;23(3):388–95. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0965229915000618>
46. Reeves KD, Hassanein K. Randomized prospective double-blind placebo-controlled study of dextrose prolotherapy for knee osteoarthritis with or without ACL laxity. *Altern Ther Health Med* [Internet]. 2000 Mar;6(2):68–74, 77–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10710805>
47. Reeves KD, Hassanein KM. Long-term effects of dextrose prolotherapy for anterior cruciate ligament laxity. *Altern Ther Health Med* [Internet]. 9(3):58–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12776476>
48. Lohmander LS, Englund PM, Dahl LL, Roos EM. The Long-term Consequence of Anterior Cruciate Ligament and Meniscus Injuries. *Am J Sports Med* [Internet]. 2007 Oct 30;35(10):1756–69. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0363546507307396>
49. Bhargava MM, Attia ET, Murrell GAC, Dolan MM, Warren RF, Hannafin JA. The Effect of Cytokines on the Proliferation and Migration of Bovine Meniscal Cells. *Am J Sports Med* [Internet]. 1999 Sep 17;27(5):636–43. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/03635465990270051601>

50. Spindler KP, Mayes CE, Miller RR, Imro AK, Davidson JM. Regional mitogenic response of the meniscus to platelet-derived growth factor (PDGF-AB). *J Orthop Res* [Internet]. 1995 Mar;13(2):201–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jor.1100130208>
51. Murray MM, Spindler KP, Ballard P, Welch TP, Zurakowski D, Nanney LB. Enhanced histologic repair in a central wound in the anterior cruciate ligament with a collagen–platelet-rich plasma scaffold. *J Orthop Res* [Internet]. 2007 Aug;25(8):1007–17. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jor.20367>
52. KD. R. Technique of Prolotherapy. In: Belfus PH&, editor. In Lennard T Physiatic Procedures in Clinical Practice. 1995. p. 57–70.
53. Reeves KD. Prolotherapy: Basic Science, Clinical Studies, and Technique. In: PA: Hanley & Belfus, editor. In Lennard, T Pain Procedures in Clinical Practice. Second Edi. Philadelphia; 2000. p. 172–90.
54. Okuda Y, Adrogué HJ, Nakajima T, Mizutani M, Asano M, Tachi Y, et al. Increased production of PDGF by angiotensin and high glucose in human vascular endothelium. *Life Sci* [Internet]. 1996 Sep;59(17):1455–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0024320596004730>
55. Kolm-Litty V, Sauer U, Nerlich A, Lehmann R, Schleicher ED. High glucose-induced transforming growth factor beta1 production is mediated by the hexosamine pathway in porcine glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* [Internet]. 1998 Jan 1;101(1):160–9. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/119875>
56. Liu X, Luo F, Pan K, Wu W, Chen H. High glucose upregulates connective tissue growth factor expression in human vascular smooth muscle cells. *BMC Cell Biol* [Internet]. 2007 Dec 16;8(1):1. Available from: <https://bmcmolcellbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2121-8-1>
57. Hauser R. A Retrospective Study Shows Prolotherapy is Effective in the Treatment of MRI-Documented Meniscal Tears and Degeneration. *J Prolotherap*. 2010;2(3):416-437.
58. Kurtz S. Prevalence of Primary and Revision Total Hip and Knee Arthroplasty in the United States From 1990 Through 2002. *J Bone Jt Surg* [Internet]. 2005 Jul 1;87(7):1487. Available from: <http://jbjs.org/cgi/doi/10.2106/JBJS.D.02441>
59. Kim S. Changes in surgical loads and economic burden of hip and knee replacements in the US: 1997–2004. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2008 Apr 15;50(4):481–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.23525>
60. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Agency News and Notes: Musculoskeletal procedures account for over 10 percent of all hospital care in the United States.
61. FREEDMAN KB, BROOKENTHAL KR, FITZGERALD RH, WILLIAMS S, LONNER JH. A Meta-Analysis of Thromboembolic Prophylaxis Following Elective Total Hip Arthroplasty\*. *J Bone Jt Surgery-American Vol* [Internet]. 2000 Jul;82(7):929–38. Available from: <http://journals.lww.com/00004623-200007000-00004>
62. Elfick APD, Smith SL, Unsworth A. Variation in the wear rate during the life of a total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* [Internet]. 2000 Oct;15(7):901–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883540300983037>
63. Alternative treatments. Dealing with chronic pain. *Mayo Clin Health Lett* [Internet]. 2005 Apr;23(4):1–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15864836>
64. T. L. Pain Procedures in Clinical Practice. Philadelphia. 2nd ed. PA: Hanley & Belfus, Inc.; 2000.
65. Solmaz I, Orscelik A, Karasimav Ö, Akpancar S. Is prolotherapy effective in the treatment of avascular necrosis of the femoral head? *Altern Ther Health Med*. 2019;25(5):54–6.
66. JW N. Diagnosis and Management of priformis syndrome. *Pract Neurol*. 2012;
67. Hölmich P, Uhrskou P, Ulnits L, Kanstrup I-L, Nielsen MB, Bjerg AM, et al. Effectiveness of active physical training as treatment for long-standing adductor-related groin pain in athletes: randomised trial. *Lancet* [Internet]. 1999 Feb;353(9151):439–43. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673698033406>
68. Topol GA, Reeves KD, Hassanein KM. Efficacy of dextrose prolotherapy in elite male kicking-sport athletes with chronic groin pain. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2005 Apr;86(4):697–702. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000399930401295X>

69. Tsatsos G, Mandal R. Prolotherapy in the Treatment of Foot Problems. *J Am Podiatr Med Assoc* [Internet]. 2002 Jun 1;92(6):366–8. Available from: <https://meridian.allenpress.com/japma/article/92/6/366/195626/Prolotherapy-in-the-Treatment-of-Foot-Problems>
70. Kırdemir Vecihi AA. Ankle Ligament injuries. *Türkiye Klin J Surg Med Sci*. 2007;3(39):22–7.
71. Yelland MJ, Sweeting KR, Lyftogt JA, Ng SK, Scuffham PA, Evans KA. Prolotherapy injections and eccentric loading exercises for painful Achilles tendinosis: a randomised trial. *Br J Sports Med* [Internet]. 2011 Apr 1;45(5):421–8. Available from: <https://bjsm.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjsm.2009.057968>
72. Ryan M, Wong A, Taunton J. Favorable Outcomes After Sonographically Guided Intratendinous Injection of Hyperosmolar Dextrose for Chronic Insertional and Midportion Achilles Tendinosis. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2010 Apr;194(4):1047–53. Available from: <http://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.09.3255>
73. J L. Prolotherapy and Achilles tendinopathy: a prospective pilot study of an old treatment. *Australas Musculoskelet Med*. 2005;16–9.
74. Maxwell NJ, Ryan MB, Taunton JE, Gillies JH, Wong AD. Sonographically Guided Intratendinous Injection of Hyperosmolar Dextrose to Treat Chronic Tendinosis of the Achilles Tendon: A Pilot Study. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2007 Oct;189(4):W215–20. Available from: <http://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.06.1158>
75. Ersen Ö. A randomized-controlled trial of prolotherapy injections in the treatment of plantar fasciitis. *Turkish J Phys Med Rehabil* [Internet]. 2017 Mar 21;64(1):59–65. Available from: [http://www.ftrdergisi.com/uploads/pdf/pdf\\_4060.pdf](http://www.ftrdergisi.com/uploads/pdf/pdf_4060.pdf)
76. Sanderson LM, Bryant A. Effectiveness and safety of prolotherapy injections for management of lower limb tendinopathy and fasciopathy: a systematic review. *J Foot Ankle Res* [Internet]. 2015 Dec 20;8(1):57. Available from: <http://jfootankleres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13047-015-0114-5>
77. Elvis A, Ekta J. Ozone therapy: A clinical review. *J Nat Sci Biol Med* [Internet]. 2011;2(1):66. Available from: <http://www.jnsbm.org/text.asp?2011/2/1/66/82319>
78. Wasser GH. Zerebrale Durchblutungsstörungen, in *Ozon-Handbuch*. Ther (E G Beck, R Viebahn- Häsler, Eds). 6(3):1–12.
79. Wu X, Liu X, Huang H, Li Z, Xiong T, Xiang W, et al. Effects of major ozonated autohemotherapy on functional recovery, ischemic brain tissue apoptosis and oxygen free radical damage in the rat model of cerebral ischemia. *J Cell Biochem* [Internet]. 2019 Apr 2;120(4):6772–80. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcb.27978>
80. Zanardi I, Borrelli E, Valacchi G, Travagli V, Bocci V. Ozone: A Multifaceted Molecule with Unexpected Therapeutic Activity. *Curr Med Chem* [Internet]. 2016 Feb 4;23(4):304–14. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=0929-8673&volume=23&issue=4&spage=304>
81. Tirelli U, Cirrito C, Pavanello M, Del Pup L, Lleshi A, Berretta M. Oxygen-ozone therapy as support and palliative therapy in 50 cancer patients with fatigue - A short report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2018;22(22):8030–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30536352>
82. Re L, Sanchez GM, Mawsouf N. Clinical evidence of ozone interaction with pain mediators. *Saudi Med J* [Internet]. 2010 Dec;31(12):1363–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21136002>
83. Ozturk O, Tezcan AH, Adali Y, Yıldırım CH, Aksoy O, Yagmurdu H, et al. Effect of ozone and methylprednisolone treatment following crush type sciatic nerve injury. *Acta Cir Bras* [Internet]. 2016 Nov;31(11):730–5. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-86502016001100730&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-86502016001100730&lng=en&tlng=en)
84. Ma K, Zhuang Z-G, Wang L, Liu X-G, Lu L-J, Yang X-Q, et al. The Chinese Association for the Study of Pain (CASP): Consensus on the Assessment and Management of Chronic Nonspecific Low Back Pain. *Pain Res Manag* [Internet]. 2019 Aug 15;2019:1–14. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/prm/2019/8957847/>

85. Takahashi Y, Takahashi S, Yoshimi T, Miura T, Mochitate K, Kobayashi T. Increases in the mRNA levels of  $\gamma$ -Glutamyltransferase and heme oxygenase-1 in the rat lung after ozone exposure. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 1997 Apr;53(7):1061–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006295297001044>
86. Martínez-Sánchez G, Al-Dalain SM, Menéndez S, Re L, Giuliani A, Candelario-Jalil E, et al. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2005 Oct;523(1–3):151–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014299905007879>
87. Pinho-Ribeiro FA, Verri WA, Chiu IM. Nociceptor Sensory Neuron–Immune Interactions in Pain and Inflammation. *Trends Immunol* [Internet]. 2017 Jan;38(1):5–19. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471490616301430>
88. Sagai M, Bocci V. Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? *Med Gas Res* [Internet]. 2011;1(1):29. Available from: <http://medicalgas-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/2045-9912-1-29>
89. Zamora ZB, Borrego A, López OY, Delgado R, González R, Menéndez S, et al. Effects of Ozone Oxidative Preconditioning on TNF- $\alpha$  Release and Antioxidant-Prooxidant Intracellular Balance in Mice During Endotoxic Shock. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2005;2005(1):16–22. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/mi/2005/634736/abs/>
90. Cattel F, Giordano S, Bertiond C, Lupia T, Corcione S, Scaldaferrri M, et al. Ozone therapy in COVID-19: A narrative review. *Virus Res* [Internet]. 2021 Jan;291:198207. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016817022031114X>
91. Hassanien M, Rashad S, Mohamed N, Elawamy A, Ghaly MS. Non-invasive Oxygen-Ozone therapy in treating digital ulcers of patients with systemic sclerosis. *Acta Reumatol Port* [Internet]. 43(3):210–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30414369>
92. Antoszewski Z, Czyz-Grabińska E, Gołofit Z. [Ozone therapy in the management of respiratory failure after long term mechanical respiration]. *Pol Merkur Lekarski* [Internet]. 2001 Aug;11(62):180–1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11757225>
93. bendjelid karim, Giraud R. Treating hypoxemic patients with SARS-COV-2 pneumonia: Back to applied physiology. *Anaesth Crit Care Pain Med* [Internet]. 2020 Apr; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352556820300692>
94. Lin L, Xu L, Lv W, Han L, Xiang Y, Fu L, et al. An NLRP3 inflammasome-triggered cytokine storm contributes to Streptococcal toxic shock-like syndrome (STSLs). Philpott DJ, editor. *PLOS Pathog* [Internet]. 2019 Jun 6;15(6):e1007795. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.ppat.1007795>
95. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, Guglielmi M, Bajaj J, Abate NL, et al. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: Relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2007 Jan;49(1):88–98.e2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S019606440602141X>
96. Lipinska-Gediga M. Sepsis and septic shock – is a microcirculation a main player? *Anestezjol Intens Ter* [Internet]. 2016 Oct 28;48(4):261–5. Available from: <https://www.termedia.pl/Sepsis-and-septic-shock-is-a-microcirculation-a-main-player-,118,38178,0,1.html>
97. Wujtewicz M, Dylczyk-Sommer A, Aszkielowicz A, Zdanowski S, Piwowarczyk S, Owczuk R. COVID-19 – what should anaesthesiologists and intensivists know about it? *Anaesthesiol Intensive Ther* [Internet]. 2020;52(1):34–41. Available from: <https://www.termedia.pl/doi/10.5114/ait.2020.93756>
98. Bocci V, Borrelli E, Corradeschi F & Valacchi G. Systemic effects after colorectal insufflation of oxygen/ozone in rabbit. *Int J Med Biol Env*. 2000;28:109–13.
99. Siniscalco D, Trotta M, Brigida A, Maisto R, Luongo M, Ferraraccio F, et al. Intraperitoneal Administration of Oxygen/Ozone to Rats Reduces the Pancreatic Damage Induced by Streptozotocin. *Biology (Basel)* [Internet]. 2018 Jan 11;7(1):10. Available from: <http://www.mdpi.com/2079-7737/7/1/10>

100. Lelyanov AD, Sergienko VI, Ivliev N V, Emel'yanov V V, Guseva ED. Effects of Sodium Hypochlorite and Ozone on Healing of Intestinal Anastomosis in Simulated Strangulation Colorectal Obstruction. *Bull Exp Biol Med* [Internet]. 2004 Jan;137(1):103–5. Available from: <http://link.springer.com/10.1023/B:BEBM.0000024399.34545.cd>
101. Erginel B, Erginel T, Aksoy B, Dokucu AI. Effect of Ozone Therapy (OT) on Healing of Colonic Anastomosis in a Rat Model of Peritonitis. *Balkan Med J* [Internet]. 2014 Sep 23;31(3):249–53. Available from: <http://www.balkanmedicaljournal.org/pdf.php?&id=294>
102. Kim HS, Noh SU, Han YW, Kim KM, Kang H, Kim HO, et al. Therapeutic Effects of Topical Application of Ozone on Acute Cutaneous Wound Healing. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2009;24(3):368. Available from: <https://jkms.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2009.24.3.368>
103. Zhang J, Guan M, Xie C, Luo X, Zhang Q, Xue Y. Increased Growth Factors Play a Role in Wound Healing Promoted by Noninvasive Oxygen-Ozone Therapy in Diabetic Patients with Foot Ulcers. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2014;2014:1–8. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/omcl/2014/273475/>
104. El Sayed SM, Mahmoud HS NM. Methods of Wet Cupping Therapy (Al-Hijamah): In Light of Modern Medicine and Prophetic Medicine. *Altern Integ Med*. 2013;2:3.
105. Bamfarahnak H, Azizi A, Noorafshan A, Mohagheghzadeh A. A Tale of Persian Cupping Therapy: 1001 Potential Applications and Avenues for Research. *Forschende Komplementärmedizin / Res Complement Med* [Internet]. 2014;21(1):200–200. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/358571>
106. Turk JL, Allen E. Bleeding and cupping. *Ann R Coll Surg Engl* [Internet]. 1983 Mar;65(2):128–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6338802>
107. Niasari M, Kosari F, Ahmadi A. The Effect of Wet Cupping on Serum Lipid Concentrations of Clinically Healthy Young Men: A Randomized Controlled Trial. *J Altern Complement Med* [Internet]. 2007 Jan;13(1):79–82. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/acm.2006.4226>
108. Musial F, Michalsen A, Dobos G. Functional Chronic Pain Syndromes and Naturopathic Treatments: Neurobiological Foundations. *Forschende Komplementärmedizin / Res Complement Med* [Internet]. 2008;15(2):97–103. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/121321>
109. Emerich M, Braeunig M, Clement HW, Lüdtker R, Huber R. Mode of action of cupping—Local metabolism and pain thresholds in neck pain patients and healthy subjects. *Complement Ther Med* [Internet]. 2014 Feb;22(1):148–58. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0965229913002112>
110. Cao H, Li X, Liu J. An Updated Review of the Efficacy of Cupping Therapy. Malaga G, editor. *PLoS One* [Internet]. 2012 Feb 28;7(2):e31793. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0031793>
111. Lauche R, Cramer H, Choi K-E, Rampp T, Saha FJ, Dobos GJ, et al. The influence of a series of five dry cupping treatments on pain and mechanical thresholds in patients with chronic non-specific neck pain - a randomised controlled pilot study. *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 2011 Dec 15;11(1):63. Available from: <https://bmccomplementalmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6882-11-63>
112. Ahmadi A, Schwebel DC, Rezaei M. The Efficacy of Wet-Cupping in the Treatment of Tension and Migraine Headache. *Am J Chin Med* [Internet]. 2008 Jan 5;36(01):37–44. Available from: <https://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/S0192415X08005564>
113. ZHANG S, LIU J, HE K. Treatment of Acute Gouty Arthritis by Blood-letting Cupping plus Herbal Medicine. *J Tradit Chinese Med* [Internet]. 2010 Mar;30(1):18–20. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0254627210600052>
114. Mahmoud HS ESS. Methods of Wet Cupping Therapy (Al-Hijamah): In Light of Modern Medicine and Prophetic Medicine. *Altern Integr Med* [Internet]. 2013;02(03). Available from: <http://www.esciencecentral.org/journals/methods-of-wet-cupping-therapy-al-hijamah-in-light-of-modern-medicine-and-prophetic-medicine-2327-5162.1000111.php?aid=12803>



115. Baghdadi H, Abdel-Aziz N, Ahmed NS, Mahmoud HS, Barghash A, Nasrat A, et al. Ameliorating Role Exerted by Al-Hijamah in Autoimmune Diseases: Effect on Serum Autoantibodies and Inflammatory Mediators. *Int J Health Sci (Qassim)* [Internet]. 2015 Apr;9(2):207–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26309442>
116. Kim T, Kang JW, Kim KH, Lee MH, Kim JE, Kim J, et al. Cupping for Treating Neck Pain in Video Display Terminal (VDT) Users: A Randomized Controlled Pilot Trial. *J Occup Health* [Internet]. 2012 Nov 26;54(6):416–26. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1539/joh.12-0133-OA>
117. El Sayed SM, Mahmoud HS NM. Medical and Scientific Bases of Wet Cupping Therapy (Al-hijamah): in Light of Modern Medicine and Prophetic Medicine. *Altern Integ Med*. 2013;2:5.
118. Cardiac Effects of Cupping: Myocardial Infarction, Arrhythmias, Heart Rate and Mean Arterial Blood Pressure in the Rat Heart. *Chin J Physiol* [Internet]. 2012; Available from: <http://www.cps.org.tw/docs/Vol55 No4 Article 4.pdf>
119. Moustafa Abou-El-Naga HSM. Anatomical Sites for Practicing Wet Cupping Therapy (Al-Hijamah): In Light of Modern Medicine and Prophetic Medicine. *Altern Integr Med* [Internet]. 2013;02(08). Available from: <http://www.esciencecentral.org/journals/anatomical-sites-for-practicing-wet-cupping-therapy-alhijamah-2327-5162.1000138.php?aid=20686>
120. Michalsen A, Bock S, Lütke R, Rampp T, Baecker M, Bachmann J, et al. Effects of Traditional Cupping Therapy in Patients With Carpal Tunnel Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *J Pain* [Internet]. 2009 Jun;10(6):601–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526590009003721>
121. El Sayed SM, Mahmoud AA, El Sawy SA, Abdelaal EA, Fouad AM, Yousif RS, et al. Warburg effect increases steady-state ROS condition in cancer cells through decreasing their antioxidant capacities (Anticancer effects of 3-bromopyruvate through antagonizing Warburg effect). *Med Hypotheses* [Internet]. 2013 Nov;81(5):866–70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306987713004234>
122. Hekmatpou D, Moeini L, Haji Nad Ali S. The effectiveness of wet cupping vs. venesection on arterial O2 saturation level of cigarette smokers: A randomized controlled clinical trial. *Pakistan J Med Sci* [Internet]. 2013 Sep 30;29(6). Available from: <http://pjms.com.pk/index.php/pjms/article/view/3365>
123. Ahmed A, Khan RA, Ali AA, Ahmed M MM. Effect of wet cupping therapy on virulent cellulitis secondary to honey bee sting—a case report. 2011;7:123-5. *J Basic Appl Sci*. 2011;7(123):5.
124. Daykin, N., Bunt, L., Mc Clean, S. (2006). Music and Healing in Cancer Care: A survey of supportive care providers. *The Arts in Psychotherapy*, 10:1016.
125. Chang, SC., Chen, CH. (2005). Effects of Music Therapy On Women's Physiologic Measures, Anxiety, and Satisfaction During Cesarean Delivery. *Res Nurs Health*, 28(6):453-61. 34
126. Esch, T., Guarna, M., Bianchi, E., Zhu, W., Stefano, GB. (2004). Commonalities in the Central Nervous System's Involvement with Complementary Medical Therapies: Limbic Morphinerbic Processes. *Med Sci Monit*, 10(6):MS6-17.
127. Arslan, S., Özer, N. (2007). Dokunma, Müzik Terapi ve Aromaterapinin Yoğun Bakım Hastalarının Fizyolojik Durumlarına Etkisi, Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
128. Yaşar E, Şen S. (2010) Genel Anestezi Altındaki Hastalarda Müziğin İntraoperatif ve Postoperatif Etkileri. *Uzmanlık Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı*.
129. Yaman Aktaş Y, Karabulut N. The effects of music therapy in endotracheal suctioning of mechanically ventilated patients. *Nurs Crit Care* 2015.
130. Mirbagher Ajorpez N, Mohammadi A, Najaran H, Khazaei S. Effect of music on postoperative pain in patients under open heart surgery. *Nurs Midwifery Stud* 2014; 3(3): e20213
131. Almerud, S., Petersson, K. (2003). Music therapy—a complementary treatment for mechanically ventilated intensive care patients. *Intensive Crit Care Nurs*, 19(1):21-30.

132. Angela, O., Chang, Y., Chan, M., Chan, W. (2005). Music and Its Effect on the Physiological Responses and Anxiety Levels of Patients Receiving Mechanical Ventilation: A Pilot Study, *Journal of Clinical Nursing*, 14(5):609-622.
133. Wilkins, MK., Moore, ML. (2004). Music Intervention In The Intensive Care Unit: A Complementary Herapy To Improve Patient Outcomes.Evidence- Based Nursing 7:103-104.
134. Bekiroğlu, T. (2011). Klasik Türk Müziğinin Hipertansiyon Hastalarının Kan Basınçlarına ve Anksiyete Düzeylerine Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gaziantep.
135. Chlan, L., Tracy, M., Nelson, B., Walker, J. (2001). Feasibility Of A Music Intervention Protocol For Patients Receiving Mechanical Ventilatory Support, *Medical Complete*, 7:6, 80-83.
136. Wong, H.L., Lopez-Nahas, V., Molassiotis, A. (2001). Effects of Music Therapy on Anxiety in Ventilator Dependent Patients, *Heart&Lung*, 30(5):376-87.
137. Uran B. Hipnozun Kitabı. Ankara: Gelişim Yolculuğu Yayınları; 2011.
138. Sağlık AA. Dental Anestezi, Dental Ağrı Kontrolünde Diğer Yöntemler. Ankara: Berkay; 2005.
139. Esdaile J. Mesmerism in India, and its practical application in surgery and medicine. New York: Arno Press; 1976.
140. Olness K, Gardner GG. Some guidelines for uses of hypnotherapy in pediatrics. *Pediatrics*. 1978; 62(2): 228-33.
141. Rainville P, Hofbauer RK, Paus T, Duncan GH, Bushnell MC, Price DD. Cerebral mechanisms of hypnotic induction and suggestion. *J Cognitive Neuroscience* 1999; 11; 1: 110-125.
142. Danzinger N, Fournier E, Bouhassira D et al. Different strategies of modulation can be operative during hypnotic analgesia: neurophysiological study. *Pain* 1998; 75: 85-92.
143. Rainville P, Duncan GH, Price DD. Et al. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortices. *Science* 1997; 277: 68-71.
144. Horton JE, Crawford HJ, Harrington G, Downs JH III. Increased anterior corpus callosum size associated positively with hypnotizability and ability to control pain. *Brain* 2004; 127: 1741-1747.
145. Montgomery GH, David D, Winkel G, Silverstein JH, Bovbjerg DH. Effectiveness of adjunctive hypnosis with surgical patients: A Meta-Analysis. *Anesth Analg* 2002; 94: 1639-1645.
146. Lang EV, Benotsch EG, Fick LJ, Lutgendorf S, Berbaum ML, Berbaum KS, et al. Adjunctive non-pharmacological analgesia for invasive medical procedures: a randomized trial. *Lancet* 2000; 355: 1486-1490.
147. Holroyd J. Hypnosis treatment of clinical pain: understanding why hypnosis is useful. *Int J Clin Exp Hypn* 1996; 44: 33-51.
148. Patterson DR, Ptacek JT. Baseline pain as a moderator of hypnotic analgesia for burn injury treatment. *J Consult Clin Psychol* 1997; 65: 60-67.
149. Treggiari-Venzi MM, Suter PM, de Tonnac N, Romand JA. Successful use of hypnosis as an adjunctive therapy for weaning from mechanical ventilation. *Anesthesiology* 2000; 92(3): 890-2.
150. LaRiccia PJ, Katz RH, Peters JW, Atkinson GVV, Weiss T. Biofeedback and hypnosis in weaning from mechanical ventilators. *Chest* 1985; 87(2): 267- 9.
151. Bowen DE. Ventilator weaning through hypnosis. *Psychosomatics* 1989; 30(4): 449- 50.
152. ÖZGÜNAY Ş.E.,KARASU D.,AKÖZ M., KAMACI ŞENER D., YILMAZ C. Guillian Barre Sendromlu Hastada Hipnoterapi ile Solunum Rehabilitasyonu ve Kas Gücü Değerlendirmesi:Olgu Sunumu Ankara Akupunktur ve Tamamlayıcı Tıp Dergisi, 2016 Ankara Akupunktur 2016; 4 (2): 1-4