

EDİTÖR

Doç. Dr. Sadettin DEMİREL

FİZYOLOJİ

Alanında Araştırmalar ve Değerlendirmeler

MART
2025

İmtiyaz Sahibi • Yaşar Hız
Genel Yayın Yönetmeni • Eda Altunel
Yayına Hazırlayan • Gece Kitaplığı
Editör • Doç. Dr. Sadettin DEMİREL

Birinci Basım • Mart 2025 / ANKARA

ISBN • 978-625-388-260-0

© copyright

Bu kitabın yayın hakkı Gece Kitaplığı'na aittir.
Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan
hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Gece Kitaplığı

Adres: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak Ümit Apt
No: 22/A Çankaya/ANKARA Tel: 0312 384 80 40

www.gecekitapligi.com
gecekitapligi@gmail.com

Baskı & Cilt
Bizim Buro
Sertifika No: 42488

Fizyoloji Alanında Araştırmalar ve Değerlendirmeler

Mart 2025

Editör:
Doç. Dr. Sadettin DEMİREL

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1

KANSER TEDAVİSİNDE DÜŞÜK SEVİYELİ LAZER TERAPİNİN ROLÜ

Simge ÜNAY, Ferhat ŞİRİNYILDIZ.....1

BÖLÜM 2

GELENEKSEL VE TAMAMLAYICI TIP (GETAT) BAZI UYGULAMALARININ FİZYOLOJİK ETKİLERİ VE TEDAVİYE KATKILARI

Osman ALÇAY.....15

BÖLÜM 1

KANSER TEDAVİSİNDE DÜŞÜK SEVİYELİ LAZER TERAPİNİN ROLÜ

Simge ÜNAY¹

Ferhat ŞİRİNYILDIZ²

1 Uşak Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Uşak, 64100. ORCID: 0000-0002-5582-5574. E-mail: simge.unay@usak.edu.tr

2 [Aydın](#) Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Aydın, 09100. ORCID: 0000-0001-8800-9787. E-mail: ferhat.sirinyildiz@adu.edu.tr

1. Giriş

Kanser, dünya genelinde en sık görülen ve en çok ölüme neden olan hastalıklardan biridir. Kanser vakalarının sayısı her geçen yıl artmakta, bu da hastalığın erken teşhisi ve etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Günümüzde kanser tedavisi için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler arasında cerrahi müdahale, kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi ve hedefe yönelik tedaviler yer almaktadır. Ancak bu geleneksel tedavi yöntemleri her ne kadar etkili olsa da genellikle ciddi yan etkilere yol açmakta ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu nedenle, alternatif ve destekleyici tedavi yöntemlerine olan ilgi her geçen gün artmaktadır. Alternatif tedaviler, mevcut tedavilere ek olarak uygulanarak hastaların yaşam kalitesini artırmayı, bağışıklık sistemini güçlendirmeyi ve tedavi sürecini desteklemeyi amaçlamaktadır.

Bu bağlamda, düşük seviyeli lazer terapisi (DSLTL) veya fotobiyomodülasyon tedavisi, son yıllarda kanser tedavisinde yardımcı olabilecek yeni bir yöntem olarak dikkat çekmektedir. Lazer terapisi, düşük yoğunluklu lazer ışınlarının biyolojik dokulara uygulanarak hücresel düzeyde çeşitli biyolojik süreçleri teşvik etmesi esasına dayanmaktadır. Bu yöntemin en önemli avantajlarından biri non-invaziv olması ve yan etkilerinin minimal seviyede bulunmasıdır. Düşük seviyeli lazer terapisi, uzun yıllardır ağrı yönetimi, yara iyileşmesi ve inflamasyonun azaltılması gibi farklı tıbbi alanlarda başarıyla kullanılmaktadır. Bu yöntemin kanser hastalarında uygulanmasının, özellikle kanser tedavisine bağlı yan etkileri hafifletme ve doku iyileşmesini hızlandırma potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir.

Düşük seviyeli lazer terapisi, belirli dalga boylarında ışık kullanarak hücrelerin enerji üretim mekanizmalarını (özellikle mitokondriyal fonksiyonları) uyararak, doku onarımını hızlandıran bir yöntemdir. Lazer ışınları hücrelerdeki ATP üretimini artırarak metabolizmayı hızlandırmakta ve hücrelerin daha hızlı yenilenmesine yardımcı olmaktadır. Ayrıca, bu terapi yöntemi inflamasyonu azaltarak bağışıklık sisteminin daha etkin çalışmasını sağlayabilir. Bu etkiler göz önüne alındığında, DSLTL'nin kanser tedavisi gören hastalarda kemoterapi ve radyoterapinin yan etkilerini hafifletmede yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Örneğin, kemoterapi nedeniyle gelişen ağız yaralarının iyileşmesini hızlandırabilir veya radyoterapiye bağlı cilt hasarlarını azaltabilir.

Son yıllarda yapılan bilimsel çalışmalar, düşük seviyeli lazer terapisinin kanser hücreleri üzerindeki doğrudan etkilerini de araştırmaktadır. Bazı çalışmalar, düşük seviyeli lazer ışınlarının belirli dozlarda uygulandığında kanser hücrelerinin programlanmış hücre ölümünü (apoptoz) teşvik edebileceğini öne sürmektedir. Ancak bu konuda kesin yargılara varmak

için daha fazla bilimsel araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle hangi kanser türlerinde daha etkili olduğu ve hangi hasta gruplarının bu tedaviden daha fazla fayda sağlayabileceği konularında detaylı çalışmalar yapılmalıdır. Ayrıca, kullanılan lazer cihazlarının özellikleri, dalga boyları ve uygulama süreleri gibi faktörler de tedavinin başarısını etkileyen önemli unsurlar arasında yer almaktadır.

Bununla birlikte, düşük seviyeli lazer terapisinin kanser tedavisindeki rolü konusunda bazı tartişmalar bulunmaktadır. Özellikle, bu yöntemin tümör büyümesini engelleyip engellemediği veya bazı durumlarda tümör gelişimini teşvik edip etmediği konusunda kesin bir kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenle, DSLT'nin doğrudan kanser tedavisi olarak değil, destekleyici bir yöntem olarak ele alınması daha doğru olabilir. Mevcut tedavi yöntemleriyle kombine edildiğinde hastaların genel iyilik hali üzerinde olumlu etkiler yaratma potansiyeline sahiptir.

Düşük seviyeli lazer terapisi kanser tedavisine yardımcı olabilecek umut verici bir yöntemdir. Hücresel düzeyde enerji üretimini artırarak doku onarımını destekleyebilir, inflamasyonu azaltarak bağışıklık sistemini güçlendirebilir ve kemoterapi ile radyoterapi gibi geleneksel tedavi yöntemlerinin yan etkilerini hafifletebilir. Ancak, bu tedavi yönteminin kanser üzerindeki doğrudan etkileri ve etkinliği konusunda daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır. Gelecekte yapılacak bilimsel araştırmalar, DSLT'nin kanser tedavisinde nasıl daha etkili kullanılabileceği konusunda önemli bilgiler sağlayacaktır. Klinik uygulamalarda, her hasta için özel olarak belirlenen dozaj ve srelerde lazer tedavisi uygulanması, en iyi sonuçların elde edilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle, bilimsel çalışmaların işığında geliştirilecek yeni protokoller ve klinik rehberler, düşük seviyeli lazer terapisinin kanser tedavisinde nasıl daha etkin bir şekilde kullanılabileceğini belirlemede kritik rol oynayacaktır.

2. Düşük Seviyeli Lazer Terapisi

Düşük seviyeli lazer terapi (DSLST), ya da fotobiyomodülasyon, düşük enerjili lazer işığının invaziv olmadan vücutta uygulanan bir tedavi yöntemidir. Yaklaşık 50 yılı aşkındır kliniklerde doku veya hücre iyileşmesi süresini hızlandırmak, doku homeostazını sağlamak, ağrı ve iltihap durumlarını azaltmak gibi çeşitli uygulamalarda kullanılmaktadır (Chung vd., 2012). DSLST'nin hücreler üzerinde anti-tümör, anti-inflamatuvar, nöral ve adipoz rejenerasyon, fotoyaşlanma, nöroprotektif gibi etkileri bulunmaktadır. DSLT, hücre zarındaki değişiklikleri uyandırarak, hücrelerin metabolizmasını hızlandırır ve vücudun iyileşme kapasitesini artırır. Başlıca etki mekanizmaları, mitokondriyi uyurarak ATP üretimini artırmak, hücre zarındaki iyon geçişlerini düzenlemek ve serbest radikal üretimini kontrol

altına almaktır (de Pauli Paglioni vd., 2019; Robijns vd., 2022; Salehpour & Rasta, 2017; Xuan vd., 2015).

DSLTL, genellikle güvenli ve yan etkisiz olarak kabul edilse de her tedavi türünde olduğu gibi, doğru dozaj ve doğru uygulama çok önemlidir. Tedavi sürecinde kullanılan enerji yoğunluğu, tedavi edilen hastalığa ve hedeflenen sonuca bağlı olarak dikkatlice belirlenmelidir. Aksi takdirde, yanlış enerji yoğunluğu kullanımı, sağlıklı dokulara zarar verebilir ve tedavi amacını olumsuz etkileyebilir (Hamblin vd., 2016).

DSLTL, hedef dokuya düşük enerjili lazer sağlamak için 650-1100 nm arasındaki kırmızı veya yakın kızılötesi ışık dalga boyları kullanılmaktadır. DSLTL'nin etki mekanizmasını etkileyen dalga boyu, güç yoğunluğu, çıkış gücü, toplam maruz süresi ve enerji yoğunluğu olmak üzere 5 temel parametresi bulunmaktadır (Tablo 1) (Musstaf vd., 2019).

Tablo 1. *DSLTL'nin parametreleri*

Parametre	Ölçü Birimi ve Değer Aralığı	Tanımı
Dalga Boyu	600-1000 nm	Tekrarlı bir dalganın tepe noktaları arasındaki mesafe
Güç	10^{-3} - 10^{-1} W	Birim zamanda tüketilen enerji miktarı
Güç Yoğunluğu	10^{-1} -0 W/cm ²	Birim alana iletilen güç
Enerji Yoğunluğu	10^{-2} - 10^2 J/cm ²	Birim alanda bulunan enerji miktarı
Toplam Maruz Süresi	10-3000 saniye	Sistemin enerjiye maruz kaldığı süre

3. Düşük Seviyeli Lazer Tedavisinin Kanser Hücreleri Üzerindeki Etki Mekanizması

3.1. Kanser

Kanser, vücuttaki bazı hücrelerin kontrolsüz bir şekilde büyümesi ve metastaz yapması ile karakterize edilen bir hastalıktır. Dünya çapında en sık görülen hastalıklar arasında yer almaktadır. Kontrolsüz bir şekilde çoğalan kanser hücrelerinde DNA hasarı ve hücre döngülerinde bozulmalar görülmektedir (Regnard & Kindlen, 2019).

Hücre döngüsü, proto-onkogenler (hücre bölünmesini teşvik eden genler) ve tümör baskılayıcı genler (bölünmeyi durduran genler) tarafından düzenlenir. Bu iki gen sınıfı, hücre çoğalma döngüsündeki “dur” ve “ilerle” sinyalleri gibi çalışır. Proto-onkogenler, normalde hücre döngüsünü ilerleten sinyaller üretir. Ancak mutasyona uğradıklarında onkogenlere dönüşerek hücreyi kontrolsüz şekilde bölünmeye zorlayan onkoproteinler üretir. Tümör baskılayıcı genler, hücrenin gerektiğinde bölünmesini durdurur ve DNA hasarı gibi sorunları tespit ederek hücreyi apoptoza (planlı hücre ölümüne) yönlendirebilir. Ancak işlevlerini kaybederlerse hücre kontrolsüz bölünmeye devam edebilir. Hücre döngüsünün sağlıklı işlemesi için bu iki gen grubunun hassas bir denge içinde çalışması gerekir. Bu denge bozulduğunda, hücreler kontrolsüz bir şekilde çoğalır ve kanser oluşumu meydana gelir. Kanser, kontrolsüz ve uygunsuz büyümeye yol açan edinilmiş genom modifikasyonları tarafından oluşturulan çeşitli hastalıkları kapsar. Kanser, hücresel durumun oldukça geniş bir sınıflandırması olsa da Hanahan ve Weinberg’in 21. yüzyılın başında ortak özellikleri veya “ayrıt edici özellikleri” tanımlaması, onkolojideki modern araştırma ve bilgiyi düzenlemede temel teşkil etti (Hanahan & Weinberg, 2000). Başlangıçta tüm kanserlerin sahip olduğu birkaç temel özelliği tanımladılar: düzenlenmiş büyüme sinyallemeinden bağımsızlık, diğer dokulara yayılma yeteneği, yönlendirilmiş vaskülarizasyon, replikatif sınırlardan kaçınma ve programlanmış hücre ölümünü teşvik eden yolların aşağı düzenlenmesi. Yaklaşık on yıl sonra, bu temel özellikleri tümörlerin anti-bağışıklık tepkisini, genom instabilitesini ve metabolizmanın yanlış düzenlenmesini de içerecek şekilde genişlettiler ve karsinogenezisin belirgin özellikleri olarak hizmet ettiler (Hanahan & Weinberg, 2011). En son olarak, epigenetik modifikasyon ve fenotipik esnekliğin rolü, kanser gelişiminin süreçleri veya itici güçleri olarak vurgulandı. Bunlardan yapısal proliferasyon, genom instabilitesi ve fenotipik şekil verilebilirlik, metastatik kanser açısından oldukça önemlidir.

Kanser hücrelerinin büyümesi, genetik değişiklikler ve hücresel süreçlerin karmaşık bir etkileşimi ile karakterize edilir. Bu süreç, hücre döngüsünün kontrolsüz bir şekilde ilerlemesi ve genetik mutasyonların birikimi ile şekillenir. Kanser hücreleri, genellikle hücre döngüsünü doğrudan düzenleyen genlerde meydana gelen hasarlar nedeniyle kontrolsüz bir şekilde çoğalır. p16INK4a ve Siklin D1 gibi proteinlerin genetik değişiklikleri, hücre döngüsünün G1 fazından çıkışını kontrol eden retinoblastoma proteininin (RB) fosforilasyonunu etkiler ve bu kontrol mekanizmasının inaktivasyonu tümörün gelişimi için uygun bir zemin hazırlar (Massagué, 2004; Sherr, 1996). Hücre döngüsünün G1/S geçişi, tümör büyümesinde kritik bir rol oynar ve bu geçişin düzenlenmesi, kanser tedavisi için önemli bir hedef olarak görülmektedir (Hammond & Sage, 2023).

3.2. DSLT ve Kanser

DSLT'nin kanser tedavisi için üç farklı yol bulunmaktadır (Hamblin vd., 2018). İlk yöntem, ışığın tümör hücreleri üzerindeki doğrudan etkisini içerir ve bu, kanser hücrelerini 'aşırı dozda' tedavi etmek amacıyla bipazik doz-yanıt eğrisinin kasıtlı bir şekilde kullanılmasına benzetilebilir (Kiro vd., 2017). İkinci yöntem, DSLT'nin malign hücreleri ile sağlıklı normal hücreler üzerindeki etkileri arasındaki farklılıkları avantaja çevirerek faydalanmaya dayanır. Bu, DSLT'nin ek bir sitotoksik kanser tedavisi ile birleştirilmesini içerir, böylece kanser hücrelerinin öldürülmesini artırırken aynı zamanda normal sağlıklı hücreleri korur. Bu yöntem, kanser hücrelerinin mitokondrilerinde oksidatif fosforilasyon yerine aerobik glikoz olacak şekilde metabolizmalarını değiştirmeye yol açan Warburg etkisi ile ilişkilidir. Ancak bu yöntem şu an bir hipotez olarak kalmaktadır (Kalyanaraman, 2017). Üçüncü yöntem ise, bağışıklık sistemindeki hücreleri DSLT ile uyarılmasıdır. Bu yöntem kanser büyümesini inhibe eder ve bağışıklık sistemindeki hücrelerin (özellikle tip 1 T lenfositleri ve dendritik hücreler) sayısını arttırmaktadır. Böylece kanser sürecini kontrol etmek için bir strateji olarak görülmektedir (Ottaviani vd., 2016).

DSLT'nin kanser hücreleri üzerindeki etki mekanizması kullanılan dalga boyu, enerji yoğunluğu gibi DSLT'nin parametrelerine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (da Silva vd., 2020; Tam vd., 2020). DSLT, kanser hücrelerinde mitokondriyal DNA (mtDNA)'ya hasarına yol açarak hücrelerde reaktif oksijen türleri (ROS) seviyesini arttırmaktadır. Artan ROS miktarı mitokondride elektron taşıma zincirini bozarak hücre organellerine zarar vererek hücrenin apoptoz yolaklarını uyarır (Wu vd., 2014). Özellikle 1265 nm dalga boyunda yapılan ışınlamalar, mitokondriyal işlev bozukluğuna ve oksidatif strese neden olabilmektedir (Khokhlova vd., 2022).

Bazı laboratuvar çalışmaları DSLT'nin hücre çoğalması, metabolizma, anjiyogenez, apoptoz ve inflamasyon üzerindeki etkilerini bildirmiştir. Farmasötik ajanların aksine DSLT, lazer özellikleri ve etkilerin ortaya çıkması için önemli olduğu gösterilen dozaj açısından çok çeşitli parametreler içerir. Doz aşımı zayıf hücresel yanıtla sonuçlanırken, aşırı doz paradoksal olarak hücre çoğalmasını engelleyebilir veya apoptozu indükleyebilir. Bu hücresel yanıtlar ayrıca doku tipine özgü görünmektedir. DSLT'nin hücresel etkilerinin, onkoloji hastalarında kullanımı için klinik tedavi protokollerinin formüle edilmesinden önce daha iyi anlaşılması ve dikkate alınması önemlidir (Laakso vd., 1993).

DSLT, normal ve tümör hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde çok çeşitli hücresel aktiviteleri etkiler. Bu inceleme, DSLT protokollerinin oluşturulması için yararlı olması gereken çeşitli hücre yanıtları

rına ilişkin ięęörüler sağlar. DSLT'nin rolünü güçlendirmek için DSLT'nin laboratuvar ve klinik etkilerini birleştirmek üzere daha iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır. DSLT tümör hücresi çoğalmasını tetikleyebileceğinden, dikkatli olunmalı ve DSLT'nin onkolojide daha kapsamlı kullanım için güvenliğini belirlemek üzere daha fazla çalışma yapılmalıdır (Tam vd., 2020).

3.2.1 Dalga boyları

Kısa ve uzun dalga boyları kanser hücreleri üzerindeki etkileri farklılık göstermektedir. Her dalga boyu her kanser hücresinde aynı etkiyi yaratmamaktadır (da Silva vd., 2020). Kısa dalga boyu, kanser hücrelerinin biyokimyasal süreçlerini değiştirebilir, fakat bu etkiler genellikle iyileşme, hücre büyümesi ve onarımı yönünde olur. Bazı çalışmalarda, kanser hücrelerinin büyümesini teşvik edebileceği veya metaztatik süreci hızlandırabileceği endişesi dile getirilmiştir. Uzun dalga boyunun (kızılötesi) bazı kanser türlerinde hücre ölümüne veya apoptoza yol açabileceği araştırılmaktadır. Ancak bu konuda kesin sonuçlar bulunmamaktadır. Diğer taraftan, kanser hücrelerinin metabolik hızını artırabileceği veya kanser tedavisi sırasında dokuların daha hassas hale gelmesine yol açabileceği de ileri sürülmektedir (da Silva vd., 2020; Tam vd., 2020).

380-750 nm dalga boyu aralığında olan kırmızı dalga boyu kullanılması kanser hücreleri üzerinde bir fark yaratmamaktadır. Ancak 632.8 (4J/cm²) ve 636 nm (5, 10 ve 20 J/cm²) dalga boyları akciğer (A549 hücre hattı) ve lösemi (HL60 hücre hattı) üzerinde hücre canlılığında artışa sebep olurken larenks kanserinde (H.Ep.2) hücre canlılığında hiçbir değişikliğe neden olmamaktadır (Barasch vd., 2016; Barbosa Pinheiro vd., 2002; Crous & Abrahamse, 2016). Ağız kanserinde (SCC9-SCC25 hücre hatları) ise 660 nm dalga boyunun hücre canlılığı üzerinde önemli bir etkisi olmazken, pro-apoptotik genlerin aktivasyonu ile doğrudan ilişkili olan kaspaz-3 aktivitesinde bir artışa neden olmaktadır. Aynı dalga boyunun kolon kanseri (Caco-2 hücre hattı) üzerinde hücre canlılığını azaltmaktadır (Abuelmakarem vd., 2019). Ayrıca, tiroid hücre hattında DSLT'yi takiben hücre proliferasyonunun ve anjiyogenezi arttırmaktadır (Rhee vd., 2016). Bu nedenle, farklı dalga boylarındaki lazer radyasyonu ile kanser ilerlemesi veya gerilemesi arasındaki ilişkilerin incelenmesi büyük önem taşımaktadır (Gonabadi vd., 2023). Ürotelyal karsinom (J82) ve normal ürotelyal (HCV29) hücrelerde, mavi (410 nm), kırmızı (635 nm) ve kızılötesi (805 nm) ışık in vitro hücre mitozunu uyarmaktadır (Sroka vd., 1999)

Kızılötesi dalga boyunda da (750-1100 nm) 0.5 ila 60 J/cm² arasındaki enerji yoğunluklarına göre kanser hücreleri üzerindeki etkileri değişme göstermektedir (Baxter vd., 2017; Liang vd., 2015; Murayama vd., 2012;

Powell vd., 2010). Cilt kanseri (B16F10 hücre hattı), ağız kanseri (OC2 hücre hattı), beyin tümörü (A-172 hücre hattı) kızılötesi dalga boyu hücre canlılığını önemli ölçüde azaltmaktadır (Frigo vd., 2009; Liang vd., 2015; Murayama vd., 2012). Kemik kanseri (Saos2 hücre hattı), göğüs kanseri (MDA-MB-435S ve MCF-7 hücre hattı) 0.5 ila 12 J/cm² enerji yoğunluğu arasında hücre canlılığını arttırmaktadır (Kara vd., 2018; Powell vd., 2010).

3.2.2. Enerji Yoğunluğu

DSLTL'nin enerji yoğunluğu, tedavinin etkinliğini ve potansiyel etkilerini belirleyen önemli bir faktördür. Enerji yoğunluğu, genellikle miliwatt (mW) veya joule (J) ile ölçülen ışık enerjisinin birim alana (cm²) düşen miktarıdır (Musstaf vd., 2019). Enerji yoğunluğu (düşük, orta ve yüksek enerji yoğunluğu), tedavinin hücre üzerindeki etkilerini doğrudan etkileyebilir. Düşük enerji yoğunluğu genellikle düşük dozda ışık uygulamaları içerir. Bu tür tedavilerde kullanılan ışığın enerjisi genellikle 0.5 J/cm² ile 4 J/cm² arasında değişebilir. Orta seviyede enerji yoğunluğu daha yüksek dozda ışık uygulamaları içerir (genellikle 4-10 J/cm² arası). Yüksek enerji yoğunluğu, daha güçlü ışık tedavileri içerir ve genellikle 10 J/cm² veya daha fazla bir enerji yoğunluğuna sahiptir (Avcı vd., 2013).

Düşük enerji yoğunluğu genellikle kanser hücrelerini doğrudan öldürmez, ancak bazı çalışmalarda, kanser hücrelerinin büyümesini teşvik edebileceği ve metastaz sürecini hızlandırabilmektedir. Yüksek enerji yoğunluğu, kanser hücrelerinin DNA'sını tahrip edebilir, bu da apoptoz oranını arttırabilir. Yüksek enerji, kanser hücrelerinde doğrudan apoptoz yolaklarını aktive edebilir ve hücre büyümesini veya metastazını inhibe edebilir (Buchaim vd., 2015; da Silva vd., 2020; Medalha vd., 2012; Rosso vd., 2018; Takhtfooladi vd., 2015; Wang vd., 2014).

Enerji yoğunlukları kırmızı dalga boyunda önemli farklar yaratmazken, kızılötesi aralıkta dalga boyunda önemli farklar yaratmaktadır. 30 J/cm² enerji yoğunluğunun kanser hücrelerinde apoptoz oranlarını arttırırken, 30 J/cm² enerji yoğunluğu altında ise kanser hücrelerinde proliferasyonu tetiklemektedir (Frigo vd., 2009; Kara vd., 2018; Liang vd., 2015; Powell vd., 2010). Akut miyeloid lösemi (KG-1a) hücrelerinin 20 J/cm² enerji yoğunluğuna sahip ışığa maruz bırakılması (iki kez) hücre büyümesini tetiklemektedir (Dastanpour vd., 2015). Bununla birlikte, 600 J/cm² enerji yoğunluğuna sahip DSLTL, skuamöz hücreli karsinom (VX2) ve murin kolon karsinomu (CT26) hücrelerinin in vitro büyümesini inhibe etmektedir (Tian vd., 2020). Yüksek dozda (1050 J/cm²), DSLTL (600 nm) melanom tümör hacmini, kan damarlarını ve hücre sel anormallikleri arttırmaktadır (Frigo vd., 2009).

4. Sonuç

DSLTL'nin kanser hücreleri üzerindeki etkileri, kullanılan parametrelerle bağlı olarak önemli ölçüde değişiklik gösterebilmektedir. Yapılan araştırmalar, belirli koşullar altında DSLTL'nin kanser hücrelerinin büyümesini baskılayarak hücre ölümünü teşvik edebildiğini göstermektedir. Ancak, farklı parametreler kullanıldığında, bu tedavi yöntemi bazı durumlarda hücre proliferasyonunu, yani hücrelerin çoğalma hızını artırabilir. Bu nedenle, DSLTL'nin kanser tedavisinde kullanımı dikkatli bir şekilde ele alınmalı ve bilimsel veriler ışığında değerlendirilmelidir. Tedavi protokollerinin belirlenmesi, kullanılan lazer türü, dalga boyu, dozaj, ışınlama süresi ve uygulama yöntemi gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Dolayısıyla, her hastanın durumuna uygun olarak optimize edilmiş bir protokol oluşturulması büyük önem taşımaktadır.

Mevcut bilimsel literatür incelendiğinde, DSLTL'nin belirli koşullar altında kanser hücrelerinin çoğalmasını baskılayıcı etkiler gösterebildiği rapor edilmiştir. Bu bağlamda, bazı araştırmalar DSLTL'nin hücresel apoptoz mekanizmalarını tetikleyerek programlanmış hücre ölümüne neden olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum, kanser hücrelerinin kontrolsüz şekilde büyümesini engelleyerek tümör progresyonunu azaltmada potansiyel bir fayda sağlayabilir. Bununla birlikte, farklı çalışmalarda kullanılan yöntemler arasındaki farklılıklar, kesin bir sonuca ulaşmayı zorlaştırmaktadır. Özellikle *in vitro* ortamda gerçekleştirilen çalışmalarda, lazer ışınlama protokollerinin standardizasyonunun olmaması, ideal parametrelerin belirlenmesini güçleştirmektedir. Bu durum, farklı laboratuvarlarda elde edilen sonuçların birbiriyle tutarlı olmasını engellemekte ve güvenilir bir tedavi protokolü oluşturulmasını zorlaştırmaktadır.

Bu nedenle, DSLTL'nin kanser tedavisinde kullanımı konusunda daha fazla klinik ve deneysel çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Kanser hastalarında uygulanacak DSLTL protokollerinin güvenli ve etkili bir şekilde oluşturulabilmesi için öncelikle *in vitro* ve *in vivo* alışmalarla optimal lazer parametreleri belirlenmeli, ardından klinik deneylerle bu parametrelerin etkinliği ve güvenliği test edilmelidir. Ayrıca, DSLTL'nin hangi kanser türlerinde ve hangi aşamalarda etkili olduğu belirlenmeli, tedavinin sağlıklı hücreler üzerindeki olası yan etkileri de detaylı şekilde araştırılmalıdır.

Sonuç olarak, DSLTL'nin kanser tedavisinde umut verici bir yöntem olabileceği düşünülse de, bu yöntemin etkinliği ve güvenliği konusunda kesin bir yargıya varılmadan önce daha fazla bilimsel çalışma yapılması gerekmektedir. Biyolojik sistemler üzerinde olumlu etkiler gösterebilen ve terapötik uygulamalara dahil edilmesi gereken lazer türlerinin belirlenmesi için farklı dalga boylarına, yoğunluklara ve uygulama sürelerine sahip DSLTL yöntemlerinin karşılaştırıldığı kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Kaynakçalar

- Abuelmakarem, H. S., Sliem, M. A., El-Azab, J., Farghaly, M. M. A., & Ahmed, W. A. (2019). Toward highly efficient cancer imaging and therapy using the environment-friendly chitosan nanoparticles and NIR laser. *Biosensors*, *9*. <https://doi.org/10.3390/bios9010028>
- Avcı, P., Gupta, A., Sadasivam, M., Vecchio, D., Pam, Z., Pam, N., & Hamblin, M. R. (2013). Low-level laser (light) therapy (LLLT) in skin: stimulating, healing, restoring. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*, *32*(1), 41. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4126803/>
- Barasch, A., Raber-Durlacher, J., Epstein, J. B., & Carroll, J. (2016). Effects of pre-radiation exposure to LLLT of normal and malignant cells. *Supportive Care in Cancer*, *24*, 2497-2501. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-3051-8>
- Barbosa Pinheiro, A. L., Carneiro Nascimento, S., De Barros Vieira, A. L., Brugnera, A., Zanin, F. A., Barros Rolim, A., & Da Silva, P. S. (2002). Effects of low-level laser therapy on malignant cells: In vitro study. *Journal of Clinical Laser Medicine and Surgery*, *20*, 23-26. <https://doi.org/10.1089/104454702753474977>
- Baxter, G. D., Liu, L., Petrich, S., Gisselman, A. S., Chapple, C., Anders, J. J., & Tumilty, S. (2017). Low level laser therapy (Photobiomodulation therapy) for breast cancer-related lymphedema: a systematic review. İçinde *BMC cancer* (C. 17, s. 833). <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3852-x>
- Buchaim, R. L., Andreo, J. C., Barraviera, B., Ferreira Junior, R. S., Buchaim, D. V., Rosa Junior, G. M., De Oliveira, A. L. R., & De Castro Rodrigues, A. (2015). Effect of low-level laser therapy (LLLT) on peripheral nerve regeneration using fibrin glue derived from snake venom. *Injury*, *46*(4), 655-660. <https://doi.org/10.1016/J.INJURY.2015.01.031>
- Chung, H., Dai, T., Sharma, S. K., Huang, Y. Y., Carroll, J. D., & Hamblin, M. R. (2012). The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. *Annals of biomedical engineering*, *40*(2), 516-533. <https://doi.org/10.1007/S10439-011-0454-7>
- Crous, A., & Abrahamse, H. (2016). Low-Intensity Laser Irradiation at 636 nm Induces Increased Viability and Proliferation in Isolated Lung Cancer Stem Cells. *Photomedicine and Laser Surgery*, *34*, 525-532. <https://doi.org/10.1089/pho.2015.3979>
- da Silva, J. L., Silva-de-Oliveira, A. F. S., Andraus, R. A. C., & Maia, L. P. (2020). Effects of low level laser therapy in cancer cells—a systematic review of the literature. İçinde *Lasers in Medical Science* (C. 35, ss. 523-529). Springer. <https://doi.org/10.1007/s10103-019-02824-2>
- Dastanpour, S., ... J. B.-J. of L. in, & 2015, undefined. (2015). The effect of low-level laser therapy on human leukemic cells. *pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/S Dastanpour; JM Beitollahi, K SaberJournal of Lasers in Medical Scien-*

ces, 2015•*pmc.ncbi.nlm.nih.gov*, 6. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4431967/>

- de Pauli Paglioni, M., Araújo, A. L. D., Arboleda, L. P. A., Palmier, N. R., Fonsêca, J. M., Gomes-Silva, W., Madrid-Troconis, C. C., Silveira, F. M., Martins, M. D., Faria, K. M., Ribeiro, A. C. P., Brandão, T. B., Lopes, M. A., Leme, A. F. P., Migliorati, C. A., & Santos-Silva, A. R. (2019). Tumor safety and side effects of photobiomodulation therapy used for prevention and management of cancer treatment toxicities. A systematic review. *Oral oncology*, 93, 21-28. <https://doi.org/10.1016/J.ORALONCOLOGY.2019.04.004>
- Frigo, L., Luppi, J. S. S., Favero, G. M., Maria, D. A., Penna, S. C., Bjordal, J. M., Bensadoun, R. J., & Lopes-Martins, R. A. B. (2009). The effect of low-level laser irradiation (In-Ga-Al-AsP - 660 nm) on melanoma in vitro and in vivo. *BMC Cancer*, 9. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-9-404>
- Gonabadi, N. M., Shamsara, M., Tamandani, D. M. K., Shojaei, S., & Alavi, S. M. (2023). Different Effects of Low-Level Laser Therapy on the Proliferation of HT29 Cells in Culture and Xenograft Models. *Journal of Lasers in Medical Sciences*, 14, e31. <https://doi.org/10.34172/JLMS.2023.31>
- Hamblin, M. R., Agrawal, T., & de Sousa, M. (2016). *Handbook of Low-Level Laser Therapy* (M. R. Hamblin, T. Agrawal, & M. de Sousa, Ed.; 1st Edition). Jenny Stanford Publishing.
- Hamblin, M. R., Nelson, S. T., & Strahan, J. R. (2018). Photobiomodulation and Cancer: What Is the Truth? İçinde *Photomedicine and laser surgery* (C. 36, ss. 241-245). <https://doi.org/10.1089/pho.2017.4401>
- Hammond, T., & Sage, J. (2023). Monitoring the Cell Cycle of Tumor Cells in Mouse Models of Human Cancer. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 13(12). <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A041383>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, 100(1), 57-70. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9)
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646-674. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2011.02.013>
- Kalyanaraman, B. (2017). Teaching the basics of cancer metabolism: Developing antitumor strategies by exploiting the differences between normal and cancer cell metabolism. İçinde *Redox Biology* (C. 12, ss. 833-842). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.04.018>
- Kara, C., Selamet, H., Gökmenoğlu, C., & Kara, N. (2018). Low level laser therapy induces increased viability and proliferation in isolated cancer cells. *Cell Proliferation*, 51. <https://doi.org/10.1111/cpr.12417>
- Khokhlova, A., Zolotovskii, I., Sokolovski, S., Saenko, Y., Rafailov, E., Stoliarov, D., Pogodina, E., Gilmudtinova, A., Svetukhin, V., & Fotiadi, A. (2022). Effects of Low-Level Laser Irradiation on Mammalian Cell Cultures: Comparative Experimental Studies with Different Types of Lasers at

1260-1270 nm. *Journal of Physics: Conference Series*, 2249. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/2249/1/012006>

- Kiro, N. E., Hamblin, M. R., & Abrahamse, H. (2017). Photobiomodulation of breast and cervical cancer stem cells using low-intensity laser irradiation. İçinde *Tumor Biology* (C. 39). SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/1010428317706913>
- Laakso, L., Richardson, C., & Cramond, T. (1993). Factors affecting Low Level Laser Therapy. *The Australian journal of physiotherapy*, 39(2), 95-99. [https://doi.org/10.1016/S0004-9514\(14\)60473-6](https://doi.org/10.1016/S0004-9514(14)60473-6)
- Liang, W. Z., Liu, P. F., Fu, E., Chung, H. S., Jan, C. R., Wu, C. H., Shu, C. W., & Hsieh, Y. D. (2015). Selective cytotoxic effects of low-power laser irradiation on human oral cancer cells. *Lasers in Surgery and Medicine*, 47, 756-764. <https://doi.org/10.1002/lsm.22419>
- Massagué, J. (2004). G1 cell-cycle control and cancer. *Nature*, 432(7015), 298-306. <https://doi.org/10.1038/NATURE03094>
- Medalha, C. C., Di Gangi, G. C., Barbosa, C. B., Fernandes, M., Aguiar, O., Faloppa, F., Leite, V. M., & Renno, A. C. M. (2012). Low-level laser therapy improves repair following complete resection of the sciatic nerve in rats. *Lasers in medical science*, 27(3), 629-635. <https://doi.org/10.1007/S10103-011-1008-9>
- Murayama, H., Sadakane, K., Yamanoha, B., & Kogure, S. (2012). Low-power 808-nm laser irradiation inhibits cell proliferation of a human-derived glioblastoma cell line in vitro. *Lasers in Medical Science*, 27, 87-93. <https://doi.org/10.1007/s10103-011-0924-z>
- Musstaf, R. A., Jenkins, D. F. L., & Jha, A. N. (2019). Assessing the impact of low level laser therapy (LLLT) on biological systems: a review. *International journal of radiation biology*, 95(2), 120-143. <https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1524944>
- Ottaviani, G., Martinelli, V., Rupel, K., Caronni, N., Naseem, A., Zandonà, L., Perinetti, G., Gobbo, M., Di Lenarda, R., Bussani, R., Benvenuti, F., Giacca, M., Biasotto, M., & Zacchigna, S. (2016). Laser Therapy Inhibits Tumor Growth in Mice by Promoting Immune Surveillance and Vessel Normalization. *EBioMedicine*, 11, 165-172. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.07.028>
- Powell, K., Low, P., McDonnell, P. A., Laakso, E. L., & Ralph, S. J. (2010). The effect of laser irradiation on proliferation of human breast carcinoma, melanoma, and immortalized mammary epithelial cells. *Photomedicine and Laser Surgery*, 28, 115-123. <https://doi.org/10.1089/pho.2008.2445>
- Regnard, C., & Kindlen, M. (2019). What is cancer? *Supportive and Palliative Care in Cancer*, 3-6. <https://doi.org/10.1201/9781315378596-2/CANCER-CLAUD-REGNARD-MARGARET-KINDLEN>

- Rhee, Y. H., Moon, J. H., Choi, S. H., & Ahn, J. C. (2016). Low-Level Laser Therapy Promoted Aggressive Proliferation and Angiogenesis Through Decreasing of Transforming Growth Factor- β 1 and Increasing of Akt/Hypoxia Inducible Factor-1 α in Anaplastic Thyroid Cancer. *Photomedicine and laser surgery*, 34(6), 229-235. <https://doi.org/10.1089/PHO.2015.3968>
- Robijns, J., Nair, R. G., Lodewijckx, J., Arany, P., Barasch, A., Bjordal, J. M., Bossi, P., Chilles, A., Corby, P. M., Epstein, J. B., Elad, S., Fekrazad, R., Fregnani, E. R., Genot, M. T., Ibarra, A. M. C., Hamblin, M. R., Heiskanen, V., Hu, K., Klastersky, J., ... Bensadoun, R. J. (2022). Photobiomodulation therapy in management of cancer therapy-induced side effects: WALT position paper 2022. *Frontiers in oncology*, 12. <https://doi.org/10.3389/FONC.2022.927685>
- Rosso, M. P. de O., Buchaim, D. V., Kawano, N., Furlanette, G., Pomini, K. T., & Buchaim, R. L. (2018). Photobiomodulation Therapy (PBMT) in Peripheral Nerve Regeneration: A Systematic Review. *Bioengineering (Basel, Switzerland)*, 5(2). <https://doi.org/10.3390/BIOENGINEERING5020044>
- Salehpour, F., & Rasta, S. H. (2017). The potential of transcranial photobiomodulation therapy for treatment of major depressive disorder. *Reviews in the neurosciences*, 28(4), 441-453. <https://doi.org/10.1515/REV-NEURO-2016-0087>
- Sherr, C. J. (1996). Cancer cell cycles. *Science (New York, N.Y.)*, 274(5293), 1672-1674. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.274.5293.1672>
- Sroka, R., Schaffer, M., Fuchs, C., Pongratz, T., Schrader-Reichard, U., Busch, M., Schaffer, P. M., D \square hmke, E., & Baumgartner, R. (1999). Effects on the mitosis of normal and tumor cells induced by light treatment of different wavelengths. *Lasers in Surgery and Medicine*, 25(3), 263-271. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9101\(1999\)25:3<263::AID-LSM11>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9101(1999)25:3<263::AID-LSM11>3.0.CO;2-T)
- Takhtfooladi, M. A., Jahanbakhsh, F., Takhtfooladi, H. A., Yousefi, K., & Allahverdi, A. (2015). Effect of low-level laser therapy (685 nm, 3 J/cm²) on functional recovery of the sciatic nerve in rats following crushing lesion. *Lasers in medical science*, 30(3), 1047-1052. <https://doi.org/10.1007/S10103-015-1709-6>
- Tam, S. Y., Tam, V. C. W., Ramkumar, S., Khaw, M. L., Law, H. K. W., & Lee, S. W. Y. (2020). Review on the Cellular Mechanisms of Low-Level Laser Therapy Use in Oncology. *Frontiers in Oncology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01255>
- Tian, Y., Lee, Y., Kim, H., & Kang, H. W. (2020). In vitro anti-tumor effect of low-power laser irradiation (LPLI) on gastroenterological carcinoma cells. *Lasers in medical science*, 35(3), 677-685. <https://doi.org/10.1007/S10103-019-02869-3>
- Wang, C. Z., Chen, Y. J., Wang, Y. H., Yeh, M. L., Huang, M. H., Ho, M. L., Liang, J. I., & Chen, C. H. (2014). Low-level laser irradiation improves functional

recovery and nerve regeneration in sciatic nerve crush rat injury model. *PloS one*, 9(8). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0103348>

Wu, S., Zhou, F., Wei, Y., Chen, W. R., Chen, Q., & Xing, D. (2014). Cancer phototherapy via selective photoinactivation of respiratory chain oxidase to trigger a fatal superoxide anion burst. *Antioxidants and Redox Signaling*, 20, 733-746. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5229>

Xuan, W., Agrawal, T., Huang, L., Gupta, G. K., & Hamblin, M. R. (2015). Low-level laser therapy for traumatic brain injury in mice increases brain derived neurotrophic factor (BDNF) and synaptogenesis. *Journal of biophotonics*, 8(6), 502-511. <https://doi.org/10.1002/JBIO.201400069>

BÖLÜM 2

GELENEKSEL VE TAMAMLAYICI TIP (GETAT) BAZI TIP UYGULAMALARININ FİZYOLOJİK ETKİLERİ VE TEDAVİYE KATKILARI

Dr. Osman ALÇAY¹

1 (MD,PhD Fizyoloji)

Özel Klinik, Konya-TÜRKİYE

ORCID-ID: 0000-0003-3980-3604

osmanalcay@gmail.com,

MART-2025

GİRİŞ

Dünyadaki son yaşanan felaketler (pandemi, depremler, savaşlar, fırtınalar vb.) insanlarda hastalıkların ve anksiyetenin artmasına, bununla birlikte tedavilerde başarı oranının düşmesine sebep olmuşlardır. Hastaneler ve tüm sağlık kuruluşları yoğunluk yaşamışlar, ölüm oranları artmıştır. Hekim-hasta karşılıklı memnuniyeti bu durumlardan olumsuz yönde etkilenmiştir. Hastalık etkenleri ise transformasyon geçirerek tedaviye dirençli hale gelmiştir. İnsanlar boş vaktinin çoğunu açık havadan ziyade, evde veya kapalı ortamda (bilgisayar başı, kafeler gibi) bulunma eğilimine geçmişlerdir. Genç insanlar ve çocuklar sosyal iletişimden uzak yaşamayı tercih eder hale gelmişlerdir. Gıda maddelerinde üretim (genetiğin değiştirilmesi) ve saklama koşulları (raf ömrünü uzatıcı maddelerde artış) sağlığı tehdit edecek boyutlara ulaşmıştır. Durum böyle olunca, umduklarını modern tıpta bulamayan insanlar alternatif yollara daha çok ilgi duyar hale gelmişlerdir.

İlk çağlardan buyana şifa için doğal kaynaklardan bitkiler kullanılmaktadır. Hala geleneksel olarak kullanılan tedavi uygulamalarında en çok bitkiler kullanılmaktadır. Teknolojinin gelişimi ile birlikte, bitkideki etken maddeler keşfedilip izole edildiğinde, ilaç yapımı başlamış ve hastaya verilecek hale getirilmesi ile tablet, şurup, lokal eksternal kullanımlı formlar ortaya konulmuştur. İlerleyen aşamalarda, kas ve damar içi uygulamalar başladığında ilaçlar, flakonlar şeklinde kullanıma sunulmuştur. Kimya biliminin gelişimi, bitkideki etken maddeyi formüle edip sentetik üretimini mümkün kılmıştır. Bu da modern tıp ile birlikte gelişmeye devam etmiştir. Bitkiyi bütün halinde kullanmak bazı yan etkilere sebep olduğundan, etken maddeli ilaçlar tercih edilmiştir. Ne var ki sadece etken maddenin kullanılması, maalesef tedavide yetersiz sayılabilecek durumlara sebebiyet vermiştir. Yeni yönelim, geleneksel kullanımı iyi bilinen bitkileri yeniden gündeme getirmiştir.

Milattan önce üç binli yıllarda uygulanmaya başlayan bazı yöntemler günümüzde yeniden tercih sebebi olmaya başlamışlardır. Oldukça iptidai koşullarda ve doğal araçlar (hacamat için boynuz) kullanılırken, bugün fizyolojik uygulamalarda daha doğru ve daha hijyenik araçlar (hacamat için cam veya plastik tek kullanımlık kupalar) kullanılmaktadır. Bazı uygulamalarda araç değişikliği de yapılmıştır (akupunktur için iğne yerine elektro akupunktur kullanılması gibi). Uygulamada canlı kullanılan yöntemlerde ise (sülük, larva), daha hijyenik koşullar oluşturularak kullanılmakta ve kan emmelerinden çok salgılarının etkili olduğu bulunduğundan bu yönde çalışmalar yapılmaktadır. Bir de tamamlayıcı yöntemlerden keşifleri diğerlerine göre yakın zamanda olanlar (hipnoz, medikal ozon) uygulamaları yeni ufuklar açmış ve tedavi başarısı yönünden, ümitlendirici olmuşlardır.

Uygun koşullarda, uzman kişilerce uygulandığında, yan etkisi çok az olan özellikle de ağrı tedavisi ve kozmetik uygulamalarda yer alan bir yöntem de mezoterapidir. Temel prensibi; verilen ilaç dozunu azaltmak olan uygulamada, bir ya da birden çok enjektabl maddenin, çok noktada, küçük kapsüller gibi cilt içine veya cilt altına bırakılmasından ibarettir. Avantajı; çok az miktarda madde kullanarak, daha uzun süreli etki elde edebilmektir. Dezavantajı ise çok ince ve küçük iğne kullanılmasına rağmen ağrılı, invazif bir yöntem olmasıdır.

Her ilacın, her hastaya iyi gelmeyebileceği gibi, yöntem olarak da hastaya iyi gelebilecek en uygun yöntemi seçmek gereklidir. Tüm ilaç ve uygulamalarda, en sık görülen yan etki alerji olarak ön plana çıkarken uygulama yerinde enfeksiyon, şişlik, morluk, döküntü de yan etki olarak görülebilir. Uygulamalar yapılırken konu hakkında bilgili, tecrübeli ve tıp eğitimi almış doktorlarca yapılması temel öncelik olmalıdır. Çünkü, hasta tedavisinde, geleneksel tedavi uygulamalarının medikal tedaviye tamamlayıcı olarak entegrasyonu söz konusudur.

Bu bölümümüzde; “Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp” (GETAT) bünyesindeki uygulamalardan; medikal ozon, mezoterapi, larva, sülük, hacamat ve fitoterapinin fizyolojik etkilerine değinilerek, tedavide kullanılmaları konusunda farkındalık oluştırmaya çalışmak temel motivasyonumuzdur.

Fitoterapi

Adından da anlaşılacağı üzere fitoterapi, bitki ile tedavi anlamına gelmektedir. Günümüzde bitkisel tedavilerin kullanımı yaygınlaşmaktadır. Bitki çeşitleri çok fazladır ve konuya tam hakimiyet zordur. Bitkiler ile ilgili çok sayıda kitap vardır ancak bilim insanları tarafından yazılan kitaplara bir örnek Prof. Dr. Turhan Baytop’un “Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi” kitabıdır. Bilinen ve kullanılan bitkilerin çok olması, bu bölümümüzde detaylara girmemize müsaade etmemektedir.

Hastalar muayeneye geldiklerinde, bitkisel tedavi yöntemini, tedavilerine ek olarak kullanıp kullanmadıkları anamnezlerinde mutlaka yer almalıdır. Kanıta dayalı tıpta faydası kaydedilmiş bitkisel ilaçların, doktor gözetiminde kullanılmalarına müsaade edilebilmedir (Durusoy & BG, 2007). Fitoterapi kullanımını konusundaki bazı araştırmalar, hastalıkların şiddetinin arttığı özellikle kış aylarında, insanların fitoterapiye daha çok başvurduklarını belirtilmiştir. Hastaların çok azı, yan etkiden muzdarip olduğunu belirtirken, %60’a yakını hastalık belirtilerinde azalma olduğunu, yaklaşık %38’i de

kendini tam iyi olmasa da daha iyi hissettiğini belirtmiştir (Tokem, Aytemur, Yildirim, & Fadiloglu, 2012).

İlaç kullanan yaşlı bireylerin, özellikle evde yaşamaya bağımlı olanların yarısından fazlasının, ilaçlarına ek olarak, bitkisel ürünler kullandığı araştırmalarda belirtilmiştir. Bu insanların, bitkisel ürünleri tercih sebepleri, daha sağlıklı olmak veya sağlıklı kalmak olarak ifade edilmiştir (Dedeli & Karadakovan, 2011).

Menopozal semptomların giderilmesine yönelik yapılan aroma terapi çalışmasında, katılımcıya, günde iki sefer ve her seferinde yirmi dakika olacak şekilde lavanta koklatılmıştır. Bu uygulamaya üç ay devam edilmiştir. Antimikrobiyal, antifungal ve antidepresan etkilere sahip olduğu bilinen lavantanın, menopoz semptomlarından sıcak basmasını hafiflettiği görülmüştür (Kazemzadeh, Nikjou, Rostamnegad, & Norouzi, 2016). Lavantanın, postsinaptik bölgede hareket ettiğini Herz (2009) yaptığı araştırmada göstermiş ve lavantanın, sıklık adenozin 3',5'-monofosfat (cAMP) aktivitesini düzenlediğine inanmıştır. (cAMP) aktivitesindeki düşüşün sedasyonla ilgili olduğunu savunmuştur (Herz, 2009).

Akyol ve arkadaşları (2011) araştırmalarında, Türkiye'de tespit edilen kanser (Ca) hastalarının yaklaşık %58'inin, fitoterapi kullandıklarını ve tamamlayıcı tıp uygulaması olarak çoğunlukla bitkisel uçucu yağlardan yararlandığını belirtmiştir (Akyol & Öz, 2011).

Larva (Maggot) Tedavisi

Larva Tedavisi, kronik yaraların (insan ve hayvanların) tedavi edilmesi için sinek larvalarının dezenfekte edilerek kullanılmasıdır. Bu amaçla kullanılan, genellikle üretimleri kontrol altında olmak üzere yeşil şişe sineği (*Lucilia sericata*) larvalarından yararlanılmaktadır.

İlk olarak, larvalarla tedavi (LT) yöntemi 1900'lü yılların başlarında Baer (1931) tarafından kullanılmıştır. Sherman ve arkadaşları tarafından 1986'larda yeniden modern tıbbı kazandırılmıştır (Baer, 2011; Sherman & Pechter, 1988). Amerika Gıda ve İlaç Bürosu (FDA), 2004 yılında nöropatiden etkilenerek ortaya çıkmış, tedaviye dirençli yaraların, toplardamar tıkanıklığına bağlı gelişmiş iskemik yaraların ve bası ülserlerinin etkili tedavisi için Larva kullanımını onaylamıştır (Davydov, 2011). Larvaların ana kullanım amacı, yaradaki nekrotik kısımları debride ederek, canlı, taze dokuya ulaşarak tedavi etmektir. Larva başına ortalama 25 mg/gün ölü dokuyu ortadan kaldırma kabiliyetine sahiptirler. Son yıllardaki

bilimsel çalışmalar; larvaların sadece nekrotik dokunun biyolojik debridasyonu ile değil, salgılarının da yardımı ile fizyolojik yara iyileşmesinin tüm aşamalarında etkili olduğunu göstermiştir. Bundan dolayı LT'nin tedaviye etkileri; debridman, dezenfeksiyon, granülasyon, anjiogenezis ve oksijenizasyon sıralaması ile beş fazda fizyolojik yara iyileşmesi olarak söylenebilir. Larvalar, yaralardaki nekroze kısımlar yanında kısmen erimiş materyalleri besin maddesi olarak kullanırlar ve büyümeye devam ederler. Larvalar nekroze kısımları ağızlarındaki engeller yardımıyla küçük partiküllere ayırırlar. Ortama salgıladıkları salgı içinde bulunan enzim yapısındaki maddeler (serin, tripsin, aspartil, kimotripsin, kollegenaz, metalloproteinaz vb.) sayesinde nekroze dokuyu ve ortamdaki bakterileri eriterek ekstrakorporal sindirim yaparlar. Sindirim, bağırsaklardaki proteolitik enzimlerle de devam eder. Hareket kabiliyetleri olduğu için en ücra kısımlara kadar ulaşabilen larvalar, sağlıklı dokuya zarar vermeden, tabiri caizse mikro cerrahi yaparlar. (Gazi, zkan, & Mumcuoğlu, 2019; Mumcuoğlu, olak, & zkan, 2023).

Larvaların hareketleri sırasında dokular uyarılarak seröz sıvı oluşturur. Diğer bir etki de larvaların salgıları ve ıkartıları sayesinde dokudaki sıvı sekrosyonu tetiklenir. Larvakonduktan sonra pansuman malzemesiyle iyice kapatılır. Bu pansuman ortamdaki fazla sıvıyı emerken bakterileri de ortamdan uzaklaştırmış olur. Larva salgılarındaki enzimler de mikrobik canlıları eriterek dezenfeksiyona katkı sağlar.larva salgılarında bulunan bu enzimlerin dirençli stafilokok trlrine ve biofilm oluşturmuş dirençli bakterilere de etki ettiği tespit edilmiştir. Larvaların ortamdan yuttukları mikrobiyatayı da sindirim sistemlerinin pH sı ve proteolitik enzimlerle yok ettikleri kabul edilmektedir. Ayrıca larvaların ıkartılarında hemen hemen hiç bakteri saptanmadığı belirlenmiştir (Gazi et al., 2019; Mumcuoglu, Miller, Mumcuoglu, Friger, & Tarshis, 2001; Mumcuoğlu et al., 2023).

Mumcuoğlu ve arkadaşları (2023) yaptıkları çalışmada; homeostaz, enflamasyon, proliferasyon ve ekstraselüler matriksin yeniden düzenlenmesi şeklinde blmlendirilen yara iyileşmesinin fizyolojik dört aşamasında da larva tedavisinin etkili olduğu kanıtlamışlardır (Mumcuoğlu et al., 2023).

Mezoterapi

Deri içi uygulama (intraderma) tekniği iyi bilinmektedir. Amaca yönelik maddelerin mezodermden kaynaklanan dokulara enjeksiyon işlemi mezoterapi olarak adlandırılır. Bir araştırmacı, hastada astım krizi varken bronkodilatasyon yapamak için intravenöz prokain verdi. Hastanın astıma ek olarak kronik işitme kaybı da vardı. Sonraki gün, hasta kontrole geldiğinde, kırk yıllık sağırlıktan sonra tekrar kilise anını duyabildiğini

söyledi. Durumdaki gariplik yapılan enjeksiyondan sonra olması sebebi ile enjeksiyonla irtibatlandırıldı. İyileşmenin geçici olması sebebi ile hasta, aynı işlemin tekrar edilmesini talep etti. Doktor, bu sefer maddeyi mastoid bölgeye intradermal uyguladı ve tekrar kısa süreli de olsa hastada işitme sağladı. Doktor, çeşitli hastalara prokain enjeksiyonlarına devam etti ve 1958’de sonuçlarını “La Presse Medicale”de “Exposé sommaire des propriétés nouvelles de la procaine local en pathologie humain” (Topikal prokainin insan patolojisindeki yeni özelliklerinin incelenmesi) başlıklı bir makale yayınladı. (Pistor, 1976).

Tüm yeni tekniklerde olduğu gibi, aynı tabirleri kullanmak ve dozlamada hem fikir olmak mezoterapide de istene bir şey olduğundan, standartlaştırma için Sintilografi çalışmasıyla bir teori ortaya atılmıştır. Bu klinik çalışmada, altmış nevraljisi olan hasta incelenmiş ve radyoizotop bir ürün enjekte edilmiştir. Manuel olarak, 1,5 ila 2 mm derinlikte enjeksiyonlar gerçekleştirilmiştir. Araştırmacılar, bu derinlikte ürünün lokal etki süresinin daha uzun olduğu sonucuna vardılar. Yazarlar, verilen maddenin cilt içinde lokal yavaş difüzyona sahip uzun süre kalan bir rezervuar oluştuğunu ve çvrresindeki reseptörleri uyardığını, bunun ile birlikte ürünlerin dolaşım sistemi sayesinde daha uzak dokulara ulaşabildiğini doğruladılar. Bu uygulama ile, mezoterapi ürünlerinin difüzyonu gösterilmiştir. Hem yakın hem de uzak reseptörleri uyararak, mezoterapinin mekaniğini açıklayan deneysel kanıtlar vardır. Bu, Fransız Mezoterapi Derneği tarafından kabul edilen geçerli teoridir (Herreros, Moraes, & Velho, 2011).

Mrejen (1922), hedefinde mezoterapi ürünlerinin difüzyonunun uygulanan derinlikten etkilenip etkilenmediğini gösteren bir çalışma yaptı. Uygulamasında deriye 4mm ve 10 mm derinlikte iki derinliği karşılaştırdı. 10 mm lik derinliğe uygulanan ürünün daha kısa sürede sistemik dolaşıma katıldığını ve etkisinin kısa sürdüğünü, 4mm ye uygulanan ürünün ise etkiyi çabuklaştırdığını ve etkisinin daha uzun sürdüğünü gözlemledi. Bu çalışmadan edinilen bilgi sayesinde, 4mm’den daha az intradermoterapi uygulaması önerildi (Semeiologie).

Mezoterapi adını uygulama yeri olan mezoderm kaynaklı dokuya uygulanmasından almıştır. İntrauterin hayatın ilk sekiz haftasında, bağ dokusu, kıkırdak, kemik ve yağ dokusu mezodermden oluşmaktadır. Fransa’da, ilk mezoterapi uygulaması 1952’de Dr. Michel Pistor tarafından yapılmıştır. Fransız Tıp Akademisi 1987’de uzmanlık dalı olarak uygulamayı kabul etmiştir. Bugün için dünyada birçok ülkede tedavi yöntemi olarak yaygın bir şekilde uygulanan bir uygulama haline gelmiştir (Matarasso, Pfeifer, & Committee, 2005; Pistor, 1976; TANRIKULU, 2007). Fransız bir doktor olan Dr. Michel Pistor mezoterapiyi ilk kez 1952’de ağrı ve damar bozukluklarının tedavisi için geliştirdi ve Pistor “mezoterapi” aynı zamanda isim babası oldu. Bunu mezodermin tedavisi olarak tanımladı.

İğnenin uygulama derinliğinin, etkili ve uzun etkili olması için 4 mm'yi geçmemesi gerektiği yapılan araştırmalarda tavsiye edildi. 1976'da da mezoterapiyi tanımlamak için şu kelimeleri kullanıldı: "az hacim, birkaç kez ve doğru yere"(Herrerros et al., 2011). Mezoterapi invazif, ilk uygulamada ağrılı olmasına karşın, günümüzde düşük doz ürün kullanımı ve yan etkilerinin azlığı nedeniyle ağrı tedavisinde ve spor hekimliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Gelişmeye biz hekimlerin yaptığı uygulamaları bilimsel platforma, kanıta dayalı tıp etiğinde taşıması ile devam edecektir.

Mezoterapinin bir başka uygulaması da kozmetik açıdan, yüz, dekolte gibi bölgelerin yaşlanma etkilerini geri çevirme, eksik ya da azalmış maddeleri yerine koyma veya fibrojeni aktiveleme sayılabilir. Bu sayede yaşlanmayı yavaşlatıcı etkisi ile sağlıklı ve güzel görünüm için yoğun talep görmektedir. Mezoterapi ile koruyucu ve önleyici yaşlanma karşıtı uygulamaların gelecekteki olumlu etkileri ve düşük maliyetleri de ilginin artmasına neden olmaktadır. Batı Avrupa başta olmak üzere ülkemizde dahil çoğu ülkede, yaşsının iyisi olmak isteyen ve yaşlanmasını yönetmek isteyen bilinçli kişilerin öncelikli tercihleri artık mezoterapidir (Atalık, 2019).

Mezoterapide kullanılan iğneler seğilirken 4 mm, 6 mm, 8 mm, 13 mm'lik ince iğne uçları tercih edilir. Müdahale, manuel yapılabildiği gibi ayarlanabilir derinlik ve ilaç miktarına izin veren mezoterapi özel tabancaları aracılığı ile de olabilir. Deriye yüzeysel uygulanan tedavide, roller ve mikro iğneleme araçları da günümüzde standart ve homojen tedavi için tercih edilmektedir (Atalık, 2019).

Hacamat (Kupa- Yaş Kupa)

Ebers Papirüsü (Mısır), hacamat ile ilgili en eski kayıt kabul edilmektedir. Dolayısı ile hacamatın tarihi, kayıtlı olmak üzere MÖ 1550 civarına kadar uzanmaktadır (Dalton & Velasquez, 2017). Hacamat o günden bugüne çok değişik kültür ve toplumlarda kullanılmıştır. İşlam medeniyetinde de tavsiye edilen bir uygulama olarak günümüze kadar devam etmiştir. Hala dünyanın dört bir yanında, çeşitli kültürlerde yaygın olarak uygulanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, "hacamat, hedef bölge üzerindeki cilt üzerinde bir kupa veya kavanozun içinde üretilen lokal emme etkisini içeren geleneksel bir yöntemdir" (Organization, 2007).

İlkel zamanlarda hacamat uygulaması, içi boşaltılmış ağaç dalları, hayvan boynuzu vb. araçlar kullanarak, uygulayıcının nefes uygulamasıyla yapılmakta iken, kullanılan araçlarda zaman içinde değişimler olmuştur. Cam bardak veya cam kupalar (Resim 1), ateş yardımı ile içindeki oksijen yakılarak negatif basınç oluşturulup hızlıca uygulanacak bölgeye konur hale gelmiştir. Teknolojinin gelişimi ile birlikte plastikten siboplu kupalar (Resim 1) üretilmiş, deri üzerine konduktan sonra, ters pompa ile

vakum oluşturularak kullanılmaya başlanmıştır. Ucu keskinleştirilmiş taş, cam çizmek için kullanılırken şimdilerde jilet kullananlar revaçtadır. İşin uzmanı doktorlar, tek kullanımlık steril ambalajındaki bisturiyi (neşter) (Resim 1) tercih etmektedirler ki doğru yaklaşım bu olmalıdır. Mekanizma, cilde hafifçe yapılan çiziklerden vakum etkisi ile ağır metal ve büyük molekül, lenfatik dolaşımını bozan maddeleri dışarı alarak, lenfatik dolaşımı rahatlatmaktadır. Uygulanan negatif basınç kupanın yerinde durmasını sağlar. İşlem bittiğinde, kupa ciltten ayrılır ve kan temizlenir. Kupanın etkilediği alan geçici süreyle pembe mor arası bir görüntüde kalır. Günümüzde görsel yayında sporcuların kol ve sırtında hacamat izlerine rastlanması, spor hekimliğinde ve algolojide kullanımının ilgi gördüğü anlamını taşımaktadır (Jenkinson & DiCicco, 2018).



Resim 1. Doktor Osman Alçay Muayenehanesi'nden

Hacamat izinin rengi, hacamat etkinliğinin öngörücü bir göstergesi olarak terapistin buna göre değerlendirmeler ve ayarlamalar yapmasını sağlayabilir. (Dalton & Velasquez, 2017). Hacamatı herkes kabul etmediği gibi zararlı görenler de vardır. Bazıları ise hacamat izlerinin psikolojik yönden olumsuz olacağı görüşündedirler. Akupunktur uygulayıcılardan bir kesimi ise hacamatın, normal meridyen akışını bozduğunu söyleyerek hacamata karşı çıkmaktadırlar (Hong, Lee, Choi, & Chae, 2020). Hacamatın aldığı kan, bıraktığı izler, hastadaki olumlu bildirimler; bilimsel açıdan hacamatın biyokimyasal, fizyolojik, psikolojik ve tedavi edici etkisi konusunda bilimsel çalışma konusu kabul etme potansiyeli yükselmiştir.

Hacamat, kronik ağrılı vakalarda, antik çağlardan beri kullanılmaktadır (Cramer et al., 2020). Hacamat uygulanan yerdeki anlık ve sonrasında tedavi edici analjezi etkisi hala tam olarak bilimemektedir. Bu soru hakkın-

da çeşitli teoriler geliştirilmiştir. Hacamat, mekanosensitif afferent A δ - ve C-liflerini uyararak, medulla spinalis dorsal boynuzu bir t \ddot{u} r blokajla ağrı iletimini azaltabilir. Bunu vakumlanan derinin sıkışması sayesinde yapabilir (Emerich, Braeunig, Clement, L \ddot{u} dtke, & Huber, 2014). Hacamatta negatif basınç uygulanması, kutan \ddot{o} z basınca duyarlı resept \ddot{o} rlerin uyarılmasına bu da endorfin salınımına sebep olabilir. Analjezik etki bu salgılanan endorfin sayesinde olabilir. (Urooj, Jahangir, Khan, & Zaman, 2016). Daha ilginç bu analjezik etki aslında plesobo etkisidir (Silva et al., 2021).

Hacamatta uygulama, eritem ve ekimoza sebep olacaktır. burda oluşan eritem ve ekimoz kupa uygulamasından hemen sonra g \ddot{o} r \ddot{u} n \ddot{u} r. (Lin, Wang, Choy, & Tung, 2009). Ekimozun sebebi, genişleyen cilt damarlarından damar dışına eritrositlerin sızmasıdır. Eritrositler yanında bir kısım plazma da ekstrasvask \ddot{u} ler \mathcal{C} ıkış yapabilir. Hacamat izindeki bu pembe morası renklenmenin sebebi budur (Lowe, 2017). Uygulayıcı, aşırı negatif basınç veya uzun s \ddot{u} reli basınç uygulamasının, istenmeyen b \ddot{u} l oluşumuna sebebiyet verebileceği bilincinde olmalıdır. Fakat bazı ciltlerde, aşırıya gidilmese de b \ddot{u} l oluşabilir (Alam & Abbas, 2021). B \ddot{u} l dışardan g \ddot{o} zlenebilirken, g \ddot{o} r \ddot{u} lmeyecek şekilde, subepidermal kabarcıklarda negatif basınç uygulamasında olabilir. Histolojik incelemede bu kabarcıkların dermo-epidermal bileşkede ayrılma olarak g \ddot{o} zlenmesi olasıdır (Lowe Jr & van der Leun, 1968). Kupa uygulamasıyla oluşan sıvıların incelenmesinde, hemoglobun d \ddot{u} zeylerinde ve alt birimlerinde değişiklik g \ddot{o} zlenmiştir (Liu et al., 2018).

V \ddot{u} codun dış y \ddot{u} zeyini kaplayan deri, dış etkilerden koruma, ısı reg \ddot{u} lasyonu ve ağrı, acı, dokunma hissi gibi işlevlerde g \ddot{o} revlidir. Erişkin bir insanda dolaşım kanının 1/3' \ddot{u} n \ddot{u} deri alır (Wysocki, 1999). Kupa uygulamasındaki negatif basınç, \mathcal{C} ekme yaparak deriyi kupa i \mathcal{C} ine toplarken, derminin vask \ddot{u} ler d \ddot{u} zenini etkileyerek kan dolaşım dinamiğini değiştirir. Yatay ve ağsı d \ddot{u} zendeki damar sistemi, hacamat ve kuru kupa uygulamasında, damarlara zarar vermeden derinin y \ddot{o} neltisinin değişmesine uyum sağlar. Cilt esnekliği kişiden kişiye değişse de bu uyum devam eder (Braverman & Yen, 1977). Yumuşak dokunun sonlu eleman modellemesi, derinin biyomekanik durumu \ddot{u} zerine kupa işleminde negatif basıncın \mathcal{C} ekme etkisi sırasında uyguladığı gerimi değerlendirmek i \mathcal{C} in kullanışlı bir y \ddot{o} ntemdir (Tham, Lee, & Lu, 2006). Deride bu y \ddot{o} ntem kullanmak m \ddot{u} m \ddot{u} k \ddot{u} n iken, eritrositlerdeki mekanik etkilenme ve d \ddot{u} zenlenme, iyi geliştirilmiş dalaktaki en dar aralıktan bozulmadan ge \mathcal{C} ebilen eritrosit sim \ddot{u} lasyonu modeli ile \ddot{o} l \mathcal{C} \ddot{u} mlenebilir (Freund, 2013; Qi, Wang, Ma, Han, & Li, 2021). Ayrıca bazı damarların uyum sağlarken, endotel h \ddot{u} crelerinin aralarında boşluklar oluşabilir. Eritrositlerin ve plazmanın az miktarda eksvaze olmaları dışında anlatılan değişiklikler, negatif basınç kaldırılınca geri d \ddot{o} ner. \mathcal{C} \ddot{u} k \ddot{u} bu değişiklikler işlevsel faaliyetlerdir, yapısal değişiklikler değillerdir. Eritrosit-

lerde ise negatif basınca maruziyet, membran içeriğinde değişiklik olabilir. Eritrositler çekirdeksiz, bikonkav, esnek membranlı, oksijen taşıyan ve kana kırmızı rengini veren hemoglobinin içeren hücrelerdir. Uygulama sırasında bozunması; membran yapısındaki kişisel farklılıklara, içeriğindeki hemoglobinin yoğunluğuna bağlı olarak değişir (Braverman & Yen, 1977). Artırılmış transmural venöz basınç, eritrositlerin boşluklara adhezyonu ve damardan çevre dokulara diapedezini sağlamakta yardımcı olur. Kupa uygulaması ile meydana gelen kızarıklık, cilde sızan eritrosit miktarına da bağlı olduğundan, endotelde oluşan boşluktan çıkan eritrosit sayısal olarak ölçülebilir simülasyonu düzenlenebilir. Eritrosit zarı akışkan tipi bir davranış sergiler (Hochmuth, 1982). Bu nedenle, eritrosit diapedezi, negatif transmural basınç altında eritrosit değil de mikro açıklıktan hemoglobinin çıkışı olarak düşünülebilir. Sayısal simülasyonlar, elektronik mikroskopi ile elde edilen önceki kanıtlarla örtüşmektedir (Skalak & Ekholm, 1970).

İleride bahsedileceği gibi medikal ozon uygulamasında, eritrosit membran esnekliği ve oksijen taşıma kapasitesi pozitif yönde etkileneceğinden, ozon uygulanan kişide hacamat uygulaması nedeniyle, hacamat izinde farklılıklar gözlenebileceği düşünülebilir. Bunun için uygulamalı araştırma yapmak da bizim için ayrı bir motivasyon olacaktır. Bu manada, geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarının da tek başına değil, tedavide birbirine destek olacak hatta etkiyi potansiyelize edecek şekilde kombinasyonu gündeme gelecektir. Kliniğimizde sülük uygulaması sırasında ozon da uygulama durumunda kaldığımız bir hastada, sülüklerin ozon uygulanmaya başladıktan bir dakika sonra, sülüklerin kasılma frekanslarında artış olduğu gözlemlendi. Bu gözlemin bilimsel çalışma olarak kabul edilmesi şimdilik mümkün olmasa da bizim için araştırma konusu olmuştur. Kombinasyonun etki süresini kısaltacağı, tedavinin başarısını artıracığı ve tedavinin kalıcılığı üzerine pozitif etki yapacağı düşünülebilir.

Hirudo (Sülük) Terapi

Ciltten ya da damardan kan akıtma ve sülük terapisi, eski Mısır'ı ve medeniyetin başlangıcına kadar uzanır. Zaman içinde, sülük ile hasta tedavisine sempati değişkenlik göstermiştir. 1800 lü yılların ilk yarısında, çok popülerken hatta sülük bulmakta neredeyse zorluk çekilecek hale gelirken ikinci yarısında gözden düşmüştür. Popüler olduğunda padişahlar, krallar sultanların hekimleri, sözü dinlenir akademisyen ve meşhur cerrahlar kullanırken, gözden düşmesinin sebebi; halk arasındaki şifacılar ve şarlatanların fütursuzca kullanmaları sebep gösterilmiştir. Günümüzde de sülük terapiye bakış açısının ikiye ayrılmasının sebebi buna benzerdir denilebilir.

El Kanun Fi't Tıb (Tıbbın Kanunu), 1700 lü yıllara kadar önemli üniversitelerde ders kitabı olarak önemli yer tutan kitabın mellifi İbn-i Sina sülükler hakkında çok detaylı incelemeler yapmış ve daha 11. Yüzyılda sülük terapinin birçok hasta kullanılabileceğini anlatmıştır. O günden bugüne yapılan çalışmalar, İbn-i Sina'yı haklı çıkarır beyanlarda bulunmuşlardır (Sert, Sakarya, Yüksel, Sert, & Tüfekçi, 2015; Sert ve ark., 2015).

Br. J. Oral Maxillofac. Surg. (2003)'de yer verildiği gibi, sülükler ile terapi ve terapiye yardımcı metod olarak, yaklaşık son 50 yıldır özellikle maksillofasial alan olmak üzere, rekonstrüktif cerrahi ve mikrocerrahide bir yönelim artışı yaşamaktadır (Rao & Whitaker, 2003).

Sülüklerin çok fazla çeşitleri vardır ancak tedavide kullanılan çeşitleri en çok bulunabilmesi ile paralel, *Hirudo Verbena* ve *Hirudo medicinalis* dir. *Medicinalis*in tıpta faydalanılması binlerce yıldır devam etmektedir. Sülükler lokal, pediküllü ve serbest fleplerde venöz konjesyonun sebep olduğu dolaşım bozukluğunu düzelterek, salgısındaki bioaktif maddelerle, yara iyileşmesini hızlandırarak ve neovaskülarizasyonu sağlayarak flepin sağlıklı bir şekilde tutmasını sağlamakta oldukça başarılıdırlar (Utley, Koch, & Goode, 1998). Maksillofasial cerrahide olduğu gibi, kopmuş parmak ve kulakların yerine dikildiğinde yukarıda sayılan etkisini göstererek başarı oranını artırmaktadır (Cho & Ahn, 1999). Benzer şekilde dudaklarda da etkilidir (Walton et al., 1998). Rinoplasti sonrası doku iskemisinde de başarıyla kullanılmıştır. Whitaker ve arkadaşlarının yayınlarına göre; yetmişe yakın vaka çalışmasının yapılan bir meta incelemesinde, sülük uygulamasının başarısı ortalama yaklaşık %80 dir (Whitaker et al., 2012).

Sülük cilde değdirildiğinde, üç çenesi ve her çenesinde yüz toplam üçyüz dişi ile ağrısız fakat hafif sızılı ilk ısırıkla tutunur. Kuyruk tarafındaki diske benzer yapı ile cilde vantuz gibi tutunarak kendini güvenceye alır. Genellikle kendi ebadının birkaç katı kanı emerken, dişlerinin arasından biyoaktif maddeleri cilde zerkeder, emdiği kanı peristaltik hareketlerle kuyruk tarafına gönderirler. Bekletilme su içinde yapılan sülükler, belli miktarda kan emdikten sonra, daha fazla kan emebilmek için, vücudundaki fazla suyu dışarı salarlar (güzellik suyu).

Sülüğün salgısı, hirudin, egin, calin, bdellin, histamin benzeri maddeler, kompleman inhibitörleri öncelikli olmak üzere karboksipeptidaz A-inhibitörleri, hyaluronidaz, apiraz, destabilas, ayrıca, dekorin, triptaz inhibitörleri ve asetilkolin, hirustatin, gibi çeşitli biyoaktif bileşikler içerir. Bu bileşiklerin etkileri; antikoagülasyon etki, ağrı kesici etki, miyorelaksan etki, immun sistem regülasyonu olarak sayılabilir. Sülük ile tedavinin kullanıldığı durumlar ise; plastik ve rekonstrüktif cerrahi, kardiyoloji, algoloji, ortopedi, jinekoloji gibi geniş bir yelpazede kullanılabilir diyebiliriz (Öner Küçük & Yaman, 2019)

Sülük tedavisinin başlangıcı, sülüğün emdiği insanın kanını yutabilmek için, pıhtılaşmasını önlemek adına kullandığı “hirudin” ile dir. Bu yüzden isimleri hirudo ile başlar. Bu madde, artık çok iyi bilinmektedir ki trombinin (pıhtılaşma mekanizmasında aktif faktörV in protrombini aktivelemesiye trombin oluşur) güçlü bir inhibitördür. Konjesyonlarda damar tıkanıklıkları, bu madde etkisi ile düzelir. Salgılarının aktivitesi yoluyla venöz tıkanıklığın çözülmesine yardımcı olur. Hirudin bu özelliği ile, heparinden daha güçlü bir antikoagülan ve daha güçlü bir antiplatelet madde yapar (Markwardt, 1989).

Diğer bileşenler arasında, hyaluronik asit ve kollajenaz vardır ki bunlar faydalı yıkıcı enzim halinde, bazı maddelere doku geçirgenliği için hazırlık yaparlar (Markwardt, 1989).

Venöz hastalıklarda tıkanma veya konjesyonda, sülük yapılan bölgeye, sülüğün emme ile ödemi çözmesi, kan sulandırıcı etkisi ile kan akışını artırması hem gerginlik ağrısını hem başka biyoaktif maddeyle bağ dokusundaki ağrıyı azaltması ile tedavide oldukça kullanışlı bir uygulama olarak kabul edilmesini sağlar. Filebitlerde ve hatta selülitlerde etkisinin kısa sürede başlaması tercih edilmesini sağlar (Harun et al., 2018). Sülük uygulamasında, hastaya uygulama sırasında bile, antikoagülan, lenfatik dolaşımı kolaylaştırıcı etkisi ve inflamasyonu önlemesi ile şişlik ve ağrı semptomlarının azaldığı, kaydedilmiştir. Akut olaylar dışında, kronik venöz yetmezlik görüntülerinden varis tedavisinde de tıbbi sülük uygulaması yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle varisli bacaklarda görülen ağrı, şişlik, ağırlık hissinin hızlı bir şekilde azaldığı tespit edilmiştir. Hirudoterapi uygulaması, modern tıbbın sunduğu yöntemlerle beraber kullanılmaktadır. Kronik venöz yetmezliğin ağır formunda oluşan ülserlerin iyileşmesinde de tıbbi sülük uygulamasının yararlı olduğu gözlenmiştir (Cornejo, Shammass, Poveromo, Lee, & Hollenbeck, 2017).

Sülükler cilde, 1-2 mm derinliğinde dişlerini batırarak, vakum etkisi ile kan emerler. Kan emmenin yanı sıra salgıların, açılan damarlardan kana geçmesi ve etkilerinin lokal bölgede başlayıp dolaşım sayesinde tüm vücutta gözlemlenmesi asıl faydalanılan kısımdır. Vazodilasyon, fibrinolitik ve antitrombin etki yanında kronik inflamasyonda anti-inflamatuar etki mikro sirkülasyon seviyesinde düzenlem sayesinde de pek çok hastalıkta tedavi edicidir. Hipertansiyonunda regülasyon, nörolojik hastalıklarda faydalanma, kişinin enerjisinin yükselmesi gibi işlevleri vardır (Gödemerdan, Arusan, Bayar, & Sağlam, 2011). Klinikimizde bazı panik ataklı ve anksiyeteli kişilerde rahatlatma gözlemlendi. Belki de sülük uygulaması, hacamat, mezoterapi ve akupunktur uygulamasının her üçünü de kapsar demek yanlış olmaz.

Sülüklerin teröpatik etkisi, kanı emmesinden çok, kan emilirken sülüğün vücuda bıraktığı salgıdadır (Arusan ve ark., 2013; Das, 2014). Salgıda; birbirinden farklı etkileri bulunan 100'ün üstünde biyoaktif madde tespit edilmiş olup, vazodilatatörler, antikoagulan moleküller, bakteriyostatikler, analjezikler, antiinflamatuvarlar, lokal anestezipler, prostaglandinler, proteinazlar vb. tanımlanmış, en iyi bilineni hirudin, kulanıma başlanmasında ve günümüzde temel faktör olup canlıya da ismini vermiştir (Das, 2014; Gödekmerdan et al., 2011; Hoşnüter et al., 2003; Işık & Aksoy, 2012; Sert et al., 2015; Sig, Guney, Guclu, & Ozmen, 2017; Şahin, 2016; Yakışan Maden, 2015; Yıldız ve ark., 2014)

Sülük salgısındaki bazı maddeler ve etkileri kısaca şöyledir; *Hirudin* etkisi, antikoagulan etkilidir, *Hementin*, fibrinolitik etki gösterir, *Hiyaluronidase* bir başka deyişle, *Spriding faktör*, hiyaluronik asidi etiterek diğer maddelerin nüfuz etmesine yardımcı olur, *Ghilanten*, protrombinazın çalışmasını engeller, *Antistasin*, pıhtılaşma faktör Xa İnhibitorüdür, *Calin*, trombosit agregasyonu, Von Willebrand faktörünün kollajene bağlanmasını engelleyerek doku geçirgenliğini artırır (Abdullaeva et al., 2020; Abdullayeva et al., 2020).

Hirustasin, tripsin, kimotripsin ve katepsin G inhibisyonunu sağlar. Ayrıca anti-inflamatuvar ve antimetastatik etkilidir denilebilir. *Destabilase*, oluşan fibrin yumağını çözerek, trombolitik etki gösterir, ayrıca lizozime benzer şekilde hücre parçalama etkisi vardır, bu parçalama bakterileride hedef alır ve antibakteriyel etki gösterir, *Decorsin*, caline benzer şekilde hatta daha güçlü bir biçimde trombosit agregasyonu inhibe eder, etkisini adezyon reseptörleri olan *glikoprotein* (GP) IIb/III'ya bağlanarak gösterir, *Eglin*, proteinaz olarak düşünülebilir, Alfa-kimotripsin kinaz, subtilisin, elastaz ve katepsin G inhibitörüdür vb. (Abdullaeva et al., 2020; Abdullayeva et al., 2020).

Periodontal dokuların durumunda, hirudoterapinin iyileşmeye yol açtığı bilimsel olarak kanıtlanmıştır. Bu çalışmalara göre hirudoterapi; dişhekimlerinin basit ve erişilebilir bir yöntem olması ile dikkatlerini çekmekte kendilerine tavsiye edilmektedir (Abdullaeva et al., 2020; Abdullayeva et al., 2020).

Kronik diş eti iltihabı ve hipertansiyonlu hastalarda yapılan çalışmada hirudoterapinin; terapötik önlemler programına dahil edilmesi ile terapötik etkinin kalıcılığında artış olduğu, peridental rahatsızlığı olan hastalarda, tedavi sürecinin erken başladığı ve kısa zamanda başarılı olduğu bunun da yaşam konforunu olumlu etkilediği bildirilmiştir (Serekova, Dzgoeva, Dzgoeva, Kokoev, & Farnieva, 2021).

Ozon

Ozon ismi; keskin kokusu sebebiyle Yunanca “Ozein (Tanrının nefesi)” kelimesinden türetilmiştir. Oksijen atmosferde; *oksijen atomu* (O), *oksijen molekülü* (O₂) ve *ozon* (O₃) olarak üç değişik biçimde bulunur. Bir atom oksijen (O)’in, Ozon (O₃) oluşabilmesi için bir molekül oksijen (O₂) ile birleşmesi gerekir. Renksiz ve tabiri caizse kötü kokulu bir gaz olan O₃, oksijen ile kimyasal kuzendir denilebilir (F Sherwood Rowland, 2006).

Ozon’un Atmosferde meydana gelişimi; bir foton olan güneş ışınlarının, 1300 ila 2025 arasındaki dalga boylarında olması dolayısı ile yüksek enerjiye sahipliği sayesinde gerçekleşir. Normal oksijen moleküllerine (O₂) bu fotonların çarpmasıyla, ortaya çıkan oksijen atomlarının (O), diğer oksijen molekülleriyle (O₂) yine ultraviyole radyasyonunun etkisiyle birleşmesi sonucunda O₃ oluşur. Ozonun fazlasının dönüşmesi gerektiğinde yine bir atom ve bir molekül oksijene dönüşür. Yüksek enerjili ultraviyole radyasyon (UV), ozonun hem oluşumunda hem de parçalanmasında tek başına rol oynamaktadır (V. A. Bocci, 2006).

Ozonu bozuma uğratan kimyasal maddeler ozon tabakasına da zarar vermektedirler. Bunlara örnek olarak; azot, brom, klor ve hidrojen içeren bileşikler verilebilir. Bunların en bilinenleri ise; kloroflora karbonlar (CFC), metan, karbon tetra klorür, metil kloroform ve azot oksittir.

Ozonun, en kuvvetli dezenfektan olduğu bilinmesinin yanı sıra okside edici gücü de çok yüksektir. Ozonun anti-bakterel etkisini, yüksek oksidasyon becerisine bağlamak mümkündür. Dezenfeksiyon etkileri aynı şartlar altında karşılaştırıldığında, ozon gazının etkisi, klorunkine göre çok daha fazladır ve hücre içi zararlılara (virüslere vb) karşı daha etkilidir. Ayrıca ozon, bakterilerin spor formuna da etkili olduğu ile farkını öne çıkarır. Dezenfeksiyon görevinden sonra oksijene geri çevrilmesi, kararsız yapıda olmasındandır ve avantaj sayılır. Özellikle gıda dezenfeksiyonunda kullanılmasının sebebi ise gaz olması, dolayısı ile işlem sonunda kalıntı ve artık kalmaması, sonunda da gıda üzerinde ve ortamda kalan ozonun oksijene dönüşmesidir, bu da büyük avantaj ve kolaylıktır (Bocci, 2006).

Birçok hastalığın tedavisinde ozon denenmiştir. Ozon tedavi uygulamasının kullanıldığı hastalıklarda kanıtlar artmaktadır. Anti-bakteriyel etkisinin kanıtına, kronik yaraların tedavisindeki başarısı örnek olarak verilebilir (Fitzpatrick et al., 2018; Izadi et al., 2018).

Geçmişte

C. F. Schönbein (D:1799-Ö:1868), kırk yaşında ozonu bir tesadüfle keşfetti. Atölyesinde, bir araçla çalışma sırasında, birden keskin ve kötü koku ortalığı sardı. Bu kokuyu, hafızasında olan bir kokuydu, daha ön-

ceden tanıdığı bir kokuydu. Fırtına varken, nemli havada, şimşek oluştuğunda, ortaya çıkan koku ile benzerdi. Bunun bir çeşit aktif süper oksijen olabileceğini düşündü. Atölyede de elektrik kablosunda bir şase oluşumunda ortaya çıkmıştı. Benzerlikleri yakaladığında, oksijenin yüksek voltaj ile karşılaşmasında oluşabileceğini öngördü (Bocci, 2004; Rowen, 2018).

Oksijenden ozonu yüksek voltajlı elektrik deşarjı altında üretme teorisini, W. von Siemens, icat ettiği süper indüksiyon tüpü ile pratikte yapmayı başardı. Yüksek voltajı, iki elektrot plağına bağlayıp, oksijeni arasından göndererek ozonu üretti. Ancak oluşan ozonun, depolanmasını sağlayamadı çünkü, çok reaktif olan ozonun aynı zamanda kararsız yapıda olması, depolanmasını imkansız hale getiriyordu. Bu yüzden, sadece gerektiği anda üretilmesi ve bir sefer kullanılması gerekmektedir (F. S. Rowland, 2006). Ozon uygulayıcılar, bu kararsız yapı yüzünden, ozonu her seferinde yeni üretebilen bir cihaza ihtiyaç duydular.

Havadaki oksijen kullanılarak oluşturulan ozon, evvela su dezenfeksiyonunda ve sanayide kullanıldı. Daha sonra, J. Hansler (D:1908-Ö:1981)'in tıbbi kullanım için yüksek voltajın kontrollü bir şekilde kullanılabilecek ozonizer icat etmesi, büyük bir başarı olarak kabul edildi. Birinci Dünya Savaşında, savaş yarasına bağlı gangreni olan Alman askerlerine ozon gazı ile tıbbi uygulama uygulandı ve bu bir ilkti. E.A. Fisch (D:1899-Ö:1966) diş hekimi olarak memleketi İsviçre'de mesleğinde ozonu kullandı, diş hekimliği alanında da bu bir ilkti. Bu uygulamayı örnek alan diş hekimi Dr. E. Payr (D:1871-Ö:1946) ozon tedavisini daha ağır vakada (pulpit gangreninde) uyguladı (Bocci, 2004; Rowen, 2018).

Dr. P. Aubourg (Fransa, 1936), bağırsak fistülü vakalarında, ozon-terapinin, kullanılabileceğini ileri sürdü. Bakteriyel enfeksiyonlarda, ilaçla tedaviyi neredeyse imkânsız hale getiren biyofilmleri ozon gazının kestiği ve yok ettiği, bu sayede antibiyotiklere dirençli bakterilerle mücadele edilebileceği gösterildi (Bialoszewski et al., 2011; Rowen, 2018). Bu özellik, antibiyotiklerin genellikle başarısız olduğu esnek biyofilme karşı ozonun önerilmesini sağladı (Rowen, 2018).

Medikal Ozon

İlk ticari ozon jeneratörü ticari patentini ilk olarak Nikola Tesla aldı (ABD Patenti No. 568177). Medikal uygulamada, kullanılan gaz; %1-5 ozon gazı ve %95-99 oksijen gazı içeren karışımdan oluşur. Bu gaz karışımı kullanılırken güvenli dozda kullanmakta önemlidir. Enfeksiyon hastalıklarında, dirençli bakterilerle mücadelede, ozon terapiyi kullanan Rowen gibi araştırmacılar, güvenli doz aralığında başarı ile kalmışlardır (Rowen, 2018).

Belli oranın üstünde ozon olması, organik bileşiklerde oksitlenme yapabildiği gibi, göz ve akciğere de toksik etki yapabilir (Folinsbee, 1981). Tıbbi ozon olarak havanın oksijeninden ziyade hastanelerde kullanılan oksijen tüpleri kullanılarak, saf oksijen jeneratöre bağlanarak ozon üretilir. Jeneratörlerde saf oksijeni alıp ozon üretirken çıkış yolundan oksijen-ozon karışımı şeklinde verilir. Doz ayarlaması da yapılabilir. Uygun dozlarda çürük diş tedavisinde tedavi başarısı oldukça yüksektir. Yine uygun dozlarda diyabet tedavisinde ve hiperkolesterolemide uygulanması önerilirken, etkisini oksidatif stres mekanizmasını etkileyerek yapar. Eritrositler üzerine gerek yapısal gerekse işlevsel pozitif etki ettiğinden, iskemik durumlar ve kas oksijenlenmesinde olumlu sonuçlara sebep olur (V. Bocci, 2006; Clavo et al., 2003; Elvis & Ekta, 2011).

Etki Mekanizması

Medikal ozon %100 ozon olarak değil gaz karışımı olarak kullanılabilir. Gaz karışımında ozonun gaz karışımına oranı; %0.05 den %5'e kadar olabilir. Dozlamada özel bir tabir GAMA (bir mikrogram ozonun bir mililitre gaz karışımına oranı) kullanılır. Henry Kanunu'na göre gazların sıvılarda çözünmesi kurallarına ozon da tabidir. Kararsız yapıda olduğundan ozon, oksijene göre 100 cc suda 0 °C'de 10 kat fazla çözünür. Çözünürlüğün yüksek olması, kimyasal reaksiyonlara daha kolay girmesine ve cevap oluşturmasına imkan tanır (V. A. Bocci, 2006). Medikal kullanımda Ozonun çözüldüğü sıvılar çoktan aza sırasıyla; plazma (Arteriel-Venöz), serum fizyolojik, distile su, bitkisel yağlar (ideali zeytinyağı) dır.

Medikal ozon uygulaması başlanınca, ROS (erken etkili) oluşarak alyuvarlarda yapısal esnekliği artırarak kılcallardan geçişini kolaylaştırır. Total antioksidan durumu (TAS) ve plazma tiyol grupları (PTG) ozonlama uygulandığında azalırken, tiobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS) beş kata kadar artar. Hemoliz artışı, eritrosit zarının diğer substratlara kıyasla korunur. Bu, O₃ ayrışımının bir yan ürünü olarak hidrojen peroksitin, sitokin indüksiyonu için bir haberci görevi gördüğü düşünülmektedir (Bocci, Valacchi, Corradeschi, & Fanetti, 1998). Bazı enzimleri okside ederek pentoz fosfat yolunu aktive eder (glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enziminin anahtar rol oynadığı). Glikoliz hızı, ATP yapımı, 2,3-difosfogliserat (2,3-DPG) oluşumu artar. Hem eritrosit esnekliği hem hemoglobinin oksijen bırakmasını kolaylaştıran 2,3 DPG artışı, dokulara oksijen bırakması kolaylaşır, özellikle iskemik dokularda perfüzyon düzelir. Bu nedenlerle ozon, organizmada birçok fizyolojik cevap oluşmansa sebep olur. Artan ATP üretimi sayesinde, piruvatın oksidatif karboksilasyonu beklenenin üstüne çıkarak Krebs döngüsünü başlatır ama aynı zamanda, azalan NADH sayesinde, tüketim azalır, buna ek olarak oksitlenen madde sitokrom c'dir.

Serbest radikal temizleyiciler ve hücre duvarı koruyucuları olarak işlev gören glutatyon peroksidaz, katalaz ve süperoksit dismutaz enzimlerinin üretiminin uyarılması görevi vardır: Prostacyline, üretimi O₃ ile indüklenir (Elvis & Ekta, 2011).

Ozon (O₃) mevcudiyetinde, heparinin doza bağlı bir trombosit agregasyonunu desteklediğini, sitrat ile Ca²⁺ + şelasyonundan sonra trombosit agregasyonunun neredeyse ihmal edilebilir olduğunu göstermiştir. Burada, gerçekten önemli ölçüde daha yüksek miktarda trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), dönüştürücü büyüme faktörü beta1 (TGF-beta1) ve interlökin-8'in (IL-8) heparinize trombosit ozonlanmasından sonra doza bağlı bir şekilde salındığı gösterildi. Bu bulgular, majör O₃ uygulaması ya da başka bir deyişle, otohemoterapisi (O₃-AHT) ile tedavi edilen kronik ekstremitte iskemisi olan hastalarda, ülserlerin iyileşmesini açıklayabilir (Valacchi & Bocci, 1999). ROS ayrıca lökositlere etki ederek immun sistemin uyarılmasını sağlarken öte yandan trombositlere etki ile büyüme faktörlerinin salınmasına sebep olur (F. S. Rowland, 2006).

LOPs nitritoksit (NO)'in endotelden salınmasına etki eder. Vazodilatasyona ve kan akımı düzenlenmesine katkıda sağlar. Ayrıca kemik iliğine etki ederek; dayanıklı eritrositler oluşturabilecek ve kendi aktivasyonunda artış gözlenen kök hücrelerin sayısını artırır. Oksidatif stres vücuttaki doku ve hücreleri zora sokan bir durumdur. LOPs, antioksidan enzimlerin miktarında da artış sağlar (F. S. Rowland, 2006). İmmun sistem motivasyonunda da etkisi yadsınamaz ve 30 ila 55 µg / cc konsantrasyonunda (30-50 gama) uygulanan ozon, çok önemli maddeleri önemli bir biçimde etkiler. İnterferon üretiminde en yüksek artışa ve tümör nekroz faktörü (TNF) ve interlökin-2'nin (İL) en yüksek üretimine neden olur. İnterlökin-2 üretimi, immünolojik reaksiyonların bir dizisini başlatması bakımından çok önemlidir (Elvis & Ekta, 2011; Fan et al., 2019).

Bazı hastalıklarda adezyon molekülleri ki dolaşımdaki inflamatuvar hücreleri migrasyon için davet eder. Hücre içi adezyon molekül-1, E-selektinin gen ifadesinden sorumlu olan NFkB'nin kontrolü H₂O₂ miktarına bağlı olarak kontrol edilebilmektedir. Ozon uygulaması ile üretimi sağlanan H₂O₂, düşük dozda NFkB'yi artırır iken H₂O₂ dozu yükselirse NFkB'yi baskılar. NFkB aktiflenince nükleusa ulaşarak, aşağıdaki proinflamatuvar hücrelerin doza bağlı immun-inflamatuvar yanıttan sorumlu bazı genlerin regülasyonunu sağlar:

- Th1- fenotip hücrelerde; IL1, IL2, IL18, INFalfa, TNFalfa ve
- Th2-fenotipik hücrelerde; IL3, IL4, IL5, IL10, TGFbeta1

(Bonizzi & Karin, 2004; Fan et al., 2019; Naldini, Carraro, Silvestri, & Bocci, 1997).

Sklerodermalı hastadalardaki yaralarda Ozon tedavisinin, iyileştirici etkisinin olup olmadığı, endotelin-1 tip A reseptör (ETAR) oto antikorlarının üretim miktarını belirleyerek mümkün olabilir (Hassanien, Rashad, Mohamed, Elawamy, & Ghaly, 2018).

Ozonun en önemli etkisi vücutta oksidatif stresle baş edip, oksidatif stresin yol açtığı hasarlanmaları tamir etmek. Bu etkisi, süperoksit dismutazı aktive ederek, organik peroksit miktarının normalize edilmesi iledirve oksidatif stres önlenir (Hazucha, Bates, & Bromberg, 1989; Martinez-Sanchez et al., 2005). Diyabetik komplikasyonlar da oksidatif stresle ilişkilendirilir. Ozonun, vücut şeker düzeyini etkileyen antioksidan sistemini aktive ettiği bulunmuştur. Klasikmajor ozon uygulamasının, aterosklerotik hastalarda kronik bazı semptomlarını (istirahatte kas ağrısı, aralıklı klodikasyon, vb.) belirgin bir şekilde iyileştirdiğini göstermiştir.

Siyatik sinirinin ikiye bölünmüş sinir yaralanması olan farede, O₃'ün tek bir deri altı enjeksiyonunun, nöropatik ağrıyı azalttığı bulunmuştur. Bu etki mekanizması henüz açık değildir, ancak ağrı bakımında önemli rol oynayan genlerin rolü üzerinde durulmaktadır. O₃ uygulanınca, ekspresyonlarını regüle ettiği gözlenmiştir (Fuccio et al., 2009).

Antienfektif etkisi

Bir invitro çalışmada, iyi bir dezenfektan olan ozonun, dirençli *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile* *Acinetobacter baumannii*, ve metisiline dirençli staf konsantrasyonlarını, hem kuru hem de ıslak iki örnekte de azalttığı, gösterildi (Johansson, Claesson, & van Dijken, 2009).

Ozon, *Actinomyces naeslundii*, *Lactobacilli casei* ve *Streptococcus mutanların* neden olduğu ağız içi enfeksiyonları tedavi etmek için etkili bir antibakteriyel madde olarak kullanıldı. Yaklaşık 60 sn maruz kalma %99,9 öldürme verimi sergilendi, ancak böyle uzun bir süre ozon uygulama yerine 10-30 sn maruz bırakarak, tam bir dezenfeksiyon yapmasa da tükürük proteinlerinin bozulmasının da önüne geçer (Johansson et al., 2009).

Ozon tedavisi, fosfolipidlerin ve lipoproteinlerin oksidasyonu ile bakteriyel hücre zarının bütünlüğünü bozar. Mantarların hücre büyümesini, belirli aşamalarda inhibe eder. Virüs-hücre tutunmasını bozmak ve üreme döngüsünü kırmak için viral kapsidin peroksidasyonu sağlar. Virüsler istila ederken, hücrelerin karşı koyma dayanımını olusuz etkileyen enzimler, ozon sayesinde zararsızlaştırılır ve hücreler, virüslerin içeri girmesine karşı koyabilirken, hücreye penetre olamayan viruslar, ya oksidasyona uğrayarak bozunma yaşarlar ya da vücuttan atılırlar (Elvis & Ekta, 2011).

Heparinin, 5 mM CaCl₂ ilavesi ile hem antikoagülan olarak kullanılır hem de lökositler tarafından üretilen sitokinlerde artış meydana getirir.

Glikoz, askorbik asit ve glutatyonun kanda yüksek seviyede olması, sitokin etkinliğini azaltır. Ozonun hiperglisemide etkinliğinden burada da faydalanılırken, diğerleri zaten antioksidan gibi davranarak sitokinlere daha az gerek duyulmasını sağlarlar. Antioksidanlar gibi davranan bileşikler; glutatyon, E vitamini askorbik asit vb. ozonun indükleme aktivitesini sönüleyeceğinden birlikte kullanılmazlar. Heparinize kan ile majör ozon terapi kendi başına yeterince etkinlik gösterirken yapılan çalışmalarda, yan etki göstermediği gözlenmiştir (Bocci, Luzzi, Corradeschi, Paulesu, & Di Stefano, 1993).

Hem biyokimyasal (heksoz monofosfat şantı) hem de immünolojik (NF-kB transkripsiyon faktörü) mekanizmalarının aktifleştirilmesinde H₂O₂ üretimi, çok önemli olsa da lipid oksidasyon ürünlerinin (LOP) rolü henüz tam olarak çözülememiştir. Sitokinlerden bazılarının (ör: TNF-alfa) küçük fakat devamlı bir uyarılması dikkat çekmiştir. O₃ konsantrasyonunun kanda çok yüksek seviyelere çıkacağı bir uygulamada, IFN-gama ve IL-2 miktarı etkilenir. Doku kültürü ortamındaki üretilmiş kan mononükleer hücreleri (PBMC), daha düşük O₃ konsantrasyonlarında bile O₃'ün oksidan etkisine karşı çok daha duyarlıdırlar. Bu sonuçlar, O₃ uygulamasında toksisite olmamasını, ozon toksisitesinin çoğunun, mevcut güçlü antioksidan sistemi tarafından etkisizleştirildiğini düşündürmektedir (Bocci, Valacchi, Corradeschi, Aldinucci, et al., 1998; Fan et al., 2019).

Hastadan özel sete alınan kanın, ozonlandıktan sonra yeniden infüzyonunun, NO salınımını artırdığı, iskemik bölgelerde vazodilatasyona neden olabileceği ve hipoksiyi azaltabileceği anlaşılmaktadır (Valacchi & Bocci, 2000).

Serbest radikal hasarının birçok hastalığın gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir; kümülatif yaralanmalar, serbest radikallerin metabolik süreçleriyle ilişkilidir. Burada devreye giren, Superoksit dismutaz (SOD), vücudun antioksidan kapasitesini ve oksidasyon dengesini yansıtan ana radikal süpürücü enzimdir. Bu enzim, süperoksit radikallerinin oksijen ve hidrojen peroksite dönüşümünü katalize eder ve hücreSEL immün hasarına karşı koruyan süperoksit anyon radikallerini temizler. SOD içeriği periferik sinir dokularındaki serbest radikalleri temizleme kapasitesinin önemli bir göstergesidir ve SOD aktivitesi inflamasyon ve otoimmün hastalıklar ile yakından ilişkilidir (Niu et al., 2018).

IL-1β ve IL-18 üretiminden sorumlu sitozolik bir kompleks olan NLRP3, COVID-19 gibi viral enfeksiyonlarda, inflamasyon başlanęında ve inflamasyon sırasında çok önemli bir rol oynar. Ozon, anti-inflamatuar aktivitesini NLRP3 inflamatuvarının modülasyonu yoluyla gösterir. Bu yolla, NLRP3 aracılı iltihabı hafifletebilir, Nrf2'nin antioksidan aktivitesini artırabilir ve apoptozu inhibe edebilir. COVID-19'dan etkile-

nen hastalarda meydana gelebilecek akut koroner sendromlardan ve akciğerlerinde oluşabilecek iskemi reperfüzyon hasarından koruyabilir (Wang et al., 2018).

Literatürde covit pandemisi yüzünden mortalite ve morbitelere yer verirken, giderek artan sayıda sonuçlar da medikal ozonun, COVID-19 hastalarının tedavisinde, etkilerini ispatladı. Solunum, koagülasyon ve fibrin ürünlerindeki artışların hemen hepsinde ozon tedavinin yardımcı rolü ispatlandı. İnflamatuvar ve pıhtılaşma belirteçlerinde ve semptomların iyileştirilmesinde, güzel sonuçlar yüz güldürdü. Solunum parametrelerinde ve genel sağlık durumundaki güzel sonuçlar sayesinde, hastaların yatış ve yoğun bakım süreleri kısaldı (Chirumbolo et al., 2021).

COVID-19 pnömonisinde, oksidatif stresin akciğerlere oldukça zararlı olduğu görülüyor. İlk çalışmalarda (O_3) gazının solunmasının her koşulda akciğerler için toksik olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, son yıllarda yağdan geçirilen ozonun, küçük dozlarda uygulanmasının zararlı değil tedavi edici olabildiğini gösterdi. Hatta paradoksal olarak şiddetli COVID-19'un akciğer dokularındaki yıkıcı etkilerine karşı koymak için ozon tedavisi önerilmektedir. Endojen oksidatif stresi azaltabildiği ve hatta adaptif bir reaksiyonu indükleyebileceğini kanıtlar göstermektedir. (Izadi et al., 2021).

Sonuç ve Öneriler

İlk kullanımları milattan öncelere dayanan bazı yöntemler yanında yakın yüzyılda keşfedilmiş yöntemler, hızlıca tedavi yöntemlerine entegre edilmiş ve genel olarak Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp başlığı altında sınıflandırılmışlardır.

Bu yöntemler için ne tek başlarına sağültımda yeterlidir ne de tamamen kullanılmamalıdır denilmemelidir, denemez. Modern tıp önceliklenerek, yardımcı ve tamamlayıcı tedavi yöntemi olarak kullanmak, hastaların yararına olacaksa tercih edilmelidir.

Kitabımızda yer vermeye çalıştığımız gibi, kendileri hakkında bilimsel araştırma yapılarak tedavide pozitif yarar sağlayabilecek olanlar, kanıta dayalı tıp çerçevesinde değerlendirilmeye alınmalıdır. Ancak buradaki önemli nokta uygulayıcı ve araç gereç konusudur.

Malzeme seçini örneklerle açıklayacak olursak;

Fitoterapide; mevsimine uygun tıbbi bitkiler (ör: mayıs papatyası) usulüne uygun toplanmalı, uygun koşullarda kurutulmalı ve saklanmalı, uçucu yağdan faydalanılacaklar, ekstraktı çıkarılacaklar tekniğine uygun hazırlanmalı uygun ambalajlanmalı.

Hacamatta; atlak olmayan,kenarları keskin olup zarar verecek olmayan tek kullanılmak kupalar tercih edilmeli, steril edilmiş tek kullanımlık kesici ve dövme etkisi oluşturmayacak dezenfektan kullanılmalı.

Slkte; hastalığa ve uygulanacak bölgeye uygun ebatta sülük seçilmeli, sülükler hasta, deforme isteksiz ve daha önce kullanılmış sülük olmamalı. Ruhsatlı sülük üretim yapan yerlerden alınmalı ve dezenfekte edilerek kullanılmalı, ayırırken kusturulmamalı.

Larvada; kurallara uygun üretim yerlerinden alınmış, yeterli sayıda ve gerektiği oranda küçük larvalar kullanılmalı. Kapatma, larvaların dışarı çıkmasını engelleyecek ama tamamen havasız bırakmayacak özellikte kaliteli ürün olmalı.

Mezoterapide; uygun incelikte iğne, uygun ilaçlar yeterli dile edilerek, çok noktadan özelliklede uygun derinliğe uygulanmalı.

Ozonda; öncelikle ozon jeneratörü kalibre edilmiş ve kalibrasyonu kolay bozulmayan, elektrik kaçağı olmayan, mutlaka oksijen tüpü ile birlik kullanılan ve doz aralıkları ozon terapinin her yöntemine uygun bir cihaz olmalı. Yaklaşık on yedi çeşit uygulama yöntemi olan ozonda enjektörden majör setine, her malzemenin ozona dayanıklı ve steril olması mecbur kural kabul edilmeli.

Uygulayıcı hataları, yapılan çalışmalarda en çok yan etki sebebi gibi görünmektedir. Uygulayıcının tıp eğitimi almış olması veya doktor gözetiminde sağlık personeli olması bir zorunluluktur. Uygulayıcı sağlık personeli olmaması, yetkili kurumlarca değerlendirilmeli ve denetim mekanizmasının daha efektif uygulanması sağlanmalı. Bu güzel ve başarılı uygulamaların, daha önce olduğu gibi bilinçsizce ve şarlatanca uygulanması yüzünden gözden düşmesi veya tedavi başarı oranının düşerek araştırmalarda negatif sonuçlar çıkmasına sebep olunması hem kaynakların boşa harcanmasına hem de morbiditenin artışına neden olacaktır. Doktor uygulayıcıların, konu hakkında eğitim almaları ve kesinlikle benimsemiş olmaları yanında hijyenik koşullara uygun ortam sağlayarak uygulamaları son derece önemlidir.

Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarının da tek başına değil, tedavide birbirine destek olacak hatta etkiyi potansiyelize edecek şekilde kombinasyonu başarıyı artıracaktır. Kombine tedavinin etki süresini kısaltacağı, tedavinin başarısını artıracacağı ve tedavinin kalıcılığı üzerine pozitif etki yapacağı düşünülebilir.

Yapılan alışmalar olsa da daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç olduğu da bir gerçektir.

KAYNAKLAR

- Abdullaeva, A., Pustovaya, E. P., Slonova, V., Karnaeva, A., Pilshchikova, O., & Gevorkyan, A. (2020). Justification of the effectiveness of hirudotherapy in dentistry. *Russian Journal of Dentistry*, 24(5), 328-331.
- Abdullayeva, A., Bozhedomov, A., Pustovaya, E. P., Slonova, V., Karnaeva, A., & Kozhevnikova, L. (2020). Application of hirudotherapy in the complex treatment of periodontal diseases. *Russian Journal of Dentistry*, 24(4), 273-277.
- Akyol, A. D., & Öz, B. (2011). The use of complementary and alternative medicine by patients with cancer: in Turkey. *Complementary therapies in clinical practice*, 17(4), 230-234.
- Alam, M., & Abbas, K. (2021). The role of Cupping Therapy (CT) in pain tackling, an insight into mechanism therapeutic effects and its relevance in current medical scenario. *Int J Curr Sci Res Rev*, 4(07), 732-739.
- Atalık, A. (2019). Mezoterapi ve Klinik Uygulamalar. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 3, 115-118.
- Baer, W. S. (2011). The classic: The treatment of chronic osteomyelitis with the maggot (larva of the blow fly). 1931. *Clin Orthop Relat Res*, 469(4), 920-944. doi:10.1007/s11999-010-1416-3
- Bialoszewski, D., Pietruczuk-Padzik, A., Kalicinska, A., Bocian, E., Czajkowska, M., Bukowska, B., & Tyski, S. (2011). Activity of ozonated water and ozone against *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Med Sci Monit*, 17(11), BR339-344. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22037737>
- Bocci, V. (2004). Ozone as Janus: this controversial gas can be either toxic or medically useful. *Mediators Inflamm*, 13(1), 3-11. doi:10.1080/0962935062000197083
- Bocci, V. (2006). Is it true that ozone is always toxic? The end of a dogma. *Toxicol Appl Pharmacol*, 216(3), 493-504. doi:10.1016/j.taap.2006.06.009
- Bocci, V., Luzzi, E., Corradeschi, F., Paulesu, L., & Di Stefano, A. (1993). Studies on the biological effects of ozone: 3. An attempt to define conditions for optimal induction of cytokines. *Lymphokine Cytokine Res*, 12(2), 121-126. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8324077>
- Bocci, V., Valacchi, G., Corradeschi, F., Aldinucci, C., Silvestri, S., Paccagnini, E., & Gerli, R. (1998). Studies on the biological effects of ozone: 7. Generation of reactive oxygen species (ROS) after exposure of human blood to ozone. *J Biol Regul Homeost Agents*, 12(3), 67-75. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9795834>
- Bocci, V., Valacchi, G., Corradeschi, F., & Fanetti, G. (1998). Studies on the biological effects of ozone: 8. Effects on the total antioxidant status

- and on interleukin-8 production. *Mediators Inflamm*, 7(5), 313-317. doi:10.1080/09629359890820
- Bocci, V. A. (2006). Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Arch Med Res*, 37(4), 425-435. doi:10.1016/j.arcmed.2005.08.006
- Bonizzi, G., & Karin, M. (2004). The two NF-kappaB activation pathways and their role in innate and adaptive immunity. *Trends Immunol*, 25(6), 280-288. doi:10.1016/j.it.2004.03.008
- Braverman, I. M., & Yen, A. (1977). Ultrastructure of the human dermal microcirculation. *Journal of Investigative Dermatology*, 68(1), 44-52.
- Chirumbolo, S., Valdenassi, L., Simonetti, V., Bertossi, D., Ricevuti, G., Franzini, M., & Pandolfi, S. (2021). Insights on the mechanisms of action of ozone in the medical therapy against COVID-19. *Int Immunopharmacol*, 96, 107777. doi:10.1016/j.intimp.2021.107777
- Cho, B. H., & Ahn, H. B. (1999). Microsurgical replantation of a partial ear, with leech therapy. *Annals of plastic surgery*, 43(4), 427-429.
- Clavo, B., Perez, J. L., Lopez, L., Suarez, G., Lloret, M., Rodriguez, V., . . . Gunderoth, M. (2003). Effect of ozone therapy on muscle oxygenation. *J Altern Complement Med*, 9(2), 251-256. doi:10.1089/107628003322490698
- Cornejo, A., Shammas, R. L., Poveromo, L. P., Lee, H.-J., & Hollenbeck, S. T. (2017). Institutional outcomes of leech therapy for venous congestion in 87 patients. *Journal of reconstructive microsurgery*, 33(09), 612-618.
- Cramer, H., Klose, P., Teut, M., Rotter, G., Ortiz, M., Anheyer, D., . . . Brinkhaus, B. (2020). Cupping for patients with chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *The journal of pain*, 21(9-10), 943-956.
- Dalton, E., & Velasquez, B. (2017). Cupping therapy: an alternative method of treating pain. *Public Health Open J*, 2(2), 59-63.
- Das, B. K. (2014). An overview on hirudotherapy/leech therapy. *Ind Res J Pharm Sci*, 1(1), 34.
- Davydov, L. (2011). Maggot therapy in wound management in modern era and a review of published literature. *Journal of pharmacy practice*, 24(1), 89-93.
- Dedeli, Ö., & Karadakovan, A. (2011). Yaşlı bireylerde ilaç kullanımı, tamamlayıcı ve alternatif tedavi uygulamalarının incelenmesi. *Spatula Dd*, 1(1), 23-32.
- Durusoy, Ç., & BG, U. (2007). Dermatolojide bitkisel tedavi-fitoterapi. *Türk Dermatoloji Dergisi*, 1, 47-50.
- Elvis, A. M., & Ekta, J. S. (2011). Ozone therapy: A clinical review. *J Nat Sci Biol Med*, 2(1), 66-70. doi:10.4103/0976-9668.82319
- Emerich, M., Braeunig, M., Clement, H. W., Lütke, R., & Huber, R. (2014). Mode of action of cupping—local metabolism and pain thresholds in neck

pain patients and healthy subjects. *Complementary therapies in medicine*, 22(1), 148-158.

- Fan, H., Gao, Z., Ji, K., Li, X., Wu, J., Liu, Y., . . . Zhao, F. (2019). The in vitro and in vivo anti-inflammatory effect of osthole, the major natural coumarin from *Cnidium monnieri* (L.) Cuss, via the blocking of the activation of the NF-kappaB and MAPK/p38 pathways. *Phytomedicine*, 58, 152864. doi:10.1016/j.phymed.2019.152864
- Fitzpatrick, E., Holland, O. J., & Vanderlelie, J. J. (2018). Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: A systematic review. *Int Wound J*, 15(4), 633-644. doi:10.1111/iwj.12907
- Folinsbee, L. J. (1981). Effects of ozone exposure on lung function in man: a review. *Rev Environ Health*, 3(3), 211-240. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7330364>
- Freund, J. B. (2013). The flow of red blood cells through a narrow spleen-like slit. *Physics of Fluids*, 25(11).
- Fuccio, C., Luongo, C., Capodanno, P., Giordano, C., Scafuro, M. A., Siniscalco, D., . . . Berrino, L. (2009). A single subcutaneous injection of ozone prevents allodynia and decreases the over-expression of pro-inflammatory caspases in the orbito-frontal cortex of neuropathic mice. *Eur J Pharmacol*, 603(1-3), 42-49. doi:10.1016/j.ejphar.2008.11.060
- Gazi, U., Özkan, A. T., & Mumcuoğlu, K. (2019). Larval terapi ve kronik yaralar. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 3, 55-60.
- Gödekmerdan, A., Arusan, S., Bayar, B., & Sağlam, N. (2011). Medicinal leeches and hirudotherapy. *Türkiye Parazitolojii Dergisi*, 35(4), 234.
- Harun, A., Kruer, R. M., Lee, A., Boahene, K., Byrne, P. J., & Richmon, J. D. (2018). Experience with pharmacologic leeching with bivalirudin for adjunct treatment of venous congestion of head and neck reconstructive flaps. *Microsurgery*, 38(6), 643-650.
- Hassanien, M., Rashad, S., Mohamed, N., Elawamy, A., & Ghaly, M. S. (2018). Non-invasive Oxygen-Ozone therapy in treating digital ulcers of patients with systemic sclerosis. *Acta Reumatol Port*, 43(3), 210-216. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30414369>
- Hazucha, M. J., Bates, D. V., & Bromberg, P. A. (1989). Mechanism of action of ozone on the human lung. *J Appl Physiol* (1985), 67(4), 1535-1541. doi:10.1152/jappl.1989.67.4.1535
- Herreros, F. O. C., Moraes, A. M. d., & Velho, P. E. N. F. (2011). Mesotherapy: a bibliographical review. *Anais brasileiros de dermatologia*, 86, 96-101.
- Herz, R. S. (2009). Aromatherapy facts and fictions: a scientific analysis of olfactory effects on mood, physiology and behavior. *Int J Neurosci*, 119(2), 263-290. doi:10.1080/00207450802333953

- Hochmuth, R. (1982). Solid and liquid behavior of red cell membrane. *Annual review of biophysics and bioengineering*, 11(1), 43-55.
- Hong, M., Lee, I.-S., Choi, D.-H., & Chae, Y. (2020). Attentional bias toward cupping therapy marks: an eye-tracking study. *Journal of Pain Research*, 1041-1047.
- Hoşnuter, M., Demircan, N., Ünalacak, M., Kargı, E., Aktunç, E., & Babuçu, O. (2003). Modern tıbbın yeniden keşfettiği bir alternatif tedavi metodu: Hirudoterapi. *Turkish Journal of Family Practice*, 7(4), 177-179.
- Işık, M., & Aksoy, F. N. (2012). Tıbbi sülük tedavisi (hirudoterapi) ve Hacamat. *Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Dergisi*, 22, 80-84.
- Izadi, M., Bozorgi, M., Hosseine, M. S., Khalili, N., & Jonaidi-Jafari, N. (2018). Health-related quality of life in patients with chronic wounds before and after treatment with medical ozone. *Medicine (Baltimore)*, 97(48), e12505. doi:10.1097/MD.00000000000012505
- Izadi, M., Cegolon, L., Javanbakht, M., Sarafzadeh, A., Abolghasemi, H., Alishiri, G., . . . Ghazale, A. H. (2021). Ozone therapy for the treatment of COVID-19 pneumonia: A scoping review. *Int Immunopharmacol*, 92, 107307. doi:10.1016/j.intimp.2020.107307
- Jenkinson, H., & DiCicco, B. (2018). Sporty spots. *JAMA dermatology*, 154(1), 66-66.
- Johansson, E., Claesson, R., & van Dijken, J. W. (2009). Antibacterial effect of ozone on cariogenic bacterial species. *J Dent*, 37(6), 449-453. doi:10.1016/j.jdent.2009.02.004
- Kazemzadeh, R., Nikjou, R., Rostamnegad, M., & Norouzi, H. (2016). Effect of lavender aromatherapy on menopause hot flushing: A crossover randomized clinical trial. *Journal of the Chinese Medical Association*, 79(9), 489-492. doi:10.1016/j.jcma.2016.01.020
- Lin, C.-W., Wang, J. T.-J., Choy, C.-S., & Tung, H.-H. (2009). Iatrogenic bullae following cupping therapy. *The journal of alternative and complementary medicine*, 15(11), 1243-1245.
- Liu, Z., Chen, C., Li, X., Zhao, C., Li, Z., Liang, W., & Lin, Y. (2018). Is cupping blister harmful?—A proteomic analysis of blister fluid induced by cupping therapy and scald. *Complementary therapies in medicine*, 36, 25-29.
- Lowe, D. T. (2017). Cupping therapy: An analysis of the effects of suction on skin and the possible influence on human health. *Complementary therapies in clinical practice*, 29, 162-168.
- Lowe Jr, L. B., & van der Leun, J. C. (1968). Suction blisters and dermal-epidermal adherence. *Journal of Investigative Dermatology*, 50(4), 308-314.
- Markwardt, F. (1989). Development of hirudin as an antithrombotic agent. Paper presented at the Seminars in thrombosis and hemostasis.

- Martinez-Sanchez, G., Al-Dalain, S. M., Menendez, S., Re, L., Giuliani, A., Candelario-Jalil, E., . . . Leon, O. S. (2005). Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. *Eur J Pharmacol*, 523(1-3), 151-161. doi:10.1016/j.ejphar.2005.08.020
- Matarasso, A., Pfeifer, T. M., & Committee, P. S. E. F. D. (2005). Mesotherapy for body contouring. *Plastic and reconstructive surgery*, 115(5), 1420-1424.
- Mumcuoglu, K. Y., Miller, J., Mumcuoglu, M., Friger, M., & Tarshis, M. (2001). Destruction of bacteria in the digestive tract of the maggot of *Lucilia sericata* (Diptera: Calliphoridae). *Journal of medical entomology*, 38(2), 161-166.
- Mumcuoğlu, K. Y., Çolak, B., & Özkan, A. T. (2023). Dekübit Ülserlerinin Tedavisinde Larva Tedavisi. *Anadolu Tıbbı Dergisi*, 2(1), 22-28.
- Naldini, A., Carraro, F., Silvestri, S., & Bocci, V. (1997). Hypoxia affects cytokine production and proliferative responses by human peripheral mononuclear cells. *J Cell Physiol*, 173(3), 335-342. doi:10.1002/(SICI)1097-4652(199712)173:3<335::AID-JCP5>3.0.CO;2-O
- Niu, T., Lv, C., Yi, G., Tang, H., Gong, C., & Niu, S. (2018). Therapeutic Effect of Medical Ozone on Lumbar Disc Herniation. *Med Sci Monit*, 24, 1962-1969. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29611536>
- Organization, W. H. (2007). WHO international standard terminologies on traditional medicine in the western pacific region.
- Öner Küçük, M., & Yaman, O. (2019). Tıbbi sülük terapisi (Hirudoterapi). *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 3, 29-46.
- Pistor, M. (1976). [What is mesotherapy?]. *Chir Dent Fr*, 46(288), 59-60.
- Qi, X., Wang, S., Ma, S., Han, K., & Li, X. (2021). Quantitative prediction of flow dynamics and mechanical retention of surface-altered red blood cells through a splenic slit. *Physics of Fluids*, 33(5).
- Rao, J., & Whitaker, I. (2003). Use of *Hirudo medicinalis* by maxillofacial surgical units in the United Kingdom: current views and practice. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 41(1), 54-55.
- Rowen, R. J. (2018). Ozone therapy as a primary and sole treatment for acute bacterial infection: case report. *Med Gas Res*, 8(3), 121-124. doi:10.4103/2045-9912.241078
- Rowland, F. S. (2006). Stratospheric ozone depletion. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 361(1469), 769-790. doi:10.1098/rstb.2005.1783
- Rowland, F. S. (2006). Stratospheric ozone depletion. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 361(1469), 769-790.
- Semeiologie, M. D. Pharmacocinetique et profondeur des injections en mèsotherapie. *Bulletin*, 5.

- Serekova, A. A., Dzgoeva, M. G., Dzgoeva, Z. G., Kokoev, A. B., & Farnieva, O. A. (2021). Improving the Effectiveness of Therapeutic Measures for Generalized Periodontitis in Patients with Hypertension. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 33(52B), 245-251.
- Sert, E., Sakarya, A., Yüksel, Ş., Sert, A., & Tüfekçi, S. (2015). Tıbbi Sülükler Ve Tıbbi Sülük Salyasının Özellikleri. *İntegratif Tıp Dergisi*, 3(2), 12-18.
- Sherman, R. A., & Pechter, E. A. (1988). Maggot therapy: a review of the therapeutic applications of fly larvae in human medicine, especially for treating osteomyelitis. *Medical and veterinary entomology*, 2(3), 225-230.
- Sig, A. K., Guney, M., Guclu, A. U., & Ozmen, E. (2017). Medicinal leech therapy—an overall perspective. *Integrative medicine research*, 6(4), 337-343.
- Silva, H. J. A., Barbosa, G. M., Silva, R. S., Saragiotto, B. T., Oliveira, J. M. P., Pinheiro, Y. T., . . . de Souza, M. C. (2021). Dry cupping therapy is not superior to sham cupping to improve clinical outcomes in people with non-specific chronic low back pain: a randomised trial. *Journal of physiotherapy*, 67(2), 132-139.
- Skalak, R., & Ekholm, R. (1970). Erythrocyte Adherence and Diapedesis: Some Aspects of a Possible Mechanism Based On Vital and Electron Microscopic Observations. *Angiology*, 21(4), 224-239.
- TANRIKULU, L. (2007). Mezoterapi. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 27(2), 272-275.
- Tham, L., Lee, H., & Lu, C. (2006). Cupping: from a biomechanical perspective. *Journal of biomechanics*, 39(12), 2183-2193.
- Tokem, Y., Aytemur, Z. A., Yildirim, Y., & Fadiloglu, C. (2012). Investigation into the use of complementary and alternative medicine and affecting factors in Turkish asthmatic patients. *Journal of Clinical Nursing*, 21(5-6), 698-707.
- Urooj, S., Jahangir, U., Khan, A. A., & Zaman, F. (2016). Analgesic effect of cupping therapy in osteoarthritis on timeline: an open comparative clinical study. *Group*, 100(32), 30.
- Utley, D. S., Koch, R. J., & Goode, R. L. (1998). The failing flap in facial plastic and reconstructive surgery: role of the medicinal leech. *The Laryngoscope*, 108(8), 1129-1135.
- Valacchi, G., & Bocci, V. (1999). Studies on the biological effects of ozone: 10. Release of factors from ozonated human platelets. *Mediators Inflamm*, 8(4-5), 205-209. doi:10.1080/09629359990360
- Valacchi, G., & Bocci, V. (2000). Studies on the biological effects of ozone: 11. Release of factors from human endothelial cells. *Mediators Inflamm*, 9(6), 271-276. doi:10.1080/09629350020027573
- Walton, R. L., Beahm, E. K., Brown, R. E., Upton, J., Reinke, K., Fudem, G., . . . Kalimuthu, R. (1998). Microsurgical replantation of the lip: a multi-institutional experience. *Plastic and reconstructive surgery*, 102(2), 358-368.

- Wang, Z., Zhang, A., Meng, W., Wang, T., Li, D., Liu, Z., & Liu, H. (2018). Ozone protects the rat lung from ischemia-reperfusion injury by attenuating NLRP3-mediated inflammation, enhancing Nrf2 antioxidant activity and inhibiting apoptosis. *Eur J Pharmacol*, 835, 82-93. doi:10.1016/j.ejphar.2018.07.059
- Whitaker, I. S., Oboumarzouk, O., Rozen, W. M., Naderi, N., Balasubramanian, S., Azzopardi, E. A., & Kon, M. (2012). The efficacy of medicinal leeches in plastic and reconstructive surgery: a systematic review of 277 reported clinical cases. *Microsurgery*, 32(3), 240-250.
- Wysocki, A. B. (1999). Skin anatomy, physiology, and pathophysiology. *Nursing Clinics of North America*, 34(4), 777-797.