

Kupa Tedavisine Genel Bir Bakış

An Overview of Cupping Treatment

^{ID} Hakan PARLAKPINAR^{a,b}, ^{ID} Seyhan POLAT^a

^aİnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji ABD, Malatya, TÜRKİYE

^bİnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Malatya, TÜRKİYE

ÖZET Kupa tedavisi, binlerce yıllık uygulanma geçmişi ve bilgi birikimiyle günümüze ulaşmış, koruyucu ve tedavi edici özellikli tamamlayıcı tıp uygulamalarından birisidir. Günümüzde kupa tedavisi dünyanın birçok farklı bölgesinde yaygın bir şekilde uygulanmaktadır. Bazı Avrupa ülkelerinde kupa tedavisi, konvansiyonel sağlık sistemine dâhil edilmiştir. Romatoid artrit, hipertansiyon, baş ağrısı, fibromiyalji, bel ağrısı, osteoartrit, miyofasiyal ağrı sendromu ve infertilite gibi birçok farklı endikasyonda tedavi amacıyla ve sağlıklı bireylerde immün sistemi güçlendirmek için kupa tedavisi uygulanabilmektedir. Geniş bir yelpazedeki tıbbi endikasyonlarda uygulanabilen kupa tedavisinin analjezik, anti-inflamatuar, antioksidan vb. birçok etkiye aracılık ettiği düşünülen farklı görüşler ortaya atılmıştır. Taibah teorisi, kapı kontrol teorisi, diffüz noksiyöz inhibitör kontroller, refleks zon teorisi, β -endorfin ve adrenokortikal hormonların salınımı, immün sistem aktivasyonu, nitrik oksit teorisi, dolaşımın detoksifikasyonu teorisi, oksidatif stresin azaltılması, miyofasiyal dekompresyon ve plasebo etkinlik öne sürülen mekanizmalardandır. Literatürde, kupa tedavisinin deneysel ve klinik etkililiğini, güvenliliğini ve etki mekanizmalarını derinlemesine tartışan çalışmaların sayısı yeterli değildir. Bu bağlamda, kupa tedavisinde altta yatan mekanizmalar, ortaya atılan bazı teorilere rağmen henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Özetle bu derlemede kupa tedavisinin tarihi, güncel sınıflaması, ileri sürülen etki mekanizmaları ve kullanıldığı hastalıklar güncel literatür verilerinin kılavuzluğunda anlatılmış olup bu uygulamayla ilgili ülkemizdeki yasal durum ifade edilmiştir. Kupa tedavisinin bilimsel yönleriyle tam olarak anlaşılabilmesi için iyi dizayn edilmiş ileri klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu iyi bilinen bir gerçektir.

Anahtar Kelimeler: Ağrı; tamamlayıcı tedaviler; kupa tedavisi; hacamat; başışıklık; oksidatif stres

ABSTRACT Cupping therapy is one of the traditional and complementary medicine applications that have survived for thousands of years with its history and knowledge. Today, cupping therapy is widely used in many different regions of the world. In some European countries, cupping therapy has been included in the conventional health system. Cupping therapy can be used for the treatment of many different indications such as rheumatoid arthritis, hypertension, headache, fibromyalgia, low back pain, osteoarthritis, myofascial pain syndrome, and infertility and also it can be used for strengthening the immune system in healthy individuals. Taibah theory, gate control theory, diffuse noxious inhibitory controls, reflex zone theory, the release of β -endorphin and adrenocortical hormones, immune system activation, nitric oxide theory, circulatory detoxification theory, oxidative stress reduction, myofascial decompression and placebo activity are suggested mechanisms. In the literature, the number of studies that discuss the experimental and clinical efficacy, safety, and mechanism of action of cupping therapy in depth is not sufficient. Based on this relationship, the underlying mechanisms of cupping therapy have not been fully elucidated, despite some theories. To summarize, in this review; history and current classification of cupping therapy, the proposed mechanisms of action and the diseases in which it is used are explained with the guidance of the current literature and the legal situation in our country related to this practice is expressed. To fully understand the scientific aspects of cupping therapy, it is well known that there is a need for well-designed, advanced clinical trials.

Keywords: Pain; complementary therapies; cupping treatment; hijama; immunity; oxidative stress

Günümüzde, geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları'nın (GETAT) ülkemizde ve dünya genelinde kullanılma sıklığı günden güne artmaktadır. Binlerce yıllık bir geçmişi olan kupa tedavisi, bu uygulamalardan biri olup hastalıkların profilaksisinde, farmakoterapiye yanıt alınamayan durumlarda alter-

natif olarak veya kronik hastalıklarda farmakoterapiye yardımcı tedavi yöntemi olarak yer almaktadır.¹ Kupa tedavisinin dünyada ve ülkemizde koruyucu ve sağaltıcı sağlık sistemindeki yerinin yasal bir zemine oturtulması ve uygulamaya artan taleple birlikte, başta uygulayıcılar olmak üzere tüm sağlık

Correspondence: Hakan PARLAKPINAR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji ABD, Malatya, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: hparlakpinar@gmail.com

Peer review under responsibility of Journal of Traditional Medical Complementary Therapies.

Received: 02 Dec 2019

Received in revised form: 27. Jan 2020

Accepted: 11 Feb 2020

Available online: 12 Feb 2020

2630-6425 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



çalışanlarının ve akademisyenlerin bu alandaki bilgi düzeyinin bilimsel temellerle artırılmasına ihtiyaç vardır.

Bu bağlamda, derlememizde kupa tedavisinin tarihçesi, tipleri, öne sürülen etki mekanizmaları, kullanıldığı hastalıklar ile bu alanda yapılan klinik çalışmaların güncel literatür verilerine dayanarak tartışılması, okuyucuların bilimsel bilgi birikiminin artırılması ve literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

KUPA TEDAVİSİNİN TANIMI

Deride, kupa uygulamasına bağlı meydana gelen konjesyon alanından küçük insizyonlar yardımıyla biriken kan ve vücut sıvıları boşaltılırsa buna ıslak kupa; eğer insizyon yapılmadan sadece belirli süre ile vakumlama yapılırsa buna da kuru kupa işlemi denilir. Türkçede ıslak kupa tedavisi “hacamat” olarak isimlendirilmiştir. İbn-i Sina’ya göre hacamat; deriye uygulanan insizyonlarla, bölgede birikmiş olan toksik maddelerin vücuttan kan yoluyla uzaklaştırılması sürecidir.² Flebotomi ile kan alma prosedürü, hacamattan çok farklıdır. Flebotominin aksine hacamatta, venlere insizyon uygulanması ya da venlerin delinmesi söz konusu değildir.^{2,3}

KUPA TEDAVİSİNİN FARKLI İSİMLENDİRMELERİ

Kupa tedavisi, Arapçada “Hijama” ya da “Al-Hijama”; İngilizcede “Cupping” olarak ifade edilir. Al-Hijama kelime olarak “Bedeni doğal/fitri hâline geri döndürmek” anlamına gelmektedir.²

KUPA TEDAVİSİNİN TARİHSEL GELİŞİMİ

Kupa tedavisi insanlık tarihi kadar eskiye dayanan bir profilaksi ve tedavi yöntemidir. Kupa uygulamasına dair en eski kayıtlara Eski Mısır uygarlığına ait Ebers papirüslerinde (MÖ 1550) rastlanmıştır. Ebers papirüslerinde kupa tedavisinin ateşin düşürülmesi, ağrının azaltılması, vertigo, dismenore, iştahsızlık ve konstipasyon tedavisi için kullanıldığından bahsedilmektedir. Kupa tedavisi, Mısırlılardan sonra Eski Yunan, Çin, Orta Doğu, Avrupa ve Amerika’da da yaygın bir şekilde uygulanmaya başlanmış ve XVIII. yüzyıl ortalarına kadar kabul gören bir tedavi yöntemi olma özelliğini korumuştur. 571-622 yılları ara-

sında yaşamış olan peygamber efendimiz Hz. Muhammed (SAV) de özel bir kupa tedavisi yöntemi olan hacamatı yaptırmış ve “Hacamatta şifa vardır”, “Hacamat sizin en iyi tedavi yollarınızdandır” buyurarak yapılmasını da tavsiye etmiştir.²

Hacamat, Osmanlı döneminde baş ağrısı ve glokom, konjonktivit gibi göz hastalıkları dâhil birçok hastalığın tedavisi için sıklıkla uygulanmış ve tıbbi eserlere konu olmuştur.⁴ XV. yüzyıl Osmanlı hekimlerinden İbn-i Şerîf’e ait “*Yâdigâr*” adlı tıp kitabının, hastalıklardan korunma yöntemlerinin anlatıldığı bölümünde hacamata da yer verilmiş; hacamat uygulanan uzvun temizlendiğine dikkat çekilmiştir. Eserde, çocuklara zorunlu hâller dışında ve 60 yaş üzeri bireylere hacamat yapılmaması gerektiği ifade edilmiştir.⁵ Cumhuriyet döneminde de hacamat uygulanmaya devam etmiştir. Halk tıbbında tansiyon yüksekliği, baş ağrısı, kas ağrısı ve boyun tutulması, göz ağrısı ve göz zafiyetini tedavi etme ve kilo verme gibi amaçlarla hacamat uygulamaları yapılmıştır. Bu uygulamalar genellikle hacamatçılar, hamam natırları, berberler veya ev ahali tarafından yapılagelmiştir.⁶

Kupa tedavisi, XVIII. yüzyıl 2. yarısından itibaren tıp dünyası tarafından tenkit edilmiş ve XX. yüzyıl ortalarına kadar profilaksi ve tedavi amacıyla kullanımı önemli ölçüde azalmıştır.⁷⁻⁹ XX. yüzyıl 2. yarısından itibaren kupa tedavisi tüm dünyada hak ettiği itibarı tekrar kazanmaya başlamıştır. Örneğin Çin’de, kupa tedavisi 1950’den beri Geleneksel Çin Tıbbı kapsamında tatbik edilegelmiştir.¹⁰ Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, “Geleneksel Tıp Strateji Planlaması”nın yayımlanmasıyla beraber dünya genelinde geleneksel ve tamamlayıcı tıp (GETAT) uygulamalarının yasal bir zemine oturtulması süreci başlamıştır.⁶ Bazı Avrupa ülkeleri, kupa tedavisinin de dâhil olduğu tamamlayıcı tıp uygulamalarını, konvansiyonel sağlık sistemlerine dâhil etme kararı almışlardır.^{11,12} Türkiye’de ise 2014’te yürürlüğe giren “GETAT Uygulamaları Yönetmeliği” ve “Sağlık Bakanlığı Sertifikalı Eğitim Yönetmeliği” ile GETAT uygulamalarının sertifikasyonu, bu uygulamaların yapılabileceği merkezler ve uygulama yetkisine sahip personellerin özellikleri ortaya konmuştur. GETAT Uygulamaları Yönetmeliği’ne göre; kupa tedavisinin belirli endikasyonlar dâhilinde “tedaviyi destekleyici

yöntem” olarak uygulanabileceği belirtilmiştir. Ayrıca 2019’da, “GETAT Uygulamalarının Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik”in yayımlanmasıyla birlikte ülkemizde bu alanda klinik araştırma yapılmasının önü açılmıştır.

Günümüzde kupa tedavisi, birçok ülkede yaygın bir şekilde uygulanmaktadır. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde kupa ve diğer tamamlayıcı tıp uygulamalarının kullanım sıklığı günden güne artmaktadır.¹³ Yakın zamanda Harvard Medical School’da pediatrik hasta grubunda, kronik ağrı tedavisinde kupa ile akupunktur uygulamalarının kullanıldığı ve faydalı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir.¹⁴ Ülkemizde de bu bağlamda, T.C. Sağlık Bakanlığı bünyesindeki GETAT üniteleri ve merkezleri aracılığıyla kupa tedavisi ve diğer GETAT uygulamalarının koruyucu tedavi ve sağaltımdaki etkinliği günden güne artmaktadır.

KUPA TEDAVİSİNİN SINIFLANDIRILMASI

Literatürde kupa tedavisi, bazı kriterlere göre sınıflandırılmıştır (Tablo 1).

KULLANILAN TEKNIĞE GÖRE

Kuru Kupa Tedavisi

Statik kupa tedavisi olarak da adlandırılır. İçerisinde ateş, el pompası veya elektriksel emme ile negatif basınç oluşturulmuş kupalar, cilt üzerinde 15 dk kadar tutulur. Yanık, skar oluşumu ve dermatit bu tekniğin dezavantajlarıdır.¹⁵

Flaş Kupa Tedavisi

Boş kupa olarak da adlandırılır.¹⁶ Birkaç adet hafif-orta negatif basınçlı kupa, stimülasyon gereken cilt alanı boyunca peş peşe hızlı bir şekilde uygulanır. Kupaların uygulanması ve kaldırılması toplamda 30 sn’yi geçmez. Özellikle genç bireylerde ve kadınlarda, kuru kupa tedavisinin endike olmadığı durumlarda uygulanan bir tekniktir.¹⁵

Islak Kupa Tedavisi

Geleneksel tıpta en sık uygulanan tekniktir.⁸ Steril bisturi gibi cerrahi bir alet yardımıyla, deri çizilerek küçük laserasyonlar oluşturulur.¹⁷ Ardından bu bölgelere kupa uygulanarak, kan, kupa içine vakumlanır. Nadir de olsa uygulama tekniğine ve uygulayıcıya bağlı olarak skar, enfeksiyon ve vazovagal atak riski bu tekniğin dezavantajlarıdır.¹⁵

Masaj Kupa Tedavisi

Dinamik kupa tedavisi ve hareketli kupa tedavisi gibi isimler de verilmiştir.^{16,18} Bir masaj yöntemidir. Masaj yapılacak alan üzerine çeşitli yağlar (zeytinyağı, nane yağı ve lavanta yağı) sürülür ve kupa zayıf negatif basınç ile cilt üzerinde hareket ettirilir.¹⁹ Tüm yaş grupları için uygulanabilen bu tekniğin dezavantajı daha pahalı olmasıdır.¹⁵

KUPA İÇERİSİNDEKİ NEGATİF BASINÇ SEVİYESİNE GÖRE

Düşük Basınçlı Kupa Tedavisi

Kupa içerisindeki negatif basıncın 100-300 milibar (atmosferik basınç birimi) olduğu kupa tipidir. Ço-

TABLO 1: Kupa tedavisinin sınıflaması.¹⁵

Kullanılan tekniğe göre	Kupa içerisindeki		Kupa içerisinde yer alan materyale göre	Kupa uygulanan vücut bölgesine göre		Diğer
	basınç seviyesine göre	negatif basıncı oluşturan etkene göre				
Kuru kupa tedavisi	Düşük basınçlı kupa tedavisi	Ateşle yapılan kupa tedavisi	İğneli kupa tedavisi	Pedi kupa tedavisi	Spor kupa tedavisi	
Flaş kupa tedavisi	Orta basınçlı kupa tedavisi	Manuel vakumlama ile yapılan kupa tedavisi	Sıcak kupa tedavisi	Abdominal kupa tedavisi	Kozmetik kupa tedavisi	
Islak kupa tedavisi	Yüksek basınçlı kupa tedavisi	Elektriksel vakumlama ile yapılan kupa tedavisi	Bitkisel kupa tedavisi	Yüz kupa tedavisi	Su altı kupa tedavisi	
Masaj kupa tedavisi	Pulsatil kupa tedavisi		Manyetik kupa tedavisi	Kadın (meme) kupa tedavisi		
			Lazer kupa tedavisi	Erkek (penil uygulama) kupa tedavisi		
			Elektriksel stimülasyonlu kupa tedavisi			
			Sulu kupa tedavisi			

Tablo 1, Dr. Tamer Shaban Aboushanab’dan izin alınarak uyarlanmıştır.

TABLO 2: Kupa tedavisinin etkililiğini araştıran çalışmalar.

Hastalık	Çalışma	Araştırmanın tipi	Tedavi	Sonuç
<i>İmmünolojik sistem</i> Romatoid artrit	Ahmed ve ark. ¹⁷	Prospektif	Sağlıklı kontrol grubu (n=10) RA-FT grubu (n=20) RA-FT-istlak kupa kombine tedavisi grubu (n=30)	1 ay kombine tedavi; • Ağrı şiddeti, şişmiş ve hassas eklem sayısında azalma • Hastalık aktivite skorunda düşüş • ESH, CRP ve RF'de düşüş 3 ay kombine tedavi; • Plazma çözünür IL-2 reseptör konsantrasyonunda azalma • NK ve lökosit yüzdesinde artış Semptom başlangıcından DMARD tedavisi başlangıcına kadar geçen süre; • GETAT kullanan grupta; 21,5 hafta • GETAT kullanmayan grupta; 15,6 hafta
Erken inflamatuvar artrit	Lahiri ve ark. ⁶⁴	Prospektif	GETAT kullanan hasta grup (n=74) GETAT kullanmayan hasta grup (n=106) Tedavi: GETAT (kupa tedavisi, akupunktur, terapötik masaj ve bitkisel gıda takviyesi gibi)	
<i>Kardiyovasküler Sistem</i> Hipertansiyon	Aleysidi ve ark. ⁶⁵	Prospektif	HT-FT grubu (n=40); • ACEI (18), TGD (3), KKB (3), β1RA (3), ATIIRA (3), Kıvrım diüretigi (1) HT-FT-kupa tedavisi grubu (n=40); • FT; ACEI (13), KKB (14), TGD (8), β1RA (6), ATIIRA (5) • Kupa tedavisi Kupa tedavisi gören hasta grubu (FT alan veya almayan) (n=30) Sadece FT alan grup (n=30)	4 hafta sonra; • DKB'de anlamlı fark yok (p>0.05) • SKB'de 8.4 mmHg'lük anlamlı azalma (p<0.05) 8 hafta sonra; • Gruplar arasında anlamlı kan basıncı farkı yok (p>0.05) Kupa tedavisi grubunda sadece FT alan gruba göre; • SKB'de 9.6 mmHg'lik anlamlı azalma • DKB'de anlamlı fark yok
<i>Nörolojik Sistem</i> Migren baş ağrısı	Benli ve ark. ⁶⁷	Prospektif	Migren-FT-kupa tedavisi grubu (n=85) 0, 30. ve 60. günlerde kupa tedavisi	3 ay sonra; • MIDAS skorunda %83,25 düşüş • VAS skorunda %76,47 düşüş • Atak sayısında %68,24 düşüş Her seans sonrasında seans öncesine göre; • VAS skorunda düşüş • Yaşam kalitesinde artış
Migren veya genilim tipi baş ağrısı	Ahmedi ve ark. ⁷	Prospektif	Migren/genilim tipi BA-kupa tedavisi grubu (n=70) (7'si 1. seansın sonra ayılmış) 0, 14. ve 28. günlerde kupa tedavisi	Son kupa tedavisinden 3 ay sonra; • BA şiddetinde %66 azalma • Bir ayda BA ile geçen gün sayısında 12,6 gün azalma devamı...

TABLO 2: Kupa tedavisinin etkililiğini araştıran çalışmalar (devamı).

Hastalık	Çalışma	Araştırmanın tipi	Tedavi	Sonuç
Kas-iskelet Sistemi Fibromiyalji	Cao ve ark. ⁶⁹	Prospektif	Bitkisel kupa tedavisi yapılan hasta grubu (n=30) 15 gün boyunca 10 dk/gün bitkisel kupa tedavisi	5. 10. 15. günü ve son uygulamadan 2 hafta sonraki değerlendirmeye göre; • Ağrı şiddetinde düşüş • Hassas nokta sayısında azalma
	Lauche ve ark. ⁷⁰	Prospektif	Kuru kupalama yapılmayan hasta grubu (n=46) (17'si FT alıyor) Sham kuru kupalama yapılan hasta grubu (n=48) (18'i FT alıyor) Kuru kupa tedavisi yapılan hasta grubu+ FT (n=47) (18'i FT alıyor) 5 seans kuru kupa tedavisi FT: Antidepressan	Ağrı yoğunluğu; • Kuru kupa tedavisi grubunda kuru kupalama yapılmayan gruba göre düşük • Kuru kupa tedavisi grubu ile sham kuru kupalama yapılan grup arasında fark yok
	Cao ve ark. ⁷¹	Metaanaliz	10 RCT Akupunktur Akupunktur-kupa tedavisi kombinasyonu Bitkisel ürünler Konvansiyonel tedaviler	Akupunktur-kupa tedavisi kombinasyonu, konvansiyonel tedavilere göre; • Ağrıyı ve depresyon skorlarını azaltmada daha etkili (p < 0.00001)
	Cao ve ark. ⁷²	Prospektif	Akupunktur tedavisi alan hasta grubu (n=27) Kupa tedavisi alan hasta grubu (n=29) 3 seans akupunktur 3 seans kupa tedavisi Akupunktur-kupa tedavisi+FT grubu FT grubu FT: Amitriptilin	Gruplar arasında anlamlı fark yok; • HAMD skoru • VAS skoru • Yaşam kalitesi 3'lü tedavi kombinasyonu alan grupta FT grubuna göre; • MPQ ve HAMD skorlarında azalma
	Li ve ark. ⁷³	Prospektif	Toplam katılımcı sayısı: 66 Akupunktur-Kupa tedavisi-FT uygulanan hasta grubu Akupunktur-Kupa tedavisi uygulanan hasta grubu FT uygulanan hasta grubu Toplam katılımcı sayısı: 86 4 hafta tedavi	3'lü tedavi kombinasyonu alan grupta diğer gruplara göre; • MPQ ve HAMD skorları ile hassas nokta sayısında azalma
Bel ağrısı	Wang ve ark. ⁷⁵	Metaanaliz	6 RCT (n=458) Kupa tedavisi yöntemleri (n=230) FT ya da genel bakım alanlar (n=258) FT: Diklofenak sodyum veya deksibuprofen	Kupa tedavisinde diğer gruba göre; • VAS ve ODI skorlarında düşüş var • MPPI skorunda anlamlı fark yok
	Kim ve ark. ⁷⁷	Prospektif	Islak kupa tedavisi uygulanan hasta grubu Islak kupa tedavisi uygulanmayan hasta grubu Toplam katılımcı sayısı: 32	Tedavi alan grupta diğer gruba göre; • MPPI skorunda düşüş • Sayısal değerlendirme ölçeği skoru ve ODI skoru açısından anlamlı fark yok Tedavi sonrası 1. ayda; • VAS ve ODI skorlarında anlamlı fark yok
	Mardani-Kivi ve ark. ⁷⁸	Prospektif	Islak kupa tedavisi grubu (n=90) Konvansiyonel tedavi grubu (n=90)	Tedavi sonrası 3 ve 6. ayda; • Islak kupa grubunda VAS ve ODI skorlarında anlamlı düşüş

devamı...—

TABLO 2: Kupa tedavisinin etkililiğini araştıran çalışmalar (devamı).

Osteoartrit (Diz)	Li ve ark. ⁸⁰	Metaanaliz	3 RKÇ (n=271) Kuru kupa tedavisi-FT kombinasyonu FT FT: Selekoksisib veya parasetamol Kupa tedavisi grubu FT grubu FT: Günde 3 kere 650 mg oral asetaminofen	Kuru kupa tedavisi-FT kombinasyonu; • Ağrı, sertlik ve fiziksel fonksiyonlarda anlamlı düzelmeye Kupa tedavisi grubu; • Tedavi öncesine göre ağrı şiddetinde azalma; %43,055 FT grubu; • Tedavi öncesine göre ağrı şiddetinde azalma; %46,37 Kupa tedavisi grubunda diğer gruba göre; • WOMAC global skoru ve VAS skorunda düşüş Kuru kupa tedavisi-FT kombinasyonu FT'ye göre; • VAS ve WOMAC skorlarını düşürmede daha etkili Islak kupa tedavisi-FT kombinasyonu FT'ye göre; • LAI skorunu düşürmede daha etkili
Miyofasiyal ağrı sendromu	Alkhadhravi ve ark. ⁸³	Prospektif	Pulsatilla kuru kupa tedavisi grubu (n=21) Kupa tedavisi almayan grup (n=19) 5 RKÇ (n=535) Kuru kupa tedavisi-FT kombinasyonu Islak kupa tedavisi-FT kombinasyonu FT FT: Selekoksisib 200 mg günde 1 kez veya parasetamol 200 mg günde 1 kez veya glukozamin hidroklorit 480 mg günde 3 kez veya diklofenak sodyum 25 mg günde 2 kez	Kuru kupa uygulanan grupta diğer gruba göre; • VAS skorunda düşüş Kombine tedavi grubunda diğer gruplara göre; • NDI ve PPT'de düşüş İskemik grupla kupa grubu arasında; • NDI, PPT ve NROM açısından anlamlı fark yok
Üreme Sistemi Kadın infertilitesi	Abduljabbar ve ark. ⁸⁶	Prospektif	Kuru kupa uygulanan grup Kuru kupa uygulanmayan grup Toplam katılımcı sayısı: 71 Kuru kupa tedavisi grubu (n=9) İskemik kompresyon tedavisi grubu (n=7) Kombine tedavi grubu (n=8)	Kuru kupa uygulanan grupta diğer gruplara göre; • VAS skorunda düşüş Kombine tedavi grubunda diğer gruplara göre; • NDI ve PPT'de düşüş İskemik grupla kupa grubu arasında; • NDI, PPT ve NROM açısından anlamlı fark yok
	Wang ve ark. ⁸⁷	Olgu sunumu	Doğal ölümlü tüpü obstrüksiyonu Kupa tedavisi-akupunktur-kızılötesi lazer kombinasyonu tedavisi Tedavi süresi: 28 hafta PCOS'lu hastalar (n=64) FT grubu (n=32) Kupa tedavisi grubu (n=32) FT: Medroksiprogesteron, metformin, letrozol	• 12 kadında gebelik • FSH ve LH'de düşüş • Gebelik Ovaryan folikül gelişimi açısından anlamlı fark yok.
	Sahraeian ve ark. ⁸⁸	Retrospektif		

RA: Romatoid artrit; FT: Farmakoterapi; GETAT: Geleneksel ve tamamlayıcı tıp; ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; CRP: C-reaktif protein; RF: Romatoid faktör; IL-2: İnterlökin-2; NK: Doğal öldürücü hücre; DMARD: Hastalığı modifiye edici anti-romatik ilaç; HT: Hipertansiyon; ACEI: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; TGD: İyazıt grubu diüretik; KKB: Kalisyum kanalı blokleri; β1RA: β1 reseptör antagonisti; AT1RA: Anjiyotensin II reseptör antagonisti; SKB: Stolik kan basıncı; DKB: Diastolik kan basıncı; MIDAS: Migren kusurluk değerlendirme; VAS: Vüzel analoj skalesi; BA: Baş ağrısı; RCT: Rastgeleize kontrollü çalışma; HAMD: Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği; MPO: McGill ağrı ölçeği; ODI: Oswestry ağrı kabiliyeti indeksi; MPPi: McGill mevcut ağrı indeksi; WOMAC: Batı Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi; LAI: Lequesne algofonksiyon indeksi; NDI: Boyun kasitlik indeksi; PPT: Basıncı ağrı eşiği; NROM: Boyun hareket aralığı; PCOS: Polikistik over sendromu; FSH: Folikül uyarıcı hormon; LH: Lütenleştirici hormon.

cuklarda, yaşlı bireylerde ağırlı durumların tedavisinde ve vücudun yüz gibi hassas bölgelerinde tercih edilir.^{15,19} Masaj, kuru ve flaş kupa tedavisinde düşük basınçlı kupa yöntemindeki basınç kullanılır. Uygulanan bölgede iz bırakmaması bu yöntemin avantajı iken kupanın uygulandığı bölgede uzun süre tutulmaması en önemli dezavantajdır.¹⁵

Orta Basınçlı Kupa Tedavisi

Kupa içerisindeki negatif basınç, 300-500 milibardır. Kupa tiplerinin çoğunda bu basınç kullanılır. Kas iskelet sistemi ağrılarında, baş ağrısında ve kan dolaşımının artırılmasında orta basınçlı kupa tedavisi yapılabilir. Uygulanan bölgede iz bıraktığı için yüz bölgesine orta basınçlı kupa tedavisi uygulanmaz.¹⁵

Yüksek Basınçlı Kupa Tedavisi

Kupa içerisindeki negatif basınç >500 milibardır. Dermatit ve ciltte yanık riski, bu tipin 2 temel dezavantajdır.¹⁵ Hipertansiyon, baş ağrısı, erişkinlerde ateşli hastalıklar, kas krampları, bel ağrısı ve siyatik ağrının tedavisi için uygulanabilir.²⁰

Pulsatil (Değişken) Kupa

Kupa içerisindeki negatif basınç sabit değildir, 2 sn'de bir değiştirilir. Basınç, 100-200 milibar aralığında tutulur. Bu yöntemin, diz osteoartriti semptomlarını kontrol grubuna kıyasla hafiflettiği bildirilmiştir.²¹

KUPA İÇERİSİNDEKİ NEGATİF BASINCI OLUŞTURAN ETKENE GÖRE

Ateşle Yapılan Kupa Tedavisi

En eski kupa tedavisi şekli olan ateşle yapılan kupa tedavisi, geleneksel Çin tıbbında, sıcaklık artışına dayanan bir tedavi yöntemidir.²² Kupa içerisindeki negatif basınç, ateş kullanılarak meydana getirilir.²³ Bu tedavi yöntemi, uygulama esnasında belirli bir ısı derecesine ulaşmayı gerektiren bir termal stimülasyon türüdür. Akupunktur noktalarına uygulanan bu stimülasyon sayesinde; açık meridyenler, qi (çi; yaşamsal aktivitelerin kaynağı olan enerji) ve kan arasındaki koordinasyon güçlenerek hastalığın vücuttan uzaklaştırılması sağlanır.²² Bu yöntemde sıcaklığın lokal etkileri olan vazodilatasyon ve miyofasiyal gevşemeden de faydalanılır. Lokal sıcaklık artışı ne-

deni ile uygulanan bölgede bağ doku üzerine etki ederek kas, tendon, kapsül ve ligamanlarda esneklik artışına neden olur. Sıcaklığı etkisiyle ayrıca hücresel metabolizmada hızlanma ve analjezik etki sağlar.²⁴ Fakat bu yöntemde cildi ısıtma süresi ve sıcaklık derecesi etkin bir şekilde kontrol edilemediğinden ciltte yanıklar meydana gelebilmektedir.^{15,22} Yan tesirleri nedeni ile bu yöntem, yerini vakumlama ile yapılan kupa tedavilerine bırakılmaktadır.²²

Manuel Vakumlama ile Yapılan Kupa Tedavisi

Kupa içerisindeki negatif basınç, manuel vakum pompası ile meydana getirilir.²⁵ Deneysel çalışmalarda bu yöntemin, ateşle yapılan kupa tedavisine göre kan akımını daha fazla artırdığı gösterilmiştir.²³

ELEKTRİKSEL VAKUMLAMA İLE YAPILAN KUPA TEDAVİSİ

Kupa içerisindeki negatif basınç, elektriksel vakum pompası/aparatı ile meydana getirilir. Terapistin negatif basıncı serbestçe ayarlayabilmesi bu yöntemin avantajıdır.²⁵

KUPANIN İÇERİSİNDE YER ALAN MATERYALE GÖRE

İğneli Kupa Tedavisi

Bu yöntemde, önce akupunktur iğnesi yerleştirilir ardından iğnenin üzerine kupa uygulanır.²⁵ Herhangi bir organ penetrasyonunu, pnömotoraksı vs. engellemek için kullanılacak iğne küçük ve kısa olmalı, ayrıca iğne abdominal ve torakal bölgeye uygulanmamalıdır.¹⁵

Sıcak Kupa Tedavisi

Moxa (pelin otu, papatyagiller familyası) adı verilen kurutulmuş bir ot ile ısıtılan iğnenin bölgeye yerleştirilmesinin ardından, iğnenin üzerine kupa uygulanır.²⁶ Bu yöntemin en önemli dezavantajı yanık gelişme riskidir.¹⁵

Bitkisel Kupa Tedavisi

Bu yöntemde bambu kupalar uygun bitkisel tentürlerde kaynatılır ve kısa bir süre soğumaya bırakıldıktan sonra ağırlı cilt bölgesine uygulanır.²⁷ Bambu kupaların keskin kenarlı oluşu, kupaların kullanıldıktan sonra sterilizasyonunun zor olması ve yanık riski bu yöntemin başlıca dezavantajlarındandır.¹⁵

Manyetik Kupa Tedavisi

İçerisinde mıknatıs bulunan kupaların kullanıldığı bir yöntemdir. Elektromanyetik uyarı, özellikle dirsek ve diz eklemlerinde uygulandığında kupa tedavisinin etkililiğini artırır.²⁰ Bu yöntemin temel dezavantajı, uzun süreli uygulamalarda ciltte ülserasyona neden olmasıdır.¹⁵

Lazer Kupa Tedavisi

İçerisinde akupunktur lazer probu bulunan kupalar kullanılarak yapılır. Kupa tedavisine ek olarak, lazerle akupunktur noktalarının uyarılması avantaj iken; pahalı bir tedavi seçeneği olması en önemli dezavantajdır.^{15,28}

Elektriksel Stimülasyonlu Kupa Tedavisi

Bu yöntemde, elektrik uyarısı ile kupa tedavisi kombine edilir. Bu elektrik uyarısı, transkütanöz elektriksel sinir uyarısına benzemektedir.¹⁵

Sulu Kupa Tedavisi

İçerisine sıcak su konulan kupalar kullanılarak yapılır.²⁹ Astım ve kuru öksürükle ilişkili durumların tedavisinde yararlıdır.²⁰

KUPA UYGULANAN VÜCUT BÖLGESİNE GÖRE

Pedi Kupa Tedavisi

Bacak ve ayaklara uygulanır. Alt ekstremitelerin kas-iskelet sistemi kaynaklı ağrılarının tedavisinde uygulanabilir.¹⁵

Abdominal Kupa Tedavisi

Bu yöntemde, gastrointestinal sistem hastalıkları ve obezite tedavisi amaçlanır.³⁰

Yüz Kupa Tedavisi

Genellikle kozmetik amaçla yapılır.²⁰ Bazı terapistlerin, enfeksiyon kontrol önlemlerini almayı bu yöntemin en önemli dezavantajıdır.¹⁵

Kadın (Meme) Kupa Tedavisi

Özel kupa boyutları ve setleri ile memenin uyarılması ve desteklenmesini kapsar. Düşük-orta basınçlı kupalama uygulanır.¹⁵

Erkek (Penil Uygulama) Kupa Tedavisi

Erektil disfonksiyon tedavisi için penise uygulanır.¹⁵

DİĞER TİPLER

Spor Kupa Tedavisi

Spor yaralanmalarının, kas-iskelet sistemi patolojilerinin, hamstring kas gerginliği gibi yumuşak doku ze-

delenmelerinin tedavisinde uygulanan kupa tedavisine verilen isimdir.²⁰

Kozmetik Kupa Tedavisi

Güzellik merkezlerinde sunulan kupa tedavisine verilen isimdir.²⁰

Su Altı Kupa Tedavisi

Rehabilitasyon ve kas-iskelet sistemi hastalıklarının tedavisi için uygulanır.¹⁵

ÖZEL BİR KUPA TEDAVİSİ YÖNTEMİ: HACAMAT

Hacamat temelde 4 basamaktan meydana gelmektedir: 1) İlk kupalama; 2) Skarifikasyon (kesilerin atılması); 3) İkinci kupalama ve 4) Rezolüsyon. Hacamatın ilk basamağını kuru kupa tedavisi; 2. ve 3. basamaklarını ise ıslak kupa tedavisi oluşturur. Rezolüsyon aşaması her 2 metot için ortaktır.³¹

1) İlk Kupalama: Cilt üzerine, kupa aracılığıyla negatif basınç uygulanır ve basınç uygulanan cilt alanı derinin viskoelastik yapısından dolayı kupa içerisindeki boşluğa doğru kabarrır. İnterstisyel sıvı, kupa içerisindeki kabarıklığa yönelerek kapillerler etrafındaki hidrostatik basınç azalır; arteryel uçta net filtrasyon basıncı artışına bağlı olarak filtrasyon artarken; venöz uçta net absorpsiyon basıncının azalışına bağlı olarak absorpsiyon azalır. Sonuçta dokuda ve cilt kabarıklığında biriken sıvı miktarı artar.

2) Skarifikasyon: Cilt kabarıklığının yüzeyine longitudinal, çok yüzeysel (0,1 mm derinliğinde) küçük kesiler atılır.

3) İkinci Kupalama: Kesi atılan cilt alanında kupalama yapılır. Kupalama esnasında oluşturulan negatif basınç (150-420 mmHg) etkisi ile arteryel uçta fizyolojik koşullarda 13 mmHg olan net filtrasyon basıncı 163-433 mmHg'ye çıkar, böylece filtrasyon artar. Venöz uçta ise fizyolojik koşullarda filtrasyon gerçekleşmezken (net absorpsiyon basıncı 7 mmHg); negatif basınç etkisi ile net filtrasyon basıncı 143-413 mmHg olur ve filtrasyon gerçekleşir.³² Ayrıca kesi atılan alanlarda kapillerler travmatize olup kanayabilir ve bu kanın içinde intakt kan hücreleri bulunabilir. Boyutları mikrometre cinsinden ifade edilen intakt kan hücreleri, travmatize kanda bulunabilir ama kapillerlerden filtre olamaz.³³ Hemolize uğrayan yaşlı kan hücrelerine ait parçalar kapillerlerden

filtre olabilir. Sonuç olarak biriken filtrat, bozulan cilt bariyerinden yine negatif basınç etkisiyle drene olur. Bu basamağın sonunda plazma, interstisyel ve lenfatik sıvıların temizliği gerçekleşmiş olur.

4) Rezolüsyon: Kupaların kaldırılmasıyla birlikte negatif basınç kaybolur ve cilt kabarıklığı ortadan kalkar. Fizyolojik koşullar tekrar sağlanır, böylece arteriyel uçtan filtrasyon ve venöz uçtan absorpsiyon gerçekleşir. Doku sıvısı bu sayede tekrar oluşmaya devam eder. Homeostazis yeniden sağlanmış olur.³¹

KUPA TEDAVİSİNİN ETKİ MEKANİZMALARI

Kupa tedavisinin etki mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte literatürde üzerinde durulan bazı mekanizmalar mevcuttur:

TAİBAH TEORİSİ

Taibah teorisine göre, hacamat perkütan selektif bir ekskresyon metodudur. Ekskresyon miktarı; uygulanan negatif basınca, kupalama süresine, uygulanan kupa sayısına, derideki kapillerlerin por (12 nm) ve fenestralarının (60-80 nm) çaplarına bağlıdır. Bu ekskresyon, renal glomerüler filtrasyon ve cilt apsesinin boşaltılmasıyla benzerlik gösterir. Hacamat ile glomerüler filtrasyonun benzer ve farklı yanları mevcuttur. Hacamatta deri kapillerlerinden hastalığa neden olan veya hastalık sonucu oluşan zararlı maddeler (causative pathological substances: CPS), molekül büyüklüğü ve basınca bağlı filtrasyonu glomerüler filtrasyona benzer.³¹ Farklı olarak, renal glomerüllerden sadece hidrofilik partiküller filtre olurken; hacamatta hem hidrofilik hem de lipoproteinler gibi hidrofobik partiküller filtre olabilmektedir.^{31,34}

Hacamat sırasında; CPS'ler (kimyasal maddeler, inflamatuvar mediyatörler ve nosiseptif maddeler gibi) 1 ve 2. kupalama esnasında biriken doku sıvısında dilüe edilir, sinir uçları yıkanır ve doku adezyonları parçalanır. Akabinde CPS'leri içeren intravasküler, interstisyel ve lenfatik sıvılar bozulan cilt bariyerinden dışarı atılır. Nosiseptif maddelerin dilüe olması, ciltten atılması ve sinir uçlarının yıkanması nörostimülasyonu azaltarak ağrı duyusunu hafifletir. Ayrıca hastalıkların patogenezinde önemli rol oynayan CPS'lerin dilüe edilmesi ve ciltten atılması, hastalık profilaksisi ve tedavisinde hacamatın faydalı olabileceğini düşündürmektedir.³¹

KAPI KONTROL TEORİSİ

Kupa tedavisinin analjezik etkinliği için öne sürülen teorilerden biri de kapı kontrol teorisidir. Mellzack ve Wall'a ait bu teori, ağrı uyarısı taşıyan aferentlerin, spinal kordda bulunan bir kapı kontrol sistemi aracılığıyla modülasyonuna dayanmaktadır. Bu kapı kontrol sisteminin temel yapı taşları; medulla spinalis arka boynuzunda bulunan *substantia gelatinosa* (SG) hücreleri ve transmisyon (T) hücreleridir. Cildin stimülasyonu ile oluşan sinir impulsları SG hücreleri, beyne projeksiyon yapan dorsolateral kolon hücreleri ve T hücrelerine iletilir. Cilt kaynaklı aferentler büyük ölçüde SG'de sonlanmaktadır. SG hücreleri, aferent uyarıları beyne ileten T hücreleri üzerinde inhibisyon yaparak T'yi frenlemektedir. SG hücreleri bu inhibisyonu, aferent sinir uçlarının membran potansiyelini modüle ederek gerçekleştirmektedir. T hücreleri üzerinde gerçekleşen inhibisyon neticesinde bu hücrelerin outputu azalır, bu durum da azalmış ağrı algısı ve yanıtı ile sonuçlanır.³⁵

Sonuç olarak kapı kontrol teorisi şöyle açıklanabilir.^{35,36}

1. SG hücreleri, aferent impulsların spinal kapı görevi yapan T hücrelerine aktarımını frenleyen bir kontrol mekanizması olarak işler.

2. Spinal kapının açık ya da kapalı durumda olması, kalın ve ince lif aktivitesi arasındaki göreceli üstünlüğe bağlıdır. Kalın lif aktivitesi, SG hücreleri üzerinde aktivasyona yol açıp T hücrelerine aktarımı azaltır; yani kapıyı kapatır. İnce lifler ise SG hücreleri üzerinde inhibisyona yol açıp T hücrelerine aktarımını artırır; yani kapıyı açar.

3. T hücreleri, ağrı duyusunun aktarımında temel rolü üstlenmiştir. Dokunma ve ısı gibi duyarıları taşıyan kalın lifler yalnızca T hücreleri üzerinde değil; aynı zamanda SG hücreleri üzerinde de aktivasyona neden olur. SG aktivasyonu, T hücreleri üzerinde inhibisyona neden olur. T hücreleri kalın liflerce kısa süre uyarıldıktan sonra SG'nin kontrolü nedeni ile sonlanır. Tersine, ağrı duyusunu alan ince lifler hem T hücre aktivasyonu hem de SG inhibisyonuna yol açarak net etkisiyle T hücrelerini aktive eder. Bu uyarının şiddeti ve süresi fazladır. Kupa tedavisi, akupunktur ve periferik sinir stimülasyonu gibi yöntemlerle ağrı duyusunun modülasyonu kapı kont-

rol teorisi ile açıklanabilir. Bu yöntemler, kalın lif aktivitesini artırarak kapıyı kapatmayı ve böylece ağrı algısını azaltmayı amaçlar. Kalın periferik lifleri etkileyen Zona gibi nöropatilerde, ince lif aktivitesi rölatif olarak daha fazla olduğundan kapı açılır ve şiddetli ağrıya neden olur. Ağrıya neden olan stimülasyonun uygulandığı bölgedeki kalın liflerin masaj, ovma ve kaşıma gibi mekanik uyarımı, kapıyı kapatarak ağrı hissini azaltmasını sağlar. Hardal yakıları, lokal buz uygulanması veya kuru kupalama gibi geleneksel yöntemlerin de aynı mekanizma üzerinden etki ettiği bilinmektedir.³⁶

4. Kalın lif uyarılarının bir bölümü de dorsal kolda seyrederek neospinotalamik yol aracılığıyla talamusa gider. Bu yol ağrının şekli, yeri ve uyarı şiddeti açısından net bir algı oluşturur ve kısa zamanda uyum sağlar. Böylece yavaş iletilen ağırlı stimülasyonlar hakkında önceden bilgi edinilir. Yüksek merkezlerin bu şekilde aktivasyonu tecrübeler, heyecan, tanıma ve ağrı uyarısına motor cevap gibi mekanizmalar çalışır. Bu santral merkezlerden kaynaklanan ve bahsedilen cevaplara neden olacak eferentler de aşağı inerek spinal kapıyı etkiler.

Özetle aferent liflerin SG tarafından regülasyonu ve santral merkezlerden inen eferent liflerin spinal kapı üzerine olan etkisi, T hücrelerinden santral merkezlere transmisyonunu birlikte ayarlamaktadır. T hücresinden iletilen uyarın miktarı belirli bir seviyeyi geçtiğinde ise, ağrı algısı ve ağrıya motor cevaplar meydana gelmektedir.^{35,36}

DİFÜZ NOKSİYÖZ İNHİBİTÖR KONTROLLER

Kupa tedavisinde ağrı ile ilgili önerilen mekanizmalardan biridir. Islak kupa tedavisinde, deri ve kapillerlerin laserasyonu, difüz noksiyöz inhibitör kontrolü tetikleyen nosiseptif bir uyarandır.³⁷ Difüz noksiyöz inhibitör kontrolde, omurilik arka boynuzdaki bazı nöronlar, duyusunu aldığı alandan farklı bölgelere ağırlı uyarın verilmesi durumunda güçlü bir şekilde inhibe edilir; bu durum, “ağrının ağrıyı inhibe etmesi” olarak ifade edilir.³⁸ Kronik kas-iskelet sistemi ağrıların tedavisinde bu mekanizma faydalı olabilir.³⁷

REFLEKS ZON TEORİSİ

Kupa tedavisinde öne çıkan bir diğer muhtemel mekanizma, refleks zon teorisi.³⁷ Hastalıklar ciltte; va-

zokonstriksiyona bağlı olarak solukluk, soğukluk ve nem veya vazodilatasyona bağlı kızarıklık şeklinde “yansıyan” belirtilere yol açabilir. Subkütan dokuda ödem ve yoğunluk artışı, kaslarda kontraktilitede azalma, eklemlerde ligaman, kapsül ve kıkırdak dokuda dejeneratif değişiklikler şeklinde “yansıyan” belirtiler meydana gelebilir. Hastalığa bağlı olarak kan akımındaki azalma nedeni ile organ fonksiyonları bozulabilir.³⁹ Çeşitli somatik stimülasyonlara, viseral organların belirli yanıtlar verdiği bilinmektedir. Örneğin cilt ve periferik eklemler gibi somatik yapıların stimülasyonunun deney hayvanlarında kardiyovasküler, üriner ve gastrointestinal fonksiyonlar üzerine önemli etkileri olduğuna dair güçlü kanıtlar mevcuttur. Bu viseral etkiler, çeşitli spinal yollar üzerinden veya supraspinal ve kortikal merkezler aracılığıyla meydana gelebilir.⁴⁰ Kupa tedavisinde deri, hasta organdan kaynaklanan otonomik sinirler aracılığıyla uyarıldığında, deri hassaslaşır ve ağırlı şişlik oluşur. Kupalama esnasında derideki reseptörler aktive olur. Sonuçta derinin ve nöronal bağlantılar aracılığıyla iç organların kan dolaşımı artar.⁴¹ Bu şekilde cildin kupa terapisi ile uyarılması, akupunkturda da olduğu gibi iç organların etkilenmesiyle sonuçlanabilir.⁴²

BETA-ENDORFİN VE ADRENOKORTİKAL HORMONLARIN SALINIMI

Kupa tedavisindeki skarifikasyon işlemine bağlı olarak, endojen opioit peptidlerden biri olan β -endorfin salınımı, hacmatın analjezik etkilerini açıklayan mekanizmalardan biridir.³¹ Cilt hasarı, β -endorfin ve adrenokortikal hormonların dolaşıma salınımına neden olur.^{43,44} Hasar sırasında keratinositlerden endotelin-1 salgınır. Endotelin-1, derideki nosiseptörler üzerinde yer alan endotelin-A reseptörleri aracılığıyla ağrıya yol açar. Ayrıca endotelin-B reseptörleri aracılığıyla keratinositlerden β -endorfin salınımına da neden olur. β -endorfin, nosiseptörler üzerindeki opioit reseptörlerini uyarır.⁴⁴ Opioitlerin 2 temel analjezik etki mekanizması vardır; 1) Presinaptik sinir uçlarındaki (primer aferent nöron) voltaj kapılı Ca^{+2} kanallarını kapatarak nörotransmitter salınımını azaltır; 2) Postsinaptik sinirlerde (sekonder aferent nöron) K^{+} kanallarını aktive ederek, hiperpolarizasyona neden olur ve nöron uyarılması güçleşir.⁴⁵

İMMÜN SİSTEMİN AKTİVASYONU TEORİSİ

Kupa tedavisi muhtemel 3 mekanizmayla immün sistem aktivasyonuna neden olmaktadır:

- 1) Yapay bir lokal inflamasyon oluşturarak,
- 2) Kompleman sistemini aktive ederek,
- 3) İnterferon (IFN) ve tümör nekrozis faktör (TNF) gibi mediyatörlerin seviyesini artırarak.

Kupa tedavisinin, timüs üzerindeki etkisi nedeni ile lenf akımı hızlanır.⁴⁶ Kupa tedavisinde atılan kesiler, derinin doğal bağışıklık yanıtını oluşturan defansinler, dermsidinler ve katelisinler aracılığıyla immün sistem aktivasyonuna neden olur.⁴⁷ Ayrıca kupa tedavisinin serum immünoglobülin E (IgE) ve IL-2 seviyelerini azaltırken; serum C3 düzeyini artırdığı bildirilmiştir.⁴⁸ Otoimmün hastalığı olan kişilere uygulanan kupa tedavisinde, olumlu sonuçlar kaydedilmesi immün sistem modülasyonu ile açıklanabilir.³⁷

NİTRİK OKSİT TEORİSİ

Deri hasarında nitrik oksit (NO) salınımının arttığı bilinmektedir.⁴⁹ Kupa tedavisi sırasında atılan kesilerin, endotelial hücrelerden NO salınımına neden olduğu bildirilmektedir.³⁷ NO'nun vazodilatör, antimikrobiyal, anjiyogenik (VEGF artışına neden olarak) ve yara iyileştirici özelliği terapötik etkiye katkı sağlar. NO vazodilatasyona, kapiller permeabilitede artışa ve mikrosirkülasyonda hızlanmaya neden olur.³¹ Ayrıca NO nörotransmisyonu da kontrol eder.⁵⁰

DOLAŞIMIN DETOKSİFİKASYONU TEORİSİ

Dolaşımdaki kanın kupa tedavisiyle toksik maddelerden arındırılması bu teorisinin esas dayanağıdır. Cilde uygulanan negatif basınç sayesinde, toksinlerin intravasküler alandan dışarı çıkışı sağlanır.³⁷ Kupalama işlemi esnasında oluşan geçici vasküler oklüzyona bağlı olarak vazodilatörlerin lokal artışı sonucunda; kupalar kaldırıldığında deride reaktif hiperemi meydana gelir. Böylelikle daha fazla kan, CPS'lerden temizlenmiş olur.³¹ Hacamatta cilde eş zamanlı uygulanan çok sayıda kupa aracılığıyla, kandan çıkan toksinlerin atılabilmesi için gerekli geçiş yolu oluşturulmaktadır.³⁷ Hacamatın terapötik etkinliği, kupaya dolan kan miktarından ziyade, atılan CPS miktarıyla ilişkilidir.³¹ Venöz kan ile hacamat esna-

sında çıkan kanın özelliklerinin karşılaştırıldığı çalışmalar yapılmış olup bu 2 kanın biyokimyasal, hematolojik ve immünolojik birçok parametre açısından farklı olduğu gösterilmiştir.³⁷ Hacamat kanında alüminyum, civa, gümüş, kurşun gibi ağır metaller ile demir ve glutamik oksaloasetik transaminaz seviyesi venöz kandan daha yüksek bulunmuştur.⁵² Islak kupa tedavisinin, sağlıklı bireylerde serum ürik asit, kreatin, total kolesterol, trigliserit, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve ferritin düzeylerini anlamlı derecede düşürmesi de bu teoriyi destekler niteliktedir.⁵¹ Ayrıca kupa tedavisi, yaşlı eritrositlerin ekskresyonunda ve diyabetin hemoglobin üzerindeki yan etkilerini azaltmada da önemli rol oynar.³⁷

OKSİDATİF DENGE

Hacamatın oksidan markerleri ortamdaki uzaklaştırıp oksidatif hasarı azaltması öne sürülen etki mekanizmalarından biridir. Hacamat kanının venöz kana göre lökositlerin migrasyonunu gösteren parametrelerden biri olan miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesi yüksek bulunurken; endojen antioksidan enzimlerden süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi daha düşük bulunmuştur. Ayrıca lipid peroksidasyonunun önemli son ürünlerinden birisi olan malondialdehit (MDA) ve ayrıca NO seviyeleri de venöz kana göre daha yüksek bulunmuştur.⁵³ Hacamat, serbest oksijen radikallerinin (ROS) artışı yoluyla DNA hasarı, oksidatif protein parçalanması, mitokondriyal hasar ve apoptozis indüksiyonu gibi patolojik durumlara neden olabilen ağır metallerin dolaşımdan uzaklaştırılmasında da etkilidir.^{37,54} Tek seans hacamattan 30 gün sonra alınan venöz kanda alüminyum, çinko ve kadmiyum düzeyi seans öncesine göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.⁵⁵ Yapılan başka bir çalışmada ise, migrenli hastaların venöz kanı ile hacamat kanı karşılaştırıldığında krom, mangan, kobalt, nikel, arsenik, gümüş, kurşun ve civa düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir.⁵⁶ Bilindiği üzere, canlıda majör oksidan molekül olan demir, ROS üretimini indükleyerek doku hasarına neden olmasının yanı sıra; endojen antioksidanlarda azalma, lipid peroksidasyon hasarı ve okside LDL üretiminden sorumludur.^{57,58} Ayrıca hacamatın, olan demirin birikimini azalttığı bilinmektedir ve bu etkisinin büyük oranda demir ekskresyonunun artışına bağlı olduğu tahmin edilmektedir.⁵⁹

Bu bağlamda yapılan çalışmalardan bazıları örnek olarak aşağıda sunulmuştur:

Beta talasemi majorlü 40 çocuk hastanın dâhil edildiği bir çalışmada, tüm katılımcılara demir şelasyon tedavisi (deferasiroks 20-30 mg/kg/gün oral yolla veya serum ferritin düzeyi >3000 ng/ml olarak persiste edenler için deferasiroks 20-30 mg/kg/gün oral yolla ve desferrioksamin ayda 10 gün 20-40 mg/kg/gün 8-12 saat süreyle subkütan infüzyonla ya da 8-10 saat süreyle intravenöz infüzyonla) uygulanmakla birlikte 20 katılımcıya başka herhangi bir müdahale yapılmazken; diğer 20 katılımcıya tek seans hacamat uygulanmıştır. Hacamattan önce ve hacamat seansından 10 gün sonra hastalardan alınan venöz kan örnekleri karşılaştırıldığında; hacamat seansından 10 gün sonra alınan örnekte serum MDA ve ferritin düzeyleri daha düşük bulunurken; total antioksidan durum (TAS) seviyesi daha yüksek bulunmuştur.⁵⁹

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada ise 24 bireye 3 ay boyunca ayda 1 seans hacamat uygulanmış, ilk seans öncesinde ve son seanstan birkaç saat sonra venöz kan örnekleri ile ilk seans ve son seans esnasında hacamat kanı örnekleri alınmıştır. Yapılan biyokimyasal inceleme sonuçlarına göre; ilk seans esnasında alınan hacamat kanında oksidan parametrelerin [MDA ve total oksidan durum (TOS)] seviyesi en yüksek bulunurken; antioksidan parametrelerin [TAS, redükte glutasyon (GSH), SOD ve katalaz (CAT)] düzeyleri en düşük olarak tespit edilmiştir. Son seans sırasında alınan hacamat kanı, ilk hacamat kanıyla karşılaştırıldığında antioksidan parametrelerin yükseldiği; oksidan parametrelerin ise düştüğü gösterilmiştir. Ayrıca alınan 2. venöz kanda ilk venöz kana göre antioksidan parametreler daha da yüksek bulunurken; oksidan parametreler ise daha düşük seviyede bulunmuştur.⁶⁰

MİYOFASİYAL DEKOMPRESYON

Miyofasiyal dekompresyon (MFD), kupa tedavisi yerine kullanılmaya başlanan bir terim olup deri, fasya ve yüzeysel kasların kupa içine emildiği, dekompresif bir yumuşak doku mobilizasyon tekniğidir.^{42,61} Kontrollü vakumlama işlemiyle MFD gerçekleşirken; kasların perfüzyonu ve fonksiyonunda da iyileşme sağlanır.⁴² Ayrıca yumuşak doku travmalarına bağlı

hasarın iyileşmesi aşamasında fasya ve kas dokusunda meydana gelen adezyonlar, MFD ile kırılır. MFD'nin eklem hareket açıklığını artırdığı ve ağrıyı azalttığı bildirilmiştir.⁶¹

PLASEBO ETKİNLİK

Plasebo etkisi, bir tıbbi müdahalenin hastanın kendi algısıyla ilişkili faktörler nedeni ile iyileşmeye neden olduğu zaman ortaya çıkan bir fenomendir.⁶² Kupa tedavisinin terapötik etkililiğinde plasebo fenomeni, üzerinde durulan ve deneysel çalışmalarla veya plasebo kontrollü klinik araştırmalarla incelenmesi gereken bir husustur.⁶³

TEDAVİDE KULLANILDIĞI HASTALIKLAR

Kupa tedavisinin etkililiğini araştıran çalışmalar Tablo 2'de görülmektedir.

ROMATOİD ARTRİT

Romatoid artrit (RA)'li 50 hasta ile 10 sağlıklı birey üzerinde yapılan bir klinik çalışmada, 20 hastaya sadece klasik farmakoterapi ajanları uygulanmış; 30 hastaya ise farmakoterapi ile ıslak kupa kombinasyon tedavisi uygulanmıştır. 10 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubuna ise herhangi bir tedavi uygulanmamıştır. 1 aylık kombine tedavi uygulanan hastalarda ağrı şiddeti, şişmiş ve hassas eklem sayısı ve hastalık aktivite skorunun anlamlı derecede ($p<0,01$) düştüğü rapor edilmiştir. Ayrıca bu tedavinin plazma eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), romatoid faktör (RF) düzeylerinde de anlamlı azalma sağladığı bildirilmiştir. Üç aylık tedaviyi takiben kombinasyon tedavisinin plazma çözünür IL-2 reseptör konsantrasyonunda anlamlı azalmaya ($p<0,001$) neden olurken; tek başına farmakoterapiye bağlı azalma istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. RA tedavisinde tek başına farmakoterapi, doğal öldürücü hücre (*natural killer*; NK) ($p<0,05$) ve lökosit yüzdesinde ($p<0,001$) anlamlı azalmaya neden olurken; kombinasyon tedavisi NK ($p<0,001$) ve lökosit yüzdesinde ($p<0,001$) anlamlı artışa neden olmuştur. Bu etkilerin hacamat esnasında plazma RF ve çözünür IL-2 reseptörlerinin cilt yoluyla atılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca çözünür IL-2 reseptör düzeyi ile ağrı şiddeti [Vizüel Analog Skalası (VAS); $r=0,890$], şişmiş eklem sayısı ($r=0,872$)

ve hassas eklem sayısı ($r=0,905$) ve hastalık aktivite skoru ($r=0,923$) ve plazma ESH ($r=0,973$), CRP ($r=0,933$), RF($r=0,941$) düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanırken; NK sayısı ($r=0,927$) arasında negatif korelasyon saptanmıştır.¹⁷

Erken inflamatuvar artritli (EİA) 180 hastanın (1'i çalışmadan ayrılmış) dâhil edildiği bir kohortta, hastaların 151'i RA, 23'ü psöriyatik artrit (PA) ve 6'sı sınıflandırılmamış inflamatuvar artrit tanılıdır. %70,6'sını kadınların oluşturduğu hastaların medyan yaşı 51,1 olarak tanımlanmıştır. Hastaların tanı almasıyla çalışmaya dâhil edilmesi arasındaki sürenin medyan değeri 3 hafta olarak belirtilmiştir. Hastalar 3, 6 ve 12. aylarda, daha sonra da yılda 1 kez değerlendirilmek üzere toplamda 3 yıl takip edilmiştir. Bu çalışmada hastaların GETAT kullanımını tanımlamak, GETAT kullanımının öngördürücü faktörlerini belirlemek ve artrit semptomlarının ortaya çıkışından hastalık modifiye edici anti-romatik ilaç (DMARD) tedavisine başlama arasındaki süre ile GETAT kullanımını arasındaki ilişkiyi belirlemek amaçlanmıştır. Kupa tedavisi, akupunktur, terapötik masaj ve ağız yoluyla alınan bitkisel gıda takviyesi gibi GETAT uygulamalarını kullanan hastalarda (74 hasta), bu sürenin medyan değeri 21,5 hafta olarak bulunurken; GETAT uygulamalarını kullanmayan hastalarda (105 hasta) medyan değer 15,6 hafta bulunmuştur.⁶⁴

HİPERTANSİYON

Kupa tedavisinin, hipertansiyon tedavisindeki etkililiğini araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Mayıs 2013-Şubat 2014 arasında kupa tedavisinin hipertansif bireylerin kan basıncı üzerindeki [ortalama sistolik (SKB) ve diastolik kan basıncı (DKB)] etkisini ve uygulamaya bağlı ortaya çıkabilecek yan tesir sıklığını belirlemek üzere kohort çalışması yapılmıştır. Çalışmaya, bazal kan basıncı değerleri arasında anlamlı fark olmayan 80 kişi dâhil edilmiş olup; 40'ı kupa tedavisi uygulanmayan hasta grup ve 40'ı müdahale grubu (kupa tedavisi uygulanan hasta grup) olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Antihipertansif ilaç kullanan tüm hastaların, mevcut tedavilerine çalışma süresince de devam ettiği ifade edilmiştir. Kupa tedavisi uygulanmayan hasta gruptaki 18 hasta, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ), 3 hasta tiyazit grubu diüretik (TGD), 3 hasta kalsiyum

kanal blokleri (KKB), 3 hasta β_1 reseptör antagonisti (β_1RA), 3 hasta anjiyotensin II reseptör antagonisti (ATIIRA) ve 1 hasta kıvrım diüretigi kullanırken; müdahale grubundaki 13 hasta ACEİ, 14 hasta KKB, 8 hasta TGD, 6 hasta β_1RA ve 5 hasta ATIIRA kullanmaktaymış. Takip süresi 8 hafta olan bu çalışmada farmakoterapi ve kupa tedavisi kombinasyonu grubundaki bireylere, farklı zamanlarda olmak üzere 3 ayrı seans kupa tedavisi yapılmış, 4 haftanın sonunda ortalama SKB farmakoterapi ve kupa tedavisi kombinasyonu grubunda (bazal: $152,0 \pm 10,7$; 4 hafta sonra: $140,0 \pm 17,7$) sadece farmakoterapi grubuna (bazal: $157,0 \pm 11,3$; 4 hafta sonra: $149,0 \pm 18,5$) göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde 8,4 mmHg daha düşük olarak ölçülmüştür. Dört haftanın sonunda, DKB değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Kupa tedavisine bağlı herhangi bir ciddi yan tesir bildirilmeyen çalışmada, 8 haftanın sonunda kan basıncı değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.⁶⁵

Birleşik Arap Emirlikleri'nde yürütülen 2018'de yayımlanan bir retrospektif olgu-kontrol çalışmasında 40-60 yaş aralığında erkek, SKB \geq 140 mmHg olan 60 hipertansif hasta verileri taranmıştır. Müdahale grubuna hipertansiyon için klasik farmakoterapötik ajan alan veya almayan, 1 ay arayla 3 seans kupa tedavisi uygulanmış olan 30 hasta alınırken; kontrol grubuna ise sadece farmakoterapi gören hastalar alınmıştır. Kupa tedavisi grubunda 3 seans sonrasında ölçülen SKB değerinde seanslar öncesine göre 18,4 mmHg'lik anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Sadece farmakoterapi alan grupta da SKB'de başlangıca göre anlamlı düşüş saptanmıştır. Kupa tedavisi grubunda SKB sadece farmakoterapi alan gruba göre 9,6 mmHg daha düşük ölçülmüştür ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kupa tedavisi grubunda diastolik kan basıncında (DKB) anlamlı olmayan bir azalma saptanırken; sadece farmakoterapi alan grupta anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir. İki grup kıyaslandığında DKB açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.⁶⁶

BAŞ AĞRISI

Kupa tedavisinin baş ağrısı ve migren tedavisinde etkili olduğu ve baş ağrısı şiddetini büyük oranda azalttığı bilinmektedir.⁷

2014-2016 yılları arasında yapılan, 2 yıldır migren tanısıyla takip edilen 18-55 yaş aralığındaki 85 hastanın dâhil edildiği bir çalışmada, hastaların mevcut farmakoterapilerinde değişiklik yapılmaksızın 0, 30 ve 60. günlerde olmak üzere ardışık 3 seans kupa tedavisi uygulanmıştır. Çalışmanın başlangıcında ve son kupa tedavisinden 3 ay sonra yapılan değerlendirmede, hastaların baş ağrısı ile ilişkili kısıtlılık şiddetini gösteren Migren Kısıtlılık Değerlendirme (MIDAS) skorunda %83,25; VAS skorunda %76,47 ve atak sayısında %68,24 azalma olduğu belirtilmiştir.⁶⁷

2008 tarihli bir çalışmada; kronik migren veya gerilim tipi baş ağrısı tanımlı 70 hastaya 0, 14 ve 28. günlerde ardışık olarak kupa tedavisi uygulanması planlanmış, 63 hasta bu 3 seansın tamamını tamamlamış; 7 hasta ise sadece ilk seansı tamamlamıştır. Çalışmanın başlangıcında ve son kupa tedavisinden 3 ay sonra baş ağrısı şiddeti, 1 ayda baş ağrısıyla geçen gün sayısı ve akut baş ağrısı için ilaç kullanımı parametreleri değerlendirilmiştir. Bazal değerler ile karşılaştırıldığında baş ağrısı şiddetinin %66 azaldığı ve hastaların 1 ayda baş ağrısıyla geçen gün sayısında 12,6 gün azalma olduğu rapor edilmiştir.⁷

Migren tipi baş ağrısı olan 128 hastanın dâhil edildiği bir çalışmada, 4 seans kupa tedavisi uygulanmış, her seans öncesinde ve sonrasında dinlenme hâlinde ve aktivite hâlindeyken VAS skoru ölçülmüştür. Her bir seans sonrası ölçülen VAS skoru, seans öncesine göre anlamlı derecede düşük bulunurken; hastaların yaşam kalitesinin de anlamlı derecede yükseldiği bildirilmiştir.⁶⁸

FİBROMİYALJİ

Çin’de 30 fibromiyalji hastası üzerinde yapılan bir prospektif çalışmada, 15 gün boyunca her gün 10 dk uygulanan bitkisel kupa tedavisinin 5, 10, 15. günü ve son uygulamadan 2 hafta sonra yapılan değerlendirmede ağrı şiddetinde ve hassas nokta sayısında azalma rapor edilmiştir.⁶⁹

Almanya’da, 18-75 yaş aralığında 139’u kadın 141 fibromiyalji sendromlu bireyin dâhil edildiği randomize plasebo kontrollü klinik bir çalışmada, hastalar terapötik kupalama, sham kupalama ve kupalama yapılmayan olmak üzere 3 gruba ayrılmış ve her 3 grupta da hastalar olağan aktivitelerine ve yeni bir tedaviye başlamaksızın eski tedavilerine

devam etmişlerdir. Terapötik kupalama ve sham kupalama gruplarında hastalara, haftada 2 seans olmak üzere 18 gün içerisinde 5 seans kuru kupalama (üst sırt ve bel bölgesine) yapılmıştır. Beş seans sonunda, terapötik kupalama grubunda ağrı yoğunluğu kupalama yapılmayan gruba göre anlamlı şekilde azalmış olarak bulunurken; sham kupalama grubu ile arasında ağrı yoğunluğu açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.⁷⁰

Geleneksel Çin tıbbının fibromiyalji tedavisindeki etkililiğini araştıran 10 randomize kontrollü çalışmanın dâhil edildiği bir meta-analizde, akupunktur ve kupa tedavisi kombinasyonunun ağrıyı ve depresyonu azaltmada konvansiyonel tedavilere göre daha etkili olduğu rapor edilmiştir.⁷¹

Çinde, akupunktur ve kupa tedavisinin fibromiyalji tedavisindeki etkililiğini karşılaştıran kısmen randomize, 100 hastanın dâhil edildiği bir klinik çalışmada hastalara 5 hafta ardarda, haftada 3 seans akupunktur veya kupa tedavisi uygulanmış ve hastalar 12 hafta takip edilmiştir. Bu çalışmanın ara sonuçlarına göre kupa tedavisi gören gruptaki 29 hasta ile akupunktur tedavisi gören gruptaki 27 hasta karşılaştırıldığında, akupunktur ile kupa tedavisi arasında VAS skoru ile Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeğine (HAMD) göre değerlendirilen depresyon skorunu düşürme ve yaşam kalitesini artırma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.⁷²

Fibromiyaljili 66 hasta üzerinde yapılan bir klinik çalışmada hastalar tedavi grubu (akupunktur tedavisi, kupa tedavisi ve amitriptilin tedavisini birlikte gören) ve kontrol grubuna (sadece amitriptilin tedavisi gören grup) rastgele yöntemle ayrılmıştır. McGill Ağrı Ölçeği (MPQ) ve HAMD’ye göre değerlendirilen terapötik etkililiğin tedavi grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir.⁷³

Çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada, 186 fibromiyaljili hasta, A (akupunktur, kupa ve amitriptilin tedavisi birlikte uygulanan), B (akupunktur ile kupa tedavisi birlikte uygulanan) ve C (sadece amitriptilin uygulanan) gruplarına ayrılarak 4 hafta tedavi uygulanmıştır. MPQ, HAMD ve hassas noktaların miktarına göre değerlendirilen terapötik etkinliğin A grubunda, B ve C gruplarına göre ista-

tistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuş, ayrıca A grubunda tedavi edici etkinin diğer 2 gruba göre daha hızlı başladığı bildirilmiştir.⁷⁴

BEL AĞRISI

Non-spesifik subakut ya da kronik bel ağrısında kupa tedavisinin etkililiğini değerlendiren 6 adet randomize kontrollü çalışmanın dâhil edildiği bir meta-analizde kupa tedavisinin etkililiği ve güvenliliği araştırılmıştır. Toplam 458 katılımcının 230'u kupa tedavisi almış; 228'i ise kontrol (diklofenak sodyum veya deksibuprofen ya da genel bakım alanlar) grubudur. Kupa tedavisi alan grupta kontrol grubuna göre VAS skoru ve Oswestry ağrı dizabilite indeksi (ODI) skorunda anlamlı düşüş sağlanırken; McGill mevcut ağrı indeksi (MPPI) skorunda gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.⁷⁵

Bel ağrısında kupa tedavisinin etkililiğini değerlendiren 29 adet çalışmanın dâhil edildiği bir sistematik derlemede; kanıt düzeyi I olan 1 adet; kanıt düzeyi II olan 6 adet çalışma olduğu belirtilmiştir.⁷⁶

Kore'de gerçekleştirilen, non-spesifik bel ağrısı tedavisinde ıslak kupa tedavisinin etkililiği ve güvenliliğini inceleyen, 32 hastanın dâhil edildiği bir randomize kontrollü çalışmada, McGill mevcut ağrı indeksi skoru ile değerlendirilen ağrı yoğunluğunda ıslak kupa tedavi uygulanan grupta kontrol grubuna göre anlamlı düşüş gözlenmiştir. Ağrı için yapılan sayısal değerlendirme ölçeği ve ODI skoru açısından müdahale grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Çalışmada ıslak kupa tedavisine bağlı herhangi bir yan tesir bildirilmemiştir.⁷⁷

Yaşları 35-55 arasında değişen persistan non-spesifik bel ağrısı olan 180 hasta üzerinde ıslak kupa tedavisi ile konvansiyonel tedavinin (dinlenme, ağır kaldırmama, nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar ve kısa etkili miyorelaksanlar) etkililiğini karşılaştıran bir randomize klinik çalışmada, hastalar rasgele yöntemle 2 gruba ayrılmıştır. 90 hasta ıslak kupa tedavisi uygulanan gruba dâhil edilirken; diğer 90 hasta konvansiyonel tedavi uygulanan gruba dâhil edilmiştir. Hastalar uygulanan tedavilerden sonraki 1, 3 ve 6. ayda değerlendirilmiştir. VAS skoru ve yaşam kalitesini değerlendiren ODI skoru 1. ay değerlendirilmesinde, gruplar arasında anlamlı fark bulunmazken;

3 ve 6. ay değerlendirmesinde ıslak kupa grubunda konvansiyonel tedavi alan gruba göre VAS ve ODI skorundaki düşüş anlamlı şekilde fazla bulunmuştur.⁷⁸

Kronik bel ağrısında kupa tedavisinin etkinliğini değerlendiren 10 çalışmanın metaanalizinde, kupa tedavisinin ağrı yoğunluğu skorunu istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,01$) şekilde düşürdüğü bulunmuştur.⁷⁹

OSTEOARTRİT

Diz osteoartritinde kuru kupa tedavisinin etkililiğini araştıran 3 randomize kontrollü çalışmanın (271 hasta) metaanalizinde, farmakoterapi (selekoksib veya parasetamol) ve kuru kupa tedavisinin kombinasyonu ile sadece farmakoterapi karşılaştırıldığında, farmakoterapi ve kuru kupa tedavisinin kombinasyonunun ağrı, sertlik ve fiziksel fonksiyonlarda anlamlı ($p<0,01$) iyileşme sağladığı ileri sürülmüştür.⁸⁰

Diz osteoartritinde kupa tedavisi ile oral asetaminofenin etkililiğini araştıran bir randomize kontrollü klinik çalışmada, hastaların bir bölümüne 0-6. gün, 9-11. gün ve 14. gün olmak üzere toplam 11 seans kupa tedavisi uygulanırken; diğerlerine günde 3 kere 650 mg oral asetaminofen verilmiştir. Asetaminofen grubunda, tedavi öncesine göre ağrıda %46,37'lik bir azalma olurken; kupa uygulanan grupta %43,055'lik bir azalma meydana gelmiştir.⁸¹

Pulsatil kuru kupa tedavisinin diz osteoartritindeki etkililiğini inceleyen bir randomize kontrollü çalışmada, tedavi grubuna dâhil edilen 21 hastaya, 4 hafta içinde 8 seans pulsatil kuru kupa tedavisi uygulanırken; kontrol grubundaki 19 hastaya herhangi bir müdahale yapılmamıştır. 4 ve 12. haftalarda ağrı, sertlik ve fiziksel fonksiyonu değerlendiren ve yüksek skoru semptomların kötüleştiğini gösteren Batı Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi (WOMAC) ve VAS skoru ölçümleri gerçekleştirilmiştir. 4 ve 12. haftada WOMAC global skoru ve VAS skorları tedavi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur.²¹

Diz osteoartritli 535 hasta içeren 5 randomize kontrollü çalışmanın, metaanalizinde kuru kupa tedavisi ile konvansiyonel ilaç (selekoksib 200 mg günde 1 kez veya parasetamol 200 mg günde 1 kez

veya glukozamin hidroklorit 480 mg günde 3 kez veya diklofenak sodyum 25 mg günde 2 kez) tedavisinin birlikte uygulanmasının, tek başına konvansiyonel ilaç tedavisine göre VAS ve WOMAC skorları açısından daha etkili olduğu; ıslak kupa tedavisi ile konvansiyonel ilaç tedavisi kombinasyonunun tek başına konvansiyonel ilaç tedavisine göre Lequesne algofonksiyon indeksi (LAI) yönünden daha etkili olduğu rapor edilmiştir.⁸²

MİYOFASİYAL AĞRI SENDROMU

Topuk ağrısı olan 71 hasta üzerinde yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, baldır kasları üzerindeki miyofasiyal tetik noktalar üzerine kuru kupa tedavisi uygulanan hastalarda, VAS skorunun kontrol grubundakilere göre anlamlı şekilde düştüğü tespit edilmiştir.⁸³

Miyofasiyal ağrı sendromuna bağlı kronik boyun ağrısında kupa tedavisi, iskemik kompresyon tedavisi ve bu 2 tedavinin kombinasyonunun etkililiğinin araştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada; kupa tedavisi uygulanan hastalarda tedavi öncesi ve tedaviden 4 hafta sonra yapılan ölçümler karşılaştırıldığında boyun kısıtlılık indeksi (NDI), basınç ağrı eşiği (PPT) ve boyun hareket aralığı (NROM) açısından iyileşme sağlandığı gösterilmiştir. Ayrıca kombine tedavi grubunda diğer gruplara göre NDI ve PPT’de anlamlı düşüş olurken; NROM’da anlamlı farklılık bulunmamıştır. İskemik grupla kupa grubu arasında NDI, PPT ve NROM açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.⁸⁴

Çin’de yapılan, kupa ve akupunktur kombinasyon tedavisinin lomber miyofasiyal ağrı sendromundaki etkinliğini inceleyen bir çalışmada, bu tedavinin VAS skorunu istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığı rapor edilmiştir.⁸⁵

İNFERTİLİTE

2013-2015 yılları arasında 20-50 yaş arası infertil 59 kadın hastanın dâhil edildiği prospektif pilot çalışmada, kupa tedavisinin kadın infertilitesi tedavisindeki etkililiği araştırılmıştır. 31’i primer infertil, 28’i sekonder infertil olan 59 hastaya, gebeliğin gerçekleşmediği her ay kupa tedavisi uygulanmıştır. On iki hastada gebelik gerçekleşirken; kupa tedavi öncesi ve sonrası hormonal profil karşılaştırıldığında plazma-

daki lüteinleştirici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğu rapor edilmiştir.⁸⁶

Çinde, 39 yaşında Meksikalı sağ fallop tüpünde obstrüksiyon olan ve daha öncesinde *in vitro* fertilizasyon önerilen infertil bir hastaya, 2013-2014 yılları arasında 28 hafta boyunca haftada 1’er kez olmak üzere akupunktur, kupa tedavisi ve kızılötesi ışın tedavileri uygulanmış; hasta 2014 yılının sonuna doğru herhangi bir ek tedavi yöntemi olmaksızın gebe kalmıştır.⁸⁷

Polikistik over sendromlu (PCOS) 64 hasta verilerinin incelendiği bir retrospektif çalışmada, 32 hastaya konvansiyonel ilaç (medroksiprogesteron, metformin, letrozol) tedavileri uygulanırken; 32 hastaya ise 15 seans kupa tedavisi uygulanmıştır. Yapılan incelemeler sonucunda, tedavi sonrası ovaryan folikül gelişimi açısından anlamlı fark bulunmamıştır.⁸⁸

MEVZUAT

04 Şubat 2014 tarihli ve 28903 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanarak yürürlüğe giren “Sağlık Bakanlığı Sertifikalı Eğitim Yönetmeliği”, 27 Ekim 2014 tarihli ve 29158 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanarak yürürlüğe giren “Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği” GETAT uygulamalarının sertifikasyonu ile bu uygulamaların yapılabileceği merkezler ve uygulama yetkisine sahip personellerin özelliklerini içermektedir. GETAT Uygulamaları Yönetmeliğine göre; kupa uygulama endikasyonları “tedaviyi destekleyici yöntem” olarak ünite ve merkezlerde aşağıdaki şekilde belirtilmiştir:

ÜNİTELERDE

- Organik bir rahatsızlığı tanımlanmayan hastalarda bağıışıklık sistemini güçlendirme,
- Fibromiyalji sendromu,
- Romatizmal hastalıklara ait süreğen ağrı, eklem hareket kısıtlılığı, sabah tutukluğu, yorgunluk gibi durumlar,
- Kas-iskelet sistemi mekanik ağrıları,
- Diz ağrısı (osteoartrit vb.),
- Migren ve gerilim tipi baş ağrısı gibi organik olmayan baş ağrıları,

- Organik olmayan uyku bozuklukları,
- Sindirim sistemi hastalıklarına ait bulantı, kusma ve kabızlık gibi durumlar.

MERKEZLERDE (YUKARIDAKİLERE İLAVETEN)

- Nevraljilere bağlı ağrılar,
- İnmeye bağlı gelişen hıçkırık, yorgunluk, afazi gibi durumlar.

Yine aynı yönetmelikte kontrendikasyonlar da şöyle tanımlanmıştır:

Tromboflebit, aktif yaralar, cerrahi yaralar, dekompanse kalp hastalığı, anemi (hemoglobin 9,5 mg/dl'nin altı), hemofili, kanama/pıhtılaşma bozukluğu öyküsü, antiagregan ilaç kullanımı ve doğrudan varis üzeri uygulama.

Bu uygulamaları yapacak yetkili personel hakkında da aşağıdaki şartlar tanımlanmıştır:

“(1) Uygulamalar, Bakanlıkça yetkilendirilmiş ünite ile uygulama merkezlerinde ve ilgili alanda “Uygulama Sertifikası” bulunan tabip ve sadece diş hekimliği alanında olmak üzere diş tabibi tarafından yapılabilir. Uygulama alanında temel eğitimi bulunan sağlık meslek mensupları, merkez ve ünitelerde sertifikalı tabiplere uygulamada yardımcı olabilirler.

(2) Diş hekimliği uygulama ve araştırma merkezlerinde, diş hastanelerinde ve ağız ve diş sağlığı merkezleri ile diş polikliniklerinde sadece diş hekimliği alanında uygulama yapılabilir.”

Yukarıda bahsi geçen uygulama sertifikasının, Sağlık Bakanlığı tarafından tescil edilmiş sertifika olduğu açıkça belirtilmiştir. Sertifikalı eğitim verme yetkisine sahip yerler de yönetmeliğin 13. maddesinde belirtilmiştir:

“Bu Yönetmelik kapsamındaki sertifikalı eğitimler, 04 Şubat 2014 tarihli ve 28903 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan “Sağlık Bakanlığı Sertifikalı Eğitim Yönetmeliği” kapsamında, Bakanlıkça eğitim vermek üzere yetkilendirilmiş merkezler tarafından verilir”

Sağlık Bakanlığı tarafından 9 Mart 2019 tarihinde Resmî Gazete’de yayımlanan 30709 sayılı

“Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamalarının Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik” ile GETAT uygulamaları alanında insanlar üzerinde araştırma yapılmasının usul ve esasları belirlenmiş, bu alanda klinik araştırma yapılmasının önü açılmıştır.

SONUÇ

Henüz tam olarak aydınlatılmamış farklı mekanizmalar üzerinden etki gösteren, birçok farklı endikasyonda kullanımı ile ilgili literatür verilerinin bulunduğu bir profilaksi/tedavi metodu olan kupa uygulaması, uzman kişilerce ve uygun koşullarda seçilmiş sağlıklı/hasta bireylere uygulandığı sürece etkili, güvenli ve maliyet-etkin bir GETAT uygulaması olduğu söylenebilir. Kupa tedavisinin etki mekanizmalarının aydınlatılabilmesi ve kanıta dayalı tıp kapsamında uygulanabilirliğinin artırılabilmesi için iyi dizayn edilmiş deneysel ve klinik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Hakan ParlakPınar; **Tasarım:** Hakan ParlakPınar, Seyhan Polat; **Denetleme/Danışmanlık:** Hakan ParlakPınar; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Hakan ParlakPınar, Seyhan Polat; **Analiz ve/veya Yorum:** Hakan ParlakPınar, Seyhan Polat; **Kaynak Taraması:** Hakan ParlakPınar, Seyhan Polat; **Makalenin Yazımı:** Hakan ParlakPınar, Seyhan Polat; **Eleştirel İnceleme:** Hakan ParlakPınar; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Hakan ParlakPınar.

KAYNAKLAR

1. Okumuş M. [Cupping Therapy and]. Ankara Med J. 2016;16(4):370-82. [Crossref]
2. Qureshi NA, Ali GI, Abushanab TS, El-Olemy AT, Alqaed MS, El-Subai IS, et al. History of cupping (Hijama): a narrative review of literature. J Integr Med. 2017;15(3):172-81. [Crossref] [PubMed]
3. Parapia LA. History of bloodletting by phlebotomy. Br J Haematol. 2008;143(4):490-5. [Crossref] [PubMed]
4. Parlar Z. [Bloodletting (Al-hijaamah) in one of the Old Anatolian Turkish Medical Texts: Kitâb-ı Kehhâl-nâme-i Nurû'l-Uyûn] IntJCSS. 2016;2(2):140-7.
5. Sakin O, Okutan Y, Koçer D, Yıldız M. [Health protection, causes of diseases and essential drugs]. 15. Yüzyıl Türkçe Tıp Kitabı Yâdigâr-ı İbn-i Şerîf. 2. Baskı. İstanbul: Merkezefendi Geleneksel Tıp Demeği; 2017. p.71-2.
6. Boratav PN. 100 Soruda Türk Folkloru. 2. Baskı. İstanbul: Gerçek Yayınevi; 1984. p.272.
7. Ahmadi A, Schwebel DC, Rezaei M. The efficacy of wet-cupping in the treatment of tension and migraine headache. Am J Chin Med. 2008;36(1):37-44. [Crossref] [PubMed]
8. Cao H, Han M, Li X, Dong S, Shang Y, Wang Q et al. Clinical research evidence of cupping therapy in China: a systematic literature review. BMC Complement Altern Med. 2010;10:70. [Crossref] [PubMed] [PMC]
9. Anjum N, Jamil S, Hannan A, Akhtar J, Ahmad B. Clinical efficacy of Hijamat (cupping) in Wajal-Mafasil (Arthritis). Indian Journal of Traditional Knowledge. 2005;4(4):412-5.
10. Cao H, Li X, Liu J. An updated review of the efficacy of cupping therapy. PLoS One. 2012;7(2):e31793. [Crossref] [PubMed] [PMC]
11. Michalsen A, Bock S, Lütke R, Rapp T, Baecker M, Bachmann J, et al. Effects of traditional cupping therapy in patients with carpal tunnel syndrome: a randomized controlled trial. J Pain. 2009;10(6):601-8. [Crossref] [PubMed]
12. Salomonsen LJ, Skovgaard L, La Cour S, Nyborg L, Launsø L, Fønnebo V. Use of complementary and alternative medicine at Norwegian and Danish hospitals. BMC Complement Altern Med. 2011;11:4. [Crossref] [PubMed] [PMC]
13. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. JAMA. 1998;280(18):1569-75. [Crossref] [PubMed]
14. Musumeci G. Could cupping therapy be used to improve sports performance? J Funct Morphol Kinesiol. 2016;1(1):373-7. [Crossref]
15. Al-Bedah AM, Abushanab TS, Alqaed MS, Qureshi NA, Suhaibani I, Ibrahim G, et al. Classification of cupping therapy: a tool for modernization and standardization. Journal of Complementary and Alternative Medical Research. 2016;1(1):1-10. [Crossref]
16. Cao H, Zhu C, Liu J. Wet cupping therapy for treatment of herpes zoster: a systematic review of randomized controlled trials. Altern Ther Health Med. 2010;16(6):48-54. [PubMed]
17. Ahmed SM, Madbouly NH, Maklad SS, Abu-Shady EA. Immunomodulatory effects of blood letting cupping therapy in patients with rheumatoid arthritis. Egypt J Immunol. 2005;12(2):39-51. [PubMed]
18. Winkes MB, Hoogveen AR, Houterman S, Giesberts A, Wijn PF, Scheltinga MR. Compartment pressure curves predict surgical outcome in chronic deep posterior compartment syndrome. Am J Sports Med. 2012;40(8): 1899-905. [Crossref] [PubMed]
19. Tham LM, Lee HP, Lu C. Cupping: from a biomechanical perspective. J Biomech. 2006;39(12): 2183-93. [Crossref] [PubMed]
20. Chirali IZ. Traditional Chinese Medicine Cupping Therapy-e-book. 3rd ed. UK-London: Elsevier Health Sciences; 2014. p.372. [Crossref]
21. Teut M, Kaiser S, Ortiz M, Roll S, Binting S, Willich SN et al. Pulsatile dry cupping in patients with osteoarthritis of the knee-a randomized controlled exploratory trial. BMC Complement Altern Med. 2012;12:184. [Crossref] [PubMed] [PMC]
22. Duh FC. Development of an innovative medical cupping device. AJER. 2016;5(10):53-8.
23. Huang T, Zhang W, Huang X, Tian Y, Wang G, Zhang Y, et al. Comparing the efficacy of traditional fire-cupping and high-tech vacuum-cupping using laser doppler imaging at an acupuncture clinic in Beijing. Med Acupunct. 2011;23(1):13-8. [Crossref]
24. Karadağ S, Taşı S, Doğan N, Demir H, Kılıç Z. Application of heat and a home exercise program for pain and function levels in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. Int J Nurs Pract. 2019;25(5): e12772. [Crossref] [PubMed]
25. Duh FC, Chiu YH. Vacuum cupping under various negative pressures: an experimental investigation. JMEST. 2015;2(7):1907-11.
26. Anees S, Arafath Y, Naaz A, Qaiser KM. Hijamah (Cupping therapy) as a preventive medicine-a retro-prospective analytical study. International Journal of AYUSH. 2015;4(2):88-100.
27. Wu X, Hu H, Guo L, Wang H. Clinical observation of post-herpetic neuralgia treated with TCM herbal cupping therapy. Zhongguo Zhen Jiu. 2013;33(2):141-4. [PubMed]
28. Lin ML, Wu HC, Hsieh YH, Su CT, Shih YS, Lin CW, et al. Evaluation of the effect of laser acupuncture and cupping with ryodoraku and visual analog scale on low back pain. Evid Based Complement Alternat Med. 2012;2012: 521612. [Crossref] [PubMed] [PMC]
29. Al-Rubaye KQA. The clinical and histological skin changes after the cupping therapy (Al-Hijamah). J Turk Acad Dermatol. 2012;6(1): 1261a1. [Crossref]
30. Lacey JM, Tershakovec AM, Foster GD. Acupuncture for the treatment of obesity: a review of the evidence. Int J Obes Relat Metab Disord. 2003;27(4):419-27. [Crossref] [PubMed]
31. El Sayed SM, Mahmoud HS, Nabo MMH. Methods of wet cupping therapy (al-hijamah): in light of modern medicine and prophetic medicine. Altern Integr Med. 2013;2(3):1-16. [Crossref]
32. Saladin KS. Anatomy & Physiology: The Unity of Form and Function. 7th ed. McGraw Hill Education; 2014. p.1248.
33. Threl H, Diem H, Haferlach T. Color Atlas of Hematology: Practical Microscopic and Clinical Diagnosis. 2nd rev. ed. New York: Thieme Flexbook; 2004. p.208. [Crossref]
34. Mustafa LA, Dawood RM, Al-Sabaawy OM. Effect of wet cupping on serum lipids profile levels of hyperlipidemic patients and correlation with some metal ions. Raf J Sci. 2012;23(3):128-36.
35. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. Science. 1965;150(3699):971-9. [Crossref] [PubMed]
36. Esener Z. [Pain (types, pathways, theories, mediators and receptors)]. Ondokuzmayıs Tıp Derg. 1983;2(2):191-202.
37. Al-Bedah AMN, Elsubai IS, Qureshi NA, Abushanab TS, Ali GIM, El-Olemy AT, et al. The medical perspective of cupping therapy: effects and mechanisms of action. J Tradit Complement Med. 2018;9(2):90-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
38. Le Bars D, Villanueva L, Bouhassira D, Willer JC. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in animals and in man. Patol Fiziol Eksp Ter. 1992;9(4):55-65. [PubMed]
39. Lett A. Reflex Zone Therapy For Health Professionals. 1st ed. London: Churchill Livingstone; 2000. p.299.
40. Sato A, Sato Y, Schmidt RF. The impact of somatosensory input on autonomic functions. Rev Physiol Biochem Pharmacol. 1997;130:1-328. [Crossref]
41. Shaban T. Cupping Therapy Encyclopedia. 2nd ed. CreateSpace Independent Publishing Platform; 2018. p.244.
42. Chirali IZ. Beden ve Ruh Sağlığı için Kupa Terapisi. Yıldız S, çeviri editörü. 1. Baskı. Antalya: Kongre Tıp Kitabevi; 2019. p.116.
43. Slominski A, Wortsman J, Mazurkiewicz JE, Matsuo L, Dietrich J, Lawrence K, et al. Detection of proopiomelanocortin-derived antigens in normal and pathologic human skin. J Lab Clin Med. 1993;122(6):658-66. [PubMed]
44. Khodorova A, Navarro B, Jouville LS, Murphy JE, Rice FL, Mazurkiewicz JE, et al. Endothelin-B receptor activation triggers an endogenous analgesic cascade at sites of peripheral injury. Nat Med. 2003;9(8):1055-61. [Crossref] [PubMed]
45. Katzung BG, Trevor AJ. Basic & Clinical Pharmacology. 14th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015. p.1265.

46. Shaban T. Professional Guide to Cupping Therapy. 1st ed. CreateSpace Independent Publishing Platform: 2009. p.122.
47. Barak O, Treat JR, James WD. Antimicrobial peptides: effectors of innate immunity in the skin. *Adv Dermatol.* 2005;21:357-74. [Crossref] [PubMed]
48. El-Domyati M, Saleh F, Barakat M, Mohamed N. Evaluation of cupping therapy in some dermatoses. *Egyptian Dermatology Online Journal.* 2013;9(1):1-15.
49. Schäffer MR, Tantry U, van Wesep RA, Barbul A. Nitric oxide metabolism in wounds. *J Surg Res.* 1997;71(1):25-31. [Crossref] [PubMed]
50. Philippu A. Nitric oxide: a universal modulator of brain function. *Curr Med Chem.* 2016;23(24):2643-52. [Crossref] [PubMed]
51. Alshowafi FK. Effect of blood cupping on some biochemical parameter. *Med J Cairo Univ.* 2010;78(1):311-5.
52. Gok S, Kazanci FH, Erdamar H, Gokgoz N, Hartiningsih S, Dane S. Is it possible to remove heavy metals from the body by wet cupping therapy (al-hijamah)? *Indian Journal of Traditional Knowledge.* 2016;15(4):700-4.
53. Tagil SM, Celik HT, Ciftci S, Kazanci FH, Arslan M, Erdamar N, et al. Wet-cupping removes oxidants and decreases oxidative stress. *Complement Ther Med.* 2014;22(6): 1032-36. [Crossref] [PubMed]
54. Schieber M, Chandel NS. ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Curr Biol.* 2014;24(10):R453-62. [Crossref] [PubMed] [PMC]
55. Umar NK, Tursunbadalov S, Surgun S, Welcome MO, Dane S. The effects of wet cupping therapy on the blood levels of some heavy metals: a pilot study. *J Acupunct Meridian Stud.* 2018;11(6):375-9. [Crossref] [PubMed]
56. Alp H, Yerlikaya FH. Investigation of the levels of heavy metal in the blood and venous blood and microRNA levels in women with migraine. *SSRN.* 2019. [Crossref]
57. Ojo OO, Leake DS. Low density lipoprotein oxidation by ferritin at lysosomal pH. *Chem Phys Lipids.* 2018;217:51-7. [Crossref] [PubMed]
58. Koskenkorva-Frank TS, Weiss G, Koppenol WH, Burckhardt S. The complex interplay of iron metabolism, reactive oxygen species, and reactive nitrogen species: insights into the potential of various iron therapies to induce oxidative and nitrosative stress. *Free Radic Biol Med.* 2013;65:1174-94. [Crossref] [PubMed]
59. El-Shanshory M, Hablas NM, Shebl Y, Fakhreldin AR, Attia M, Almaramhy HH, et al. Al-hijamah (wet cupping therapy of prophetic medicine) significantly and safely reduces iron overload and oxidative stress in thalassemic children: a novel pilot study. *J Blood Med.* 2018;9:241-51. [Crossref] [PubMed] [PMC]
60. Ersoy S, Altinöz E, Benli AR, Erdemli ME, Aksungur Z, Bag HG, et al. Investigation of wet cupping therapy's effect on oxidative stress based on biochemical parameters. *Eur J Integr Med.* 2019;30:100946. [Crossref]
61. Palekar TJ, Kamthe RS. Comparative effect of myofascial decompression using electrotherapeutic vacuum therapy and mechanical vacuum therapy in non-specific low back pain among housekeeping staffs - a pilot study. *International Journal of Basic and Applied Research.* 2019;9(5):365-71.
62. Požgajn I, Požgajn Z, Degmečić D. Placebo and nocebo effect: a mini-review. *Psychiatr Danub.* 2014;26(2):100-7. [PubMed]
63. Yıldız S, Eriş S, Polat NY, Yıldız ÜG, Kurt BB, Kurt Y, et al. [A method of healing in traditional Chinese medicine - 2 mechanism of action for cupping therapy: review]. *Turkish Journal of Integrative Medicine.* 2013;1(1):18-21.
64. Lahiri M, Santosa A, Teoh LK, Clayton JA, Lim SY, Teng GG, et al. Use of complementary and alternative medicines is associated with delay to initiation of disease-modifying anti-rheumatic drug therapy in early inflammatory arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(5):567-75. [Crossref] [PubMed]
65. Aleyeidi NA, Aseri KS, Matbouli SM, Sulaiamani AA, Kobeisy SA et al. Effects of wet-cupping on blood pressure in hypertensive patients: a randomized controlled trial. *J Integr Med.* 2015;13(6):391-9. [Crossref] [PubMed]
66. Al-Tabakha MM, Sameer FT, Saeed MH, Batran RM, Abouhegazy NT, Farajallah AA. Evaluation of bloodletting cupping therapy in the management of hypertension. *J Pharm Bioallied Sci.* 2018;10(1):1-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
67. Benli AR, Sunay D. Changing efficacy of wet cupping therapy in migraine with lunar phase: a self-controlled interventional study. *Med Sci Monit.* 2017;23:6162-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
68. Kaki A, Sawsan R, Samiha M, Al Jaouni S, Elalah MA, Ibrahim N. Wet cupping reduces pain and improves health-related quality of life among patients with migraine: a prospective observational study. *Oman Med J.* 2019;34(2):105-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
69. Cao H, Hu H, Colagiuri B, Liu J. Medicinal cupping therapy in 30 patients with fibromyalgia: a case series observation. *Forsch Komplementmed.* 2011;18(3):122-6. [Crossref] [PubMed]
70. Lauche R, Spitzer J, Schwahn B, Ostermann T, Bernardy K, Cramer H, et al. Efficacy of cupping therapy in patients with the fibromyalgia syndrome-a randomised placebo controlled trial. *Sci Rep.* 2016;6:37316. [Crossref] [PubMed] [PMC]
71. Cao H, Liu J, Lewith GT. Traditional Chinese medicine for treatment of fibromyalgia: a systematic review of randomized controlled trials. *J Altern Complement Med.* 2010;16(4):397-409. [Crossref] [PubMed] [PMC]
72. Cao H, Liu J, Li T, Zhou L, Hu H. Cupping therapy for fibromyalgia: interim results from a partially randomized patient preference study. *Integrative Medicine Research.* 2015;4(1):14. [Crossref]
73. Li CD, Fu XY, Jiang ZY, Yang XG, Huang SQ, Wang QF, et al. Clinical study on combination of acupuncture, cupping and medicine for treatment of fibromyalgia syndrome. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2006;26(1):8-10. [PubMed]
74. Jang ZY, Li CD, Qiu L, Guo JH, He LN, Yue Y et al. Combination of acupuncture, cupping and medicine for treatment of fibromyalgia syndrome: a multi-central randomized controlled trial. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2010;30(4):265-9. [PubMed]
75. Wang YT, Qi Y, Tang FY, Li FM, Li QH, Xu CP, et al. The effect of cupping therapy for low back pain: a meta-analysis based on existing randomized controlled trials. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2017;30(6):1187-95. [Crossref] [PubMed]
76. Huang CY, Choong MY, Li TS. Effectiveness of cupping therapy for low back pain: a systematic review. *Acupunct Med.* 2013;31(3):336-7. [Crossref] [PubMed]
77. Kim JI, Kim TH, Lee MS, Kang JW, Kim KH, Choi JY et al. Evaluation of wet-cupping therapy for persistent non-specific low back pain: a randomised, waiting-list controlled, open-label, parallel-group pilot trial. *Trials.* 2011;12(1):146. [Crossref] [PubMed] [PMC]
78. Mardani-Kivi M, Montazar R, Azizkhani M, Hashemi-Motlagh K. Wet-cupping is effective on persistent nonspecific low back pain: a randomized clinical trial. *Chin J Integr Med.* 2019;25(7):502-6. [Crossref] [PubMed]
79. Moura CC, Chaves ÉCL, Cardoso ACLR, Nogueira DA, Corrêa HP, Chianca TCM. Cupping therapy and chronic back pain: systematic review and meta-analysis. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2018;26:e3094. [Crossref] [PubMed]
80. Li JQ, Guo W, Sun ZG, Huang QS, Lee EY, Wang Y, et al. Cupping therapy for treating knee osteoarthritis: the evidence from systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract.* 2017;28:152-60. [Crossref] [PubMed]
81. Khan AA, Jahangir U, Urooj S. Management of knee osteoarthritis with cupping therapy. *J Adv Pharm Technol Res.* 2013;4(4):217-23. [Crossref] [PubMed] [PMC]
82. Wang YL, An CM, Song S, Lei FL, Wang Y. Cupping therapy for knee osteoarthritis: a synthesis of evidence. *Complement Med Res.* 2018; 25:249-55. [Crossref] [PubMed]
83. AlKhadrawi N, Alshami A. Effects of myofascial trigger point dry cupping on pain and function in patients with plantar heel pain: a randomized controlled trial. *J Bodyw Mov Ther.* 2019;23(3):532-8. [Crossref] [PubMed]
84. Nasb M, Qun X, Ruckmal Withanage CR, Lingfeng X, Hong C. Dry cupping, ischemic compression, or their combination for the treatment of trigger points: a pilot randomized trial. *J Altern Complement Med.* 2019;26(1): 44-50. [Crossref] [PubMed] [PMC]
85. Zhao H. [Clinical observation on the therapeutic effect of cupping combined with acupuncture stimulation at trigger points for lumbar myofascial pain syndrome]. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2016;39(4):324-8. [Crossref] [PubMed]
86. Abduljabbar H, Gazzaz A, Mourad S, Oraif A. Hijama (wet cupping) for female infertility treatment: a pilot study. *IJRCOG.* 2016;5(11): 3799-801. [Crossref]
87. Wang JX, Yang Y, Song Y, Ma LX. positive effect of acupuncture and cupping in infertility treatment. *Med Acupunct.* 2018;30(2):96-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
88. Sahraeian M, Ershadpour R, Sobhanian S, Jahromi Rasekh A, Kargar Z. Application of cupping therapy in treatment of infertilities resulting from PCOS. *Journal of Jahrom University of Medical Sciences.* 2014;11:156.