



Derleme / Review

Kas iskelet hastalıklarında ozon-oksijen tedavileri

Ozone-oxygen therapies in musculoskeletal diseases

Demirhan Dıraçoğlu

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Geliş tarihi / Received: Ocak 2015 Kabul tarihi / Accepted: Şubat 2015

ÖZ
Ozon stabil olmayan ve güçlü oksitleme etkisine sahip antiseptik, immün modülatör, analjezik ve antiinflamatuvar bir gazdır. Biyolojik ortamlarda, ozon hızla oksijene ve oksijen radikallerine dönüşerek, orta düzeyde oksidatif stres oluşturur. Ozon vücut için oksidatif bir tehdit olarak algılanır. Bunun sonucunda antioksidan savunma mekanizmalarında görev yapan enzimler aktive olur. Ozon uygulaması iki şekilde değerlendirilebilir: sistemik ve lokal. Sistemik uygulama yöntemleri arasında majör otohemoterapi, minör otohemoterapi ve rektal insuflasyon yer alırken, lokal uygulama yöntemleri düşük basınçlı ozon uygulaması, transkütanöz ozon irigasyonu, subkutan ve intrakütanöz ozon uygulamasıdır. Maliyet etkin ve uygulaması basit bir yöntem olmakla birlikte, tekniğin uygulanmasında ve yan etkilerin yönetilmesinde deneyim gereklidir.

Anahtar sözcükler: Kas iskelet; oksijen; ozon.

ABSTRACT

Ozone is an antiseptic, immune-modulator, analgesic, and antiinflammatory gas with an unstable and powerful oxidizing effect. In biological media, ozone rapidly turns into oxygen and oxygen radicals, creating a moderate oxidative stress. Ozone is perceived as an oxidative threat in the body. This results in activation of the enzymes working in antioxidant defense mechanisms. Ozone application can be evaluated in two different ways: systemic and local. Among systemic application methods are major otohemotherapy, minor otohemotherapy, and rectal insufflation, while local application methods are low-pressure ozone application, transcutaneous ozone irrigation, subcutaneous and intracutaneous ozone application. It is a cost-effective and simple method to use; however, experience is needed in the application of the technique and management of the adverse effects.

Keywords: Musculoskeletal; oxygen; ozone.

Ozon (O₃) üç oksijen atomundan oluşan antiseptik,^[1] immünmodülatör,^[2,3] analjezik ve antiinflamatuvar^[4,5] özellikleri olan kararsız, güçlü okside edici bir gazdır. Renksiz, keskin kokulu bir gaz olan ozon aynı zamanda oksijenin kimyasal bir türevidir. Adı yunanca “koklamak” anlamına gelen “ozein”den gelir.^[6] Ozon ilk kez 1840 yılında Alman kimyacı Schönbein tarafından keşfedilmiştir. Von Siemens 1857’de ilk teknik ozon birimini (ozon tüpü) oluşturmuştur. Ozonun tıpta ilk kullanımı 1932 yılında Fisch tarafından gerçekleştirilmiştir. 1935’de Payer, ozon tedavisinin cerrahi tedaviye katkısını incelemiştir. Günümüzde ise ozon tedavisi değişik endikasyonlar ile farklı branşlarda kullanılabilir. Kas-iskelet sistemi ile ilgili

enflamatuvar ve dejeneratif hastalıklarda ozon enjeksiyonunun antiinflamatuvar, anti-oksidatif kapasitenin aktivasyonu ve immüno-modülasyon etkilerinden faydalanılır. Ozonun kas-iskelet sistemi üzerine etkilerini değerlendiren klinik çalışmalar giderek artmaktadır. Son dönemde ülkemizde ozon tedavileri ile ilgili yasal düzenlemeler yapılmaya başlanmıştır. Bu yazıda, ilk bölümde ozon uygulamalarının temel prensipleri ve uygulama teknikleri üzerinde durulacak, ardından ozon uygulamalarını değerlendiren klinik çalışmalara yer verilecektir.

Ozonun insan vücudundaki çoğu etkisi paradoksal bir etki olarak kabul edilebilir. Uygun

İletişim adresi / Corresponding author: Dr. Demirhan Dıraçoğlu, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, 34093 Çapa, Fatih, İstanbul, Türkiye. e-posta / e-mail: demirhan1@yahoo.com

Cite this article as:

Dıraçoğlu D. Ozone-oxygen therapies in musculoskeletal diseases. [Article in Turkish] Turk J Phys Med Rehab 2016;62:183-91.

konsantrasyonlarda olumlu etkileri görülürken, yüksek konsantrasyonlarında çok güçlü ve tehlikeli bir oksidan olabilir. Ozon gazının düşük dozlarında etkinliğinin yüksek olması, yüksek dozlarında ise etkinliğinin azalması ve toksik etkiler gösterebilmesi fenomeni Goldman^[7] tarafından hormesis olarak tanımlanmıştır. Ozon, doğada oksijen atomunun yüksek enerjili elektrik akımına ve ultraviyole ışınlarına maruz kalması sonucunda oluşurken, medikal ozon saf oksijenden, sessiz elektrik deşarjıyla hazırlanır. Ozon/oksijen karışımı vücuda çeşitli yöntemlerle uygulanabilir. Başlıca uygulama yöntemleri arasında intramusküler, intraartiküler ve intradiskal enjeksiyonlar olmakla beraber intravenöz, intraplevral, intrarektal uygulamaları da vardır.^[8] Ozon tedavisi, enflamasyonda azalma, hızlı ağrı kontrolünün sağlanması ve buna bağlı erken mobilizasyon etkileri nedeniyle kas iskelet sistemi hastalıklarında giderek daha fazla kullanılmaktadır.^[9,10]

Ozonun Etki Mekanizması

Ozon biyolojik ortamlarda hızla moleküler oksijen ve oksijen radikallerine dönüşerek vücutta ılımlı bir oksidatif stres yaratır. Bu yolla ozon vücutta oksidatif bir tehdit olarak algılanır. Bu durum, antioksidan savunma sistemlerinde çalışan enzimlerin uyarılması ile sonuçlanır. Ozon dozu akut, net ve geçici bir oksidatif stres yaratmaya yeterli olmalıdır. Daha düşük dozlar plasebo etkiye, daha yüksek dozlar ise toksisiteye yol açmaktadır.^[11] Bu yüzden ozon dozlarının doğru bir şekilde ayarlanması çok önemlidir. Orta düzey oksidatif stres nükleer faktör-eritroid 2-ilişkili faktör-2 (Nrf-2)'yi aktive eder. Nrf-2 ise antioksidan yanıt elemanlarının (ARE) transkripsiyonunu tetikler. Oysa ciddi oksidatif stres nükleer transkripsiyon faktör kappası (NFkB)'yi aktive ederek bir enflamatuvar yanıt ve sonuçta siklooksijenaz (COX)-2, prostaglandin (PG) E₂ ve sitokin üretimini artırarak doku harabiyetine yol açar.^[12] Ozon tedavisinde kilit nokta oksidatif stres düzeyinin ayarlanmasıdır.

Vücut sıvılarında çözülmüş ozon, antioksidanlar ve poliansatüre yağ asitleriyle hemen tepkimeye girer ve hızlı etkili (yarılanma ömrü kısa) olan reaktif oksijen bileşikleri (ROS) (en önemlisi H₂O₂) ve yarılanma ömürleri daha uzun süreli olan lipid peroksidasyon ürünleri (LOP) ortaya çıkar.^[11] İlk fazda H₂O₂ hücre sitoplazmasına yayılır ve tetikleyici görev görür. Etkilediği hücre tiplerine göre değişik kimyasal yollara neden olur. Reaktif oksijen ürünleri kısa etkili haberciler (messenger) gibi davranır ve çok kısa sürede antioksidanlar tarafından uzaklaştırılır ancak lipid peroksidaz ürünlerinin sahip oldukları komp-

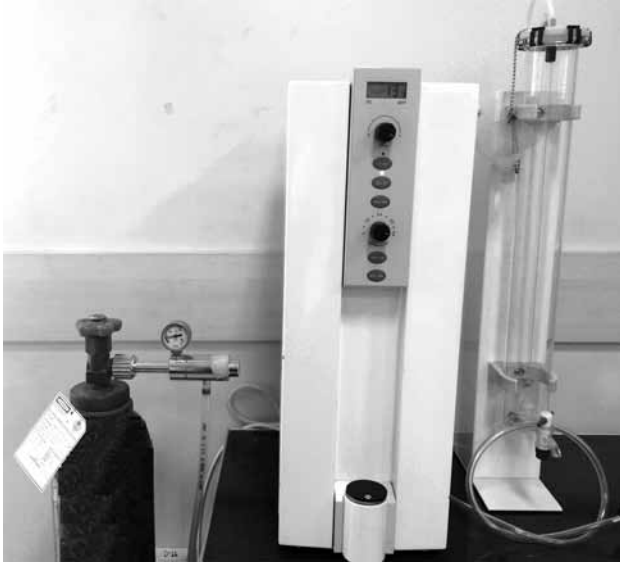
leks farmakodinamikler, potansiyel toksisitesilerini minimize ederek uzun süreli haberci olmalarını sağlar.^[12]

Ozon eklem içi uygulaması ile sinovyal sıvının su komponentinde çözünür ve biyomoleküller ile reaksiyona girerek ROS ve LOP oluşumuna öncülük eder. Sonuç proenflamatuvar sitokinlerin ve proteolitik enzimlerin salınımlarının inhibisyonu, bunun yanında immünoşüpresif sitokinler olan dönüştürücü büyüme faktörü beta 1 (TGF- β 1) ve interlökin 10 (IL-10) salınımlarıyla enflamasyon düzeyinin azalmasıdır. Artan TGF- β 1 integrinlerin ekspresyonunu düzenler, kolajen ve glikozaminoglikanlar gibi matriks proteinlerin sentezini stimüle eder. H₂O₂ yolu ile stimüle edilen kondrosit ve matriks proliferasyonu, eklem kıkırdağı sentezinin artmasına yol açar.^[13]

Sistemik ozon uygulamalarında, plazma ile etkileşim ardından oluşan ROP ve LOP'lar birçok hücrede farklı mekanizmaları tetikler. Eritrositlerin ozon ile karşılaşması sonucunda pentoz fosfat yolunun aktivasyonu glikolizin hızlanmasına neden olur 2,3-difosfoglisarat değerlerindeki bir artış, oksihemoglobin eğrisinde sağa kaymaya neden olur; bu da hipoksik dokulara oksijenin daha kolay bırakılmasını sağlar.^[11,14] Eritrogenез esnasında çok düşük LOP konsantrasyonları bile antioksidan enzimlerin up-regülasyonuna neden olabilmektedir. Üretilen genç eritrositlerde yaşlı eritrositlere nazaran daha fazla miktarda glukoz-6-fosfat-dehidrojenaz (G6PDH) enzimi mevcuttur ve daha yüksek metabolik özelliklere sahiptirler. Bu eritrositler vasküler hastalıklarda hipoksiyi düzeltme konusunda başarılıdır. Reaktif oksijen moleküllerinin lökositlere olan etkisi incelendiğinde zayıf da olsa bir sitokin indüksiyonu [tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), IL-2, IL-6, IL-8, TGF- β] yaptığı gösterilmiştir.^[15,16] Ayrıca H₂O₂ lökosit membranından kolayca yayılarak spesifik protein kinazları aktive edebilir. Reaktif oksijen moleküllerinin diğer bir etkisi trombosit aktivasyonudur.^[17,18] Aktive olmuş trombositler, büyüme faktörlerini salarak iyileşme sürecine katkı sağlarlar.^[18]

Ozonun Hazırlanışı

Medikal ozon, saf oksijen ve saf ozon kullanılarak medikal ozon jeneratörleri ile sessiz elektrik deşarjıyla hazırlanır (Şekil 1). Konsantrasyon oranları, ozon/oksijen karışım oranlarına göre (%0.05 O₃-%5 O₃) 1-100 μ g/mL aralığında değişmektedir.^[19] Ozon sistemlerinde dikkat edilecek bazı hususlar bulunmaktadır. Öncelikle kullanılacak materyal seçimleri çok önemlidir. Ozonun organik maddelerle yüksek reaktivitesi mevcut olduğundan, ozon direnç sistemleri



Şekil 1. Medikal ozon jeneratörü.

kullanılmalıdır. Kullanılacak olan enjektörler silikon kaplı özel enjektörler olmalıdır. Ayrıca oksijen konsantratörü veya oksijen/hava karışımlarını kullanmak, deşarj tüpü içinde oluşabilecek azot bileşenleri sonucu oluşabilecek azot oksitleri nedeniyle kabul edilemez.^[20] Ozon konsantrasyonu ve parçalanma oranı sıcaklık, basınç ve debi vb. çeşitli parametrelere, sıkı bir şekilde bağlı olduğundan sürekli konsantrasyon kontrolünü sağlamak için medikal ozon jeneratörleri bir ölçüm cihazı ile donatılmalıdır.^[20]

Medikal ozonun silikon kaplı, ozona dirençli, 50 mL'lik şırıngalarda yarı ömrü yaklaşık 55 dakikadır (Şekil 2). Bu yüzden kullanılacak ozon uygulama yerinde, uygulanacak işleme uygun, belirli konsantrasyonlarda hazırlanmalı ve hemen kullanılmalıdır. Kullanılmayan ozon solunum sistemine zarar verebilir bu zararlı etkileri engellemek için ozonun tekrar oksijene indirgenmesi gerektiğinden sistemde yüksek güçlü katalizör sisteminin bulunması gerekir.^[20] Ozon ölçümü için fotometrik bir işlem kullanılmaktadır. Ultraviyole (UV) aralıkta 253.7 nm'de yüksek bir absorpsiyon bandı oluşturduğundan, UV fotometresi standart ölçüm yöntemi olarak tercih edilir.^[21] Çalışma ortamında maksimum ozon konsantrasyonu 120 µg/m³, en yüksek emisyon konsantrasyonu 100 µg/m³ olmalıdır.^[22]



Şekil 2. Topikal ozon uygulamalarında kullanılan, silikon kaplı enjektör, bakteri filtresi ve diğer ekipmanlar.

Ozon Uygulaması

Ozon uygulamalarını sistemik ve topikal olarak iki kısımda inceleyebiliriz. Sistemik uygulama yöntemleri majör otohemoterapi, minör otohemoterapi, rektal insüflasyon, direkt intraarteriyel ve intravenöz olarak dört ana başlıkta toplanır.

Bu uygulamalara kısaca değinecek olursak, majör otohemoterapi en çok bilinen ve en yaygın kullanımı olan uygulama yöntemidir. Majör otohemoterapi periferik arteriyel dolaşım bozuklukları, inme sonrası serebral sirkülasyon bozuklukları, oküler sirkülasyon bozuklukları (retinopatiler), diyabetik anjiyopatiler, akut ve kronik viral enfeksiyonlar (hepatitler), bağışıklık yetersizliğinden kaynaklanan hastalıklar ve bazı karsinomların destekleyici tedavisinde, kronik inflamasyonla giden kas iskelet sistemi rahatsızlıkları ve romatolojik rahatsızlıklarda ve kemik remiyelini-zasyonunu sağladığı için postmenopozal osteoporoz gibi geniş bir endikasyon listesine sahiptir.^[20,23] Majör otohemoterapi düşük riskli ozon uygulamasıdır ve ozonun kanla teması ve reaksiyonu, hastanın vücudunun dışında gerçekleşmektedir. Hastadan alınan 50-100 mL kan, vücut dışında özel sistemler ile doğru dozda ozon ile zenginleştirilerek hazırlanır, ardından önerilen hız olan dakikada 60-90 damla şeklinde hastaya geri verilerek uygulanır (Tablo 1).^[19]

Minör otohemoterapinin başlıca endikasyonları alerjik olgular, akne, furunculosisdir. Kas içine

Tablo 1. Romatizmal hastalıklarda önerilen ozon dozları ve uygulama şekilleri

Endikasyon	Uygulama biçimi	Ozon konsantrasyonu (µg/mL)	O ₃ /O ₂ hacim (mL)	Uygulama sıklığı
Romatizmal artrit/Akut evre	Majör otohemoterapi	30-35	50-100	Başlangıçta günlük
Akut olmayan evre	Majör otohemoterapi	20-25	50	Haftada bir veya iki haftada bir

uygulanan bir otohemoterapi biçimi olan minör otohemoterapi, spesifik olmayan immüno-aktivatör olarak etki gösterir. Hastadan alınan 2-5 mL venöz kanı, 10 mL'lik ozon oksijen karışımı ile karıştırılır ve ozon konsantrasyonu 10-20 µg/mL olarak hazırlanır. İntramusüler olarak yeniden enjekte edilerek uygulanır.^[19]

Rektal insuflasyon sistemik etkileri açısından majör otohemoterapiye gerçek bir alternatif oluşturmuştur ayrıca lokal etkilerinden de faydalanılarak ülseratif kolit, proktit, anal fissür ve fistüllerde kullanılır.^[20] En eski sistemik ve lokal uygulama yollarından biri, ozon gazının rektal uygulamasıdır. Sistemik olarak; majör otohemoterapide, özellikle de intravenöz reinfüzyonun damar sorunu nedeniyle uygulanmadığı yaşlı hastalarda, topikal olarak; bağırsaklarda proktit ve kolit gibi patolojik durumlarda, çocuklarda; sık enfeksiyonun izlendiği bağışıklık sistemi sorunlarında kullanılır.^[19,20]

Direkt intraarteriyel ve intravenöz uygulamalar, hızlı uygulanması sonucu oluşan komplikasyonlar nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır.^[19]

Topikal Uygulamalar ve Dozlar

Topikal uygulama yöntemleri arasında düşük basınçlı ozon gazı uygulamaları, ozona dirençli plastik kaplarda transkütanöz ozon irigasyonu, ozonize su uygulamaları, intraartiküler ozon enjeksiyonu, intradiskal ozon enjeksiyonu, subkütanöz ve intrakütanöz ozon uygulamaları sayılabilir (Tablo 2). Düşük basınçlı ozon gazı uygulamaları, ozona dirençli plastik kaplarda transkütanöz ozon irigasyonu ve ozonize su uygulamaları; dermatolojik hastalıklarda, yanık ve yara iyileşmesini desteklemek için kullanılabilir.^[19,20]

İntraartiküler, intradiskal, subkütanöz ve intrakütanöz ozon uygulamalarının yakın zamana kadar kasiskelet sistemi hastalarında faydalı olacağı düşünülmekteydi. Disk patolojileri ve osteoartrit, etyolojileri farklı olsa da ortak bir enflamatuvar zemini paylaşır. Bu da ROS'lerin fazla üretimi, proenflamatuvar sitokin-

lerin serbestlenmesi ve siklooksijenazların aktivasyonu ile seyreden lokalize kronik oksidatif stres şeklinde kendini gösterir. Bu yüzden genel kanı kuvvetli bir enflamatuvar ajan ve serbest radikal üreticisi olan ozonun kullanılmaması yönündeydi. Ancak genel görüşün aksine konservatif tedavinin başarısız olduğu hastalarda intradiskal ve perigangliyonik medikal ozon enjeksiyonu başarılı sonuçlar vermiştir.^[24,25] Ayrıca akut ve kronik eklem hastalıklarında medikal ozon uygulaması ile ağrı ve enflamasyonda hızlı bir azalma ile birlikte mobilite artışı olduğu gözlemlenmiştir.

İntradiskal ozon uygulaması, hasta sedasyon altında iken, radyolojik görüntüleme yardımıyla [bilgisayarlı tomografi (BT), floroskopi] disk içine ozon enjeksiyonu şeklinde uygulanır. Nükleus pulpozusa ya da enflamasyon olan eklem aralıklarına O₂-O₃ karışımı verildiğinde meydana gelen ani oksidatif stres, bir antioksidan yanıt uyarmaktadır. Bu yanıt kolinerjik antienflamatuvar yol sayesinde meydana gelmektedir.^[11] İntradiskal ozon uygulamaları endikasyonları, cerrahi endikasyonlar ile aynıdır.^[26] Bu yüzden cerrahi öncesi uygulanabilecek tedavi seçeneklerinden biridir. İntradiskal ozon uygulamaları hem mekanik olarak disk boyutunda küçülmeyi hem de biyokimyasal olarak enflamasyonun azaltmasını sağlar.^[27-29]

Ozon/oksijen karışımının intradiskal olarak, servikal bölgede 1-2 mL, lomberde 5-7 mL hacimde, ozon konsantrasyonu 25-40 µg/mL olacak şekilde enjekte edilmesi önerilmektedir.^[30-32] Daha yüksek ozon konsantrasyonlarının daha iyi sonuçlar verdiği dair çalışmalar bildirilmiş olsa da yapılan hayvan çalışmalarında anulus yapısında 50 µg/mL üzerinde bozulmalar görülmüştür.^[32] İntradiskal uygulamaların beraberinde intraforaminal uygulamalar da yapılabilmektedir.^[33] İntraforaminal uygulamalarda ozon/oksijen karışımı servikal bölgede 5 mL, lomberde 15 mL, ozon konsantrasyonu intradiskal uygulamalar ile aynı olacak şekilde uygulanabilmektedir.^[34,35] İntradiskal uygulamalarda seçilecek iğnelerin lomberde 22 Gauge,

Tablo 2. Ozonun çeşitli topikal uygulama endikasyonları ve muhtemel etki mekanizmaları

Topikal uygulama	Endikasyon	Etki mekanizması
Paravertebral	Miyofasiyal ağrı sendromu	Hücre metabolizmasının aktivasyonu, ATP artışı
İntramusüler enjeksiyonlar	Kas yarananması	Antioksidanların aktivasyonu
İntraartiküler enjeksiyon	Romatoid artrit	Antienflamatuvar etki
	Osteoartrit	Radikal çöpçü olarak süperoksit dismutaz aktivasyonu
	Diz travması	İmmüno-kompetan ve kıkırdak hücreleri aktivasyonu TGF-β'nin serbest kalması

ATP: Adenozin tri fosfat; TNF: Tümör nekroz faktörü; TGF-β: Dönüştürücü büyüme faktörü beta.



Şekil 3. Diz eklemine ozon enjeksiyonu.

servikalde ise 25 Gauge kalınlığında olması önerilmektedir.^[26] İntradiskal ve intraforaminal uygulamaların ardından paravertebral ozon enjeksiyonları uygulamaları önerilmektedir.

Paravertebral intramusküler ozon enjeksiyonları çok daha basit ve popüler uygulamalardır. Paravertebral uygulamaları klasik paravertebral ve derin paravertebral uygulamalar olarak ayırabiliriz. Klasik paravertebral yaklaşımda problemlili diskin üzerindeki seviyenin spinöz sürecinin üst ucunun 2.5 cm sağ ve sol yanına her alan için 5-10 mL gaz karışımı maksimum 20-25 µg/mL konsantrasyonlarda çok yavaş bir şekilde uygulanır.^[26] Bu yöntem Bocci^[36] tarafından kimyasal akupunktur olarak adlandırılmıştır. Derin paravertebral yöntem yine aynı doz ve konsantrasyonlarda servikal ve dorsalde orta hattan 1.5 cm, lomberde 2 cm sağına ve soluna daha derine periartiküler bölgeye olacak şekilde enjekte edilir. Ayrıca lamina üzerine ve foramene yakın enjeksiyonda yapılabilir. Enjeksiyon yavaş yapılmalı ve ince bir iğne kullanılmalıdır. 20-25 µg/mL üstü konsantrasyonlar oldukça ağrılı olabilir. Enjeksiyon ağrı kontrolü için, lokal anestetik ya da soğuk uygulama eşliğinde yapılabilir.^[26]

İntraartiküler uygulamalar en sık diz eklemi olmak üzere, kalça, omuz, ayak bileği ve diğer periferik



Şekil 4. Omuz eklemine ozon enjeksiyonu.

eklemlerde tercih edilebilir (Şekil 3, 4). Enflamatuvar/dejeneratif hastalıklarda ve spor yaralanmalarından sonra kullanılabilir. Ozon/oksijen konsantrasyonları ve dozlarında tam bir görüş birliği sağlanmamış olsa da yapılan çalışmalar doğrultusunda 10-20 µg/mL konsantrasyonunda diz ve omuz eklemine 5-20 mL, daha küçük eklemlerde 1-2 mL olarak haftalık enjeksiyonlar önerilmiştir (Tablo 3).^[20] Osteoartritli bireylerin büyük bir kısmında entezit, bursit ve tendinit gibi periartiküler patolojiler de görülmektedir. Eğer bu periartiküler patolojiler tedavi edilmezse tam bir başarı elde edilemez. Bu yüzden hasta bu açılardan da değerlendirilmeli ve uygun bir egzersiz/koruma programına alınmalıdır.

Subkütan ve intrakütanöz ozon uygulamaları ağrı kontrolü amacıyla tetik noktalara ya da akupunktur noktalarına uygulanabilir. Herpes zosterde kullanılabilirliği bildirilmiştir.^[20] Tetik nokta uygulamaları lokal anestetikle birlikte yapılabilir. Ozon konsantrasyonu lokal anestetiksiz 2-5 µg/mL, lokal anestetik ile 10-15 µg/mL olacak şekilde uygulanabilir.^[20]

Yan Etki ve Kontraendikasyonlar

Ucuz ve kolay uygulanabilir bir tedavi olmasına karşın, uygulamayı yapacak kişinin bu konuda eğitilmiş olması, uygulama teknikleri ve yan etkiler konusunda deneyimli olmalıdır. Ozon tedavisi konusunda henüz bir Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

Tablo 3. Osteoartritte ozonun uygulama biçim ve sıklığı (önerilen)

Endikasyon	Uygulama biçimi	Ozon konsantrasyonu (µg/mL)	O ₃ /O ₂ -hacim (mL)	Uygulama sıklığı
Osteoartrit (genel)	Periartiküler	2-10	2-5	Haftada 1-2
Diz osteoartriti	İntraartiküler	10-20	5-20	Haftada 1-2
Omuz osteoartriti	İntraartiküler	10-20	5-20	Haftada 1-2
Parmak osteoartriti	İntraartiküler	10-20	1-2	Haftada 1-2

(U.S. Food and Drug Administration; FDA) ya da Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency; EMA) onayı yoktur. Toksik bir gaz olması nedeniyle solunum yolları toksisitesine dikkat edilmeli, fazla üretilen ozon ortamdan uzaklaştırılmalıdır. Solunum yollarını kaplayan sürfaktanın antioksidan kapasitesi düşüktür. Bu nedenle ozonun solunum yolunda toksik etki gösterip göstermeyeceği konusu bu antioksidan kapasiteye bağlıdır.

Ozonun kendisi antiseptik bir gaz olmasına rağmen enjeksiyon uygularken asepsi kurallarına dikkat etmemek ciddi bir hata olacaktır. Ozonun hızla plazma ve interstisyel sıvıdaki antioksidanlarla etkileşmesi ve bakterilerin çoğunda bulunan antioksidan sistemleri nedeniyle tüm enjeksiyonlarda uygulanan standart aseptik ortam sağlanmalıdır.^[26] Aksi takdirde enjeksiyona bağlı lokal enfeksiyonlar görülebilir.

Uygun dozlarda uygulanan ozon tedavisinin yan etkisi neredeyse yok denilebilecek kadar azdır. Şu ana kadar bildirilen yan etkilerin çoğu uygulama hatalarına bağlı gelişen lokal komplikasyonlardır. Özellikle majör otohemoterapi için uygulanması önerilmeyen durumlar; G6PDH-eksikliği (favizm), kontrolsüz hipertiroidizm, hamilelik, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitör tedavisi alanlar, kanama bozukluğu olanlar, ağır kardiyovasküler hastalıklar, ozona reaksiyon gösteren astım hastaları olarak sıralanabilir. Ozonun toksik bir gaz olduğu ve direkt olarak solunmaması gerektiği asla unutulmamalıdır.

Klinik Çalışmalar

Ozon tedavisinin kas-iskelet sistemi hastalıklarında kullanımı rölatif olarak yakın zamandadır. Bu alandaki çalışmalar 1980'lerin sonunda Verga^[37] ve Riva Sanseverino^[38] ile başlamış ve çalışma sayısı giderek artmıştır. Literatür incelendiğinde ozonun etkilerine dair en yüksek seviyeli kanıtlar aslında bu alandadır.

Yapılan ilk hayvan çalışmasında, farelerde yumuşak doku enflamasyonu üzerine yapılan lokal ozon enjeksiyonunda en iyi antiinflamatuar etkinin 20 µg/mL doz ile elde edildiği bildirilmiştir.^[39] Ardından Iliakis ve ark.^[40,41] yaptıkları iki ayrı çalışma ile 20 µg/mL dozun en efektif doz olduğunu desteklemiş ve aynı zamanda yumuşak dokular için en güvenilir doz olduğunu ortaya koymuştur.

Romatoid artritli farelerde farklı konsantrasyondaki ozonun etkinliğini gözlemlemek ve TNF-α, TNF-receptor 1 (r1), TNF-r2 seviyesi üzerine olan etkisini araştırmak amacıyla deneysel olarak romatoid artrit yaratılan 48 fare üzerinde yapılan çalışmada dize

intraartiküler olarak haftada bir üç kez, beş gruba farklı dozlarda ozon enjeksiyonu yapılmış ve sonuçlar kontrol grubu ile karşılaştırılmış. Sonuç olarak intraartiküler 40 µg/mL ozon enjeksiyonu romatoid artritte efektif olarak eklem şişliğini azaltmaktadır. Bu etki muhtemelen sinoviyal TNF-α ve TNF-r2'yi down-regüle ederek TNF-r1'i up-regüle ederek ortaya çıkmaktadır.^[42]

Ozonun diskojenik radikülopatilerde kullanımı yaygındır. Gerek insan ve hayvan çalışmalarının fazlalığı, gerekse kanıt düzeylerinin yüksek olması nedeniyle günümüzde kullanımı en fazla olan endikasyonlardan biridir. Hayvan çalışmalarında model olarak tavşan, köpek, kuzu ve domuz kullanılmıştır.^[26,43] Magalhaes ve ark.nın^[44] yaptıkları ve disk herniasyonuna sekonder bel ağrısı olan hastalarda perkütan ozon enjeksiyonunun etkinliğinin değerlendirildiği bir metaanalizde sekiz gözlemsel çalışma ve dört randomize çalışma incelenmiştir. Uzun dönem ağrı azalması için kanıt düzeyi intradiskal uygulama için II-3, paravertebral uygulama için ise II-1 olarak saptanmıştır. Öneri derecelendirmesine göre intradiskal ozon 1C, paravertebral ozon 1B olarak belirtilmiştir. Bu metaanalizde 'kronik bel ağrılı hastalarda perkütanöz ozon uygulaması, pozitif sonuçlar veren ve çok düşük bir morbidite oranına sahip bir tedavi olarak görünmektedir' denilmektedir.^[44]

Ozon-oksijen nükleolizisi, disk herniasyonlarının tedavisinde kullanılan minimal invaziv bir tedavi yöntemi olup, sıklıkla periradiküler steroid ve lokal anestezi ile birlikte yapılır. İntradiskal ozon tedavisinin amaçlarından biri de herniye disk hacmini azaltmaktır. Disk hacminin azalması ile sinir kompresyonu da azaltılabilir. Lomber disk hernisi tedavisinde BT rehberliği altında, intradiskal ve periganglionik enjeksiyonların, enjeksiyon öncesi ve sonrası disk hacimlerinin tespiti için bir çalışma yapılmıştır. Lomber radikülopatili 283 hastaya tek doz intradiskal (3 mL) ve periganglionik (7 mL) ozon-oksijen karışımı enjekte edilmiştir (ozon konsantrasyonu 30 µg/mL). Disk hacim değişiklikleri altı ay sonra BT ile değerlendirilmiştir. Disk içi ozon-oksijen enjeksiyon uygulaması, herniye olmuş disk hacminde önemli derecede azalma ile ilişkili bulunmuştur. Ozonun hacim küçültme etkisi, ilk disk hacmi ile pozitif, hastanın yaşı ile negatif ilişkili olarak saptanmıştır.^[45]

Paoloni ve ark.^[46] konservatif tedavilere yanıt vermeyen lomber disk hernili hastalarda paravertebral, intramusküler enjekte edilen oksijen-ozon karışımının etkinliğini değerlendirmek amacıyla bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Akut bel ağrısı olan 60 lomber

disk hernili hasta ile randomize plasebo kontrollü olarak yapılan bu çalışmada, altıncı ay kontrolünde iki grup arasında bel ağrısı açısından anlamlı bir fark ($p < 0.05$) gözlenmiştir. L₄-L₅ veya L₅-S₁ disk herniasyonu bulunan hastalarda lomber paravertebral ozon enjeksiyonu ile nonsteroid antiinflamatuvar ilaçları karşılaştıran bir çalışmada da tedavi sonrası ikinci haftadan itibaren enjeksiyon grubunun ağrı düzeyinde anlamlı fark saptanmış ve bu fark üçüncü ve altıncı ay kontrollerinde de devam etmiş, ancak altıncı ay kontrollerinde yapılan manyetik rezonans ve elektromiyografi sonuçlarında iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.^[47]

Ozonun osteoartritte kullanımına bakıldığında, bu konuda en çok çalışmanın diz eklemine yapıldığı dikkat çekmektedir. Bunu kalça, omuz ve ayak bileği çalışmaları takip etmektedir. Ozon enjeksiyonuna ileri evre osteoartrit hastaları da yanıt vermiş ancak semptomsuz geçirilen süre düşük evre osteoartrit hastalarından daha az olarak saptanmıştır^[26] Diz osteoartritin fare modelinde ozon enjeksiyonunu inceleyen bir çalışmada uygulanan iki farklı konsantrasyonun (35 µg/mL ve 70 µg/mL) kontrol grubu ile karşılaştırması yapılmıştır. Hem histolojik açıdan hem de eklem sıvısında süperoksit dismutaz (SOD) ve malondialdehit ölçümlerine bakıldığında 35 µg/mL enjekte edilen grupta anlamlı iyileşme gözlemlenirken, 70 µg/mL enjekte edilen grupta iyileşme gözlenmemiştir. Yüksek dozda ozonun dokularda peroksidatif reaksiyon yaratmasının buna neden olabileceği düşünülmüştür.^[48] Ozon tedavisi ile hiyalüronik asit uygulamalarını karşılaştıran çalışmaların yanı sıra ikisinin beraber kullanımı da mevcuttur. Cardelli ve ark.^[49] ozon ve hiyalüronik asit kombinasyonunun kalça osteoartriti üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmanın sonucunda tedavi sonrası birinci ayda tüm hastalarda işlevsellikte %30 artış ve ağrı düzeylerinde anlamlı azalmalar tespit etmişlerdir.

Literatüre bakıldığında ozon enjeksiyonlarının sinir tuzaklanmasında kullanıldığına dair oldukça az çalışma olduğu görülmektedir. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda karpal tünel ve kübital tünel sendromlarında ozon enjeksiyonu yapılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır.^[26,50] Nöral dokular ozona oldukça hassas olmalarından dolayı, ozon düşük konsantrasyon düzeyleri ile perinöral enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır (5-7 mg/mL).^[26]

TARTIŞMA

Ozon uygulamalarının kas-iskelet sistemi hastalıklarında kullanımına yönelik çalışmalar son yıllarda giderek artmaktadır. Hayvan çalışmaları ve *in vitro*

çalışmalarda elde edilen olumlu sonuçlar bu konudaki yeni araştırmaları teşvik etmektedir. Özellikle bel ağrıları konusunda son dönemde yapılan randomize kontrollü çalışmalarda alınan sonuçlar ozon tedavisine olan ilgiyi artırmaktadır. Ancak intraartiküler uygulamalarla ilgili birçoğu pilot çalışma niteliğinde olan küçük çaplı klinik çalışmalarda olumlu sonuçlar alınsa da halen yeterli kalitede randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır ve bu konuda yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Ozon uygulamaları yaygınlığı giderek artan bir tedavi olmakla birlikte halen ortak bir görüş birliği sağlanamamış pek çok konu vardır. Gerek ozon-oksijen konsantrasyonları gerekse uygulama hacimleri ve uygulama sayısı konusunda yapılan hayvan çalışmaları sonuçlarında optimal doz ve güvenli aralık belirlenmeye çalışılsa da ortak bir görüş birliği sağlanamamıştır. Ancak genel kanı, enjeksiyonlara düşük konsantrasyonlarda başlanıp gerek görülürse konsantrasyonun artırılmasına yöneliktir.^[26]

Ozon uygulamalarını tek başına mucizevi bir yöntem olarak görmemek gerekir. Hatta ozon uygulamaları aslında başlı başına bir tedavi değildir. Vücudun tedaviye verdiği yanıtı artıran bir yöntemdir. Kas-iskelet sistemi sorunlarında ozon uygulamaları konservatif tedavilerin bir alternatifi değil, tamamlayıcıdır. Hekim hastasını tüm yönleri ile değerlendirmeli, medikal tedaviler, korunma prensipleri, egzersizler, yardımcı cihazlar gibi tedavinin önemli komponentlerini ihmal etmemelidir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmiştir.

Finansman

Yazar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadığını beyan etmiştir.

KAYNAKLAR

1. Rilling S, Viebahn-Hänsler R. The Use of Ozone in Medicine. New York: Haug; 1987.
2. Bocci V. Autohaemotherapy after treatment of blood with ozone. A reappraisal. J Int Med Res 1994;22:131-44.
3. Wenzel DG, Morgan DL. Interactions of ozone and antineoplastic drugs on rat lung fibroblasts and Walker rat carcinoma cells. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1983;40:279-87.
4. Bocci V, Luzzi E, Corradeschi F, Paulesu L, Di Stefano A. Studies on the biological effects of ozone: 3. An attempt to define conditions for optimal induction of cytokines. Lymphokine Cytokine Res 1993;12:121-6.

5. Iliakis E, Valadakis V, Vynios DH, Tisiganos CP, Agapitos E. Rationalization of the activity of medical ozone on intervertebral disc: a histological and biochemical study. *Riv Neuroradiol* 2001;14:23-30.
6. Lehnert T, Naguib NN, Wutzler S, Nour-Eldin NE, Bauer RW, Kerl JM, et al. Analysis of disk volume before and after CT-guided intradiscal and periganglionic ozone-oxygen injection for the treatment of lumbar disk herniation. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23:1430-6.
7. Goldman M. Cancer risk of low-level exposure. *Science* 1996;271:1821-2.
8. Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Arch Med Res* 2006;37:425-35.
9. Li JH, Zhou LX, Li GY, Cheng B. Treatment of middle-aged and aged patients with knee osteoarthritis of yang-deficiency induced cold-damp syndrome by ozone combined Chinese materia medica: a clinical research. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2013;33:471-5. [Abstract]
10. Daif ET. Role of intra-articular ozone gas injection in the management of internal derangement of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;113:10-4.
11. Bocci V. Ozone as Janus: this controversial gas can be either toxic or medically useful. *Mediators Inflamm* 2004;13:3-11.
12. Sagai M, Bocci V. Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? *Med Gas Res* 2011;1:29.
13. Bocci V, Borrelli E, Travagli V, Zanardi I. The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. *Med Res Rev* 2009;29:646-82.
14. Di Paolo N, Bocci V, Gaggiotti E. Ozone therapy. *Int J Artif Organs* 2004;27:168-75.
15. Bocci V, Valacchi G, Corradeschi F, Fanetti G. Studies on the biological effects of ozone: 8. Effects on the total antioxidant status and on interleukin-8 production. *Mediators Inflamm* 1998;7:313-7.
16. Arsalane K, Gosset P, Vanhee D, Voisin C, Hamid Q, Tonnel AB, et al. Ozone stimulates synthesis of inflammatory cytokines by alveolar macrophages in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995;13:60-8.
17. Iuliano L, Colavita AR, Leo R, Praticò D, Violi F. Oxygen free radicals and platelet activation. *Free Radic Biol Med* 1997;22:999-1006.
18. Bocci V, Valacchi G, Rossi R, Giustarini D, Paccagnini E, Pucci AM, et al. Studies on the biological effects of ozone: 9. Effects of ozone on human platelets. *Platelets* 1999;10:110-6.
19. Viebahn-Hänsler R, Lee A. The Use of Ozone in Medicine. *Medicina Biologica*; 2002.
20. Viebahn-Hänsler R, León Fernández OS, Fahmy Z. Ozone in medicine: The low-dose ozone concept-guidelines and treatment strategies. *Ozone Sci Eng* 2012;34:408-24.
21. Masschelein WJ, Blaich L, Langlais B, Thieben E, Bell J, Reading A. Ozone science & engineering special issue on quality assurance in ozone practice. *Ozone Sci Eng* 1998;20:433-98.
22. World Health Organization (WHO). Air quality guidelines: Global update 2005. Particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe.
23. Riva-Sanseverino E. The influence of ozone therapy on the remineralization of the bone tissue in osteoporosis. *Ozo Nachrichten* 1987;6:75-9.
24. Bayram H, Sapsford RJ, Abdelaziz MM, Khair OA. Effect of ozone and nitrogen dioxide on the release of proinflammatory mediators from bronchial epithelial cells of nonatopic nonasthmatic subjects and atopic asthmatic patients in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:287-94.
25. Lippmann M. Health effects of ozone. A critical review. *JAPCA* 1989;39:672-95.
26. Alexander A, Baeza J, Vijail Sheel K. Ozone in Non-Rheumatic Locomotor System Pathologies. *ISCO3* 2014.
27. Alexandre A, Buric J, Paradiso R, Salgado H, Murga M, Corò L, et al. Intradiscal injection of O2-O3 to treat lumbar disc herniations. *Riv Ital Ossigeno-Ozonoterapia* 2002;1:165-9.
28. Andreula C, Muto M, Leonardi M. Interventional spinal procedures. *Eur J Radiol* 2004;50:112-9.
29. Dall'aglio R, Gomez Moraleda M, Cardoso C, Alexandre A, Fraschini F. Biochemical and pharmaceutical aspects of entrapment: The possible role of free radicals and ozone in nerve root compression. *Riv Ital Ossigeno-Ozonoterapia* 2004;3:105-11.
30. Alexandre A, Corò L, Azuelos A, Buric J, Salgado H, Murga M, et al. Intradiscal injection of oxygen-ozone gas mixture for the treatment of cervical disc herniations. *Acta Neurochir Suppl* 2005;92:79-82.
31. Muto M, Andreula C, Leonardi M. Treatment of herniated lumbar disc by intradiscal and intraforaminal oxygen-ozone (O2-O3) injection. *J Neuroradiol* 2004;31:183-9.
32. Paradiso R, Alexandre A. The different outcomes of patients with disc herniation treated either by microdiscectomy, or by intradiscal ozone injection. *Acta Neurochir Suppl* 2005;92:139-42.
33. Muto M. Intradiscal and intramuscular injection of oxygen-ozone: Pathological evaluation. work in progress. *Riv Ital Ossigeno-Ozonoterapia* 2004;31:7-13.
34. Bonetti M. CT-guided intraforaminal technique. *Riv Ital Ossigeno-Ozonoterapia* 2002;1:69-71.
35. Andreula C. Lumbosacral herniated discs: Chemodiscolysis with nucleophthysis with O2-O3 and periradicular and periganglionic infiltration under CT guidance personal experience. *Riv Ital Ossigeno-Ozonoterapia* 2002;1:79-85.
36. Bocci V. Oxygen-ozone therapy a critical evaluation. The Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 2002.
37. Verga C. Nuovo approccio terapeutico alle ernie e protrusioni discali lombari. *Rivista Di Neuroradiologia* 1989;2:148.
38. Riva Sanseverino E. Knee joint disorders treated by oxygen-ozone therapy. *Europa Medicophysica* 1989;3:163-70.
39. Ceccherelli F, Gagliardi G, Faggian L, Loprete F, Giron G. Analgesic effect of subcutaneous administration of oxygen-ozone. A blind study in the rat on the modulation of the capsaicin-induced edema. *Acupunct Electrother Res* 1998;23:171-84.
40. Iliakis EM, Valadakis V, Vynios D, Tisiganos C, Agapitos E. Rationalization of the activity of medical ozone on intervertebral disc; a histological and biochemical study. *Rivista di Neuroradiologia* 2001;14:23-30.

41. Iliakis E, Petropoulos I, Iliaki A, Agapitos E, Agrogiannis G. Is medical ozone safe when injected intra-articularly? *International Journal of Ozone Therapy* 2008;7:60-8.
42. Chen H, Yu B, Lu C, Lin Q. The effect of intra-articular injection of different concentrations of ozone on the level of TNF- α , TNF-R1, and TNF-R2 in rats with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2013;33:1223-7.
43. Kim Y, Jeon B, Kwon K. Ozone chemonucleolysis on the lumbar intervertebral disc of the rabbit. *J Korean Neurosurg Soc* 2003;34:570-4.
44. Magalhaes FN, Dotta L, Sasse A, Teixeira MJ, Fonoff ET. Ozone therapy as a treatment for low back pain secondary to herniated disc: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Physician* 2012;15:115-29.
45. Lehnert T, Naguib NN, Wutzler S, Nour-Eldin NE, Bauer RW, Kerl JM, et al. Analysis of disk volume before and after CT-guided intradiscal and periganglionic ozone-oxygen injection for the treatment of lumbar disk herniation. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23:1430-6.
46. Paoloni M, Di Sante L, Cacchio A, Apuzzo D, Marotta S, Razzano M, et al. Intramuscular oxygen-ozone therapy in the treatment of acute back pain with lumbar disc herniation: a multicenter, randomized, double-blind, clinical trial of active and simulated lumbar paravertebral injection. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009;34:1337-44.
47. Melchionda D, Milillo P, Manente G, Stoppino L, Macarini L. Treatment of radiculopathies: a study of efficacy and tollerability of paravertebral oxygen-ozone injections compared with pharmacological anti-inflammatory treatment. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012;26:467-74.
48. Yu B, Lin QR, Wang BW, Zhu Q, He XF. Effect of intra-articular ozone injection on degenerative knee cartilage in rats. *International Journal of Ozone Therapy* 2010;9:14-20.
49. Cardelli R, De Santis F, Dall'olio M, Leonardi M. Osteoarthritis of the hip treated by intra-articular infiltration of oxygen-ozone and hyaluronic acid (Hyalubrix®). *International Journal of Ozone Therapy* 2008;7:66-9.
50. Zambello A, Fumagalli L, Fara B, Bianchi M. Oxygen-ozone treatment of carpal tunnel syndrome. Retrospective study and literature review of conservative and surgical techniques. *International Journal of Ozone Therapy* 2008;7:45-8.