

## Derleme

# Ozon Tedavisi

Ahmet KAVAKLI<sup>1</sup>, Feyza AKSU<sup>2,a</sup>

<sup>1</sup>Fırat Üniversitesi GETAT Merkezi, Elazığ, Türkiye

<sup>2</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

### ÖZ

Ozon (O<sub>3</sub>), yunan dilinden “koklamak” şeklinde tercüme edilebilir. Gaz formu 1839 yılında keşfedilip ilk tıbbi amaçla kullanımı 1. Dünya Savaşı’na uzanmaktadır. Medikal O<sub>3</sub> tedavisi ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından 2014 senesinde resmi gazetede yayınlanan “Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp (GETAT) Uygulamaları Yönetmeliği” nde ele alınmış; endikasyonları, kontrendikasyonları ve uygulama yolları bu yönetmelikte bildirilmiştir. O<sub>3</sub> tedavisi; mevcut yönetmeliğe göre tıp doktorları tarafından, uygun terapötik dozda ve uygun metodlarla yapılmalıdır.

O<sub>3</sub>’nun primer veya tamamlayıcı tedavi etkinliğini araştırmak amacıyla bu güne kadar birçok çalışma yapılmış ve günümüzde de bu çalışmalar daha ayrıntılı yapılmaya devam edilmektedir. Çalışmalar doğrultusunda oksidatif stresin olmadığı sağlıklı dokularda O<sub>3</sub> tedavisi olumsuz sonuçlara neden olabilese de, oksidatif stresin olduğu durumlarda gerek tek gerekse diğer tedavi edici ajanlarla birlikte kullanımı antioksidan etki yapıp hasarı düzeltmektedir.

Bu sonuçlar bize; O<sub>3</sub>’nun tamamlayıcı tedavi özelliğinin etkin seviyede olduğunu göstermekte; fakat O<sub>3</sub> ile ilgili daha fazla sağlıklı doku çalışmalarına ve daha fazla primer tedavi protokolü olarak uygulanan çalışmaya gereklilik duyulduğunu göstermektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Ozon, Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp, Endikasyon, Kontrendikasyon, Tedavi.

### ABSTRACT

#### Ozone Therapy

Ozone (O<sub>3</sub>) can be translated from the Greek as “smelly”. The gas form was discovered in 1839 and its first medical use dates back to the First World War. Medical O<sub>3</sub> treatment was discussed in the “Traditional and Complementary Medicine (GETAT) Practices Regulation” published in the Official Gazette in 2014 by the ministry of health in our country; indications, contraindications and routes of administration are reported in this regulation. O<sub>3</sub> therapy; according to the current regulation, should be done by medical doctors, in appropriate therapeutic dose and with appropriate methods.

Many studies have been conducted to investigate the primary or complementary therapy efficacy of O<sub>3</sub>, and these studies continue to be conducted in more detail today. According to studies, although O<sub>3</sub> treatment may cause negative results in healthy tissues without oxidative stress, its use either alone or in combination with other therapeutic agents in cases of oxidative stress has an antioxidant effect and corrects the damage.

These results show that the complementary therapy feature of O<sub>3</sub> is at an effective level; but, there is a need for more healthy tissue studies on O<sub>3</sub> and for more studies applied as a primary treatment protocol.

**Keywords:** Ozone, Traditional and Complementary Medicine, Indication, Contraindication, Treatment.

**Bu makale atıfta nasıl kullanılır:** Kavaklı A, Aksu F. Ozon Tedavisi. Fırat Tıp Dergisi 2021; 26(4): 183-189.

**How to cite this article:** Kavaklı A, Aksu F. Ozone Therapy. Firat Med J 2021; 26(4): 183-189.

**ORCID IDs:** AK: 0000000307548901, FA: 0000000185950010

**O**zon (O<sub>3</sub>), yunanca “koklamak” anlamına gelen “ozein” kelimesinden gelmektedir. Üç oksijen atomundan oluşan, keskin kokulu, renksiz, kararsız formda bulunan, kuvvetli okside edici özelliği olan bir gazdır (1). Suda çözümlü özelliği olan O<sub>3</sub> spontan olarak yıkıma uğrar. Biyolojik sıvılarda çeşitli moleküllerle reaksiyona giren O<sub>3</sub> gazı serbest radikallerin oluşumuna neden olur (2). Kimyasal yapısı gereği radikal özelliği olmamasına karşın oksidan bir ajandır. Oksidan özelliğinden dolayı virüs, bakteri, mantar vb. mikroorganizmaların biyolojik membranlarını parçaladığı için bulunduğu ilk yıllardan itibaren dezenfeksiyon amacıyla kullanılırken, O<sub>3</sub> jeneratörlerinin keşfinden sonra medikal kullanımı başlamış ve artarak günümüze ulaşmıştır (3, 4).

### Tarihçesi

O<sub>3</sub>’nun varlığını ilk kez 1785 yılında Van Marum ortaya çıkarmıştır. Ancak O<sub>3</sub>’nun üç atomlu oksijen gazı olduğunu 1839 yılında Christian Friedrich Schönbein keşfetmiştir (5). O<sub>3</sub> jeneratörü 1857 yılında yapılmış fakat tedavi amacıyla kullanımı ilk defa 1870 yılında kanın saflaştırılması işlemi ile başlamıştır (6, 7). O<sub>3</sub>’nun ilk tıbbi amaçla kullanımı 1.Dünya Savaşı’na uzanmaktadır. Dr. Erwin Payr 1935 yılında O<sub>3</sub> ile ilgili “Cerrahide Ozon Uygulamaları” konulu ilk bilimsel sunumu yapmıştır (8, 9). E.A. Fisch tarafından 1950 yılında, O<sub>3</sub>’nun laboratuvar ekipmanı ve diş hekimliği alanlarında kullanımı gerçekleştirilmiştir. Sonrasında 1972 yılında “Tıbbi Ozon Derneği” adı ile bir dernek kurulmuş ve 1993 yılında adı “Hastalıkların Önlenmesi ve Tedavisinde Ozon Uygula-

<sup>a</sup> Yazışma Adresi: Feyza AKSU, Fırat Üniversitesi, Anatomi Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Tel: 0424 233 3555

Geliş Tarihi/Received: 07.06.2021

e-mail: feyza-aksu@hotmail.com

Kabul Tarihi/Accepted: 18.08.2021

maları Tıp Derneği” olarak değiştirilmiştir (10). Türkiye’de bu alandaki ilk dernek 2000 yılında kurulan “Medikal Ozon Derneği” dir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından 2014 senesinde “Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği” yayınlanmış ve O<sub>3</sub> tedavisi ilk kez bu yönetmelikte ele alınmıştır. Yönetmelikte üniversite ve eğitim araştırma hastanelerine “uygulama merkezi”, kamu ve özel sağlık kuruluşlarına ise “uygulama üniteleri” denilmiştir. O<sub>3</sub> uygulama eğitimlerinin Sağlık Bakanlığı’nın onayı ile sadece uygulama merkezlerinde ve sadece tıp doktorlarına verilmesi kararlaştırılmıştır. Bu alanda tecrübesi olan ve 11 uzmanı kapsayan bilimsel komisyon oluşturulmuştur (11, 12). Türkiye’de GETAT’a yönelik eğitim araştırma hastaneleri bünyesinde ve Sağlık Bakanlığı bünyesinde Temmuz 2018 itibari ile 46 adet hizmet veren uygulama merkezi bulunmaktadır. Bu merkezlerde O<sub>3</sub>, akupunktur, sülük, kupa, mezoterapi ve proloterapi gibi GETAT yönetmeliğinde belirtilen tedavi yöntemleri doktorlar tarafından uygulanmaktadır (13). Üniversite hastanemizde ise 10 yıldır uygulanan O<sub>3</sub> tedavisi 2015 yılından itibaren resmi merkez olarak ruhsatlandırılmış ve günümüzde de faaliyetlerine devam etmektedir.

### Ozonun Elde Edilmesi

Medikal kullanıma uygun O<sub>3</sub>, en sık Corona Discharge tipi O<sub>3</sub> Jeneratörleri aracılığıyla elde edilir. Jeneratör aracılığıyla 4000-14000 V gibi yüksek voltaj ile oksijen molekülünün (O<sub>2</sub>) yapısında yer alan çift bağ bozulur, bir oksijen atomu serbest kalır. Serbest kalan bu atom, var olan diğer bir O<sub>2</sub> molekülüyle birleşip O<sub>3</sub> gazını oluşturur. Diğer elde etme yöntemleri, soğuk plazma sistemi ve ultraviyole O<sub>3</sub> jeneratörleridir (14).

### Ozon Hazırlama ve Kullanım Esasları

Medikal O<sub>3</sub>’nun hazırlanması ve kullanımında dikkat edilmesi gereken önemli noktalar vardır:

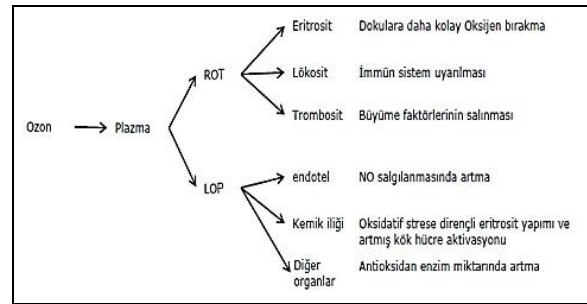
1. O<sub>3</sub> hiçbir zaman saf olarak kullanılmamalıdır (15).
2. Her zaman O<sub>2</sub> ile belirli oranda karıştırılmalı ve bu karışımda O<sub>2</sub> oranı en az %95, O<sub>3</sub> oranı ise en fazla %5 olmalıdır (15).
3. Karışıma normal atmosfer havası girmemelidir. Çünkü reaktif özelliğinden dolayı O<sub>3</sub> tepkimeye girer ve sonucunda toksik bir gaz olan nitrojendioksit (N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) oluşabilir (15).
4. O<sub>3</sub> sabit bir molekül olmadığı için medikal kullanımını sırasında her zaman taze olarak hazırlanmalı ve bekletilmeden anında uygulanmalıdır (10).
5. O<sub>3</sub> gazı direk damar içine verildiği takdirde emboliye neden olabileceği için dışarıda kan ile iyice karıştırıldıktan sonra infüzyon şeklinde uygulanmalıdır (8).
6. Tedavi sırasında O<sub>3</sub> uygulaması için O<sub>3</sub>’a dayanıklı üretilmiş malzemeler (paslanmaz çelik, nötral cam ve teflon) kullanılmalıdır (8).

### Ozonun Etki Mekanizması

O<sub>3</sub>; serum fizyolojik, plazma, lenf ve idrar gibi biyolojik sıvılarda oksijene göre çok daha hızlı çözünür

ve reaksiyona girer. Bu nedenle majör otohemoterapi uygulamasında O<sub>3</sub>; çoklu doymamış yağ asitleri, antioksidanlar (askorbik asit ve ürik asit gibi), sülfhidril gruplarına sahip tiyol bileşikleri (sistein gibi), glutatyon ve albümin ile reaksiyona girer ve bu esnada doza bağımlı olarak DNA, RNA, karbohidratlar ve enzimler etkilenebilir. Tüm bu bileşikler O<sub>3</sub> karşısında oksidasyona uğrar ve reaktif oksijen türevleri (süperoksit, hidrojen peroksit ve hipoklorit) oluşur. Oluşan reaksiyonlar içinde en önemlisi doymamış yağ asitlerinin oksidasyonudur (15).

Medikal O<sub>3</sub> tedavisinde şekil 1’de gösterildiği gibi O<sub>3</sub>’nun plazmada reaksiyona girmesinden sonra ROT ve LOPs’lar oluşur ve birçok hücrede farklı mekanizmalar tetiklenir (16).



Şekil 1. O<sub>3</sub>’nun etki mekanizması.

Örneğin oluşan LOPs’lar; SOD, GSH-Px ve CAT gibi antioksidan enzimlerinin ve hemoksijenaz gibi stres proteinlerinin üretimini uyarır, kemik iliğinde metalloproteinaz salınımını aktive eder. Bu enzimlerden özellikle matriks metalloproteinaz-9 kök hücreleri kan dolaşımına salınır ve hasarlı bölgelerdeki iskemik ve enfarktüsle dokularda lokalize olabilir, bu da hasar sınırlaması ve daha iyi iyileşme ile sonuçlanır (17, 18). Oluşan ROT’lar (özellikle H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ise; eritrositlerde pentoz fosfat yolunun aktivasyonu ve glikolizin hızlanmasına neden olur. Arttırdığı 2,3-difosfoglisarat ile birlikte oksihemoglobin eğrisi sağa kayar ve böylelikle oksijen dokulara daha kolay salınabilir. Hidrojen peroksit lenfosit ve monositlerde ise; sitoplazmaya nüfuz ederek sisteini oksitler ve diğer biyokimyasal olaylardan sorumlu transkripsiyon nükleer faktörü kB’yi (Nf-kB) aktive eder. Nf-kB, tirozin kinazı aktive eder ve bu olaylar dizisi reseptörlerin ve sitokinlerin sentezinden sorumlu çeşitli genlerin aktivasyonu ile sona erer. Bu durum IFN-γ, TNF-α, IL-2 ve IL-6’nın üretilmesine yol açar ve O<sub>3</sub>’nun önemli immünomodülatör etkisi bu şekilde açıklanabilir (16, 19).

Medikal O<sub>3</sub> tedavisi doza bağımlı bir şekilde trombosit fonksiyonlarının artışına neden olmaktadır. Trombositler aktive olduktan sonra büyüme faktörü salınımı ile iskemi gelişen hastalarda ve ülserli hastalarda iyileşmeye olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (20).

O<sub>3</sub>’nun topikal tedavideki etkisi; interstisyel matriksin (fibrin, fibronektin, hiyaluronik asit), endotelial büyüme faktörü ve fibroblast büyüme faktörü üreti-

mini arttırması ve yara iyileşmesi yoluyla olur (16, 19).

Günümüzde O<sub>3</sub>'nun etkinliğini gösteren çok sayıda klinik ve deneysel çalışmalar yapılmış ve yapılmaya da devam edilmektedir (21-30). Yapılan bir çalışmada; karaciğerde I/R hasarı modeli oluşturulup medikal O<sub>3</sub> tedavisinin etkileri incelenmiş, I/R hasarı sonucu bozulan AST, ALT değerlerinin ve oksidan-antioksidan dengesinin O<sub>3</sub> tedavisi ile düzeldiği bildirilmiştir (21). Diabetes Mellitus (DM) ile nefropati modeli oluşturulan bir çalışmada; DM'li hayvanların diyabetik böbrek dokusunda artmış olan Kaspaz-1-3-9, HIF-1 $\alpha$  ve TNF- $\alpha$  gen ekspresyonunun ve histolojik olarak artmış olan renal korpüskül inflamasyonu ve renal tübül dejenerasyonunun, O<sub>3</sub> tedavisi ile azaldığı rapor edilmiştir (23). O<sub>3</sub> tedavisinin testiküler doku hasarı üzerine etkilerini araştıran çalışmalarda; artan histopatolojik apoptotik indeks ve bozulan oksidan-antioksidan dengenin O<sub>3</sub> tedavisi ile düzeldiği sonuçları açıklanmıştır (22, 24, 25). Deneysel olarak yapılan spinal kord yaralanması modelinde; azalan lökomotor kuvvet skoru ve oluşan ödem, nöronal hasar ve beyaz cevher kavitasyonu, O<sub>3</sub> tedavisi ile geri döndürülmüştür (26). Ezilme tipi siyatik sinir yaralanması ile ilgili yapılmış deneysel bir çalışmada; O<sub>3</sub> tedavisinin, sinir kılıfı hücrelerinde atrofi, periferik dokuda inflamasyon, perinöral granülasyon dokusu oluşumu, perinöral vasküler proliferasyonu ve perinöral inflamatuvar hücre infiltrasyonu üzerine iyileştirici etkili olduğu, böylece ezilme tipi sinir yaralanmalarından sonra rejenerasyon için faydalı etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (27). O<sub>3</sub> tedavisinin kalpte oluşan I/R hasarına etkisinin araştırıldığı deneysel çalışmada; I/R hasar sonucu histopatolojik olarak artan miyokardiyal apoptoz ve nekroz ile artan oksidan parametrelerin, O<sub>3</sub> tedavisi ile normale yakın değerlere geldiği gösterilmiştir (28). Zaky ve ark. (29) yaptıkları in vivo çalışmada bir gruba O<sub>3</sub> tedavisi kontrol grubuna ise silimarın ve/veya multivitamin tedavisi uygulamışlardır. O<sub>3</sub> tedavisinin ardından O<sub>3</sub> grubundaki hastaların başvuru semptomlarının çoğunda kontrol grubuna kıyasla önemli iyileşmeler olduğunu ve AST / ALT seviyelerinin kontrol grubunda %8 / %16,7 normale dönerken O<sub>3</sub> grubunda %60 / %57,5 oranında normale döndüğünü bildirmişlerdir. Fibromiyalji tanısı almış 65 hasta ile yapılmış bir çalışmada, terapötik amaçlı sadece O<sub>3</sub> tedavisi uygulanmış, tedavi sonucunda 45 hastada semptomların %50'sinden fazlasının iyileştiği bildirilmiştir (30). Bu sonuçlarla, O<sub>3</sub> tedavisinin tamamlayıcı tedavi yöntemi olması dışında primer tedavide de kullanılabilmesine ulaşılabilmektedir. Alpcan ve ark. (24) yaptıkları deneysel çalışmada, sıçanların testis dokusunda sadece O<sub>3</sub> tedavisi verilen grupta sadece vazektomi yapılan gruba kıyasla daha fazla apoptoz, eNOS ve iNOS pozitif hücre artışının olduğunu rapor etmişlerdir. Bu da bize oksidatif stresin olmadığı sağlıklı bireylerde O<sub>3</sub> tedavisinin oksidan etki yapabileceğini, bundan dolayı bu yönde daha geniş ve ayrıntılı çalışmalar yapılması gerektiğini göstermektedir.

### Ozon Tedavisinin Terapötik Etkileri

- 1) Trofik etki: En önemli etkilerinden biridir. Bu etki; dezenfeksiyon (sterilizasyon değil), granülasyon dokusunun uyarılması, neoanjyogenez yoluyla onarım işlemleri, daha fazla oksijen katkısı ve toksik atık ürünlerin daha hızlı ortadan kaldırılması (detoksifikasyon) ile gerçekleşir. O<sub>3</sub>, ROT üretimi yoluyla antimikrobiyal bir oksidan görevi görür. Bu etkisini özellikle anaerobik bakterilere karşı gösterir. Ayrıca peroksitleri ve serbest radikalleri bloke eden enzimlerin aktivasyonunu tetikleyerek GSH, SOD ve CAT gibi detoksifiye edici ajanları artırır (17, 31).
- 2) Analjezik etki: Beyindeki spesifik proenflamatuvar veya pro-apoptotik kaspazların modülasyonu yoluyla nöropatik ağrının gelişmesini önler (32). Periferik oklüzif arter hastalığı olan hastalarda ozon/oksijen karışımının kullanılmasının ağrıyı azalttığı gösterilmiştir (33).
- 3) Antioksidan etki: O<sub>3</sub>; iyi oksijenlenmeyi, iyi perfüzyonu, periferde iyi oksijen tüketimi sağlar, trombosit deforme edilebilirliğini artırır, kan viskozitesini azaltır, protrombin azaltıcı fibrinogeni uzatır, indüklenmiş iskemiden sonra laminer akışı sağlar. O<sub>3</sub>, antioksidan enzim üretimini (GSH, SOD, CAT) uyararak endojen ROT'un etkisini nötralize eder. Tüm bu olaylar hipoksiyi yener ve olası bir enfeksiyon veya tümörün hipoksik bölgesine antibiyotik ve kemoterapötiklerin gelişini teşvik eder (16, 19).
- 4) İmmünomodülatör etki: O<sub>3</sub>, sitrik asit döngüsünü hızlandırır ve mitokondriyal aktiviteyi uyarır (34). IFN, IL-2 ve TNF- $\alpha$  üretimini artırarak, immünomodülatör aktivitesini gösterir (16).
- 5) Antienflamatuvar etki: Doku hasarına ilk yanıt her zaman enflamasyondur. Bu nedenle, koruyucu O<sub>3</sub> uygulaması bu patolojik durumun başlangıcını ve/veya seyirini etkileyebilir. Sepsis, ciddi enfeksiyonlar ve/veya kritik hastalıkları olan ve O<sub>3</sub> ile erken dönemde tedavi edilen hastalarda, organ hasarında bir azalma yakalamak mümkündür. Ozon/oksijen karışımı, güçlü bir antibakteriyel aktiviteye sahiptir, enflamatuvar süreçleri kontrol eder, bakteri ve toksinlere karşı ilk savunma hattı olan fagositik aktiviteyi modüle eder. Böylece Ozon/oksijen karışımı, farklı karın organlarındaki proenflamatuvar sitokinlerin üretimini/salınımını artırarak ciddi enfeksiyon oluşumunu sınırlandırabilir (16, 19).
- 6) Antitümöral etki: Birçok çalışmada O<sub>3</sub>'nun farklı antitümör mekanizmalarına etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalardan birinde, O<sub>3</sub> aracılı hiperoksinin tümörün invazivlik ve metastatik derecesi ile ilişkili olarak, hipoksiye neden olan faktör 1-A'yı (HIF1A) inhibe ettiği bildirilmiştir. HIF1A'ya karşı koyan O<sub>3</sub> kaynaklı hiperoksi, kanser hücresi direncini azaltarak kemoterapi etkisini arttırmaktadır. Bu eylem, kemoterapötik ilaçların daha düşük dozda etkin kemoterapi sağlanmasına ve bunun sonucunda da toksisitesinin

ve yan etkilerinin azalmasına yol açacaktır. Böylelikle O<sup>3</sup>, kemoterapinin olumsuz birçok etkisine karşı koruyuculuk sağlamaktadır (34-36).

### Ozon Tedavisi Uygulama Dozları

Terapötik O<sub>3</sub> uygulama doz aralığı, 2010 yılında “Uluslararası Ozon Tedavisi Okulları” nın yayınladığı “Madrid Ozon Deklarasyonu” nda belirlenmiştir. Bu bilgi dahilinde terapötik O<sub>3</sub> konsantrasyonunun 5-60 µg/ml arasında olduğu kabul edilmiş ve konsantrasyonlar düşük, orta ve yüksek konsantrasyon olarak üçe ayrılmıştır (37).

Düşük konsantrasyon (10-20 µg/ml): İmmün sistemin baskılandığı veya etkilendiği hastalıklarda tercih edilmektedir. O<sup>3</sup> bu konsantrasyon aralığında immünmodülatör etki yapmaktadır.

Orta konsantrasyon (20-30 µg/ml): O<sup>3</sup> bu konsantrasyon aralığında hem immünmodülatör hem de antioksidan etki yapar. Nörodejeneratif hastalıklarda (alzheimer, parkinson ve demans vs.), akciğer hastalıklarında (amfizem, kronik obstruktif akciğer hastalığı ve akut respiratuar stres sendromu vs.), oftalmolojik hastalıklarda (retinitis pigmentosa, katarakt, glokom ve yaşa bağlı maküler dejenerasyon vs.), hematolojik hastalıklarda (talasemi ve orak hücreli anemi vs.) ve vasküler hastalıklarda (hipertansiyon, venöz yetmezlik, periferik arteriyel hastalık, kardiyak iskemi ve venöz staz vs) kullanılmaktadır.

Yüksek konsantrasyon (30-60 µg/ml): Anti-enflamatuar etki göstermektedir. Enfeksiyöz (HIV, Herpes Simplex Virüs, Human Papilloma Virüs, Hepatit A, B, C, zona, giardiazis, candidiazis), dermatolojik, eklem (osteoartrit, gonartroz), alerjik ve sistemik enflamatuar hastalıkların (SLE, romatoid artrit, Crohn hastalığı) tedavisinde kullanılmaktadır.

### Ozon Tedavisi Uygulama Yöntemleri

Medikal O<sub>3</sub> tedavisi sistemik veya topikal yollarla uygulanmakta (9) olup en sık kullanılan üç uygulama şekli majör otohemoterapi, minör otohemoterapi ve rektal insüflasyon (38). Uygulama yolları tablo 1’de sunulmuştur (9, 10, 19, 39-41).

**Tablo 1.** O<sub>3</sub> uygulama yolları.

Major Otohemoterapi
Minör Otohemoterapi
Rektal veya Vajinal İnsüflasyon
Torbalama Metodu
İntradiskal Uygulama
Kas-İskelet Sistemi Uygulamaları
Periton İçi Uygulama
O <sub>3</sub> ’lanmış Ürünler (O <sub>3</sub> ’lu Su, Kremler Veya Zeytinyağı)

Major Otohemoterapi: Uygulamada kapalı ve basıncı alınmış bir sistem kullanılarak hastadan yaklaşık 50-100 ml kan alınır, vücut dışında steril koşullarda uygun dozlarda O<sub>3</sub> ile reaksiyona sokulur. O<sub>3</sub> ile zenginleştirilen hasta kanı belirli bir hızla hastaya tekrar geri transfüze edilir (9, 10, 39).

Minör Otohemoterapi: Bu yöntemde hastadan alınan 2-10 ml kan, aynı miktarda 80-100 µg/ml’lik ozon/oksijen karışımı ile reaksiyona sokulur. Sonra-

sında oluşan karışım im (intramuskuler) yolla vücuda geri verilir (9, 19).

Rektal insüflasyon: Medikal O<sub>3</sub> tedavisinin en eski uygulama yöntemlerindedir. Bu yöntemde 150-300 ml ozon/oksijen karışımı kullanılır. Karışım katater ve katatere bağlı silikon torba veya enjektör aracılığı ile rektal yoldan uygulanır. Bu tedavi yöntemi toplamda 10-12 insüflasyonluk bir uygulama programıdır (19, 40).

### Ozon Tedavisi Endikasyonları

Medikal O<sub>3</sub> tedavisi esas olarak enfeksiyöz hastalıklar, immün sistem hastalıkları, vasküler bozukluklar, ortopedik patolojiler ve dejeneratif hastalıklar olmak üzere birçok hastalıkta kullanılmaktadır (42).

Enfeksiyöz hastalıklar: O<sub>3</sub>’lanmış distile su ve O<sub>3</sub>’lu yağın dezenfektan etkisi ve immün sistemi aktive edici özelliği bilinmektedir. Bu etkilerinin dışında savaş yaraları, ülserler, anaerobik enfeksiyonlar ve yanıklarda etkinliği vardır. O<sub>3</sub>’lanmış solüsyonlar temizleyici etki ve güçlü dezenfektan özelliğinden dolayı mantar hastalıkları, gingivit, anal fissür, yatak yarası, fistül, osteomyelit, sinüzit, stomatit, apse, vulvovajinit, antibiyotiklere dirençli iyileşmeyen yaralar veya anaerobik bakterileri öldürmek için kullanılmaktadır (10). Ayrıca yapılan çalışmalarda medikal O<sub>3</sub> tedavisinin hem maliyetinin düşük olduğu hem de kendisine gelişmiş bir direncin olmadığı rapor edilmiştir (42).

İmmün sistem hastalıkları: İmmün sistemin baskılandığı veya bozulduğu kanser hastalarında kemoterapi veya radyoterapi tedavisi sonrasında, kronik viral hastalıklarda ve romatolojik hastalıklarda medikal O<sub>3</sub> tedavileri uygulanmaktadır (43, 44).

Vasküler bozukluklar: Yapılan birkaç çalışmada medikal O<sub>3</sub> tedavisinin serebral ve kalp damar hastalıklarında, kronik alt ekstremitte iskemilerinde, Raynaud’s Sendromunda etkili olduğu bildirilmiştir (45). O<sub>3</sub>’nun bu tedavideki etki mekanizması şöyle açıklanmıştır; eritrositlerdeki 2,3-DPG miktarını arttırıp oksihemoglobin disosiasyon eğrisini sağa kaydırır ve periferde hipoksik dokulara O<sub>2</sub> dağıtımını sağlar. O<sub>3</sub>’a maruz kalan endotel hücrelerde NO salınımı ciddi düzeyde artar. Salınımı artan NO hem vazodilatasyonu sağlar hem de ekstremitte iskemisi olan hastalardaki spontan ağrıyı ortadan kaldırır. Kesin olmamakla birlikte iskemik alanlarda neoangiogeneze olduğu da iddia edilmektedir (46). Ayrıca O<sub>3</sub>’lanmış heparinize kanda Platelet Derive Büyüme Faktörü (PDGF) ve Değiştirici Büyüme Faktörü (TGF β1) salınımı ve buna bağlı olarak da ülserleşmiş dokuların iyileştiği gözlenmiştir (45).

Ortopedik patolojiler: Disk hernileri veya akut-kronik eklem hastalıklarında hasarlı bölgeye düşük hacimle medikal O<sub>3</sub> tedavisi uygulanmaktadır (47, 48).

Dejeneratif hastalıklar: Yapılan çalışmalarda verilen ozon/oksijen karışımının antioksidan enzim seviyesini arttırdığı ve bu etkiyle senil demans, parkinson hastalığı, optik sinir disfonksiyonları ve makülopati gibi hastalıklarda faydalı olacağı bildirilmiştir (49, 50). Orta düzeyde ve tekrarlı medikal O<sub>3</sub> tedavilerinin

SOD, CAT, GPx enzimlerini kesinlikle arttırdığı bilinmektedir. Kardiyak infarktüs, nörodejeneratif hastalıklar, HIV enfeksiyonu (43) ve makülopati gibi durumlarda da bu enzimlerde artış olduğu rapor edilmiştir (42).

Medikal O<sub>3</sub> tedavisinin kullanıldığı hastalıklar geniş bir biçimde tablo 2'de verilmiştir (10, 41, 45, 47, 48, 51, 52).

**Tablo 2. Medikal O<sub>3</sub> tedavisinin endikasyonları.**

Gingivitis, Periodontitis	Serebral Ve Kalp Damar Hastalıkları
Anal Fissür, Fistül	Senil Demans
Otit, Sinüzit	Parkinson Hastalığı
Vulvovajinit	Kronik Alt Ekstremitte İskemileri
Proktit, Kolit	Raynaud's Sendromu
Sistit	Tromboflebit
Diabetik Gangren	Alopesi
Yatak Yarası	Akne, Fronkül
Yanıklar	Dermatit
Disk Hernisi	Apse
Akut Veya Kronik Eklem Hastalıkları	Mantar Hastalıkları
Osteomyelit	Optik Sinir Disfonksiyonu
Gonartroz	Makülopati

Medikal O<sub>3</sub> tedavisi uygulama ünitelerinde; eklem, tendon ve ligaman yaralanmaları, vertebra ve disk patolojilerine bağlı yansıyan ağrı, myofasial ağrı, fibromyalji, diabetik yaralar, gingivitis ve periodontitis vakalarında yapılabilir. Uygulama merkezlerinde ise ünitelerde uygulanan hastalıklara ek olarak ayrıca; nöropatik ağrı, vertebral disk patolojileri, enfekte diabetik yaralar ve revaskülarizasyon şansı olmayan kritik iskemili ekstremitte yaralarına medikal O<sub>3</sub> tedavisi verilebilmektedir (41).

#### **Ozon Tedavisinin Yan Etki ve Kontrendikasyonları**

Medikal O<sub>3</sub> tedavisi sonrası oluşabilecek yan etkilerin nedeni, iyatrojenik sebepler veya uygulanan O<sub>3</sub> dozunun terapötik aralıktan daha yüksek olmasıdır (31). Yan etkilerden sorumlu önemli iki ajan peroksinit ve hidroksil iyonudur. O<sub>3</sub>, uygun terapötik doz aralığında kullanılsa dahi oluşabilecek nadir yan etkiler; mide bulantısı, dudaklarda ve dilde karıncalanma hissi, ağızda metalik tat, yorgunluk, kaşıntı, eritematöz deri döküntüleri ve hafif hipotansiyondur (53).

Solunan havadaki O<sub>3</sub> konsantrasyonu arttıkça organizmada üst hava yollarında irritasyondan başlayıp dakikalar içinde ölüme neden olabilecek farklı toksikite bulguları meydana gelir.

Havadaki O<sub>3</sub> gazı konsantrasyonu artışı ve neden olduğu toksik durumlar tablo 3'de verilmiştir (54).

**Tablo 3. Solunan havadaki O<sub>3</sub> gazı konsantrasyonu ve toksik etkileri.**

Havadaki O <sub>3</sub> Konsantrasyonu (ppm)	Toksik Etki
0.1	Üst hava yollarında irritasyon ve salgı artışı
1.0-2.0	Rinit, öksürük, baş ağrısı, bulantı
2.0-5.0 (10-20 dk)	İlerleyici dispne, bronşiyal spazm, retrosternal ağrı
5.0 (60 dk)	Akut pulmoner ödem, bazen respiratuar paralizi
10.0	4 saat içinde ölüm
50.0	Dakikalar içinde ölüm

Medikal O<sub>3</sub> tedavisinin kontrendike olduğu durumlar tablo 4'te verilmiştir (41, 55, 56).

**Tablo 4. Medikal O<sub>3</sub> tedavisinin kontrendikasyonları.**

Glukoz-6-fosfat-dehidrogenaz eksikliği
Hamilelik (özellikle ilk trimester)
Basedow Graves Tipi Kontrolsüz Hipertiroidizm
Ağır Trombositopeni (< 50000 / mm <sup>3</sup> )
Ağır Myestenia
Masif Kanamalı Hastalar
Akut Alkol İntoksikasyonu
Malign Hipertansiyon

#### **Sonuç**

Medikal O<sub>3</sub> tedavisinin, 1839 yılında gaz formunun bulunmasından itibaren enfeksiyöz, immün sistem, vasküler, ortopedik ve dejeneratif hastalıklar başta olmak üzere birçok hastalıkta kullanılması (42), hastalar için yararı olan terapötik bir yöntem olduğunu kanıtlamaktadır. Tedavinin Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılmış bir merkezde, sertifikalı ve tecrübeli hekimler tarafından, uygun doz ve uygun teknikte uygulanması tedavi başarısını arttırmaktadır. Günümüzde sayıca artmaya devam eden bilimsel çalışmalar; medikal O<sub>3</sub> tedavisi ile ilgili standardizasyon oluşmasını, uygulama seviyesinde birçok hastalık grubunun tedavi planlamasına girmesini, tedavi protokollerinde tamamlayıcı ve yardımcı tedavi edici ajan olarak kullanımının yanı sıra endikasyonlar ve uygulama esasları dahilinde gelecekte tedavi edici primer ajan olarak kullanımına imkan sağlayabilir.

**KAYNAKLAR**

1. Dıraçoğlu D. Kas iskelet hastalıklarında Ozon-Oksijen tedavileri. *Turk J Phys Med Rehab* 2016; 62: 183-91.
2. Heng S, Yeung KL, Djafer M, Schrotter JC. A novel membrane reactor for ozone water treatment. *J Membr Sci* 2007; 289: 67-75.
3. Bocci V. Ozone As janus: This Controversial gas can be either toxic or medically useful. *Mediators Inflamm* 2004; 13: 3-11.
4. Uysal B, Seven MM, Memiş A, Yıldız Y. Ozon Tedavisinin spor hekimliğindeki potansiyel endikasyonları. *Spor Hekimliği Dergisi* 2015; 50: 77-88.
5. Loncar M, Stipetic D, Matosevic Z. Ozone application in dentistry. *Arch Med Res* 2009; 40: 136-7.
6. [http://www.siemens.com/history/pool/perseunlic-hkeiten/gruendergeneration/werner\\_von\\_siemens\\_en.pdf](http://www.siemens.com/history/pool/perseunlic-hkeiten/gruendergeneration/werner_von_siemens_en.pdf), Werner von Siemens 10.05.2013.
7. <http://ozofresh.co.uk/the-ozone-timeline-the-full-history-of-ozone.html>, The Full History of ozone, 10.05.2013.
8. Rubin MB. The history of ozone. *Bull Hist Chem* 2001; 26: 40-56.
9. Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy; State of the art. *Arch Med Res* 2006; 37: 425-35.
10. Viebahn-Haensler R. Ozonun tıpta kullanımı. 4. Baskı, İstanbul: Yelken Basım, 2006.
11. Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği. Resmi Gazete Sayı No:29158. 27.10.2014.
12. Mollahaliloğlu S, Uğurlu FG, Kalaycı MZ, Öztaş D. The New Period İn Traditional And Complementary Medicine. *Ankara Med J* 2015; 15: 102-5.
13. WEB (2021) [http://getatportal.saglik.gov.tr/TR,21264/uygulama-merkezleri.html\\_03.04.2021](http://getatportal.saglik.gov.tr/TR,21264/uygulama-merkezleri.html_03.04.2021).
14. Chen J, Davidson JH. Ozone production in the positive dc corona discharge: Model and comparison to experiments. *Plas Chem and Plas Proc* 2002; 22: 495-522.
15. Rowland FS. Stratospheric ozone depletion. *Phil Trans R Soc B* 2006; 361: 769-90.
16. Bocci VA. Oxygen-Ozone therapy: A Critical Evaluation. Dordrecht Ed: Springer. *Science Business Med* 2002: 31-37.
17. Pryor WA, Squadrito GL, Friedman M. The Cascade mechanism to explain ozone toxicity: The role of lipid ozonation products. *Free Radic Biol Med* 1995; 19: 935-41.
18. Wang G, Guo Q, Hossain M et al. Bone marrow-derived cells are the major source of mmp-9 contributing to blood-brain barrier dysfunction and infarct formation after ischemic stroke in mice. *Brain Res* 2009; 1294: 183-92.
19. Di Paolo N, Bocci V, Gaggiotti E. Ozone therapy editorial review. *Int J Artificial Organs* 2004; 27: 168-75.
20. Aslan MK, Boybeyi Ö, Şenyücel FM et al. Protective Effect Of İntraperitoneal Ozone Application İn Experimental Ovarian İschemia/Reperfusion İnjury. *J Pediatr Surg* 2012; 47: 1730-4.
21. Ajamieh HH, Berlanga J, Merino N et al. Role of protein synthesis in the protection conferred by ozone-oxidative-preconditioning in hepatic ischaemia/reperfusion. *Transpl Int* 2005; 18: 604-12.
22. Tusat M, Mentese A, Demir S, Alver A, Imamoglu M. Medical ozone therapy reduces oxidative stress and testicular damage in an experimental model of testicular torsion in rats. *Int Braz J Urol* 2017; 43: 1160-6.
23. Güçlü A, Erken HA, Erken G et al. The effects of ozone therapy on caspase pathways, tnf- $\alpha$ , and hif-1 $\alpha$  in diabetic nephropathy. *Int Urol Nephrol* 2016; 48: 441-50.
24. Alpcan S, Başar H, Aydos TR et al. Apoptosis in testicular tissue of rats after vasectomy: Evaluation of enos, inos immunoreactivities and the effects of ozone therapy. *Turk J Urol* 2014; 40: 199-206.
25. Mete F, Tarhan H, Celik O et al. Comparison of intraperitoneal and intratesticular ozone therapy for the treatment of testicular ischemia-reperfusion injury in rats. *Asian J Androl* 2017; 19: 43-6.
26. Emon ST, Uslu S, Aydinlar EI et al. Effects of ozone on spinal cord recovery via the wnt/  $\beta$ -catenin pathway following spinal cord injury in rats. *Turk Neurosurg* 2017; 27: 946-51.
27. Ozturk O, Tezcan AH, Adali Y et al. Effect of ozone and methylprednisolone treatment following crush type sciatic nerve injury. *Acta Cir Bras* 2016; 31: 730-5.
28. Meng W, Xu Y, Li D et al. Ozone protects rat heart against ischemia-reperfusion injury: A role for oxidative preconditioning in attenuating mitochondrial injury. *Biomed Pharmacother* 2017; 88: 1090-7.
29. Zaky S, Kamel SE, Hassan MS et al. Preliminary results of ozone therapy as a possible treatment for patients with chronic hepatitis C. *J Altern Complement Med* 2011; 17: 259-63.
30. Tirelli U, Cirrito C, Pavanello M, Piasentin C, Lleshi A, Taibi R. Ozone therapy in 65 patients with fibromyalgia: an effective therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 1786-8.
31. Di Paolo N, Gaggiotti E, Galli F. Extracorporeal blood oxygenation and ozonation: Clinical and biological implications of ozone therapy. *Redox Rep* 2005; 10: 121-30.

32. Fuccio C, Luongo C, Capodanno P et al. A single subcutaneous injection of ozone prevents allodynia and decreases the overexpression of Pro-Inflammatory caspases in the Orbito-Frontal cortex of neuropathic mice. *Eur J Pharmacol* 2009; 603: 42-9.
33. Giunta R, Coppola A, Luongo C et al. Ozonized autohemotransfusion improves hemorheological parameters and oxygen delivery to tissues in patients with peripheral occlusive arterial disease. *Ann Hematol* 2001; 80: 745-8.
34. Zanardi I, Borrelli E, Valacchi G, Travagli V, Bocci V. Ozone: A multifaceted molecule with unexpected therapeutic activity. *Curr Med Chem* 2016; 23: 304-14.
35. Hatfield SM, Kjaergaard J, Lukashev D et al. Immunological mechanisms of the antitumor effects of supplemental oxygenation. *Sci Transl Med* 2015;7: 277-30.
36. Ai Z, Lu Y, Qiu S, Fan Z. Overcoming Cisplatin resistance of ovarian cancer cells by targeting HIF-1-Regulated cancer metabolism. *Cancer Lett* 2016; 373: 36-44.
37. Spain Ozone Therapy Society Of Medical Professionals A. Madrid Declaration On Ozone Therapy 2010 Available from: <https://aepromo.org/en/madrid-declaration-on-ozonotherapy/>. 20.01.2020.
38. Shoemaker JM. Ozone Therapy - History, Physiology, Indications, Results. [www.judithshoemaker.com](http://www.judithshoemaker.com), 2005.
39. Elvis AM, Ekta JS. Ozone Therapy: A clinical review. *J Nat Sci Biol Med* 2011; 2: 66-70.
40. Viebahn-Hänsler R, León Fernández OS, Fahmy Z. Ozone in medicine: The low-dose ozone concept-guidelines and treatment strategies ozone: science & engineering. *J Int Ozone Ass* 2012; 34: 408-24.
41. WEB (2021) <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuatmetin/yonetmelik/7.5.20164-ek.pdf> 24.05.2021.
42. Bocci V. Biological and clinical effects of ozone: Has ozone therapy a future in medicine. *Br J Biomed Sci* 1999; 56: 270-9.
43. Bocci V. A reasonable approach for the treatment of hiv infection in the early phase with ozonotherapy (autohaemotherapy). How 'inflammatory' cytokines may have a therapeutic role. *Mediators Inflamm* 1994; 3: 315-21.
44. Bocci V. Ozonotherapy as a Possible Biological Response Modifier in Cancer. *Forsch Komplementarmed* 1998; 5: 54-60.
45. Valacchi G, Bocci V. Studies on the biological effects of ozone: 10. Release of factors from ozonated human platelets. *Mediators Inflamm* 1999; 8: 205-9.
46. Rakovsky S ve Zaikov G. Application of ozone in medicine. *Chemistry & Chemical Technology* 2009; 3: 237-48.
47. Wang YM, Cai ZM, Lu YH. Medical ozone injection at lumbar jiaji (ex-b2) points for 100 cases of lumbar vertebrae disc. *Zhongguo Zhen Jiu* 2012; 32: 939-40.
48. Melchionda D, Milillo P, Manente G, Stoppino L, Macarini L. Treatment of radiculopathies: a study of efficacy and tollerability of paravertebral oxygenozone injections compared with pharmacological anti-inflammatory treatment. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012; 26: 467-74.
49. Bocci V. Does ozone therapy normalize the cellular redox balance? Implications for therapy of human immunodeficiency virus infection and several other diseases. *Med Hypotheses* 1996; 46: 150-4.
50. Spector A. Oxidative Stress-Induced Cataract: Mechanism of Action. *Faseb J* 1995; 9: 1173-82.
51. Shcherbatiuk TG. Application of ozone in medicine: Problems and perspectives. *Fiziol Zh* 2008; 54: 41.
52. Medical Society for Ozone Application. Applications and Indications of Medical Ozone. Ozone Seminar Congress, Munich, 2003.
53. Sagai M, Bocci V. Mechanisms of action involved in ozone therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? *Med Gas Research* 2011; 1: 29.
54. Bocci V. Ozone a new medical drug. Dordrecht. The Netherlands Springer 2005; 75-85.
55. International Scientific Committee of Ozone Therapy - ISCO3/MET/00/01 Major Autohemotherapy. Available from: [https://isco3.org/wp-content/uploads/2017/03/ISCO3-10\\_Subat\\_2020](https://isco3.org/wp-content/uploads/2017/03/ISCO3-10_Subat_2020).
56. Fedorova T, Dubrovina N, Sokur T, Burlev A, Bakuridze E. Ozone therapy and the indices of lipid peroxidation in a complex treatment of the pregnant with iron-deficient anemia. *Meditsinskii almanakh* 2013; 3: 159-60.