



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SIÇANLARDA OZON TERAPİ SIRASINDA
DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN
İNTRAVENÖZ OZON GAZI EMBOLİSİ
KLİNİK TABLOSU, OKSİJEN VE KURU
HAVA EMBOLİSİ TABLOLARINDAN
FARKLI MIDIR?**

SELCEN UÇAR

**TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. ARZU İRBAN**

**GELENEKSEL VE TAMAMLAYICI TIP ANA BİLİM DALI
GELENEKSEL VE TAMAMLAYICI TIP DOKTORA PROGRAMI**

**DOKTORA TEZİ
MAYIS/2024**

BEYAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Mevcut tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu,
- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Mevcut tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışının olmadığını,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi

beyan ederim.

Selcen Uçar

İTHAF

“Bin yılların doğal reçetelerini, zamanın testinden geçmiş bir miras olarak gelecek nesillere aktarmanın kutlu bir görev olduğunu bizlere hatırlatarak, sağlığın bir kültür olarak yaşandığı, çok daha anlamlı bir dünya hedefini koyan ve Türkiye'mize GETAT uygulamalarında önde gelen ülke ve küresel ölçekte bir cazibe merkezi olması vizyonunu kazandıran muhterem Emine ERDOĞAN Hanımefendiye ithaf ediyorum.”

TEŞEKKÜR

Doktora tez çalışmam sürecinde her konuda beni yönlendiren, bilgi ve deneyimleri ile desteğini ve ilgisini esirgemeyen tez danışmanım, kıymetli hocam Prof. Dr. Arzu İRBAN'a ve katkılarından dolayı değerli hocam Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ahmet Yaser MÜSLÜMANOĞLU'na,

Karşılaştığım tüm zorluklarda benden desteğini esirgemeyen değerli eşim Tarık Yusuf UÇAR'a ve doktora eğitimim boyunca bana gösterdikleri sabır ve anlayış için oğlum Enes Nevzat UÇAR ve kızım Zeynep Dilara UÇAR'a,

Maddi ve manevi desteklerini tüm hayatım boyunca hep yanımda hissettiğim annem, babam ve kardeşlerime sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İTHAF.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
RESİMLER LİSTESİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ÖZET	xiii
ABSTRACT.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. GELENEKSEL VE TAMAMLAYICI TIP.....	3
2.1.1. Modern Tıp ve Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp İlişkisi	3
2.1.2. Dünyada Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları.....	4
2.1.3. Dünya Sağlık Örgütü ve Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp	5
2.1.4. Türkiye’de Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp ve Uygulamaları.....	7
2.2. PULMONER EMBOLİ	9
2.2.1. Pulmoner Hava Embolisi	9
2.3. OZON TERAPİSİ.....	11
2.3.1. Ozon.....	12
2.3.2. Tarihsel Süreç	13
2.3.3. Tıbbi Ozon	14
2.3.4. Ozon Çözünürlüğü.....	16
2.3.5. Ozonun Terapötik Etki Mekanizmaları	17
2.4. OZONTERAPİ YÖNTEMLERİ	19
2.5. OZON TERAPİ KULLANIM ALANLARI.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. DENEY HAYVANLARI	22
3.2. ANESTEZİK İLAÇLAR	22
3.3. ÖLÜMÜN VE KALP TEPE ATIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	22
3.4. DENEY TASARIMI.....	23
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	27
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA	32

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	36
EK.....	43



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 4.1: Gruplara dair hacim ve emboliye bağlı ölüm sürelerine ait tanımlayıcı istatistikler ve gruplar arası karşılaştırma	29
Tablo 4. 2: Gruplar arası hacim farklılıklarına yönelik subgroup analizler.....	30
Tablo 4. 3: Gruplar arası emboliye bağlı ölüm sürelerine yönelik subgroup analizler.....	30
Tablo 4. 4: Tüm grup ve alt gruplarda Oksijen-ozon gazı karışımı (Grup 1), %100 oksijen (Grup2), medikal kuru hava (Grup3) uygulama hacimleri ile kalp tepe atımlarının durma süreleri arasındaki korelasyon analizleri.....	31

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1:Oksijen ve ozon gazlarının molekül yapısı	12
Şekil 2.2: Oksijen molekülünden ozon molekülü oluşumu.....	12
Şekil 2.3: Bir ozon jeneratörünün basit çalışma prensibi	15
Şekil 2.4: Ozon tedavisinin etkileri, Reaktif Oksijen Türevleri(ROT), Lipit Oksidasyon Ürünü(LOP), Nitrik Oksit(NO)	18
Şekil 2.5:Ozonun immünmodölatör etkisinin oluşumundaki biyolojik yollar	19

RESİMLER LİSTESİ

Resim3.1: Laboratuvar ortamındaki sıçanların anestezi öncesi fotoğrafı	26
Resim3.2: Anestezi uygulanmış sıçanlar	26
Resim3.3: Anestezi altındaki sıçanın monitörizasyon aşaması.....	27
Resim3.4: Sıçan kuyruk venine anjiokat takılması	28



SİMGELER VE KISALTMALAR

DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EKG	: Elektrokardiyografi
GETAT	: Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp
GM-CSF	: Granülosit Makrofaj Koloni Stimülan Faktör
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
IFN-β	: İnterferon-beta
IL-1	: İnterlökin-1
İM	: İntramusküler
İP	: İntraperitoneal
İV	: İntravenöz
LOP	: Lipid Oksidasyon Ürünü
NCCIH	: The National Center For Complementary and Integrative Health
NO	: Nitrik Oksit
O₂	: Oksijen
O₂⁻	: Süperoksit
O₃	: Ozon
PH	: Pulmoner Emboli
PHE	: Pulmoner Hava Embolisi
RNA	: Ribonükleik Asit
ROT	: Reaktif Oksijen Türevleri
SH	: Sülfidril
TGF-β	: Transforme Edici Büyüme Faktörü-beta

TNF- α : TümörNekrozFaktörü-alfa

VHE : Vasküler Hava Embolisi



SIÇANLARDA OZON TERAPİ SIRASINDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN İNTRAVENÖZ OZON GAZI EMBOLİSİ KLİNİK TABLOSU, OKSİJEN VE KURU HAVA EMBOLİSİ TABLOLARINDAN FARKLI MIDIR?

ÖZET

Amaç: Ozon terapisi, oldukça reaktif bir gaz olan ozon kullanılarak yapılan bir Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp (GETAT) yöntemidir. Tüm dünyada ve ülkemizde kullanımı gittikçe artmaktadır. Direkt intravenöz (İV) ozon uygulaması kontrendike uygulamalar arasında kabul edilmekle beraber, Amerika’da yaygın uygulamalardandır. Direkt İV uygulamalar, pulmoner hava embolisine (PHE) neden olabilir ki bu bilgiler de vaka sunumlarına dayanmaktadır. Bu çalışmanın amacı; ozon-oksijen karışımı, oksijen ve medikal kuru havanın İV enjeksiyonu ile oluşturulan fatal PHE’nde, uygulanan gazın türü-uygulanma hızı-uygulanan hacmin mi etkili olduğunu araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: 21 *Sprague Dawley* erkek sıçan kapalı zarf usulü 3 gruba ayrıldı. İntraperitoneal (İP) ketamin–xylazin sedoanaljezisini takiben kuyruk venlerinden 24 G katater takılarak tespit edildi ve İV olarak %15 ozon-%85 oksijen gaz karışımı (Grup1), %100 oksijen (Grup2) ve medikal kuru hava (Grup3) 4 mL/dk’dan infüzyona başlandı ve kalp tepe atımı (KTA) durana kadar devam edildi. KTA durduğu anda geçen süre ve verilen toplam gaz hacmi kaydedildi.

Bulgular: Ölüme sebebiyet veren toplam gaz hacmi Grup1’de Grup3’e göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,042$). PHE’ne bağlı ölüm süreleri de Grup1’de Grup 3’e göre belirgin şekilde uzun bulundu ($p=0,025$). Ancak, her iki parameter açısından da Grup 1-2 ve Grup 2-3 arasında farklılık saptanmadı.

Sonuç: Ozon gazının kan/gaz erime kat sayısı oksijenden 10 kat daha fazladır. %15ozon-%85oksijen gaz karışımı İV uygulandığında; kanda daha az gaz baloncuğu oluşumuna dolayısıyla PHE’ne neden olan gaz hacminin de daha az olmasına neden olmaktadır. PHE komplikasyonu açısından ozon-oksijen karışımının, oksijen ve medikal kuru havaya göre daha yüksek hacimde ölüme sebebiyet vermesi sebebiyle, daha güvenli olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: İntervenöz hava, İntervenöz oksijen, İntervenöz ozon, Ozon terapisi, Pulmoner emboli.



IS CLINICAL PICTURE OF EXPERIMENTAL INTRAVENOUS GASEOUS EMBOLI OF OZONE-OCCURED DURING OZONE THERAPY DIFFERENT RESULTED FROM MEDICAL AIR AND OXYGEN GAS IN RATS?

ABSTRACT

Aim: Ozone therapy is a Traditional and Complementary Medicine (TCM) method using ozone, a highly reactive gas. Its use is increasing all over the world and in our country. Although direct intravenous (IV) ozone application is considered among the contraindicated applications, it is a common practice in the United States. Direct IV administration can cause pulmonary air embolism (PHE), which is based on case reports. The aim of this study is to investigate whether the type of gas applied, the rate of application, and the volume applied are effective in fatal PHE created by IV injection of ozone-oxygen mixture, oxygen and medical dry air.

Materials and Methods: 21 Sprague Dawley male rats were divided into 3 groups by closed envelope method. After intraperitoneal (IP) ketamine–xylazine sedoanalgesia, it was fixed by inserting a 24 G catheter in the tail veins and intravenously 15% ozone-85% oxygen gas mixture (Group1), 100% oxygen (Group2) and medical dry air (Group3) 4 mL/min. The infusion was started from and continued until the heartbeat stopped. The time elapsed and the total gas volume delivered were recorded when the heartbeat stopped.

Results: Total gas volume causing death was significantly higher in Group1 than Group3 ($p=0.042$). Duration of death due to PHE was also found to be significantly longer in Group1 compared to Group 3 ($p=0.025$). However, no difference was found between Group 1-2 and Group 2-3 in terms of both parameters.

Conclusion: The blood/gas melting coefficient of ozone gas is 10 times higher than that of oxygen. When 15% ozone-85% oxygen gas mixture is administered IV; It causes less gas bubble formation in the blood and therefore less gas volume that causes PHE. In terms of PHE complication, it was concluded that ozone-oxygen mixture is safer because it causes death in higher volumes than oxygen and medical dry air.

Key Words: Intravenous air, Intravenous oxygen, Intravenous ozone, Ozone therapy, Pulmonary embolism.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ozon (O_3), üç oksijen (O_2) atomundan oluşan oldukça reaktif bir gazdır. Reaktif olmasının yanısıra oldukça kararsız bir gaz olduğu için bulunduğu ortamda dakikalar geçtikçe oksijene döner, ortamdaki konsantrasyonu azalır. Ozonun gaz hali kuru ortamlarda etki gösteremezken; su, serum, lenf, plazma ve idrar gibi vücut sıvılarında çözünerek/reaksiyona girerek ortama reaktif oksijen verir.

Ozon terapisi; ozon gazı kullanılarak yapılan bir tedavi yöntemidir. Ozon terapisi tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de son yıllarda giderek artan sıklıkta uygulanmaktadır. On dokuzuncu yüzyılda kullanılmaya başlayan güvenli, etkili ve düşük maliyetli bir tedavi yöntemi ve klasik tıbbi tedaviye bir alternative ve/veya destek olarak sunulmaktadır. Birbirinden farklı kullanım alanları olup uygulama yöntemleri de kullanım alanlarına göre değişiklik göstermektedir; kulaktan insüflasyon, rectal insüflasyon, vajinal insüflasyon, topikal, intradermal, subdermal, intraartiküler, intradiskal, İV ve intramüsküler (İM) gibi. Ozonun direkt İV uygulamaları özellikle Amerika kıtasındaki ülkelerde kullanılmakla beraber; Dünya ozon terapistleri için bir kılavuz olan Madrid Deklarasyonu'nda bu uygulama kontra-uygulama olarak Kabul edilip, yapılmasına karşı çıkılan bir uygulama yöntemidir. Bu uygulama ile ilgili olumlu ve olumsuz yayınlar bulunmakla beraber bu konuda randomize kontrollü çalışmalar olmadığı için yan etkiler ve komplikasyonlar hakkında çok az bilgi vardır. Bu konudaki bilgilerin çoğu vaka bildirimlerinden gelmektedir. Bu vaka bildirimleri incelendiğinde, ozon terapisine bağlı komplikasyonların çoğunun uygulama yöntemine bağlı olarak geliştiği görülmektedir. Bu komplikasyonlardan en ciddi olanı ise PHE'dir.

Bir gaz olan ozonun hayvan deneylerinde genellikle İP uygulamalarının olduğu görülmektedir. Bu gaz halindeki ozonun İV tedavide uygulanması sırasında ise ölümcül olabilecek komplikasyonlarının özellikle de PHE'nin; hangi uygulama dozlarında oluştuğu veya oluşurken diğer gaz uygulamalarıyla karşılaştırıldığında ortaya çıkan klinik tabloda bir farklılık olup olmadığı net olarak bilinmemektedir. Bildirilen bu komplikasyonların; ozon tedavisine mi, tedavide kullanılan yöntemine mi, uygulanma hızına mı bağlı olduğu ya da bunların birlikte kombinasyonlarından mı kaynaklandığı hala net değildir.

Bu çalışma ile sıçanlarda ozon-oksijen karışımı, oksijen ve medikal kuru havanın İV enjeksiyonu ile oluşturulan fatal PHE'nde uygulanan gazın türünün mü, uygulanma hızının mı yoksa uygulanan hacmin mi etkili olduğunu araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. GELENEKSEL VE TAMAMLAYICI TIP

İnsanoğlunun varlığıyla beraber hastalıklar var olagelmiş ve devamlı bir değişim göstermiştir. Tüm bu süreçlerde hastalıklarla baş edebilmek için tecrübelerden ve doğadan faydalanarak çözüm bulunmaya çalışılmış ve geleneksel tedavi yöntemleri de gelişmeye başlamıştır. Geleneksel tedavi şekilleri; tecrübelerden, dini inanışlardan, felsefeden ve kültürel yapılardan etkilenecek şekilde şekillenmiş ve modern tıptan farklılıklar göstermiştir(1). Modern tıptaki tüm gelişmelere rağmen geleneksel tıp hemen her zaman uygulanmaya devam etmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre geleneksel tıp; uzun bir tarihe sahiptir ve sağlığın korunmasında ve iyileştirilmesinde, fiziksel ve mental hastalıkların önlenmesinde, teşhis ve tedavi edilmesinde kullanılan, farklı kültürlerle özgü teoriler, inançlar ve deneyimlere dayanan bilgi, beceri ve uygulamaların toplamıdır (2).

2.1.1. Modern Tıp ve Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp İlişkisi

Modern tıp ya da konvansiyonel tıp ilk olarak 1980'li yıllarda McMaster Tıp Fakültesinde “Kanıt Dayalı Tıp” olarak isimlendirilmiştir. Geleneksel tıp uygulayıcıları tarafından modern tıp terimi yerine “batı tıbbı/ allopatik tıp/ klasik tıp/ ortodoks tıbbı/ bilimsel tıp/ biyotıp” gibi çeşitli isimler de kullanılmaktadır. Modern tıp yaklaşımında hastalık, tıbbi cihaz ve aletler, çeşitli teknolojik yöntemler ile teşhis edilmekte ve doğal veya kimyasal içeriğe sahip ilaçlar ile de tedavi edilmektedir. Bu modern tıbbi yaklaşım hastalık odaklı olup, hastalar birbirinden farklı görülmez (3,4).

Geleneksel tedavi yöntemleri oldukça uzun zaman “halk tıbbı/ alternatif tıp/ bilimsel olmayan, şarlatanlık, entegre tıp/ bütünleyici tıp” olarak adlandırılmıştır (5). Modern tıp uygulamaları yerine ikame edilen unsurlar için “alternative tıp” kavramının kullanıldığı da görülmektedir. Kanıt dayalı şekilde ortaya konulmamış tüm uygulamaları alternatif tıp çerçevesinde ele alan tanımlamalar var olmakla birlikte; son gelişmeler ışığında alternative tıp kavramı artık kullanılmamaktadır. Bu konuda ortak görüş “*tıbbın değil ancak tedavi yöntemlerinin alternatifi olabileceği*” şeklindedir. Bu bağlamda

konuyu ele alırsak, tamamlayıcı tıp uygulamalarını “modern tıbbi destekleyen unsurlar” olarak kabul eden yaklaşımlar daha yaygın olarak kabul görmektedir.

The National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH)’e göre GETAT, modern tıp uygulamaları içerisinde Kabul edilmeyen her türlü sağlık ve tıbbi bakım-tedavi hizmetleri, ürünleri ve uygulamaların tümü olarak tanımlanmıştır (6). Bütünleyici tıp ise GETAT uygulamalarının modern tıp uygulamalarına entegre edilerek sağlığın iyileştirilmesinde kullanılması olarak tanımlanmaktadır (7).

2.1.2 Dünyada Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları

Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp uygulamaları, farklı kültürel topluluklarda farklı şekilde algılanmakta ve tercih sebebi olmaktadır. GETAT uygulamalarının kolay ulaşılabilir ve düşük maliyetli olması, Afrika’da ve bazı gelişmekte olan ülkelerde beşeri ve mali kaynak kısıtlılıkları yönüyle ortaya çıkan bir tercihtir. Konvansiyonel sağlık sisteminin oldukça iyi kurulduğu bazı Asya ülkelerinde bile, yaygın GETAT uygulamalarının var olması, GETAT’ın kültürel ve tarihi etkiler kaynaklı kullanımına iyi bir örnektir.

Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp’ın en yaygın uygulandığı ülkeler Çin ve Japonya’dır. Çin’de bulunan hastanelerin %95’inde geleneksel tıp uygulamaları ile modern tıp birarada kullanılmaktadır. En sık kullanılan GETAT uygulaması akupunkturdur. Çin’de 350.000’in üzerinde geleneksel tıp sağlık çalışanı ve 2500’den fazla da geleneksel tıp hastanesi olduğu bildirilmektedir. Çin sağlık sigorta sisteminde modern tıp ile beraber geleneksel tıp uygulamaları da ödeme kapsamındadır. Ayrıca Çin’de 170 adet geleneksel tıp araştırma enstitüsü bulunduğu da bilinmektedir. Japonya’da ise modern tıp ile birlikte kampo tıbbını (geleneksel Çin şifalı bitki tıbbının Japon kültürü ile şekillenmiş hali) uygulayan hekim oranının %72 olduğu bildirilmektedir. Japonya’da modern tıp eğitimi veren 80 okul bulunmakta ve bunların 18’inde aynı zamanda geleneksel tıp eğitimi de verilmektedir. Ayrıca 46 fakültede dört yıllık bir alternatif tıp eğitim program açıldığı da bilinmektedir (8).

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde GETAT uygulamaları kullanma durumunun araştırıldığı çalışmalarda Kanada’da %70,4, Amerika Birleşik Devletleri’nde %42,1, Şili’de %71, Avustralya’da %48,2, Kolombiya’da %40, Fransa’da %49,3 ve Afrika ülkelerinde %80 oranında; Tanzanya, Uganda, Ruanda, Hindistan, Benin ile

Etioyopya gibi ölkelerde %60 ile %90 arasında olduğu bildirilmektedir (9,10). Törkiye’de yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde elde edilen bulgular řu şekildedir; Yavuz ve ark.(11)’nın çalışmasında meme kanserli hastalarda GETAT kullanımı %36 ile %70 arasında bulunmuştur. Güngörmüş ve Kıyak’a (12) göre ağrı yaşayan bireylerde bu oran %12-76 arasındadır. Törkiye genelindeki kanser hastalarında GETAT kullanımını araştıran bir literatör taramasında ise bu oran %22,1 ile %84,1 arasında değişmektedir (13). Ailelerin ocuklarında GETAT yöntemi kullanıp kullanmadıklarını sorgulayan bir çalışmada ise tüm ailelerin çocuklarında en az bir kez GETAT yöntemi kullandığını ve kullananların %72,8’inin ise genellikle kullanmaya devam ettikleri saptanmıştır (14). Bu oranlar göz önüne alındığında, ölkemizde de resmi kayıtlı olmasa da halk arasında GETAT kullanımının azımsanmayacak oranlarda yaygın olduğu görölmektedir.

2.1.3 Dünya Sağlık Örgütü ve Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp

Dünya Sağlık Örgütü, GETAT’ı “Fiziksel ve ruhsal hastalıklardan korunma, bunlara tanı koyma, iyileştirme veya tedavi etmenin yanında, sağlığın iyi sürdürölmesinde de kullanılan, farklı költürlere özgü teori, inanç ve tecrübeler dayalı, izahı yapılabilen veya yapılamayan bilgi, beceri ve uygulamalar bütünü” olarak tanımlamıştır (15). DSÖ tarafından yayınlanan Geleneksel Tıp Stratejisi 2002-2005 raporu, ilk küresel geleneksel tıp stratejisi niteliği taşıır ve raporda GETAT’ın özellikle yoksul toplumlarda mortalite ve morbiditeyi azaltmada etkin olmasını amaçlayan bir faaliyet çerçevesi de sunulmaktadır (2).

Dünya Sağlık Örgütü 2008 Pekin Deklerasyonu’ nda da aşağıdaki kararlar alınmıştır (16).

- Geleneksel ilaçlar, tedaviler ve uygulamalar hakkındaki bilgiler ve öğretilere saygı gösterilmeli, korunmalı, tanıtılmalı ve diğer ölkelerdeki koşullara uygun olarak yaygınlaştırılmalıdır.
- Hükümetler halklarının sağlığı konusunda sorumluluk sahibidir ve geleneksel tıbbın uygun, güvenli ve etkili kullanımını sağlamak için kapsamlı ulusal sağlık sistemlerinin bir parçası olarak ulusal politikaları geliştirmeli, yasal düzenlemeleri ve standartları oluşturmalıdır.
- 2008 yılında 61. Dünya Sağlık Assamblesi’nde Kabul edilen “Kamu Sağlığı, İnovasyon ve Fikri Mülkiyet Konusunda Küresel Strateji ve Eylem Planı” ile

uyumlu olarak araştırma ve yeniliğe dayalı olarak geleneksel tıp geliştirilmelidir.

- Hükümetler, geleneksel tıp hekimlerinin yeterlilik, akreditasyon veya ruhsatlandırma sistemlerini oluşturmalıdır. Geleneksel tıp hekimlerinin bilgi ve becerilerini ulusal gereksinimlere göre yükseltmelidir.
- Konvansiyonel ve geleneksel tıp sağlayıcıları arasındaki iletişim güçlendirilmeli ve hekimler, tıp öğrencileri ve ilgili araştırmacılar için uygun eğitim programları oluşturulmalıdır.
- Hükümetler, uluslararası kuruluşlar ve diğer paydaşlar, küresel strateji ve eylem planını uygulamada iş birliği yapmalıdır. Geleneksel tıp araştırmalarının araştırma finansmanı için devletler ve uluslararası sivil toplum kuruluşları birincil derecede katkı sunmalıdır.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından üye devletlere bu alanda yapacakları stratejik planlamalarında rehber olacak mahiyette bir çalışma olarak “Geleneksel Tıp Stratejisi 2014-2023” raporunda yayınlanmış bulunmaktadır. Bu strateji belgesinin esas gayesi, geleneksel tıbbın sağlık hizmetlerine sunabileceği potansiyel katkılarından faydalanmak ve geleneksel tıp ürünlerini, uygulamalarını ve uygulayıcılarını uygun koşullarda sağlık hizmetleri sistemlerine entegre ederek güvenli ve etkin kullanımını teşvik etmektir (17).

Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp alanında milli bir politikası olan devletlerin sayısında ciddi artışlar olmuştur. 2018 yılında yapılan bir çalışmada, 194 üye devletten 98’inin GETAT ile ilgili milli bir politikası olduğu saptanmıştır. GETAT alanında araştırma enstitüsü kurduğu rapor edilen devletler de önemli bir düzeye gelmiştir. Gerek yukarıda zikredilen rapor ve gerekse dünyada yaşanan diğer hatırı sayılır gelişmelere karşın DSÖ’ye üye devletler bazı zorluklar yaşamaktadırlar (17).

2017 Dünya İntegratif Tıp ve Sağlık Kongresi Berlin Sözleşmesi’nde “İntegratif Tıp ve Sağlığın Dünya Çapında Uygulanması ve Teşvik Edilmesinde Öz Sorumluluk ve Sosyal Eylem” başlığı altında, tıp dünyasına integrative tıp konusunda uyulması gereken prensipler yeniden deklare edilmiştir. Temel sağlık hizmetlerine erişimi olan kişilerin, aynı zamanda geleneksel ürünlere ve uygulamalara da erişimleri bulunmaktadır. Bu doğrultuda Berlin Sözleşmesi ile “Geleneksel ürün ve yöntemlerinin, modern tıp uygulamaları ile buluşmasını destekleyen araştırma ve geliştirme faaliyetlerine yönelik

küresel yatırımlar yapılarak, integrative ve geleneksel tıbbın güvenli ve etkin kullanımı sağlanmalıdır.” kararı da alınmıştır (18).

2.1.4. Türkiye’de Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp ve Uygulamaları

Resmî Gazete’de 29.5.1991 tarihinde yayımlanan “Akupunktur Tedavi Yönetmeliği” Türkiye’de GETAT konusundaki ilk mevzuat düzenlemesidir (19). Bu yönetmelikte akupunktur, uygulama yöntemleri ve uygulayıcıları konuları düzenlenmiştir. 2002 yılına gelindiğinde ise “Akupunktur Tedavisi Uygulanan Özel Sağlık Kuruluşları İle Bu Tedavinin Uygulanması Hakkındaki Yönetmelik” yürürlüğe girmiştir (20).

Türkiye’nin 2023 hedeflerine matuf 2014-2018 dönemini ilgilendiren Onuncu Kalkınma Planında, GETAT alanına da temasta bulunulmuş ve son olarak 2019-2023 dönemlerini kapsayan On Birinci Kalkınma Planında da; “Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarında ürün ve hizmet güvenilirliği ile standardizasyonun sağlanmasına yönelik hukuki düzenlemeler tamamlanacak ve kontrol-denetim mekanizması oluşturulacaktır. Ayrıca Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp uygulamalarına ilişkin hukuki düzenlemeler tamamlanacaktır. Son olarak Geleneksel ve tamamlayıcı tıpta merkez sayısı ve kamu hastanelerindeki unite sayısı artırılacak, control ve denetim mekanizmaları oluşturulacaktır.” hükümlerine yer verilmiştir (21,22).

27 Ekim 2014 tarihve 29158 sayılı Resmî Gazete yayımlanan “Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği” ile ülkemizde GETAT uygulamaları, 15 alanda mevzuata bağlı statü kazanmıştır. Bu yönetmelikle amaçlanan; GETAT uygulama usullerini tespit etmek, bunları uygulayacak kişilerin eğitim ve sertifikasyonunu sağlamak ve bunları tatbik edecek kuruluşların çalışma usul ve esaslarını discipline etmektir.

GETAT kapsamında ele alınan 15 alan; akupunktur, apiterapi, fitoterapi, hipnoz, homeopati, kayropratik, kupa uygulaması, larva uygulaması (magot tedavisi), mezoterapi, osteopati, ozon uygulaması, proloterapi, refleksoloji, sülük uygulaması (hirudoterapi) ve müzik terapi’dir. Bu yönetmelikle, ilgili alanlarda uygulama yapma yetkisi sadece hekimlere ve kendi branşları içinde kalmak kaydıyla diş hekimlerine verilmiştir. Ayrıca alınacak eğitimlerin standardize edilmesi amaçlanmıştır. Bunlara ilave olarak, kurulacak “Bilimsel Komisyon”un multidisipliner uzmanlık dallarına sahip on bir üyeden oluşması ve komisyon marifetiyle, uygulama alanlarının tespiti, endikasyon ve

yan etkiler hakkında mütalaa verilmesi, uygulama merkezlerinin standartlarının saptanıp yapılan müracaatların uygunluğu hakkında görüş verilmesi, ayrıca bilimsel çalışmalara destek olunması amaçlanmıştır (23).

“Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamalarının Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik” de 09.03.2019 tarihinde yayınlanarak, bu alandaki bir boşluk düzenleme altına alınmıştır. Amaç GETAT uygulamalarında insanlar üzerinde bilimsel araştırma yapılması ile çalışmalara katılan gönüllülerin haklarının gözetilmesine ilişkin esasları düzenlemektir. Ayrıca bu kapsamda bir “GETAT Klinik Araştırmalar Etik Kurulu” oluşturulması da düzenlenmiştir (24).

2014 yılında GETAT bağlamında çıkarılan 6569 numaralı kanun ile Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) bünyesinde bir “Türkiye Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Enstitüsü” kurulmuştur. 2018 yılındaki 4 no’lu Cumhurbaşkanlığı Kararnamesi ile de kanıta dayalı olarak GETAT’ın, modern tıp ile entegre bir şekilde kullanılmasını sağlayarak, bozulan insane sağlığının düzeltilmesine, insane sağlığının korunmasına, iyileştirilmesine, rehabilite edilmesi ve geliştirilmesine katkı sağlanması amaçlanmıştır (25).

Görüldüğü üzere artık GETAT alanında gerek uluslararası ve gerekse ulusal hukuka ait yasal düzenlemeler bağlamında da epeyce mesafe katedilmiş ve bu alan her yönüyle yasal alt yapıya kavuşturulmuştur. Bundan sonra artık iş, uygulayıcıların elde ettikleri tecrübeleri, yapılan araştırmaları ve dünyanın pek çok yerinde yapılan gerek teorik, gerekse pratik çalışmaların sonuçlarını takip edip standardize ederek, normative düzlemde hayata geçirecek etkin ve yetkin kurum ve kuruluşların kurulmasına gelmiştir. Ancak ülkemizde GETAT alanındaki gerek bilimsel ve gerekse idari faaliyetler, Sağlık Bakanlığı çatısı altındaki bir genel müdürlüğe bağlı daire başkanlığı eliyle yönetilebilir olmanın ötesine geçmiş bulunmaktadır. Müstakil bir genel müdürlük eliyle, bu faaliyetlerin bütüncül bir planlama çerçevesinde yürütülmesi faydalı olacaktır.

Son 30 yıllık süreçte literature olarak konunun tanımlanması mevzuat bağlamında incelendiğinde de ilginç bir durum ortaya çıkmakta ve literatürün adım adım gelişmekte olduğu göze çarpmaktadır. Şöyle ki 1991 yılında önce salt akupunktur olarak ifade edilen alan, 2013 düzenlemesinde “Tamamlayıcı Tıp” olarak ifade edilmiştir. 2014 yılında “GETAT” olarak ifade edilmiş, 2018 yılında “Geleneksel, Tamamlayıcı ve İntegratif” kavramı ve nihayet 2020 yılında “Geleneksel, Tamamlayıcı ve Fonksiyonel Tıp”

kavramı telaffuz edilmiştir. Bir başka dikkat çeken husus da bu süreçte mevzuat metinlerinde “Alternatif Tıp” kavramına hiçbir şekilde yer verilmemiş olmasıdır.

Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp uygulamaları kapsamında yer alan ozon terapi uygulamasının tarihi gelişim sürecinde; ozonun tıbbi olarak ilk kullanımı 1915 yılında Dr. Albert Wolff tarafından 1. Dünya Savaşı sırasında olmuştur. İlk ozon jeneratörü, Almanya’da 1857 yılında Wernervon Siemens tarafından geliştirilmiş ve ilk olarak C. Lender tarafından kan ozonlanarak tedavi amacıyla kullanılmıştır. 2010 yılında İspanya’da uluslararası bir toplantı yapılmış ve “Ozon Tedavisinde Madrid Deklarasyonu” yayınlanmıştır. Uluslararası Ozon Birliği, 2010 yılından itibaren her yıl toplantılar düzenlemiş ve 2012 yılında tedavi rehberleri ve stratejilerini yayınlamıştır (26). Böylece ozon tedavisi, yıllar içerisinde giderek daha da artan bir önem kazanmıştır.

Ülkemizde de 2014 yılında Resmi Gazetede yayınlanarak yürürlüğe giren Sağlık Bakanlığı Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği ile, ozon uygulamasının sertifikalı hekimlerce yapılabilmesinin önü açılmıştır.

2.2. PULMONER EMBOLİ

Pulmoneremboli (PE); pulmoner arter ya da dallarının vücudun başka bir yerinden kaynaklanan thrombus ya da nontrombotik ajanlarla tıkanmasıdır. Bu nontrombotik ajanlar, yabancı material ve gazdan oluşabilmektedir. PE’nin dünya genelinde insidans ve prevalansı net bilinmemekle beraber Amerika Birleşik Devletleri’nde yıllık insidansının 650.000’den fazla (binde 0,5-1) olduğu tahmin edilmektedir (27). Yine her yıl bu hastalardan 100.000-200.000 arasında kişi PE nedeniyle hayatını kaybetmektedir (28,29). Tanı konulması zor olduğu için veriler yetersiz kalsa da Avrupa’da da yıllık insidansın binde 1-2 vaka olduğu tahmin edilmektedir. Dünyada ek sık görülen 3. Kardiyovasküler hastalık olup tanı konulması zor ve tedavisi de özellik gösterdiği için mortalitesi yüksek olabilmektedir (30).

2.2.1. Pulmoner Hava Embolisi

Nontrombotik ajan kaynaklı PHE’nin kaynağı dolaşım sistemidir. Venöz hava embolisinde sistemik venöz dolaşıma giren hava, sağ ventrikülden pulmoner dolaşıma geçer. Bu nedenle klinik semptom ve bulgular ağırlıklı olarak bu pulmoner dolaşımda oluşan tıkanma ile ilişkilidir. Klinik pratikte çoğunlukla tanı ya da tedavi amaçlı yapılan İV girişimlerin bir komplikasyonu olarak (iatrojenik) meydana gelmektedir (31).

Pulmoner Hava Embolisinin pulmoner dolaşımdaki etkileri, diğer bir ifade ile PHE'ne bağlı semptom ve bulgular, havanın miktarı ve giriş hızına bağlı olarak değişmektedir. Örneğin; büyük miktarda havanın hızlı bir şekilde enjeksiyonu ile bir hava bloğu oluşur ise; bu durum sağ ventrikülden pulmoner artere kan akımını engeller semptom ve bulgular dakikalar hatta saniyeler içerisinde gelişir. Küçük miktarlardaki havanın daha yavaş infüze edilmesi ile oluşan hava bloğu ise; distal pulmoner arterler ve arterioller düzeyinde etki gösterir. Bu durumda oluşan semptomlar ise daha hafif ve daha yavaş bir şekilde gelişmektedir. Her iki durumda da bu etkinin (semptom ve bulguların) bir kısmı, hava kabarcıklarının vasküler obstrüksiyona yol açması ile ilgili olarak gelişmektedir (31).

Deneyssel hayvan çalışmalarında dolaşım kollapsına neden olacak vasküler hava embolisi volümleri araştırılmış ve ölümcül dozun (bolus olarak verilen) tavşanlarda 0,5-0,75 ml/kg ve köpeklerde 7,5-15 ml/kg hacminde olduğu tespit edilmiştir (32-34). Klinik pratikte ise kazara İV hava girişine bağlı oluşan PHE vaka raporlarında, erişkin insanlar için ölümcül dozun 200-300 ml ya da 3-5 ml/kg hacimde olduğu bildirilmiştir (35,36).

Katastrofik PHE'nin hastalarda uygulanan vasküler işlemlerde kullanılan malzemenin çapı ve akım hızı ile ilişkili olduğu görülmüştür. Deneyssel çalışmalarda, yavaş akım hızı ile uzun sürede verilen İV havanın belli bir hacme kadar tolere edilebilir olduğu gösterilmiştir. Hybels ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, köpeklerin birkaç saatlik bir süre içerisinde 1400 ml'ye kadar İV havayı tolere edebildiği tespit edilmiştir (37).

İnsanlar için ölümcül doz 3-5 ml/kg olarak öngörülmektedir. Bunun da 100ml/saniye hızında 300-500 ml gaz ile olabileceği hesaplanmıştır. Ayrıca gaz birikim hızı ve hasta pozisyonunun da katastrofi riskini etkilediği belirtilmiştir (38).

İlk dönem hayvan deneyleri PHE'nin mikrovasküler geçirgenliği artırdığını göstermiştir. Sağ ventrikül embolizasyonunun pulmoner damardan endotelin-1 salınımına neden olarak pulmoner hipertansiyonu indüklediği saptanmıştır (39). Dolaşımdaki türbülanslı akış nedeni ile oluşan mikrokabarcıklar trombosit agregasyonunu ve trombosit aktivator inhibitörünün salınımını hızlandırmakta ve bu da sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna yol açabilmektedir (40). Bu fiziksel ve kimyasal tepkiler, pulmoner kapiller ağda hasara yol açarak pulmoner ödeme neden olabilir.

Akciğer hasarının diğer bir mekanizması da oluşan serbest radikallerin meydana getirdiği hasardır (41-46).

Hem akım hem de hava birikimi hızı, vasküler lümenin boyutuna ve ayrıca basınç farkına da bağlıdır. Vasküler hava embolisi (VHE) riski venöz sistemde hafif basınç düşüşlerinde bile (damarların kollapsını önleyen koşullar altında/cerrahi diseksiyon) mevcuttur. Yalnızca negative basınç gradyanları değil, aynı zamanda gazın pozitif basınçla verilmesi de ciddi bir VHE tehlikesi oluşturabilmektedir. Klinikte, plasenta zarının ayrılması gibi çeşitli laparoskopik prosedürler esnasında rahim boşluğuna gaz enjeksiyonu da VHE için bir risk oluşturabilmektedir.

Vasküler lümene önemli miktarda hava veya gaz sürüklenmesinin ardından birkaç patofizyolojik yolak ortaya çıkabilir. Hangi patofizyolojik yolağın ortaya çıkacağı büyük ölçüde sağ ventrikül içinde biriken gazın hacmine bağlıdır. Emboli büyükse (yaklaşık 5 ml/kg), hemen bir gaz hava kilidi senaryosu oluşur. Ventrikül duvarının gerginliğini azaltamaması nedeniyle sağ ventrikülden tam çıkış obstrüksiyonu olabilir. Bu da hızla sağ kalp yetmezliğine ve ani kardiyovasküler kollapsa yol açar. Daha küçük hacimli venöz hava embolileri, sağ ventrikül çıkış obstrüksiyonuna bağlı kardiyak debide düşme, hipotansiyon, miyokardiyal ve serebral iskemi ve hatta ölüm ile sonuçlanabilir. Kardiyak output perfüzyon için yeterli bile olsa, pulmoner dolaşıma hava girmesi, pulmoner vazokonstriksiyona, inflamatuvar mediatörlerin salınımına, bronkokonstriksiyona ve ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğunda artışa neden olabilmekte, bu da önemli hasara ve hatta ölümcül sonuçlara neden olabilmektedir (38).

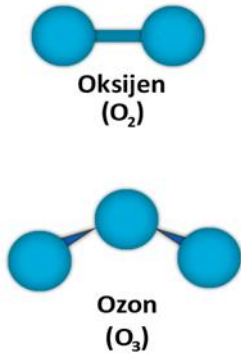
Akciğer dolaşımına giren hava miktarının akciğerin absorpsiyon kapasitesini aştığı durumlarda, akciğer dolaşımındaki bu hava pulmoner mikrovasküler sistemde obstrüksiyona, komşu dokularda local inflamasyon ve doku hasarına yol açmaktadır. Bu durum, PHE'ne bağlı akut akciğer hasarı olarak adlandırılmaktadır (47).

2.3. OZON TERAPİSİ

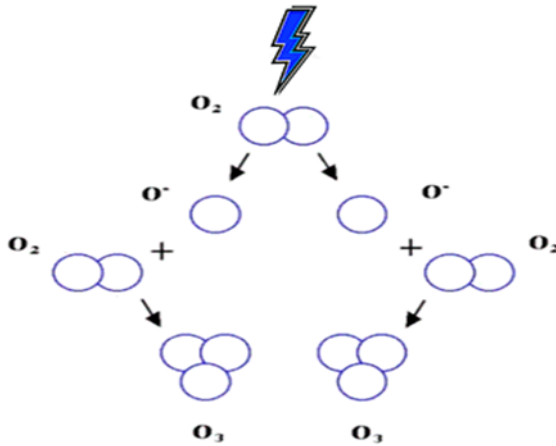
Ozon terapisi, medical ozon gazı kullanılarak yapılan bir tedavi yöntemi olup local ya da sistemik olarak uygulanabilmektedir. Elde edilmek istenen etkilere göre uygulama şekli değişir. İV, İM, intraartiküler, intraplevral, perrektal ve intradiskal uygulanabildiği gibi topikal de uygulanabilir Yani sistemik uygulamaların yanında local uygulamalar da tercih edilir.

2.3.1. Ozon

Ozon, kararsız yapıda üç oksijen atomundan oluşan bir moleküldür. Yunanca koklamak anlamına gelen “ozein” kelimesinden türemiştir (48). Ozon, oksijenin yüksek enerjili elektrik akımına veya ultraviyole ışınlarına maruz kalması sonucunda üç oksijen atomundan oluşan keskin kokulu ve renksiz bir moleküldür. Şekil 2.1’de ozon ve oksijen moleküllerinin yapısı görülmektedir. Doğada fırtınalar sırasında elektrik deşarjları ile atmosferik oksijenin reaksiyona girmesi sonucu ozon oluşur (Şekil 2.2).



Şekil 2. 1: Oksijen ve ozon gazlarının molekül yapısı (49).



Şekil 2. 2: Doğada oksijen molekülünden ozon molekülü oluşumu (50).

Ozon, dairesel düzlemde üç oksijen atomundan meydana gelir ve havadan ağır bir gazdır. Sıklik bir yapıya sahip üç oksijen atomlu ozonun, molekül ağırlığı 47,98g/mol olup yüksek enerjiye sahiptir. Atmosferde bulunan ozonun yaklaşık %90'ı stratosfer tabakası içinde (yerden 20-50 km yüksek) yer alır. Stratosfer tabakasında bulunan ozon güneş tarafından yayılan mutajenik ve karsinojenik ultraviyole ışınlarının bloke edilmesinde önemli bir koruyucu göreve sahiptir (51,52). Gökyüzünün mavi renkte görünmesinin ana sebebidir. Normalde renksiz olan ozon gazı, sıvılaştırılınca lacivert renge dönüşmektedir. Normal şartlarda havadaki konsantrasyonu 0.02 ppm'dir. 100 ppm üzerit oksik dozdur (53,54).

2.3.2. Tarihsel Süreç

Ozon gazı Alman kimyacı Christian Friedrich Schönbein tarafından 1839 yılında keşfedilmiştir. Ozon terapisinin tarihsel süreci de bu tarih itibariyle başlamıştır. Ozon, kimyasal yapısı itibariyle radikal bir özelliğe sahip değil ancak, florin ve persülfattan sonra, bilinen üçüncü en güçlü oksidan maddedir (52,55,56). Bu güçlü okside edici özelliği ile ozonun dezenfekte edici etkisi vardır. Keşfinden sonraki ilk yıllarda, bu özelliğinden dolayı dezenfeksiyon amacıyla kullanılmıştır (57). Organik bir dezenfekte edici olması nedeniyle, içme suyu sağlayan arıtma tesislerinde de kullanılmaktadır.

1856 yılında ameliyathaneleri dezenfekte etmek amacıyla ve 1860 yılında suların arıtımı amacıyla kullanılmıştır. Nikola Tesla 1896 yılında ilk ozon jeneratörü patentini almıştır. Ozonun tıbbi olarak ilk kullanımı ise 1915 yılında Dr. Albert Wolff tarafından 1. Dünya Savaşı sırasında olmuştur. Dr. Albert Wolff, Alman askerlerinde enfekte savaş yaraları ve hardal gazı yanıklarında tedavi amacıyla ozon kullanmıştır (56,58,59). Yine bu dönemde ozonun enfeksiyöz hastalıkları tedavi edici özelliği yanısıra, hastalarda hemodinamik etkileri ve antienflamatuvar özellikleri de keşfedilmiştir (60). İlk ozon jeneratörü, Almanya'da 1857 yılında Ernst Werner von Siemens tarafından geliştirilmiş ve ilk olarak Dr. C. Lender tarafından kan ozonlanarak tedavi amacıyla kullanılmıştır. Ozonun tedavi edici bir ajan olarak tartışıldığı ilk organizasyon 1935 yılında Berlin'de toplanan 59. Alman Cerrahi Birliği (59th Meeting of the German Surgical Society) toplantısıdır. Bu toplantıda Dr. Erwin Payr "Cerrahide OzonUygulamaları" konusu ile kendi hastalarından oluşan bir sunum yapmıştır (61).

Günümüzde ozon tedavisi klasik uygulaması olan major otohemoterapi yöntemi, Wolff tarafından 1974 yılında uygulanmaya başlamıştır (55,62). Bu tarihten 1980'lere

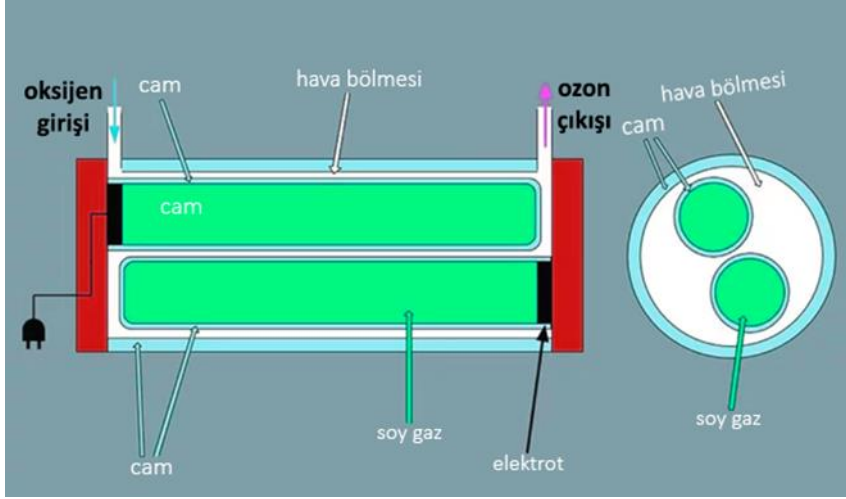
kadar ozon tedavisi çeşitli hekimler ve araştırmacılar tarafından bireysel olarak kullanılmıştır. Avrupa ülkelerinin bazılarında ozon, yalnızca içme suları dezenfeksiyonunda kullanılmış olup, uzun bir süre sadece Rusya, Almanya, Küba ve İtalya’da tedavide kullanılmıştır (63).

İspanya’da 2010 yılında uluslararası bir toplantı yapılmış ve ‘Ozon Tedavisinde Madrid Deklarasyonu’ yayınlanmıştır. Bu deklarasyon ile ozon tedavisinde temel unsurlar ve ilkeler, tedavi endikasyonları, tavsiye edilen ve tavsiye edilmeyen uygulama yöntemleri, hayvan deney çalışmalarındaki uygulamalar ve genel tedavi ilkeleri hususunda öneriler belirlenmiştir. Uluslararası Ozon Birliği, 2010 yılından itibaren her yıl toplantılar düzenlemiş olup 2012 yılında tedavi rehberleri ve stratejilerini yayınlamıştır (26). 2019’da Nobel Tıp Ödülü’nün “Hücrelerin oksijen düzeylerinde meydana gelen değişimleri algılamaları ve farklı oksijen seviyelerine uyum sağlamaları” konusunda verilmesi ile birlikte ozon tedavisi daha da önem kazanmıştır (64).

Ülkemizde de 2014 yılında Resmi Gazetede yayınlanarak yürürlüğe giren Sağlık Bakanlığı Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği ile, ozon uygulamasının sertifikalı hekimlerce yapılabilmesinin önü açılmıştır.

2.3.3. Tıbbi Ozon

Tıbbi ozon, oksijen atomlarının medical ozon jeneratörlerinde yüksek voltajdan geçirilmesi ile elde edilir. Oksijen yaklaşık 10.000 volt potansiyel farkı olan bir elektrik arkından geçtiğinde bu reaksiyonla ozon oluşur. Şekil2.3’de bir ozon jeneratörünün basit çalışma prensibi görülmektedir. Doğada ise bu reaksiyon, yıldırım ve yüksek enerjili güneş ışınları tarafından tetiklenir ve ortaya çıkan ozon, fırtınalardan sonar havaya tipik kokusunu verir.



Şekil 2. 3: Bir ozon jeneratörünün basit çalışma prensibi (65).

Saf oksijenin yüksek voltaj farkından (5-13 mV) geçmesiyle üretilen medical ozonun, konsantrasyon ve dezentegrasyonu (parçalanması); sıcaklık, basınç ve akım gibi parametrelere bağlıdır. Jeneratör paslanmaz çelik, nötr cam ve Teflon gibi yüksek kaliteli ozona dayanıklı malzemelerden yapılmış olmalıdır (55).

Ozonun oksidatif gücü yüksektir. Bu nedenle gazla temas eden bütün malzemelerin cam, silikon ve Teflon gibi ozona dayanıklı olması gerekir (66). Medikal ozon jeneratörleri, yüksek voltaj alanları aracılığıyla oksijen seviyesinin akışını gözlemler ve düzenler. Ozon gazının oda koşullarında yarılanma ömrü 50 dakika olduğu için; uygulamalardan hemen önce ozon gazı taze olarak üretilmelidir (58).

Medikal ozon gazı, ozon gazının terapötik uygulamalar için kullanılabilecek en saf formunu tanımlamak için tercih edilen bir terimdir ve ilaç olarak sınıflandırılmamıştır. Medikal ozon gazı istenen konsantrasyonda ozon-oksijen gaz karışımından oluşur ve birincil bileşen % 99,99 saf tıbbi oksijen gazıdır. Burada tıbbi oksijen gazından bir oksijen ile bir atomic oksijen birleştirilerek medical ozon gazına dönüştürülür. Saf oksijen istenilen konsantrasyonda medical ozona çevrilir. Örneğin %5 konsantrasyonda medical ozon gazı, cihaz tarafından 5:95 oranında ozon-oksijen karışımından oluşur. Tıbbi olarak, belirli miktarda oksijen-ozon karışımı vücut boşluklarına, dolaşım sistemine verilerek uygulanır veya çeşitli maddelerde çözündürülerek topical yolla uygulanır (67). Uygulanan bu medical ozon, oksijenden farklı olarak biyolojik sıvılarda hızlıca biyomoleküllerle reaksiyona girer.

2.3.4. Ozon Çözünürlüğü

Ozon, oksijene göre daha kararsız bir moleküldür ve yaklaşık 20 dakika içerisinde oksijene dönüşebilir. Oldukça unstabil bir gaz olan ozon, kimyasal tepkimelere daha kolay girmekte ve biyolojik cevap oluşturmada daha etkin olmaktadır.

Ozon, sıvılarda diğer gazlar gibi Henry kanununa göre çözünür. Ozon bir modulator veya ön ilaç olarak hareket eder ve ikincil habercileri teşvik ederek müteakip uyarlanabilir yanıtları güçlendirir. Ozonun reaksiyonları birkaç saniye içinde olur ve ozon kaybolur. Ozon, 0°C 100 cc suda oksijene göre 10 kat daha fazla çözünür (55). Ozon ve oksijen moleküllerinin bazı temel özellikleri Tablo 2. 1’de verilmiştir. Ayrıca ozon, oksijen ve kuru havanın bazı temel fiziksel özellikleri de Tablo 2.2’de görülmektedir.

Tablo 2.1: Ozon ve oksijen moleküllerinin bazı temel özellikleri (55,68).

Özellik	Ozon	Oksijen
Kaynama Noktası(760 mmhg)	-111.9 °C	-182.96 °C
Füzyon noktası	-192.7°C	-218.4 °C
Moleküler ağırlık(Da)	48	32
Özgül ağırlığı (likit formu ve -183 °C de kg/l)	1.571	1.14
Çözünürlük (cm ³) 0°C ve 100cc suda	49.0 M 0.02 M	4.89 M 1.5x10 ⁻³ M

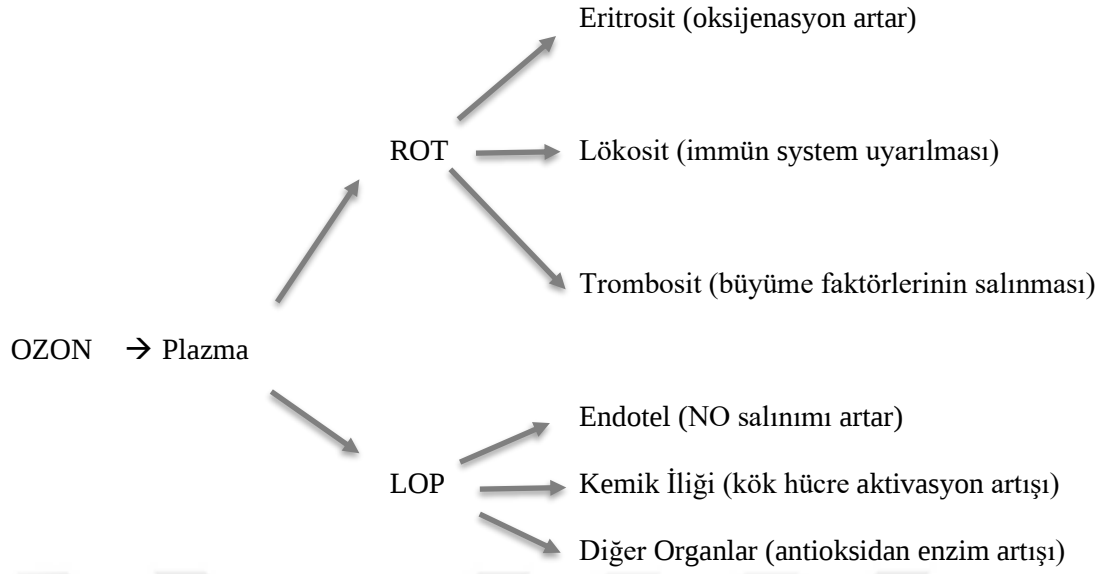
Tablo 2. 2:Ozon, oksijen ve kuru havanın fiziksel özelliklerinin karşılaştırılması (69).

Özellik	Birim	Ozon	Oksijen	Hava
Molekül ağırlığı	g/mol	48	32	28.96
Molar hacim	Nm ³ /kmol	21.6	22.39	22.4
Erime noktası	°C	-192	-218.4	-213
Kaynama noktası	°C	-112	-183	-193
Buharlaşma noktası	kJ/ Nm ³	641	305	265
Özgül ağırlığı (gaz formu)	kg/ Nm ³	2.144	1.4298	1.2928

Ozon, sıvılar içerisinde diğer gazlar gibi Henry kanununa göre çözünür. Ozon, oksijene göre 1,6 kat daha yoğun ve suda çözünürlüğü 10 kat daha fazla olan bir moleküldür. Ozonun çözünmesi ısıya, basınca, pH ve iyon konsantrasyonuna bağlıdır. İnsan kanı ex vivo olarak ozon/oksijen karışımı ile karşılaştığında; oksijen Henry kanunu gereği çözünür ve kan içerisindeki ortalama oksijen basıncını 350-400 mmHg'ya çıkarır. Biyolojik sıvılarda ozon bir modulator veya ön ilaç olarak hareket eder ve hızlıca biyomoleküller ile reaksiyona girer. Ozonun reaksiyonları birkaç saniye içinde olur ve ozon kaybolur. Ozon vücuda veya herhangi bir ortama uygulandığı andan itibaren artık gaz halinde değildir yani artık vücutta ozon gazı yoktur (70).

2.3.5. Ozonun Terapötik Etki Mekanizmaları

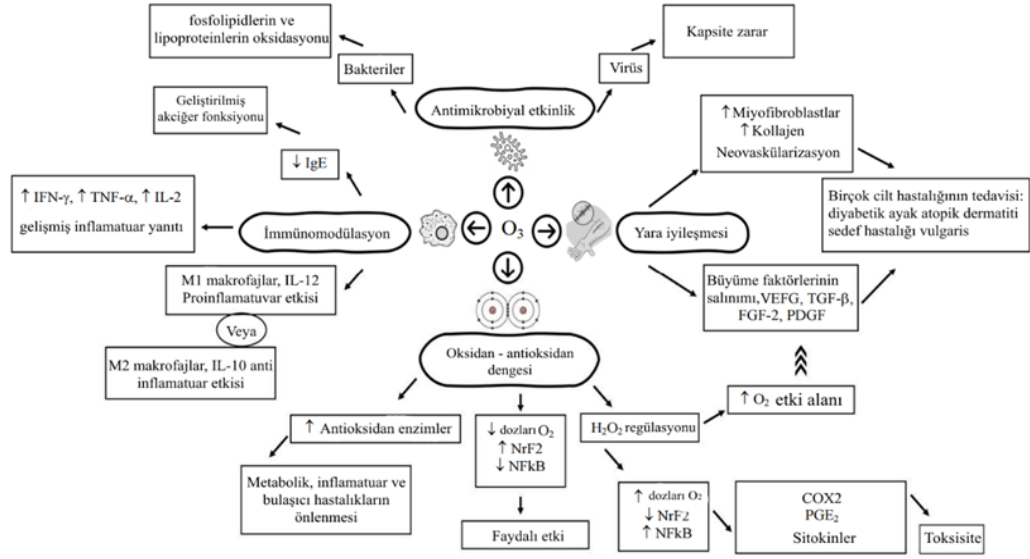
Biyolojik sıvılarda ozon, oksijenden farklı olarak hızlıca biyomoleküller ile reaksiyona girer. Medikal ozon-oksijen karışımı kullanımı sonrası ozon, afinite sırası ile; çoklu doymamış yağ asitleri, antioksidanlar ve sistein gibi sülfhidril (SH) grubu taşıyan tiyol bileşikler ile reaksiyona girer. Ozon miktarına bağlı olarak, proteinler (dolayısı ile enzimler), karbonhidratlar, DNA (Deoksiribo nükleik asit) ve RNA (Ribo nükleik asit) bu reaksiyondan etkilenebilir. Bu bileşikler ozon ile karşılaştıklarında electron donörü gibi davranarak oksitlenirler. Sonuçta süperoksit (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hipoklorik asit gibi yarılanma ömrü çok kısa olan reaktif oksijen türevleri (ROT) oluşur. Şekil 2.4'de ozon tedavisinin etkileri, ROT ve lipit oksidasyon ürünü (LOP) üzerinden gösterilmiştir. Çeşitli biyolojik ve terapötik etkilerin ortaya çıkmasından sorumlu olan hidrojen peroksit, temel ROT molekülüdür. Bunlar plazmada bulunan antioksidanlarla reaksiyona girerek antioksidanların miktarını azaltırlar. Oluşan bu hafif oksidatif stress durumu da antioksidan savunma sistemlerinde görev alan enzimlerin uyarılmasını sağlar (71). Meydana gelen reaksiyonlardan biri olan doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu da önemlidir. Bu reaksiyon esnasında her bir H_2O_2 ile birlikte iki de lipit oksidasyon ürünü (LOP) oluşmaktadır (72,73). Bu LOP'leri şunlardır; hidroperoksitler, lipoperoksil radikalleri, izoprostan, malondialdehit, alkenaller ve 4-hidroksi-2,3-transnonenal (74-77). Ayrıca ozon, eritrositlerde hücre zarı fosfolipidleri ile reaksiyona girer, glikoliz hızının artması ile beraber 2-3 difosfoglisarat sentezi stimuli olur, hemoglobinden oksijen açığa çıkması ile dokuda trofik etki sağlanır.



Şekil 2. 4: Ozon tedavisinin etkileri, Reaktif Oksijen Türevleri (ROT), Lipit Oksidasyon Ürünü (LOP) (78).

Kan-ozon etkileşimi sonucu olarak immune stimülasyon yoluyla da immune kompetan hücreler ve medyatörler active edilir. Tümör Nekroz Faktörü- α (TNF- α), interferon- β (IFN- β), Granülosit Makrofaj Koloni Stimülan Faktör (GM-CSF), İnterlökin-1 (IL-1) ve Transform Edici Büyüme Faktörü- β (TGF- β) serbest kalır (53,55,79,80). Ozon, endotel hücrelerinde vazodilatasyona sebep olan nitrit oksit (NO) üretimi ile periferik vasodilatör etki gösterir ve süperoksit dismutaz aktivasyonu yaparak hipoksiyi ve oksidan stresi azaltır (81). Bununla beraber ozon gazı vücutta kontrollü bir oksidatif stress oluşturarak, antioksidan enzim üretimini artırır, glutatyon seviyesini azaltır (55,82). Düşük doz ozon ile antioksidan enzimlerin, NO yolunun ve diğer hücrel aktivitelerin düzenlendiği de tespit edilmiştir (83).

Ozon, lökosit üretimini de stimule etmektedir. Ozon uygulamasından sonar kanda oksijen seviyeleri yükselmektedir. İnterferon seviyeleri artar ve viral replikasyon azalır. Ozon, TNF üretimini sitümüle eder, İnterlökin-2 (IL-2) sekresyonunu artırır. (IL-2 immün system için oldukça önemlidir.) Ozon özellikle, T-helper, T-süpressor, T-sitotoksik, T-delayed ve T-bellek hücreleri olacak şekilde lenfositlerin farklılaşma ve çoğalmasını indüklemektir (84). Ozonun immune modülatuar etkisinin oluşmasında etkili bazı biyolojik yollar Şekil2.5’de daha detaylı olarak görülmektedir (85).



Şekil 2.5: Ozonun immünomodülatör etkisinin oluşumundaki biyolojik yollar (83).

2.4. OZON TERAPİ YÖNTEMLERİ

Ozon tedavisi, ozon-oksijen karışımının vücut boşluklarına ya da dolaşım sistemine uygulanmasıdır. Bu karışım İV, İM, intraartiküler, intraplevral, perrektal ve intradiskal uygulanabildiği gibi topikal de uygulanabilir (55).

Ozon terapi uygulama şekilleri aşağıda sıralanmıştır (86)

- Direk tİV infüzyonu (Ozon bir vene kateter takılarak yavaş olarak infüze edilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaygın bir ozon terapi yöntemidir. Ancak Madrid Deklerasyonu'na göre, kontra-uygulama grubunda yani uygulamasına karşı çıkılan yöntemlerden biridir.)
- Majör otohemoterapi (Hastanın kendisinden alınan kanın ozonla karıştırılarak takılan venöz kateter yolu ile geri verilmesidir.)
- Minör otohemoterapi (Hastadan alınan 3-5 ml kanın ozon ile karıştırılarak İM uygulanmasıdır.)
- Serum ozonlama (Serum fizyolojik içine ozon gazı verilerek, hastaya venöz kateter yolu ile İV olarak verilmesidir.)
- Rektal/vajinal insüflasyon (Ozonun rectum ya da vajinaya yerleştirilen kateter ile gaz olarak insüfle edilmesidir.)

- İntra artiküler uygulama (Ozonun eklem içine steril koşullarda enjekte edilmesidir.)
- İntradiskal, epidural uygulama
- Mesane ozonterapi (Üretraya steril ortamda takılan bir kataterden ozonlanmış serum fizyolojinin verilmesidir.)
- Subkonjonktival enjeksiyon (Keratitis sicca ve ülserler için)
- Akupunktur (ozon ile) (Akupunktur noktalarına ozon gazı enjekte edilir)
- Ozonlu zeytinyağı
- Ozonlu su
- Prolo/Skleroterapi
- Uzun ya da vücut kaplama (Vücut ya da uzvun bir kısmı nemlendirilerek ozon ile banyo edilir)
- Gingiva ve diş apeks enjeksiyonu
- Aurikular insüflasyon (Dış kulak yolundan ozon gaz insüflasyonu)

Majör otohemoterapi; günümüzde en sık kullanılan ozon tedavi yöntemidir. Hastadan steril bir düzenek ile içinde antikoagülan olarak 10 ml sitrat ya da heparin bulunan cam serum setine alınan 100 ml venöz kan, istenen konsantrasyonla hazırlanan 100 ml ozon gazı ile karıştırıldıktan sonra tekrar İV olarak hastaya geri transfuse edilir. Ozonlanmış kan tüm dokulara hızla yayılır. Ozon ile plazmadaki çözünmüş oksijen oranı % 95 civarında olup, bu konsantrasyon hemoglobin oksijen ile tamamen doyurur (87). Böylece iskemik dokulara doğru kan dolaşımını ve oksijen iletimini artırır, antioksidan sistemi düzenler ve hem oksijenaz-I'i indükleyerek kronik oksidatif stresi düzenler. Ardından nöroendokrin sistem aktive edilir ve hastalarda iyileşme sağlanır (88).

Ozonun diğer bir uygulama şekli ise minor otohemoterapidir. Bu uygulama sırasında hastadan alınan 3-5 ml kan eşit hacimde ozon-oksijen karışımı (5-35 µg/mL gaz) ile yaklaşık bir dakika karıştırılır. Oksitlenmiş bu kan İM olarak hastaya tekrar verilir. Bu uygulama ile immünmodülatör etki elde edilmektedir (55,87).

Rektal insüflasyon, uygun miktardaki ozon-oksijen gaz karışımının anüs yoluyla rectum içerisine verilmesidir. Rektal insüflasyonda uygulanan volume göre sistemik ya

da lokal etki elde edilebilir. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında patojen mikroorganizmalar tarafından bozulan florayı düzenleyerek iyileşmeyi hızlandırır (58).

Lokal ozon uygulamaları, medikal ozonun direkt olarak kas, eklem, deri, disk, tendon veya vücut boşluklarına verilmesi esasına dayanır.

Topikal ozon uygulamaları, uygun ozon-oksijen karışımı ile üretilmiş gazın veya ozonlu sıvıların (su, yağ) cilt üzerine doğrudan uygulanması esasına dayanır.

2.5. OZONTERAPİ KULLANIM ALANLARI

Medikal ozon kullanım alanları oldukça geniş olup, kullanım alanları ve kullanılma amacı sistematik bir şekilde Tablo 2.3’de belirtilmiştir.

Tablo 2. 3: Ozonun kullanım alanları (89).

Klinik	Patoloji
Algoloji	Lokomotor sistem patolojileri, vasküler sistem patolojileri, yara iyileşmesi, nöropatik ağrılar, visceral ve somatik ağrılar vs.
Kalp Damar Cerrahisi	Venöz yetmezlik, diyabetik ülser, artropati, gangren, postflebitik ülser, periferik vaskülopati
İç Hastalıkları	Diyabet, hepatit, ateroskleroz, arteriyel hipertansiyon, astım, kronik bronşit, gastrit, peptik ülser, crohn hastalığı, kronik kabızlık, hipotiroidi, romatoid artrit
Cildiye	Herpes zoster ve simpleks enfeksiyonu, akne, egzema, selülit, mikoz, sedef hastalığı, atopik dermatit
İmmünoloji	İmmünomodülatör, otoimmün bozukluklar, radyasyonla tedavide ve immün yetmezlikte adjuvan olarak
Jinekoloji	Protozoa-mikoz-bakteriyel enfeksiyonlar, bartholin kisti, vajinit, menopoz, kronik pelvik enflamasyon, infertilite
Nefroloji	iskemik-metabolik patolojilerin tedavisinde yardımcı
Nöroloji	Migren, depresyon, nörovasküler bozukluklar
Ortopedi	Disk herniasyonu, osteoartrit, lumbago, artropati, periartrit
Diş hekimliği	Boşlukların tedavisi, ameliyat öncesi ve sonrası boşlukların dezenfeksiyonu, periodontitis, aftlar

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. DENEY HAYVANLARI

Çalışma protokolü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandıktan (23/06/2021-05) sonra 05/07/2021 tarihinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'ndan 10-12 haftalık, ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen 21 adet *Sprague Dawley* cinsi dişi sıçan temin edildi. Eş zamanlı olarak hayvan deney çalışmamız için gerekli olan 3 adet monitör (Philips, Mx50, Almanya), 3 adet in füzyon pompası (Enmind, EN-V7 Smart, Çin), 1 adet medical ozon jeneratörü (Bozon-N, Ukrayna, Odesa) temin edildi. Sıçanlar deney yapılıncaya kadar saydam sert kapaklı plastic kafeslerde, 20-24⁰C'de standart kemirgen yemi ve su ile beslendi. Tez danışmanı Prof. Dr. Arzu İrban yürütücülüğünde 05/07/2021 tarihinde deney hayvanı laboratuvar çalışmamız başlatıldı. Prof Dr Arzu İrban “Deney Hayvanları ile Araştırma Sertifikası”na sahip olduğu için hayvanlara yapılacak girişimler kendisi tarafından yapıldı.

Tüm çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmanın tüm giderleri ilgili araştırmacı tarafından sağlandı. Deneklere uygulanan tüm girişimler Avrupa Konseyi'nin önerdiği standartlara (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes) ve uluslararası hayvan araştırmaları ilkeleri rehberine uygun olarak yapıldı.

3.2. ANESTEZİK İLAÇLAR

Hayvanlara 90 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı, İstanbul) ve 5 mg/kg xylazine (Rompun, Bayer, İstanbul) İP olarak yapılarak sedoanaljezi sağlandı. Deney aşaması kısa sürdüğü için ek doz anestezi madde ihtiyacı olmadı.

3.3. ÖLÜMÜN VE KALP TEPE ATIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Monitor tarafından kaydedilen son kalp tepe atımı ve yine monitor tarafından kaydedilen son solunuma ait zamanlar, kalp tepe atımının durma zamanı ve solunumun durma zamanı olarak kabul edildi.

3.4. DENEY TASARIMI

“Okuman” marka monitor ile monitörizasyon sağlanarak kalp tepe atımı, solunum sayısı ve periferik oksijen saturasyonları takip edildi. Periferik oksijen saturasyonu, sıçanların arka ayak pençesine takılan prob ile monitor üzerinden takip edildi. Kalp tepe atımları, sıçanların göğüs ön duvarına takılan 3 adet elektrot ile 2 derivasyon EKG (elektrokardiyografi) kaydı alınarak monitörize edildi. Sıçanlarda vital bulgular (periferik oksijen saturasyonu, kalp tepe atımı ve solunum sayısı) arrest gelişene kadar monitor üzerinden takip edildi ve monitörden otomatik kayıtlar alındı.

Sıçanlar kapalı zarf usulü ile 3 gruba ayrıldı (Tablo 3.1):

1. Grup Ozon (Ozon-oksijen karışımı; n=7): 15 µg /mL ozon-oksijen gaz karışımı (%15 ozon ve %85 oksijen)
2. Grup Oksijen (Oksijen; n=7): 100% Oksijen
3. Grup Hava (Kuru hava; n=7): Medikal kuru hava

Oluşturulan gruplar ve her gruba ait bulgu ve gözlemler deney ekibi tarafından kaydedildi. Günlük toplam 7 adet sıçan ile çalışmaya başlandı. Hayvan deney aşamaları Resim 3.1, Resim 3.2, Resim 3.3, Resim 3.4’de görülmektedir. Sıçanlarda 90 mg/kg ketamin ve 5 mg/kg xylazine İP uygulaması ile anestezi sağlandı. Ardından sıçanların kuyruk venlerinden 26G kateter ile damar yolu açıldı ve hipofix ile tespiti yapıldı. İşlemden hemen önce enjektöre çekilen gazlar infüzyon pompası aracılığıyla bu venden 4mL/dk olacak şekilde infüze edilmeye başlandı. Bu süreçte, hem kalp tepe atımı sayısı hem de kalp tepe atımının durduğu süre ve toplam enjekte edilen gaz hacimleri kaydedildi.

Tüm gruplarda ölümün gerçekleştiği ana kadar İV olarak verilmiş olan ozon-oksijen karışımı, %100 oksijen ve kuru hava hacmi kaydedildi. 21 adet sıçan çalışması 09/07/2021 tarihinde sonlandı.

Tablo 3. 1: Sıçan deney grupları

Grup	Uygulanan madde	Uygulanan maddenin dozu	İşlem
1. Grup: Ozon (n=7)	Ozon-oksijen karışımı	15 µg /mL ozon-oksijen gaz karışımı	İnfüzyon pompası yardımı ile 4 mL/dk olacak şekilde %15ozon-%85oksijen karışımı infüze edilmeye başlandı. Eş zamanlı kalp tepe atımı takibi başladı. Kalp tepe atımı durduğu andaki toplam enjekte edilen ozon-oksijen gaz karışımı hacmi kaydedildi.
2. Grup: Oksijen (n=7)	Oksijen	%100 Oksijen	Bu grup sıçanlara infüzyon pompası yardımı ile 4mL/dk olacak şekilde %100 oksijen infüzyon edilmeye başlandı. Eş zamanlı kalp tepe atımı takibi başladı. Kalp tepe atımı durduğu andaki toplam enjekte edilen oksijen gazı hacmi kaydedildi
3. Grup: Kuru Havva (n=7)	Kuru hava	Medikal kuru hava	Bu grup sıçanlara infüzyon pompası yardımı ile 4 mL/dk olacak şekilde kuru hava infüze edilmeye başlandı. Eş zamanlı kalp tepe atımı takibi başladı. Kalp tepe atımı durduğu andaki toplam enjekte edilen medikal kuru hava hacmi kaydedildi.



Resim 3. 1: Laboratuvar ortamındaki sıçanların anestezi öncesi fotoğrafı



Resim 3. 2: Anestezi uygulanmış sıçanlar



Resim 3. 3: Anestezi altındaki sıçanın monitörizasyon aşaması



Resim 3. 4: Sıçan kuyruk venine anjiokat takılması

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Kolmogorov–Smirnov testive histogram grafileleri kullanılarak dağılımların normal olup olmadığı değerdendirildi. Verilerden bazıları normal dağılım özelliğı gösterse de gruplardaki denek sayısı az olduğı için tanımlayıcı istatistikler olarak; ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca %25 - %75 yüzdelik değerdeleri ile minimum-maksimum değerdeleri beraber verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda da yine denek sayısı az olduğı için; 3 grup karşılaştırmalarında “Nonparametrik dağılımlar için bağımsız örneklemler testi” kullanıldı. Alt grupların karşılaştırmasında ise “Bağımsız örneklemler Kruskal-Wallis

Testi” kullanıldı. Alt grup analizlerinde p değeri olarak “adjusted p” değeri kullanıldı. İki grup karşılaştırmalarında ise “Mann-Whitney U-Testi” kullanıldı. Yine denek sayısı az olduğu için korelasyon analizlerinde “Spearman korelasyon” analizi kullanıldı.

Elde edilen veriler Windows için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 25,0 for windows; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) program kullanılarak analiz edildi. Kullanılan tüm analizlerde p değeri 0,05’ten küçük olan değerler istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı Kabul edildi. Çalışmadaki hayvan sayısına, daha önceki çalışmalar ve tecrübelerle göre karar verilmiştir.



4. BULGULAR

Her 3 grupta (Grup1: Ozon-oksijen gaz karışımı, Grup2: Oksijen, Grup3: Medikal kuru hava) 7'şer adet olmak üzere toplam 21 hayvana ait sonuçlar bu çalışmada değerlendirildi. Kalp tepe atımının durduğu andaki toplam enjekte edilen ozon-oksijen karışımı hacmi, %100 oksijen hacmi, medikal kuru hava hacimleri ve her bir grupta enjeksiyonun başlama anı ile kalp tepe atımının durması arasında geçen süreler ait tanımlayıcı istatistik analizler Tablo 4.1'de görülmektedir.

Ölüme sebebiyet veren gaz hacimleri (ml) gruplar arasında farklılık göstermekte olup gruplar arasındaki bu farklılık, istatistiki olarak da anlamlı bulundu ($p=0,042$). Emboliye bağlı ölüm süreleri ise gruplar arasında farklılık göstermekle beraber bu sınırdan (marjinal) farklılık istatistiki olarak anlamlı değildi ($p=0,054$). (Tablo 4.1)

Tablo 4.1: Gruplara dair hakim ve emboliye bağlı ölüm sürelerine ait tanımlayıcı istatistikler ve gruplar arası karşılaştırma

	Grup 1 (Ozon-oksijen karışımı) (n=7)	Grup 2 (%100 Oksijen) (n=7)	Grup 3 (Medikal kuru hava) (n=7)	P değeri*
Ortalama $\pm$ Standart sapma Ortanca; %25. - %75. (Minimum-Maksimum)				
Hacim (ml)	6,97 $\pm$ 3,70 5,7; 4,0-12 (3,5-12,0)	4,97 $\pm$ 2,26 4,5; 3,8-4,6 (3,4-10,0)	3,6 $\pm$ 0,52 3,7; 3,5-4,0 (2,5-4,0)	0,042
Emboliye bağlı Ölüm süresi (saniye)	51,43 $\pm$ 30,32 40; 28-91 (21,0-94,0)	31,0 $\pm$ 12,83 29; 22-34 (21,0-58,0)	22,29 $\pm$ 5,68 23; 17-29 (16,0-29,0)	0,054

*Nonparametrik testlerden "bağımsız örneklem testi"

Gruplar arasındaki bu anlamlı hakim farklılığı ile sınırda anlamlı olan emboliye bağlı ölüm süreleri arasındaki farklılığın hangi subgroup ve/veya subgruplardan kaynaklandığını anlamak için yapılan subgroup analizlerinde; hacimler arasındaki bu farklılığın Grup 1 ile Grup 3 arasındaki farklılıktan kaynaklandığı ($p=0,042$) tespit edilirken, Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 2 ile Grup 3 arasındaki farklılıkların ise anlamlı olmadığı (sırası ile $p=1,00$ ve $p=0,259$) tespit edildi. (Tablo 4.2)

Tablo 4. 2: Gruplar arası hakim farklılıklarına yönelik subgroup analizler

Grup adı	P değeri*
Grup 1-2 (Ozon-oksijen karışımı ile %100 oksijen)	1,00
Grup 1-3 (Ozon-oksijen karışımı ile medikal kuru hava)	0,042
Grup 2-3 (%100 oksijen ile medikal kuru hava)	0,259

*Bağımsız örneklem Kruskal-Wallis Testi, adjusted p değerleri

Emboliye ait ölüm süreleri arasında istatistiki olarak anlamlı olmayan ancak sınırda (marjinal) olan farklılığın hangi subgroup ve/veya subgruplardan kaynaklandığını anlamak için yapılan subgroup analizlerinde ise; Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 2 ile Grup 3 arasında farklılık yokken, Grup 1 ile Grup 3 yani Ozon-oksijen karışımı ile medikal kuru hava arasında oldukça anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi ($p=0,025$). (Tablo 4.3)

Tablo 4. 3: Gruplar arası emboliye bağlı ölüm sürelerine yönelik subgroup analizler

Grup adı	P değeri*
Grup 1-2 (Ozon-oksijen karışımı ile %100 oksijen)	0,276
Grup 1-3 (Ozon-oksijen karışımı ile medikal kuru hava)	0,025
Grup 2-3 (%100 oksijen ile medikal kuru hava)	0,123

*Mann-Whitney U testi

Kullanılan gazların hacimleri ile kalp tepe atımlarının durma süreleri arasındaki korelasyon incelendiğinde; medikal kuru hava (Grup3) hacmi ile kalp tepe atımlarının durma süreleri arasında anlamlı bir korelasyon yokken ($r=-0,259$; $p=0,575$), Oksijen-ozon gazı karışımı (Grup 1) ve oksijen (Grup2) hacmi ile kalp tepe atımlarının durma süreleri arasında anlamlı bir korelasyon vardı (sırası ile $r=+0,982$; $p<0,001$ ve $r=+0,901$; $p=0,006$). Tablo 4.4’ de tüm grup ve alt gruplarda uygulama hacimleri ile kalp tepe atımlarının durma süreleri arasındaki korelasyon analizleri gösterilmektedir.

Tablo 4. 4: Tüm grup ve alt gruplarda oksijen-ozon gazı karışımı (Grup 1), %100 oksijen (Grup2), medikal kuru hava (Grup3) uygulama hacimleri ile kalp tepe atımlarının durma süreleri arasındaki korelasyon analizleri

	Korelasyon katsayısı (r)*	P Değeri*
Grup 1 (Ozon-oksijen karışımı)	+0,982	<0,001
Grup 2 (%100 oksijen)	+0,901 +0,841†	0,006 0,036†
Grup 3 (Medikal kuru hava)	-0,259	0,575
Tüm gruplar	+0,781 +0,746†	<0,001 <0,001†

*Spearman korelasyon. †: Bir deneğe ait uç değer çıkartıldıktan sonra

5. TARTIŞMA

Ozon terapisi tüm dünyada olduğu gibi, ülkemizde de son yıllarda giderek artan sıklıkta uygulanmaktadır. Direkt İV ozon uygulamaları ile ilgili olumlu ve olumsuz yayınlar bulunmakla beraber, yan etkiler ve komplikasyonlar hakkında çok az bilgi vardır. Bazen de uygulayıcı hatalarından kaynaklanan, kan akışının sağlanması için basınçlı olarak ek doz ozon-oksijen gazı verilmesi ya da ozonlanmış serum fizyolojik uygulamasında kalan gazın yanlılıkla verilmesi gibi komplikasyon durumlarında ozon gaz embolisi oluşmaktadır (90). Bir gaz olan ozonun hayvan deneylerinde genellikle İP uygulanmalarının olduğu görülmektedir. Bu gaz halindeki ozonun İV tedavide uygulanması sırasında ise ölümcül olabilecek komplikasyonlarının özellikle de PHE'nin; hangi uygulama dozlarında olduğu veya oluşurken diğer gaz uygulamalarıyla karşılaştırıldığında nasıl farklılıklar olduğu net olarak bilinmemektedir. Bildirilen bu komplikasyonların; ozon tedavisine mi, tedavide kullanılan yöntemine mi, uygulanma hızına mı bağlı olduğu ya da bunların birlikte kombinasyonlarından mı kaynaklandığı net değildir.

Biz de bu noktadan yola çıkarak, gerek İV uygulamaların bir komplikasyonu olan PHE'ni laboratuvar ortamında deneysel olarak gözlemleyebilmek gerekse de tedaviye bağlı gelişen bu ölümcül komplikasyonun kullanılan etken maddeye mi, etken maddenin uygulanma hızına mı, yoksa yöntemine mi bağlı olduğunu araştırmak için bu araştırmayı planladık.

Çalışmada ozon-oksijen karışımının uygulanması sonucu ölüme sebebiyet veren gaz hacmi, kuru hava hacmine göre belirgin fazla bulundu. Ozon-oksijen karışımının İV uygulanması sonucu PHE'sine bağlı ölüm süresi, kuru hava uygulamasındaki ölüm süresine oranla belirgin uzun saptandı. Ozonun sıvılar içinde oksijenden 10 kat daha fazla eriyebilirlik özelliğine sahip olması nedeniyle, ozon gazı ile bu komplikasyonun oluşmasının PHE'nde klinik tablonun ortaya çıkmasını önlemede veya klinik tablonun şiddeti ve ciddiyetini azaltmada bir avantaj olabileceği düşünüldü. Literatürde ozon gazının terapötik kullanımı sırasında ortaya çıkan PHE'ne bağlı klinik tablonun araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır.

Bahman Yousefi ve ark. (91) tarafından yazılan bir derlemede, tartışmalı olmakla birlikte ozon gazının, İV enjeksiyonunun, ozonlamanın en basit ve en etkili tekniği olduğu

ve yaygın olarak kullanıldığı, İV ozon gazı enjeksiyonunun havaya benzer bir risk oluşturmadığını belirtmişlerdir, ozonun kanda ve plazmada yüksek oranda çözündüğünü de bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızdaki bulgular da bunu destekler niteliktedir. Yine bu derlemeye göre; ozonun suda çözünürlüğü oksijenden 10 kat daha fazladır. Isı ve basınca bağlı olarak değişmekle birlikte 100 mL suda 50 mL ozon çözünürken, 100 mL suda 4 mL oksijen çözünmektedir. Ozon-oksijenin gaz olarak karışımı, plazmada yüksek çözünürlüğe sahiptir ve H₂O₂, ozonoidler ve alkaneller gibi ikincil haberciler üretir. Direkt ozon-oksijen gazının İV enjeksiyonunda, oksijen hemoglobin bağlanmadan önce ekstrasellüler sıvıda ve eritrosit içinde dengelenir, Oksijenden daha çözünür olan ozon, albüminde thiol grupları gibi bazı biyolojik moleküllerle reaksiyona girerek ozonoidleri oluşturur (91).

Sánchez GM ve ark. (92)'na göre; oksijen çözünürlüğü 37°C'de her 100 mL plazma sıvısında sadece 0,23 mL dir. Bu nedenle venöz plazma oksijeni yeterli düzeyde hızlı bir şekilde çözemez ve gaz embolisi oluşumuna yol açar. Bizim çalışmamızda ozon-oksijen gaz karışımı ile %100 oksijen İV uygulaması sonrası ölüme sebebiyet veren gaz hacmi açısından anlamlı farklılık olmamakla birlikte PHE'ne neden olan hacim; ozon-oksijen gaz karışımında (6,97±3,70 ml) oksijene (4,97±2,26 ml) göre daha fazla bulundu.

Rowen RJ, direkt İV ozon uygulamasının kullanımı kolay, ucuz ve az medical atıklı bir uygulama olduğunu belirtmektedir (93). Rowen RJ ve Robins H bir derlemesinde; direkt İV ozon uygulamasında 30-55 µg/mL ozonun, 20 mL ile başlayıp 80 mL'ye kadar artan dozda tolere edilebildiğini ifade etmiştir. Unutulmaması gereken bir konu da Madrid Deklerasyonu'na göre 35µg/mL'nin üzerindeki bir konsantrasyon direkt olarak kan ile temas ettiğinde eritrositlerin parçalanmasına, hemolize de neden olabilmektedir (94).

Rowen ve Robins'in (95) bir olgu sunumunda; 11 yaşında sağ bacakta reflex sempatik distrofi nedeniyle şiddetli ağrısı olan bir hastada direkt İV ozon tedavisi uygulaması ile (haftada 5 kez, 26 hafta boyunca 55 µg/mL; 5 mL ile başlayıp 30 mL ye kadar çıkılmış) 10 seans sonrasında ağrılarda azalma ve 4. Ayda ağrılarda tamamen gerileme olduğunu belirtmiştir. Dr. Robins'in kişisel olarak 250.000'den fazla tedavi uyguladığı ve local venöz sorunlar dışında önemli veya kalıcı istenmeyen etkilerin olmadığı da bildirilmiştir.

Robert ve ark. (96)'nın Sierra Leone 2014 EBOLA epidemisinde 5 EBOLA hastasında kullandıkları direkt İV ozon tedavisi ile ilgili yayınlarında; dört semptomatik vakada Ebola virus hastalığı semptomlarının 2-4 gün içinde düzeldiğini, son derece yüksek riskli beşinci vakada hiçbir semptomda düzelme olmadığını belirtmişlerdir. Direkt İV ozon uygulamasının ucuz ve güvenli bir tedavi olduğunu da ifade etmişlerdir.

Rowen ve Robins (97) tarafından 2020'de yayımlanan bir makaleye göre; direkt İV oksijen, uzun süredir dünya çapında rutin olarak (ve güvenli bir şekilde) kullanılmakta ve inflamasyonu module etmede önemli olumlu etkileri bulunmaktadır. Oksijen metabolik bir gazdır ve %80 nitrojen olan havanın aksine hızla tüketilir. Direkt İV ozon tedavisi, epidemilerde major oto hemoterapiye göre ucuz ve daha az tıbbi atık nedeniyle tercih edilebilmektedir.

Bununla birlikte literatürde, ozonun doğrudan İV verilmesinin ozon otoriteleri tarafından önerilmediği de belirtilmektedir. Şiddetli reaksiyonlar olmasa da hastalarda solunum rahatsızlığı ve flebite neden olabileceği bildirilmiştir. Direkt İV ozon uygulamasının doğrulanması için randomize kontrolü klinik çalışmaların yapılması gerektiği ifade edilmiştir (98).

Amerikan Ozon Terapi Akademisi tarafından direkt İV ozon uygulaması sonrası acil müdahale gerektiren bir akut solunum yetmezliği vakası bildirilmiştir (99).

Ozon terapisinde geliştiği bildirilen bu komplikasyonların çoğunun, uygulama yöntemine bağlı olarak geliştiği görülmektedir. Bu komplikasyonlardan en ciddi olanı ise PHE'dir. Literatürde 80 yaşında L4-L5 disk protrüzyonuna bağlı siyatik ve bel ağrısı olan bir hastada, periradiküler ozon-oksijen enjeksiyonu sonrası gelişen nefes darlığı ile başlayıp ölüm ile sonuçlanan şüpheli PHE (otopsi yapılmamış) bildirilmektedir (100).

Danışmanım, Prof Dr Arzu İrban'ında komite üyesi olduğu Uluslararası Ozon Terapi Bilimsel Komitesi (ISCO3) 2017 tarihli bildirisinde direkt İV enjeksiyon yoluyla ozonun uygulanmasından sonra, gaz embolisi sonucu beş hastanın hayatını kaybettiğini ifade etmiştir(101). 2018 yılında yayınlanan bir derlemeye göre; mevcut bilimsel bilgiler dikkate alındığında, direkt İV ozon kullanımı, klinik araştırma dışında veya potansiyel komplikasyonları çözme kapasitesi olmayan bir merkezde yapılmaması gereken bir uygulamadır (92). Ancak direkt İV ozon uygulamasının, genellikle 20 mL hakim ile 30-55 µg /mL ozon dozunda başlayarak 80 mL hacme kadar artırıldığında tolere edildiğini,

yan etki olarak da ozon konsantrasyonuna bağlı olarak ven sklerozu ve g   ste sıkışma olabileceği bildirilmiştir. Afrika Ebola epidemisinde direkt İV ozon tedavisinde 55 µg /mL ozon gazının 2-4 dakika süre ile 20-40 mL hacimde uygulandığı da belirtmiştir (93).

Görüldüğü üzere direkt İV ozon uygulamaları ile ilgili olumlu ve olumsuz yayınlar bulunmakla beraber, yan etkiler ve komplikasyonlar hakkında çok az bilgi vardır. Literatürde genellikle uygulayıcı hatalarından kaynaklanan, kan akışının sağlanması için basınçlı olarak ek doz ozon-oksijen gazı verilmesi ya da ozonlanmış serum fizyolojik uygulamasında, kalan gazın yanlışlıkla verilmesi gibi komplikasyon durumlarında gaz embolisi komplikasyonunun oluşabileceği g r lm ştir (100).

Bizim  alışmamızda da elde ettiğimiz bulgular sonucunda; ozon-oksijen karışımının İV kullanımında, ozonun sıvılar içinde oksijenden 10 kat daha fazla eriyirlik özelliğine sahip olmasının, uygulanan yöntem ve uygulama hızına bağlı olarak emboli komplikasyonunun gelişmesini önlemede bir avantaj olabileceğini düşünmekteyiz. Kullanılan ozon konsantrasyonu arttığında bu avantaj daha da ortaya çıkmaktadır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Ozon terapisinin ülkemiz dahil birçok ülkede giderek yaygınlaşması, terapi sırasında oluşabilecek olası hava embolileri özellikle de ölümcül komplikasyonlardan biri olan PHE riskini de sürekli gündeme getirmektedir. Bu tez çalışmasında; şıcanlarda İV ozon uygulamasına bağlı gelişebilecek bu PHE'lerinin; uygulanan gazın türüne mi, uygulanma hızına mı, uygulanan hacme mi yoksa tüm bu faktörlerin kombinasyonuna mı bağlı olduğunu araştırmak amaçlanmıştır. Ozon-oksijen karışımının direkt tedavi amaçlı ya da kaza ile gaz olarak İV enjeksiyonun daha yüksek hacimde, oksijen ve medikal kuru havaya göre daha güvenli olduğu sonucuna varılmıştır. Ozon-oksijen karışımı İV enjeksiyonunun, diğer gazlara göre daha düşük PHE riski taşıdığını göstermiştir. Ozon-oksijen karışımı İV uygulaması, kuru hava uygulamasına göre daha yüksek gaz hacmine rağmen daha düşük PHE mortalitesine neden olmuştur. Ayrıca, ozon-oksijen karışımı İV uygulamasının, kuru hava uygulamasına göre PHE'ye bağlı ölüm süresini uzattığı da saptanmıştır. Bu sonuçlar, ozonun sıvılarda yüksek çözünürlüğünün, PHE oluşumunu geciktirerek veya azaltarak, klinik tablonun şiddetini ve ciddiyetini hafiflettiğini düşündürmektedir. Bu çalışma, ozon-oksijen karışımı İV uygulamasının PHE riskini azaltabileceğini ortaya koymaktadır. Ozon terapisinin güvenli ve etkili bir tedavi yöntemi olduğunu desteklemektedir. Ozon terapisinin giderek yaygınlaştığı göz önüne alındığında, bu çalışma bu alandaki bilgi boşluğunu doldurmaya katkı sağlamaktadır.

Bu çalışma, ozon terapisi alanında yapılan ilk çalışmalardan biri olması nedeniyle oldukça değerli bulgular içermektedir. Ancak, mevcut olanaklarla sınırlı sayıda sıçan ile laboratuvar ortamında yapılan bu çalışmanın daha geniş bir denek grubu ile yapılması bu yöndeki bilgilerimize ek katkı sağlayacaktır. Bu nedenle, gelecekte bu konuda daha fazla araştırma yapılması önerilmektedir. Bu sayede, ozon terapisinin güvenliği ve etkinliği konusunda daha fazla bilgi edinilebilir ve bu tedavi yönteminin kullanımı daha da yaygınlaşabilir. Özellikle, ozon terapisinin farklı hastalıklar üzerindeki etkilerinin incelenmesi, bu tedavi yönteminin etkinliğini ve güvenliğini daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır. Bu çalışmaların sonuçları, ozon terapisinin kullanımına ilişkin klinik kararların alınmasında önemli bir rol oynayacaktır. Bu nedenle, bu alanda yapılacak daha fazla araştırma, hem hastalar hem de hekimler için büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Arslan, M., Şahne, B. S. & Şar, S. (2016). Dünya'daki Geleneksel Tedavi Sistemlerinden Örnekler: Genel Bir Bakış. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, 6(3), 100-105
2. WHO. GENEVA: *Traditional Medicine Strategy 2002-2005*. (İnternette) Erişim 10.02.2022, https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67163/WHO_EDM_TRM_2002.1_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
3. Omay, Ş. (2019). Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Hakkında Hekimlerin Görüşlerinin Değerlendirilmesi. Yayınlanmamış uzmanlık tezi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul. DOI: <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=QtwFf7v4iKI8314WzFu15A&no=DMYrWfDIaVKwrlvgxwR4g>
4. Uslu, F. (2020). Geleneksel Ve Tamamlayıcı Tıp (GETAT) Sağlık İnanış Anketinin Türkçe Geçerlilik Ve Güvenirlilik Çalışması. Yayınlanmamış uzmanlık tezi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara. DOI: <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=stcP7fckRAFHkpnWhmTxrA&no=Co2anLBSvWTIOauZNaELew>
5. Ng, J. Y., Boon, H. S., Thompson, A. K., & Whitehead, C. R. (2016). Making sense of "alternative", "complementary", "unconventional" and "integrative" medicine: exploring the terms and meanings through a textual analysis. *BMC complementary and alternative medicine*, 16, 134. Erişim 10.02.2022, <https://bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12906-016-1111-3>
6. NCCIH. U.S.: Complementary, Alternative, or Integrative Health: What's In a Name? (İnternette) Erişim 10.02.2022, <https://www.nccih.nih.gov/health/complementary-alternative-or-integrative-health-whats-in-a-name>
7. Kramlich D. (2014). Introduction to complementary, alternative, and traditional therapies. *Critical care nurse*, 34(6), 50-57. Erişim 10.02.2022, <https://doi.org/10.4037/ccn2014807>
8. Karahancı, O. N., Öztoprak, Ü. Y., Ersoy, M., Ünsal, Ç. Z., Hayırlıdağ, M., Büken, N. Ö. (2015). Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları yönetmeliği ile yönetmelik taslağı'nın karşılaştırılması. *Türkiye Biyoetik Dergisi*, 2(2), 117-26. Erişim 10.02.2022, <https://www.turkishbioethics.org/jvi.aspx?pdire=tjob&plng=tur&un=TJOB-85856>
9. Biçer, İ., Balçık, P. Y. (2019). Geleneksel ve tamamlayıcı tıp: Türkiye ve seçilen ülkelerin incelenmesi. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, 22(1), 245-257. Erişim 10.02.2022, <https://dergipark.org.tr/tr/pub/hacettepesid/issue/43867/539756>
10. Murat, Koçdaş. (2013). Hekim hemşire ve hastaların tamamlayıcı ve alternatif tedavi konusunda bilgi, tutum ve davranışları. Yayınlanmamış yüksek lisans tezi. Marmara Üniversitesi, İstanbul. DOI: https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=nUybin494tvVt5zj_fhgIA&no=M73xOlihu f12yC8liHbnUA
11. Yavuz, M., İlçe, A. Ö., Kaymakçı, Ş., Bildik, G., Dıramalı, A. (2007). Meme kanserli hastaların tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerini kullanma durumlarının incelenmesi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 27(5), 680-686. Erişim 10.02.2022, <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-meme-kanserli-hastalarin-tamamlayici-ve-alternatif-tedavi-yontemlerini-kullanma-durumlarinin-incelenmesi-48546.html>
12. Güngörmüş, Z., Kıyak, E. (2012). Ağrı yaşayan bireylerin tamamlayıcı ve alternatif tedaviye ilişkin bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi. *Ağrı Dergisi*, 24(3), 123-129. Erişim 10.02.2022, <https://jag.journalagent.com/z4/jvi.asp?pdire=agri&plng=tur&un=AGRI-63325>
13. Kav, S., Hanoğlu, Z., Algier, L. (2008). Türkiye'de Kanserli Hastalarda Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Yöntemlerinin Kullanımı: Literatür Taraması. *International Journal of Hematology & Oncology/UHOD: Uluslararası Hematoloji Onkoloji Dergisi*, 18(1) 32-38. Erişim 10.02.2022, <https://search.trdizin.gov.tr/yayin/detay/91558/>

14. Akçay, D., Yıldırım, A. (2017). Çocuklarda Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Kullanımı ve Ebeveyn Bilgilerinin Değerlendirilmesi. *Çocuk Dergisi*, 17(4), 174-181. Erişim 10.02.2022, <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/1309385>
15. WHO. GENEVA: *General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine*, 2000. (İnternette) Erişim 10.02.2022, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66783>
16. WHO: *Beijing Declaration*, 2008. (İnternette) Erişim 01.07.2021, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/74355>
17. WHO. SWITZERLAND: *Traditional Medicine Strategy 2014–2023*. 2013. (İnternette) Erişim 01.07.2021, https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/92455/9789241506090_eng.pdf;jsessionid=F784DA73F63B81B9582131EC2768DFCD?sequence=1
18. WCIMH: *Berlin Agreement*, 2017. (İnternette) Erişim 05.08.2021, https://www.ecim-iccmr.org/fileadmin/ecim-iccmr/editors/documents/Berlin_Agreement_on_Self-Responsibility_160417.pdf
19. T.C. Resmi Gazete, 29.05.1991, sayı 20885. Erişim 20.03.2022, <https://www.resmigazete.gov.tr/arsiv/20885.pdf>
20. T.C. Resmi Gazete, 17.09.2002, sayı 24879. Erişim 20.03.2022, <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2002/09/20020917.htm#6>
21. T.C. Onuncu Kalkınma Planı 2014-2018. Erişim 21.03.2022, https://www.sbb.gov.tr/wp-content/uploads/2021/12/Onuncu_Kalkinma_Plani-2014-2018.pdf
22. T.C. Onbirinci Kalkınma Planı 2019-2023. Erişim 21.03.2022, <https://www.sbb.gov.tr/wp-content/uploads/2019/07/OnbirinciKalkinmaPlani.pdf>
23. T.C. Resmi Gazete, 27.10.2014, sayı 29158. Erişim 21.03.2022, <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/10/20141027-3.htm>
24. T.C. Resmi Gazete, 09.03.2019, sayı 30709. Erişim 23.03.2022, <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2019/03/20190309-2.htm>
25. T.C. Resmi Gazete, 15.07.2018, sayı 30479. Erişim 23.03.2022, <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2018/07/20180715-1.pdf>
26. Viebahn-Hänsler, R., León Fernández, O. S., Fahmy, Z. (2012). Ozone in medicine: the low-dose ozone concept—guidelines and treatment strategies. *Ozone: science & engineering*, 34(6), 408-424. Erişim 12.10.2021, <https://austinozone.com/wp-content/uploads/Dr.-Renate-Viebahn-Guidelines-OSE-1212-published.pdf>
27. Ouellette, D.W., Patocka, C. (2012). Pulmonary embolism. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 30(2):329-375. Erişim 12.10.2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22487110/>
28. Cohen, A. T., Agnelli, G., Anderson, F. A., Arcelus, J. I., Bergqvist, D., Brecht, J. G., Greer, I. A., Heit, J. A., Hutchinson, J. L., Kakkar, A. K., Mottier, D., Oger, E., Samama, M. M., Spannagl, M., VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE) (2007). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thrombosis and haemostasis*, 98(4), 756–764. Erişim 12.10.2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17938798/>
29. Fedullo, P. F., Tapon, V. F. (2003). The evaluation of suspected pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*, 349(13), 1247-1256. Erişim 12.10.2021, <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMcp035442>
30. Heit, J. A. (2008). The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 28(3), 370-372. Erişim 12.10.2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18296591/>
31. Mirski, M. A., Lele, A. V., Fitzsimmons, L., Toung, T. J., Warltier, D. C. (2007). Diagnosis and treatment of vascular air embolism. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 106(1), 164-177. Erişim 12.10.2021, <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/106/1/164/8884/Diagnosis-and-Treatment-of-Vascular-Air-Embolism>
32. Oppenheimer, M. J., Durant, T. M., Lynch, P. (1953). Body position in relation to venous air embolism and the associated cardiovascular-respiratory changes. *The American journal of the medical sciences*, 225(4), 362–373. Erişim 14.10.2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13030472/>
33. Alvaran, S. B., Toung, J. K., Graff, T. E., Benson, D. W. (1978). Venous air embolism: comparative merits of external cardiac massage, intracardiac aspiration, and left lateral decubitus

- position. *Anesthesia and analgesia*, 57(2), 166–170. Erişim 14.10.2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/565152/>
34. Munson, E. S., & Merrick, H. C. (1966). Effect of nitrous oxide on venous air embolism. *Anesthesiology*, 27(6), 783–787. Erişim 14.10.2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5924551/>
 35. Toung, T. J., Rossberg, M. I., & Hutchins, G. M. (2001). Volume of air in a lethal venous air embolism. *Anesthesiology*, 94(2), 360–361. Erişim 14.10.2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11176104/>
 36. Martland, H.S. (1945). Air embolism: Fatal air embolism due to powder insufflators used in gynecological treatments. *American Journal of Surgery*, 68, 164-169. Erişim 14.10.2021, <https://www.semanticscholar.org/paper/Air-embolism%3A-Fatal-air-embolism-due-to-powder-used-Martland/f9bfaf3fde016469bb3d6a8a08a7e67c22549913>
 37. Hybels R. L. (1980). Venous air embolism in head and neck surgery. *The Laryngoscope*, 90, 946–954. Erişim 14.10.2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7382710/>
 38. Mirski, M. A., Lele, A. V., Fitzsimmons, L., & Toung, T. J. (2007). Diagnosis and treatment of vascular air embolism. *Anesthesiology*, 106(1), 164–177. Erişim 14.10.2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17197859/>
 39. Tanus-Santos, J. E., Gordo, W. M., Udelsmann, A., Cittadino, M. H., & Moreno, H., Jr (2000). Nonselective endothelin-receptor antagonism attenuates hemodynamic changes after massive pulmonary air embolism in dogs. *Chest*, 118(1), 175–179. Erişim 14.10.2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10893375/>
 40. Kapoor, T., Gutierrez, G. (2003). Air embolism as a cause of the systemic inflammatory response syndrome: a case report. *Critical care (London, England)*, 7(5), R98–R100. Erişim 15.10.2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12974976/>
 41. Chandler, W. F., Dimcheff, D. G., Taren, J. A. (1974). Acute pulmonary edema following venous air embolism during a neurosurgical procedure. Case report. *Journal of neurosurgery*, 40(3), 400–404. Erişim 15.10.2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4591840/>
 42. Holmes, C. M., Baker, A. B. (1985). Pulmonary oedema associated with severe venous air embolism. *Anaesthesia and intensive care*, 13(4), 435–437. Erişim 15.10.2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4073462/>
 43. Lam, K. K., Hutchinson, R. C., Gin, T. (1993). Severe pulmonary oedema after venous air embolism. *Canadian journal of anaesthesia* 40(10), 964–967. Erişim 15.10.2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8222037/>
 44. Ishak, B. A., Seleny, F. L., Noah, Z. L. (1976). Venous air embolism, a possible cause of acute pulmonary edema. *Anesthesiology*, 45(4), 453–455. Erişim 15.10.2021, <https://doi.org/10.1097/00000542-197610000-00018>
 45. Smelt, W. L., Baerts, W. D., de Langhe, J. J., Booij, L. H. (1987). Pulmonary edema following air embolism. *Acta anaesthesiologica Belgica*, 38(3), 201–205. Erişim 15.10.2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3425212/>
 46. Kuhn, M., Fitting, J. W., Leuenberger, P. (1987). Acute pulmonary edema caused by venous air embolism after removal of a subclavian catheter. *Chest*, 92(2), 364–365. Erişim 15.10.2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3475195/>
 47. Peng, C. K., Huang, K. L., Wu, C. P., Wu, Y. K., Tzeng, I. S., Lan, C. C. (2019). Phosphodiesterase-4 Inhibitor Roflumilast Attenuates Pulmonary Air Emboli-Induced Lung Injury. *The Journal of surgical research*, 241, 24–30. Erişim 15.10.2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31004869/>
 48. Sharma, A., Suhail, S., Chandra, S., Tikku, A. P., Gupta, O. P., Gupta, S. (2015). Ozone-a new revolution in dentistry. *World Journal of Pharmaceutal Research*, 4(10):418-435. Erişim 05.11.2021, https://wjpr.s3.ap-south-1.amazonaws.com/article_issue/1443597854.pdf
 49. <http://www.funozonsistemleri.com/tr/genel-bilgiler/ozon-nedir> (İnternet) Erişim 10.11.2021
 50. <https://www.envirohealthtech.com/ozone-oxy-therapy> (İnternet) Erişim 10.11.2021
 51. Bocci V. (2006). Is it true that ozone is always toxic? The end of a dogma. *Toxicology and applied pharmacology*, 216(3), 493–504. Erişim 15.11.2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16890971/>
 52. Bocci, V., Zanardi, I., Travagli, V. (2011). Oxygen/ozone as a medical gas mixture. A critical evaluation of the various methods clarifies positive and negative aspects. *Medical gas research*, 1(1), 6. Erişim 15.11.2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22146387/>

53. Wright, E. S., Dziedzic, D., Wheeler, C. S. (1990). Cellular, biochemical and functional effects of ozone: new research and perspectives on ozone health effects. *Toxicology letters*, 51(2), 125–123. Erişim 15.11.2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2184545/>
54. Sanhueza, P. A., Reed, G. D., Davis, W. T., Miller, T. L. (2003). An environmental decision-making tool for evaluating ground-level ozone-related health effects. *Journal of the Air & Waste Management Association* (1995), 53(12), 1448–1459. Erişim 15.11.2021, https://www.researchgate.net/publication/8938552_An_Environmental_Decision-Making_Tool_for_Evaluating_Ground-Level_Ozone-Related_Health_Effects
55. Bocci V. A. (2006). Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Archives of medical research*, 37(4), 425–435. Erişim 15.11.2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16624639/>
56. Chowdhury, S., Mall, S., Singh, H.P. (2015). Versatility of ozone therapy in dentistry: A literature review. *Journal of Dental Sciences and Oral Rehabilitation*, 6(1):20-23. Erişim 15.11.2021, https://www.researchgate.net/publication/280157461_Versatility_of_Ozone_Therapy_inDentistry_A_Literature_Review
57. Rubin, M.B. (2001). The history of ozone. *Bulletin for the History of Chemistry*, 26(1):40-56. Erişim 15.11.2021, <http://acshist.scs.illinois.edu/awards/OPA%20Papers/2001-Rubin.pdf>
58. Sunnen, G.V. (2005). Ozone in medicine: Overview and future directions. *Journal of Advancement in Medicine*, 1(3):159-74. Erişim 15.11.2021, <http://ozoneinmedicine.com/med03.pdf>
59. Aydoğan, S., Artis A.S. (2012). How ozone treatment affects erythrocytes. Artis AS, Hemodynamics-New Diagnostic and Therapeutic Approaches, 69-84. Erişim 15.11.2021, <https://www.intechopen.com/chapters/36119>
60. Elvis, A. M., Ekta, J. S. (2011). Ozone therapy: A clinical review. *Journal of Natural Science, Biology, and Medicine*, 2(1), 66–70. Erişim 18.11.2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22470237/>
61. Azarpazhooh, A., Limeback, H. (2008). The application of ozone in dentistry: a systematic review of literature. *Journal of Dentistry*, 36(2), 104–116. Erişim 18.11.2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18166260/>
62. Sagai, M., Bocci, V. (2011). Mechanism of action involved in ozonotherapy: is healing induced via a mild oxidative stress? *Medical Gase Research*, 1(29). Erişim 18.11.2021, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3298518/#>
63. Kesikburun, S., Yaşar, E. (2017). Ozon tedavisi. *Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi*, 16(3):196-202. Erişim 18.11.2021, <https://dergi.totbid.org.tr/abstract.php?lang=tr&id=496>
64. Scassellati, C., Galoforo, A. C., Bonvicini, C., Esposito, C., Ricevuti, G. (2020). Ozone: a natural bioactive molecule with antioxidant property as potential new strategy in aging and in neurodegenerative disorders. *Ageing Research Reviews*, 63, 101-138. Erişim 18.11.2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32810649/>
65. <https://www.envirohealthtech.com/ozone-oxy-therapy> (İnternet) Erişim 07.11.2021
66. Sudarshan, R., Vijayabala, G.S. (2013). Diş hekimliğinde ozonterapişi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 22(1):45-54. Erişim 22.11.2021, <https://dergipark.org.tr/tr/pub/aktd/issue/2209/29376>
67. Ünal, D., Sel, T. (2019). Ozone application and usage in veterinary medicine. *Eurasian Journal of Health Sciences*, 2(4):182-190. Erişim 22.11.2021, <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/910239>
68. <https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C10028156&Mask=10#Solubility> (İnternet) Erişim 07.11.2021
69. <http://www.ozoneservices.com/articles/005.htm>(İnternet) Erişim 08.11.2021
70. Şahin, N., Salbaş, E. Terapotik Ozon Tedavisinde Temel Prensipler ve Uygulamalar. Ankara: Dünya Tıp Kitabevi; 2022.
71. Halliwell, B., Clement, M. V., Long, L. H. (2000). Hydrogen peroxide in the human body. *FEBS Letters*, 486(1), 10–13. Erişim 22.11.2021, [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(00\)02197-9](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(00)02197-9)
72. Pryor, W. A., Squadrito, G. L., Friedman, M. (1995). The cascade mechanism to explain ozone toxicity: the role of lipid ozonation products. *Free Radical Biology & Medicine*, 19(6), 935–941. Erişim 22.11.2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8582671/>
73. Di Paolo, N., Gaggiotti, E., Galli, F. (2005). Extracorporeal blood oxygenation and ozonation: clinical and biological implications of ozone therapy. *Redox report: communications in free radical research*, 10(3), 121–130. Erişim 25.11.2021, <https://doi.org/10.1179/135100005X38888>
74. Mustafa M. G. (1990). Biochemical basis of ozone toxicity. *Free Radical Biology & Medicine*, 9(3), 245–265. Erişim 25.11.2021, [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(90\)90035-H](https://doi.org/10.1016/0891-5849(90)90035-H)

75. Esterbauer, H., Schaur, R. J., Zollner, H. (1991). Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radical Biology & Medicine*, 11(1), 81–128. Erişim 10.12.2021, [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(91\)90192-6](https://doi.org/10.1016/0891-5849(91)90192-6)
76. Hamilton, R. F., Jr, Li, L., Eschenbacher, W. L., Szweda, L., Holian, A. (1998). Potential involvement of 4-hydroxynonenal in the response of human lung cells to ozone. *The American Journal of Physiology*, 274(1), L8–L16. Erişim 10.12.2021, <https://doi.org/10.1152/ajplung.1998.274.1.L8>
77. Schaur R. J. (2003). Basic aspects of the biochemical reactivity of 4-hydroxynonenal. *Molecular Aspects of Medicine*, 24(4-5), 149–159. Erişim 10.12.2021, [https://doi.org/10.1016/S0098-2997\(03\)00009-8](https://doi.org/10.1016/S0098-2997(03)00009-8)
78. Özler, M., Öter, ř., Korkmaz, A. (2009). Ozon Gazının Tıbbi Amaçlı Kullanılması. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 8(1): 69-74. Erişim 15.12.2021, <https://search.trdizin.gov.tr/tr/yayin/detay/91118/>
79. Bocci, V., Aldinucci, C. (2006). Biochemical modifications induced in human blood by oxygenation-ozonation. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 20(3), 133–138. Erişim 15.12.2021, <https://doi.org/10.1002/jbt.20124>
80. Travagli, V., Zanardi, I., Silvietti, A., Bocci, V. (2000). A physicochemical investigation on the effects of ozone on blood. *International Journal of Biological Macromolecules*, 41(5):504-511. Erişim 15.12.2021, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2007.06.010>
81. Schuldiner, M., Yanuka, O., Itskovitz-Eldor, J., Melton, D. A., Benvenisty, N. (2000). Effects of eight growth factors on the differentiation of cells derived from human embryonic stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(21), 11307–11312. Erişim 15.12.2021, <https://doi.org/10.1073/pnas.97.21.11307>
82. De Monte, A., van der Zee, H., Bocci, V. (2005). Major ozonated autohemotherapy in chronic limb ischemia with ulcerations. *Journal of Alternative and Complementary Medicine (New York, N.Y.)*, 11(2), 363–367. Erişim 15.12.2021, <https://doi.org/10.1089/acm.2005.11.363>
83. Re, L., Mawsouf, M. N., Menéndez, S., León, O. S., Sánchez, G. M., Hernández, F. (2008). Ozone therapy: clinical and basic evidence of its therapeutic potential. *Archives of Medical Research*, 39(1), 17–26. Erişim 15.12.2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18067991/>
84. Mandhare, M.N., Jagdale, D.M., Gaikwad, P.L., Gandhi, P.S., Kadam, V.J. (2012). Miracle of ozone therapy as an alternative medicine. *International Journal of Pharmaceutical Chemical and Biological Sciences*, 2(1):63-71. Erişim 15.12.2021, <https://www.ijpcbs.com/abstract/miracle-of-ozone-therapy-as-an-alternative-medicine-77334.html>
85. Pivotto, A.P., Banhuk F.W., Menalli, R.A., Daga, M.A., Staffen, I.V., Ayala, T.S. (2020). Clinical uses and molecular aspects of ozone therapy: A Review. *Online Journal of Biological Sciences*, 20(1):31-49. Erişim 18.12.2021, <https://doi.org/10.3844/ojbsci.2020.37.49>
86. Shoemaker, J.M. (2010). Ozone therapy: History, physiology, indications, results. Erişim 20.12.2021, http://www.fullcircleequine.com/oz_therapy.pdf
87. Bocci, V. A., Zanardi, I., Travagli, V. (2011). Ozone acting on human blood yields a hormetic dose-response relationship. *Journal of Translational Medicine*, 9, 66. Erişim 18.12.2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21575276/>
88. Bocci VA. Tropospheric ozone toxicity vs. usefulness of ozone therapy. *Arch Med Res*. 2007;38(2):265-267. Erişim 18.12.2021, <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2006.09.011>
89. Cakir, R. (2014). General aspects of ozone therapy. *Pharmacology and Nutritional Intervention in the Treatment of Disease*. Erişim 19.12.2021, <https://www.intechopen.com/chapters/46410>
90. Marchetti, D., La Monaca, G. (2000). An unexpected death during oxygen-ozone therapy. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, 21(2), 144–147. Erişim 20.12.2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10871129/>
91. Yousefi, B., Banihashemian, S. Z., Feyzabadi, Z. K., Hasanpour, S., Kokhaei, P., Abdolshahi, A., Emadi, A., Eslami, M. (2022). Potential therapeutic effect of oxygen-ozone in controlling of COVID-19 disease. *Medical Gas Rresearch*, 12(2), 33–40. Erişim 20.09.2022, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34677149/>
92. Sánchez, G.M., Schwartz, A., Morino, Q.R., Sabbah, F. (2018). Non-recommended routes of application in ozonotherapy, a critical review. *Ozone Therapy Global Journal* 8(1):19-35. Erişim 20.12.2021, <http://www.xn--revistaespaoladeozonoterapia-7xc.es/index.php/reo/article/view/125>

93. Rowen R. J. (2019). Ozone and oxidation therapies as a solution to the emerging crisis in infectious disease management: a review of current knowledge and experience. *Medical Gas Research*, 9(4), 232–237. Erişim 16.12.2021, <https://doi.org/10.4103/2045-9912.273962>
94. AEPROMO. MADRID: *Madrid Declaration on Ozone Therapy*. International Meeting of Ozone Therapy Schools (İnternette) 2010, Erişim 18.12.2021, <https://aepromo.org/en/madrid-declaration-on-ozone-therapy-3th-edition/>
95. Rowen, R. J., Robins, H. (2019). Ozone Therapy for Complex Regional Pain Syndrome: Review and Case Report. *Current pain and headache reports*, 23(6), 41. Erişim 25.12.2021, <https://doi.org/10.1007/s11916-019-0776-y>
96. Rowen, R.J., Robins, H., Carew, K., Kamara, M.M, Jalloh, M.I. (2016). Rapid resolution of hemorrhagic fever (Ebola) in Sierra Leone with ozone therapy. *African Journal of Infectious Diseases*, 10:49–54. Erişim 03.01.2022, <https://www.ajol.info/index.php/ajid/article/view/126773>
97. Rowen, R.J., Robins, H. (2020). A plausible “penny” costing effective treatment for corona virus-ozone therapy. *Journal of Infectious Diseases and Epidemiology*, 6(2):113. Erişim 03.01.2022, <https://clinmedjournals.org/articles/jide/journal-of-infectious-diseases-and-epidemiology-jide-6-113.php?jid=jide>
98. Re, L., Noci, J.B., Gadelha Serra, M.E., Mollica, P., Bonetti, M., Travagli, V. (2020). Safety, pitfalls, and misunderstandings about the use of ozone therapy as a regenerative medicine tool. A narrative review. *Journal of Biologycal Regulators and Homeostatic Agents*, 34(4):1-13. Erişim 03.01.2022, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33176412/>
99. Chirchiglia, D., Chirchiglia, P., Stroschio, C., Volpentesta, G., Lavano, A. (2019). Suspected pulmonary embolism after oxygen-ozone therapy for low back pain. *Journal of Neurological Surgery. Part A, Central European Neurosurgery*, 80(6), 503–506. Erişim 10.01.2022, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31430795/>
100. ISCO3. MADRID: *Non-recommended Routes of Application in Ozone Therapy*. (İnternette) 2017, Erişim 10.01.2022, <https://isco3.org/wp-content/uploads/2015/09/Non-recommended-routes.pdf>

