



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**GAZİOSMANPAŞA UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**İNTERVERTEBRAL DİSK DEJENERASYONU OLAN HASTALARA**  
**İNTRADİSKAL OZON İLE OZON+PRP TEDAVİ SONUÇLARININ**  
**RETROSPEKTİF OLARAK KLİNİK VE RADYOLOJİK**  
**KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr.Glseli Berivan SEZEN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2024**





**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
GAZİOSMANPAŞA UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**İNTERVERTEBRAL DİSK DEJENERASYONU OLAN HASTALARA  
İNTRADİSKAL OZON İLE OZON+PRP TEDAVİ SONUÇLARININ  
RETROSPEKTİF OLARAK KLİNİK VE RADYOLOJİK  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr.Güseli Berivan SEZEN**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Serdar KABATAŞ, PhD (C)**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2024**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, bana ekip çalışmasının önemini öğreten kıymetli hocalarım Sn. Prof. Dr. Serdar KABATAŞ ve Sn. Prof. Dr. Erdiñ ÇİVELEK'e, cerrahi anlamda gelişmemde özenli ve fedakar katkılarından dolayı benim için çok önemli bir yeri olan başta Sn. Doç. Dr. Yener AKYUVA olmak üzere kliniğimizin değerli uzmanları Sn. Doç. Dr. Furkan DİREN, Sn. Op. Dr. Osman BOYALI, Sn. Op. Dr. Nilifer TAŐ, Sn. Op. Dr. Fatih CESUR, Sn. Op. Dr. Saygın UÇAR, Sn. Op. Dr. Ercan ÇETİN ve Sn. Doç. Dr. Ömer ÖZDEMİR'e,

Kıdemlilerim Sn. Op. Dr. Eyüp Can SAVRUNLU, Sn. Op. Dr. Murat KAHRAMAN ve Sn. Op. Dr. Benan BAYSOY AVINÇSAL'a değerli çalışma arkadaşlarım Sn. Dr. Mourat CHASAN, Sn. Dr. Rumeysa BüŐra DOĞAN'a ve Sn. Dr. Bahattin Mert BOYU'ya,

Eğitimim süresince gerek SBÜ Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi gerek SBÜ Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yolumun keŐiŐtiđi tüm ameliyathane ve servis hemŐirelerimiz ile personellerimize emeklerinden ve desteklerinden dolayı,

Bu zorlu süreçte ve tüm yaşamımda bana her zaman destek olan sevgili babam Levent SEZEN'e ve en önemlisi hayata bakış açımı kazandıran ve her zor anımda yanımda olan biricik annem Sn. Dr. Gül AKDAĞ SEZEN'e sonsuz destekleri için teşekkürü borç bilirim.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	v
İNGİLİZCE ÖZET .....	vii
ŞEKİL LİSTESİ .....	ix
TABLO LİSTESİ.....	xi
KISALTMALAR.....	xii
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
2.1. İntervertebral Disk Dejenerasyonu.....	3
2.1.1. Bel Ağrısı .....	3
2.1.2. Diskus İntervertebralis Anatomi ve Biyomekaniği.....	3
2.1.3. Diskus İntervertebralisin Dejenerasyonu.....	5
2.2 OZON UYGULAMALARI.....	8
2.2.1 Ozon'a Genel Bakış .....	8
2.2.2 Medikal Ozon .....	10
2.2.2.1 Medikal Ozon Tedavisinin Endikasyonları .....	10
2.2.2.2 Medikal Ozon Tedavisinin Kontrendikasyonları.....	11
2.2.2.3 Medikal Ozon Tedavisinde Uygulama Şekilleri.....	11

2.2.3.1 Majör Otohemoterapi.....	11
2.2.3.2. Minör Otohemoterapi.....	12
2.2.3.3. Paravertebral Uygulama.....	13
2.2.3.4. İntraartiküler Uygulama .....	13
2.2.3.5. Ozon Torbası Uygulaması.....	13
2.2.3.6. Subkutan Uygulama .....	14
2.2.3.7. Kupa Uygulaması .....	14
2.2.3.8. Fistüllerde İnsüflasyon Uygulaması .....	14
2.2.3.9. Vajinal İnsüflasyon Uygulaması.....	14
2.2.3.10. Vezikoüretal İnsüflasyon Uygulaması .....	15
2.2.3.11. Otik Uygulama .....	15
2.2.3.12. İntratonşiller Uygulama .....	15
2.2.3.13. Oftalmolojik Uygulama .....	16
2.2.3.14. Topikal Uygulama .....	16
2.2.3.15. Peridural (translaminal) Uygulama .....	16
2.2.3.16. İntradiskal Uygulama .....	17
2.2.3.16.1 Uygulama Yöntemi .....	17
2.2.3.16.2 Etki Mekanizması .....	18

2.3.PLATELETTEN ZENGİN PLAZMA (PRP) UYGULAMALARI.....	18
<b>3. YÖNTEM VE GEREÇLER .....</b>	<b>21</b>
3.1. İntradiskal Ozon ve Ozon+PRP Uygulaması İçin Hasta Seçim Kriterleri.....	21
3.2.Hasta Dışlama Kriterleri.....	21
3.3 Yöntem .....	21
3.4 Değerlendirme Parametreleri .....	28
3.5 İstatistik .....	28
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>29</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>38</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>41</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>42</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>54</b>
8.1 Tez Konusu Onay Formu.....	54
8.3 Etik Kurul Onay Formu.....	58

## ÖZET

### İNTERVERTEBRAL DİSK DEJENERASYONU OLAN HASTALARA İNTRADİSKAL OZON VE OZON +PRP TEDAVİ SONUÇLARININ RETROSPEKTİF OLARAK KLİNİK VE RADYOLOJİK KARŞILAŞTIRILMASI

**Amaç:** Bu çalışmada; intervertebral disk dejenerasyonu (İVDD) olan hastalarda intradiskal ozon ve ozon+plateletten zengin plazma (PRP) kombine tedavisi uygulanmış hastalarda retrospektif olarak tedavinin klinik etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Şubat 2022 ile Şubat 2023 tarihleri arasında intradiskal ozon ve ozon+PRP kombine tedavisi uygulanmış olan 20 kadın ve 30 erkek, hastaların yaş aralığı 19-76 (ortalama yaş: 48,8) ve her bir tedavi grubunda 25+25 olmak üzere toplam 50 hasta çalışmaya katıldı. Enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. ay, 3.ay ve 6. ay Vizüel Analog Skala (VAS) ve Oswestry Disability Index (ODI) skorları ile uygulanan tedaviler değerlendirildi. Enjeksiyon sonrası 3. ay kontrol lomber manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikleri Modifiye Pfirrmann disk dejenerasyon sınıflaması kriterlerine göre değerlendirildi.

**Bulgular:** İntradiskal ozon uygulaması sonrası incelenen VAS ve ODI skorları, işlem öncesi VAS ve ODI skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ( $p<0,001$ ). Aynı zamanda, izole ozon tedavisi ile ozon+PRP kombine tedavisi skorları kendi içerisinde karşılaştırıldığında; kombine ozon+PRP tedavisinin izole ozon tedavisine olan bir üstünlüğü saptanmadı ( $p< .05$ ).

**Sonuç:** İVDD olan hastalarda minimal invaziv tedavilerden biri olan intradiskal ozon ve ozon+PRP kombine tedavileri klinik etkinliği düşük yan etki oranları ve başarı sonuçları ile cerrahi öncesi denenmesi gereken tedavi seçeneklerinden birisi olduğu kanısındayız. Aynı zamanda ozon +PRP kombine tedavisi ile izole ozon tedavisi sonuçları karşılaştırıldığında kombine tedavinin klinik ve radyolojik olarak üstünlüğü olmadığı saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Bel Ağrısı, İntervertebral Disk Dejenerasyonu, İntradiskal, Ozon, Plateletten Zengin Plazma.



# ABSTRACT

## RETROSPECTIVE CLINICAL AND RADIOLOGICAL COMPARISON OF INTRADISCAL OZONE AND OZONE +PRP THERAPY RESULTS IN PATIENTS WITH INTERVERTEBRAL DISC DEGENERATION

**Aim:** In this retrospective study, compare the clinical efficacy of intradiscal ozone and ozone+ platelet rich plasma (PRP) combine therapy in the patient with intervertebral disc dejeneration was evaluated.

**Method:** A total of 50 patients, (25+25), who underwent intradiscal ozone and ozone+PRP combined therapy between February 2022 and February 2023, postoperatively were included in the study. Of all, 20 patients were female and 30 were male, the age ranged from 19-76 (mean age 48.8). Pain intensity was measured by Visual Analog Scales (VAS) and disability level was assessed with the Oswestry Disability Index (ODI) before therapy and after 1st month, 3rd month and 6th month after the procedure. The 3rd month post-therapy follow-up lumbar MRI examinations were evaluated according to the Pfirrmann disc degeneration classification criteria.

**Results:** At follow up, there was a statistically significant improvement was observed on both VAS and ODI scores (both  $p < 0,001$ ). At the same time, when the ozone therapy and ozone+PRP combined therapy scores were compared, it was seen that the VAS and ODI scores were significantly reducted in the combined ozone+PRP therapy ( $p < 0.05$ ).

**Discussion:** Intradiscal ozone and ozone+PRP combined therapy, which is one of the minimally invasive treatments in patients with intervertebral disc degeneration, is one of the treatment options that should be tried before surgery with its clinical effectiveness, low side effect rates and success results. At the same time, when the results of ozone +PRP combined therapy and isolated ozone therapy are compared, the results of the combined therapy are its clinical and radiological superiority was found to be significant.

**Keywords:** Low Back Pain, Intervertebral Disc Deeneration, Intradiscal, Ozone, Platelet Rich Plasma.



## ŞEKİLLER

**Şekil 1-** Merkezi Nükleer Kollajen Bölgesi ve Hidratlı Proteoglikan Yapılardan Oluşan Discus İntervertebralis

**Şekil 2-** Periferik Anulus Fibrosus Yırıtılmasına Sekonder Gelişen Anulus Fibrosus'un İnternal Anuler Kollajen Lamellerinde Meydana Gelen Hasar İle Ortaya Çıkan Nucleus Pulposus'un Ekstrüzyonu ve Herniasyonu

**Şekil 3-** Nucleus Pulposus'un Herniasyonu

**Şekil 4-** Modifiye Pfirmann İntervertebral Disk Dejenerasyonu MRG Sınıflaması

**Şekil 5-** Kullanılan Santrifüj Cihazı (Glo PRP 2 Glofin GLO GT416, 2013, Kore)

**Şekil 6-** Hastanın Masaya alınması, Steril örtülmesi, Skopi Cihazı

**Şekil 7-** Steril İşlem Masası (Soldan Sağa Sırasıyla)

**Şekil 8-** L4-5 İnterdiskal Uygulama Oblik ve Lateral Floroskopik Görünüm

**Şekil 9-** Kullanılan Ozon Cihazı (Saluten Marka, 2012, Türkiye)

**Şekil 10-** Ozon Tedavisi Alan Hastalarda VAS ve ODI Skorlarının Karşılaştırılması

**Şekil 11-** Ozon+PRP Tedavisi Alan Hastalarda VAS ve ODI Skorlarının Karşılaştırılması

**Şekil 12-** Ozon Tedavisi Sonrası Disk Boyutunda Artış'ın Lomber MRG Sagittal Kesitlerde İncelenmesi

**Şekil 13-** Ozon Tedavisi Sonrası Disk Boyutunda Artış'ın Lomber MRG Aksiyal Kesitlerde İncelenmesi

**Şekil 14-** Ozon Tedavisi Sonrası Disk Boyutunda Küçülmenin Lomber MRG Sagittal Kesitlerde İncelenmesi

**Şekil 15-** Ozon Tedavisi Sonrası Disk Boyutunda Küçülmenin Lomber MRG Aksiyal Kesitlerde İncelenmesi

**Şekil 16-** Ozon+PRP Tedavisi Sonrası Disk Boyutunda Artış'ın Lomber MRG Sagittal Kesitlerde İncelenmesi

**Şekil 17-** Ozon+PRP Tedavisi Sonrası Disk Boyutunda Artış'ın Lomber MRG Aksiyal Kesitlerde İncelenmesi

**Şekil 18-** Ozon+PRP Tedavisi Sonrası Disk Boyutunda Küçülmenin Lomber MRG Sagittal Kesitlerde İncelenmesi

**Şekil 19-** Ozon+PRP Tedavisi Sonrası Disk Boyutunda Küçülmenin Lomber MRG Aksiyal Kesitlerde İncelenmesi

**Şekil 20-** Ozon ve Ozon+PRP Tedavilerinin Karşılaştırılması

## TABLÖLAR

**Tablo 1-** Modifiye Pfirmann Disk Dejenerasyon Sınıflaması

**Tablo 2-** Değişkenlerin Dağılımları

**Tablo 3-** Ozon Tedavisi Alan Hastaların Dönemler Bakımından Karşılaştırılması

**Tablo 4-** Ozon+PRP Tedavisi Alan Hastaların Dönemler Bakımından Karşılaştırılması

**Tablo 5-** Kontrol Lomber MRG Disk Boyutlarının Tedavi Sonrası Değerlendirilmesi



## KISALTMALAR

**İVDD:** İntervertebral Disk Dejenerasyonu

**PRP :** Platelet Rich Plazma

**SVF:** Stromal Vasküler Fraksiyon

**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

**NP:**Nukleus Pulpozus

**AF:** Anulus Fibrozus

**O<sub>3</sub> :** Ozon

**VAS:** Vizüel Analog Skala

**ODI:**Oswestry Dizabilite İndeksi

**MKH:** Mezenkimal Kök Hücre

# 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Bel ağrısı 12. kosta ile inferior gluteal bölge arasında sınırlı kalan bölgede gelişen ağrı olarak tanımlanmıştır (1). İnsanların yaklaşık %70-85'ı hayatlarının belli bir döneminde bel ağrısından yakınmaktadırlar (2). Bu hastaların % 40-50' si 1 haftada, % 50-85'i 1 ayda, % 90'ı 2 ay içinde iyileşir. İki haftadan daha uzun süren bel ağrısı atağı sadece % 14 vakada görülür. Hastaların sadece % 2-10' u organik bir patoloji gösterirler. Hastaların % 95'inde sebep mekaniktir ve hastaların % 85'i spesifik bir tanı alamaz (3). Ek olarak kronik bel ağrısı insidansı yapılan birçok çalışmada %12-35 arasında bulunmuştur (4).

İntervertebral disk dejenerasyonu (İVDD) ise disk dokusundaki morfolojik ve biyokimyasal yapı değişiklikleri ile karakterize olan bir hastalıktır. İVDD zayıf vasküler kaynağı, hipoksik mikro-ortamı ve düşük hücre içeriği nedeniyle sınırlı düzeyde kendi kendini iyileştirme kapasitesine sahiptir. İVDD zengin innerve edilmiş diskin inflamasyonu ile birlikte hematogen yolla taşınan büyüme faktörlerine erişim eksikliğinin, kronik bel ağrısı olan birçok hastanın yaşadığı uzun süreli ağrıda rol oynadığı kanıtlanmıştır (5). İVDD'nin patofizyolojik temelini daha iyi anlaşılması, otolog büyüme faktörlerinin doğrudan hasarlı bölgeye vererek iyileşmeyi kolaylaştırmayı amaçlayan hedefe yönelik intradiskal biyolojik tedavilerin gelişmesine yol açmıştır.

Perkütan girişimler ile uygulanan ajanlar öncelikle inflamatuvar süreci baskılayarak dejeneratif sürecin önüne geçmeyi amaçlamaktadır. Bu durumda güncel olarak kullanılan ajanlar ozon, PRP (Platelet Rich Plazma), stromal vasküler fraksiyon (SVF) mezenkimal kök hücre (MKH) ve ekzozom'dur. Ozon inorganik bir gaz olup diatomik dioksijenden daha düşük stabiliteye sahip bir oksijen allotropudur (6). Disk içerisine suda eriyen ozon uygulaması ile dönüştüğü H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve hidroksil radikalleri ile nükleus pulpozus ile reaksiyona girerek dejenerasyonunu sağlar, özellikle suyun geri emilimi sonrasında diskte büzülme olur (7). Bu sayede mevcut bulging yapısı küçülerek diskin primer bası semptomlarında azalma sağlamaktadır. Ozon tedavisinin yanı sıra mevcut

alternatif tedaviler içerisinde yer alan PRP, hücre proliferasyonunu ve vaskülerize hücrelerin farklılaşmasını aktive eden dönüştürücü büyüme faktörü-b, insülin benzeri büyüme faktörü ve vasküler endotelyal büyüme faktörlerini sağlayarak etki etmektedir (8). Avasküler yapıya sahip olan disk içerisinde izole anti-inflamatuar etkisinin sınırlı olacağı düşünülmektedir. Bu sebeple ek anti-inflamatuar etkisinden faydalanmak amacıyla mevcut ozon tedavisi ile kombine olarak kliniğimizde uygulanmaktadır.

Bu çalışmanın amacı ozon ve ozon+PRP tedavisinin işlem sonrası yapılan 1. ay 3. ay ve 6. ay ağrı skorları ve işlem sonrası 3. ayda çekilen kontrol lomber MRG tetkiki üzerinden karşılaştırıldığında ozon+PRP kombine tedavisinin ozon tedavisine olan üstünlüğünün karşılaştırılmasıdır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1 İNTERVERTEBRAL DİSK DEJENERASYONU**

#### **2.1.1 Bel Ağrısı**

Bel ağrısı artık yetişkinlerde engelliliğin birincil nedeni olarak kabul edilmektedir ve insanların %84'ü hayatlarında en az bir kez bel ağrısı yaşamıştır (9). Halk sağlığı üzerinde büyük ekonomik ve sosyal etkisi olan hekim ziyaretlerinin ve iş günü kayıplarının önde gelen nedenlerinden biridir (10,11). Bel ağrısı ve siyatik, yaş, cinsiyet, meslek ve yaşam tarzına bakılmaksızın dünya çapında yüz milyonlarca insanı etkilemektedir (12,13). Bel ağrısının ekonomik ve sosyal etkisi büyük bir etken olup etkilenen kişilerde yaygın olarak tanımlanan depresyon ve izolasyon insidansları yüksektir (14,15). Lomber disk dejenerasyonu diskojenik bel ağrısının önde gelen nedenidir (16). Diskojenik bel ağrısına sahip hastaların çoğu, konservatif tedaviden sonra 2 ila 6 ay içinde önemli ölçüde iyileşir; ancak hastaların %20'sinde tekrarlayan bel ağrısı görülmektedir (17). Tedavi seçimi hastanın klinik özelliklerine göre yapılır: iki ana parametre nörolojik defisit derecesi ve ağrı şiddetidir. Ağrısı olan ancak majör motor zayıflığı olmayan hastalarda medikal tedavi ilk tercihtir. Hastaların konservatif tedaviden fayda görmemesi durumunda minimal invaziv tedavi uygulanır (18,19,20,21). Konservatif tedavi, bel ağrısının ağrı hissini azaltmak amacıyla dinlenme, fizik tedavi ve antiinflamatuvar ilaçları içerir. Diskojenik bel ağrısında cerrahi tedavi olarak intervertebral füzyon uygulanabilir. Bu tedaviyle omurga segmentleri arasındaki hareketi ortadan kaldırarak diskojenik ağrıyı azaltmak amaçlanmaktadır.

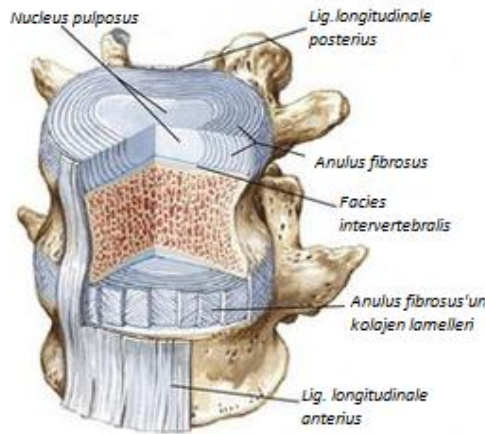
#### **2.1.2 Diskus İntervertebralis Anatomi ve Biyomekaniği**

Diskus intervertebralis vertebra korpusları arasında özellikle columna vertebralis'e gelen aksiyel yüklerin emilip dağıtılmasından sorumlu yapılardır. Diskin

merkezinde bulunan ve yüksek su oranına sahip jelatinöz kıvamlı nukleus pulposus (NP) ile nukleus pulpozusu çevreleyen annulus fibrozus (AF) olmak üzere 2 yapıdan oluşur.

Nukleus pulpozus jelatinöz yapısı nedeniyle üzerine gelen yükleri annulus fibrozus ve vertebra son plaklara dağıtarak birim alana düşen basıncı azaltır. Nukleus pulpozus fleksiyon ve ekstansiyon sırasında vertebranın hareketine bağlı olarak hareket etmektedir. Fleksiyonda iki vertebra arasındaki açıklık ventrale doğru azalırken dorsale doğru artar aynı şekilde nukleus pulpozus fleksiyon hareketi sırasında dorsale doğru yer değiştirir. Bu tip hareketler vasküler yapıdan fakir olan nucleus pulpozusun metabolik atıklarını difüzyon yolu ile uzaklaştırır. Öte yandan yatarak dinlenme ve uyku periyodlarında nukleus pulpozus üzerine binen yük azalacağı için doku içi basınç düşer ve çevre dokulardan nukleus içine gerekli madde ve sıvı difüzyonu başlar.

Anulus fibrozus tabakalar halinde değişik yönlerde açılı ile dizilmiş ve diskus intervertebralisin dayanıklılığını arttıran tip 2 kollajen liflerden oluşur. Bu liflerden iç tabakalarda yer alanlar vertebra son plaklara yapışırken dış kısımda yer alan lifler vertebra korteksine doğru uzanır ve kemiğe yapışmadan fibrokartilaj yapısını alarak vertebra korteksine yapışır (Şekil 1). Halkanın dış tabakası vertebral sinirler ve sempatik lifler tarafından innerve edilir (22-24).



**ŞEKİL 1-** Merkezi Nükleer Kollajen Bölgesi ve Hidratlı Proteoglikan Yapılardan Oluşan Discus Intervertebralis

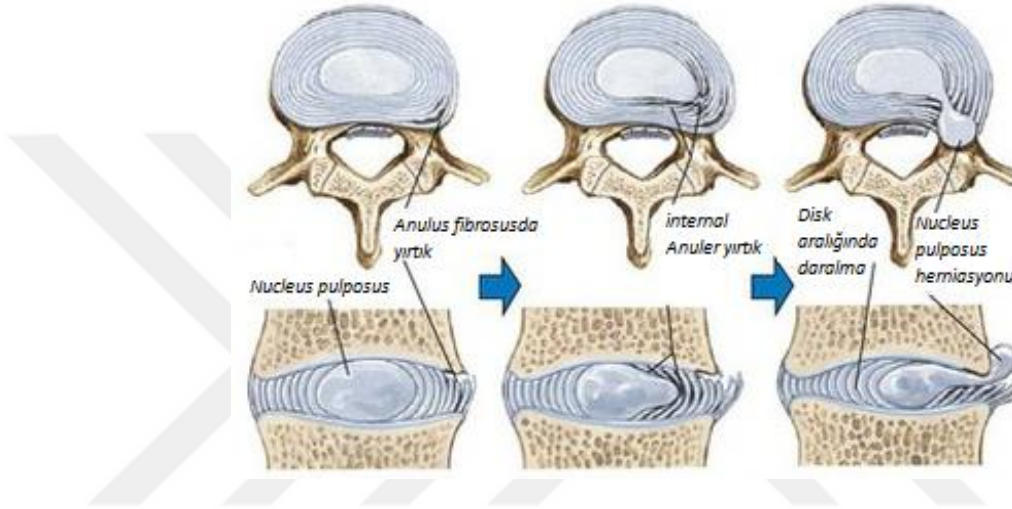
Diskus intervertebralisler son derece dayanıklı yapılardır. Omurgaya gelen aksiyal yüklerin yaklaşık %75'i diskus intervertebralisler üzerinden iletilerek absorbe edilir. İntervertebral disklerin gösterdiği bu direnç yaş ilerledikçe azalır. Direnç azalmasından kollajen yaşlanması da dahil pek çok senil proses sorumlu tutulur. Esas olarak nukleus pulposusda görülen biyokimyasal değişiklikler özellikle su ve kollajen dışı protein içeriğinin azalması disk yaşlanmasında en önemli faktör olduğu düşünülmektedir (23,24).

### **2.1.3 Diskus İntervertebralisin Dejenerasyonu**

Disk herniasyonu ilk kez Mixter ve Barr tarafından 1934 yılında nukleus pulposusun yırtılan anülüs fibrosus lamelleri arasından geçerek dışarı taşması olarak tanımlanmış. Dejeneratif disk hastalığının genetik ve çevresel etkenlerin bir sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Diskus intervertebralisin fonksiyonları nukleus pulposusun su tutma kapasitesiyle ilişkilidir. Nukleus pulposus matriksinin %90'ından fazlasını kollajen glikoproteinler, proteoglikanlar ve kollajen dışı proteinler oluşturur. Matriks içinde yer alan tip 2 kollajen hidrofilik özelliğinden dolayı kompresif güçleri kolayca emerek dağıtır. Proteoglikanlar ise nukleus su içeriğini ayarlayan hidrofilik moleküllerdir. Yaşlanmayla beraber intervertebral diskin Tip 2 kollajen içeriğinde ve mevcut proteoglikanların molekül ağırlıkları ve agregasyon potansiyellerinde azalma olur. Disk dejenerasyonu süreci sırasında, IL-1 ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ) dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinler önemli ölçüde artar ve bu matris üretimini artırarak intervertebral disk dokularının ekstraselüler matriksinin hemostazını bozar (25,26).

Nukleus pulposus matriksinde bulunan toplam keratan sülfat içeriği artar. Bu değişiklikler diskin su çekme ve buna bağlı olarak kompresif yükleri dağıtma özelliğini bozar. Çoğu kez karşımıza radiküler bulguya yol açmadan şiddetli aksiyal ağrı ile çıkan

ve MRG'de diskus intervertebraliste su kaybının belirtisi olarak siyah renkli gözüktüğü siyah disk hastalığı diskin erken yaşlanması sonucu ortaya çıkan dejeneratif disk hastalığına örnektir . Disk hernilerinde başlangıçtaki ortak semptom genellikle radiküler olmaksızın ortaya çıkan aksiyel ağrıdır. Bu ağrının nedeni anulus fibrosusun gerilmesi ve içinde bulunan serbest sinir uçlarının uyarılmasıdır (Şekil-2).(27)

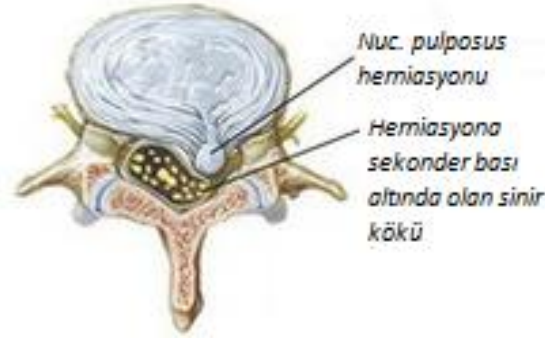


**ŞEKİL 2-** Periferik Anulus Fibrosus Yırtılmasına Sekonder Gelişen Anulus Fibrosus'un İnternal Anuler Kollajen Lamellerinde Meydana Gelen Hasar ile Ortaya Çıkan Nucleus Pulposus'un Ekstrüzyonu ve Herniasyonu

Genetik çalışmaların artması ve hastalıkların genetik tabanlı araştırmalarının geliştirilmesi ile disk dejenerasyonunun sorumlu genetik faktörler zaman içinde araştırılmaya başlanmıştır. Mevcut araştırmalar disk dejenerasyonunda görev aldığı düşünülen genetik faktörler; D vitamini reseptör gen polimorfizmi, kollajen IX allelleri, metalloproteinaz-3 ve agrekan gen varyasyonlarıdır, fakat genetik faktörlerin bu hastalığın oluşmasına yaptıkları katkılar henüz net olarak bilinmemektedir (28). Videman ve ark.larına göre disk dejenerasyonundan sorumlu faktörlerden biri TaqIIt-genotipindeki D vitamini reseptör genleridir. Bu genotipe sahip olan insanlarda TT genotipine göre daha fazla anüler yırtık görülmekle birlikte daha az bulging ve osteofit saptanmaktadır (29).

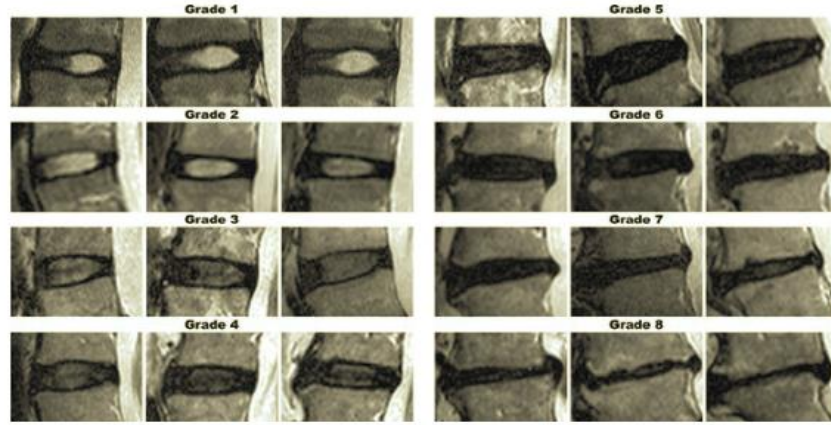
Bir diğerk sorumlu faktör olan kollajenaz IX mutasyonu (COL9A2 ve COL9A3) disk dejenerasyonunu hızlandırarak patofizyolojiye katkı sağlamaktadır (30). İleri yaşlarda ise metalloproteinaz-3 genotiplerinden 5A5A ve 5A6A'da 6A6A'ya göre daha fazla dejeneratif değışiklikler olduğu saptanmıştır (31). Agrekan genleri ile ilgili yapılan çalışmada ise bu genlerden kısa tekrara sahip olanlarda multiseviye ve ileri düzeyde İVDD olduğu saptanmıştır (32).

Disk hernileri içerisinde en sık görülen lomber disk hernisidir. Disk hernilerinde başlangıçta ortaya çıkan aksiyal ağrı anulusun yırtılması ile gerginliğı azalır ve aksiyal ağrı yerini radiküler semptomlara bırakır (Şekil-3).



**ŞEKİL 3-** Nucleus Pulposus'un Herniasyonu

İVDD'nun klinik takibinde diskin lomber MRG görüntülemelerinde T2 sekanslarında diskin sinyal yoğunluğunun incelenmesi ve diskin yüksekliğinin ölçülmesi önemli kriterlerdir (Şekil 4). İntervertebral disk dejenerasyonunu sınıflamak amacıyla lomber MRG'lerin radyolojik olarak Pfirman 2001'de tanımlanmış (33) ve 2010 yılında ise modifiye Pfirman sınıflaması olarak güncellenmiştir. (Tablo 1) (34)



**ŞEKİL 4-** Modifiye Pfirrmann İVDD MRG Sınıflaması Görüntüleri

**TABLO 1-** Modifiye Pfirrmann Disk Dejenerasyon Sınıflaması

DERECE	NP ve AF'un İç fibrillerinin Sinyali	Anülüs iç ve dış fibrillerinin ayrımı	Disk Yüksekliği
1	Uniform hiperintens (BOS ile izointens)	Belirgin	Normal
2	Hiperintens (>presakral yağ ve <BOS) +/- hipointens intranükleer yank	Belirgin	Normal
3	Hiperintens <presakral yağ	Belirgin	Normal
4	Hafif hiperintens (anülüstün dış fibrinlerinden hafif parlak)	Belirsiz	Normal
5	Hipointens (anülüstün dış fibrilleri ile eşit)	Belirsiz	Normal
6	Hipointens	Belirsiz	%30 Azalmış
7	Hipointens	Belirsiz	%30-60 Azalmış
8	Hipointens	Belirsiz	%60 Azalmış

## 2.2 OZON UYGULAMALARI

### 2.2.1 Ozon'a Genel Bakış

Ozon (O<sub>3</sub>) üç oksijen atomunun birleşiminden oluşan gaz halinde kararsız bir moleküldür. Ozon gazı Alman kimyacı Christian Friedrich Schönbein tarafından 1839

yılında keşfedilmiştir. Oda sıcaklığında renksiz ve keskin kokulu bir gazdır (fırtınalı havalardan sonra, yüksek yerlerde veya deniz kıyısında hissedilir). İsmi Yunanca “koklamak” manasına gelen “ozein”den gelir. Çok güçlü okside ve etkili dezenfekte etme özelliği sayesinde, halen dünya çapında içme suyu arıtmada kullanılır. Keşfinden sonraki ilk yıllarda dezenfeksiyon amacıyla kullanılmıştır (35). 1860 yılında Monako şehrinin su arıtma tesisinde dezenfeksiyon amacıyla ozon kullanılmaya başlanmıştır. Ozonun bu dezenfekte edici etkisi güçlü okside edici özelliğinden kaynaklanmaktadır. Sadece virus ve bakterileri öldürmekle kalmaz tüm mikroorganizmalar ve toksinlerini de okside edebilir. Ozon ayrıca fenoller, pestisidleri, deterjanları, kimyasal atıkları ve aromatik bileşikler de etkili şekilde nötralize etmektedir. Ozon kimyasal yapısı itibariyle radikal özelliği taşımamakla birlikte, florin ve persülfattan sonra bilinen üçüncü en güçlü oksidan maddedir (36). Stabil olmayan kimyasal yapısı nedeniyle ozon güçlü bir oksidasyon aracıdır. Ozon aynı zamanda pek çok gelişmiş ülkede bir hava kirliliği kriteri olarak kullanılır. Normal havada düşük miktarda ozon mevcuttur. Ham maddesi oksijen olan ozon depolanamayan, stoklama imkanı olmayan tek gazdır. Ozonun stoklanamamasının sebebi bulunduğu ortamın sıcaklığı ile doğru orantıda ozon gazı bir süre sonra ham maddesi olan oksijene hiçbir uygulamaya maruz kalmadan dönmektedir. Bu nedenle uygulamalarda ozon jeneratörleri gereklidir.

Ozonun kabul edilen ilk tıbbi kullanımı 1. Dünya Savaşı sırasında Alman askerlerinin anaerobic Clostridium bakterisi enfeksiyonunu tedavi eden Dr. Albert Wolff ‘a dayanır. Bilimsel bir toplantıda ozonun tedavi edici bir ajan olarak gündeme alındığı ilk önemli organizasyon ise 1935 yılında Berlin’de toplanan 59. Alman Cerrahi Birliği (59th Meeting of the German Surgical Society) toplantısı olup, burada Dr. Erwin Payr “Cerrahi’de Ozon Uygulamaları” başlığı altında kendi vakalarından oluşan derleme türünde bir sunum yapmıştır (35). Ozon tedavisinin klasik uygulaması haline gelmiş olan yöntem 1974 yılında Wolff tarafından tarif edilmiştir. Bu tarihten sonra 80’li yıllara kadar, ozon tedavisini uygulayan çeşitli hekimler ve araştırmacılar bulunmaktadır. 1980’li yıllardan itibaren ise tıbbi amaçla ozon kullanımına yönelik gerek bilimsel çalışmalar, gerekse vaka serileri literatürde artmaya başlamıştır.

Ozon tedavisi, günümüzde birçok hastalıkta geniş uygulama alanı ve düşük yan etki insidansı ile tedavi imkanı sunan, etkinliğini incelemek üzere bilimsel çalışmaların hızla arttığı bir tedavi yöntemi olarak kendisinden bahsettirmektedir.

### **2.2.2 Medikal Ozon**

Keskin bir kokuya sahip, havadan daha ağır ve renksiz bir gaz olan ozon, üç oksijen atomundan oluşmaktadır. Florin ve persülfattan sonra üçüncü en kuvvetli oksidan ajandır. Dünyanın 25-30 km üzerinde ozonosfer katmanında yer alan O<sub>3</sub> zararlı ultraviyole ışınların dünyaya gelmesini engeller. Medikal O<sub>3</sub> ise daima saf O<sub>3</sub> ve saf oksijenin karışımı şeklinde, konsantrasyonu 1 ve 100 µg/ml (%0.05– 5 O<sub>3</sub>) arasında kullanılır. Medikal O<sub>3</sub>'ün verileceği doz, hastanın durumu ve tıbbi endikasyona göre belirlenir. Tıbbi ozon analjezik, antiseptik, antiinflamatuvar, immünmodüle edici bir gazdır; proinflamatuvar sitokinler, prostaglandinler ve bradikinin sentezi üzerinde etkilidir (37,38).

#### **2.2.2.1 Medikal Ozon Tedavisinin Endikasyonları**

Ozon; bakterisidal, fungisidal, virostatiktir ve bağışıklık sistemini aktive eder. Majör otohemoterapi adıyla uygulanan O<sub>3</sub> vücudun kendi antioksidanlarını ve serbest radikallerini yok eden enzimleri aktive eder. O<sub>3</sub>'ün kan dolaşımını arttırıcı etkisi bildirilmiştir. Bu nedenle ozon terapinin özellikle dolaşım bozuklukları ile ilgili hastalıkların tedavisinde kullanımının yararı gösterilmiştir. Dolaşım bozukluklarının tedavisinde, kanser tedavisinde, göz hastalıklarında, sigara içenlerin psikolojik bağımlılığının azaltılmasında ve yine organik olarak sigaraya bağlı olarak meydana gelmiş çeşitli hasarların iyileştirilmesi amacıyla, nörolojik hastalıklarda (Parkinsonizm, trigeminal nevralji, Alzheimer, baş ağrıları ve migrende), kronik yorgunluk sendromunda, dejeneratif eklem hastalıklarında, metabolizma hastalıklarında ve

miyokard enfarktüsünün kronik döneminde, servikal ve lomber diskopatilerde, artralji, kronik poliartritlerde ve detoksifikasyonda etkilidir (39).

Ozon, virüslerin sebep olduğu hastalıkların tedavisinde (hepatitler, herpes vb.), zor iyileşen enfekte yaralarda ve enflamatuar hastalıklarda (ulcus cruris vb), enflamatuar barsak hastalıkları (kolit, proktit), yanıklar, fungal enfeksiyonlar, kanser tedavisinde bağışıklık sistemini güçlendirici olarak düşük dozlarda “majör otohemoterapi” veya “minör otohemoterapi” şeklinde kullanılan tamamlayıcı bir tedavidir.

### **2.2.2. Medikal Ozon Tedavisinin Kontrendikasyonları**

Koagulasyon bozuklukları, hipertiroidi, kronik pankreatit, ağrılı kas krampları, yeni geçirilmiş myokard enfarktüsü ozon tedavisinin kontrendike olduğu durumlardır (2).

### **2.2.3. Medikal Ozon Tedavisinde Uygulama Şekilleri**

Medikal ozon, lokal veya parenteral yolla uygulanmaktadır. Ozonun çeşitli uygulama yöntemleri tek başına ya da sinerjistik etki elde etmek için birlikte kullanılabilir (39).

#### **2.2.3.1 Majör Otohemoterapi (MAH)**

Ozon tedavisinin klasik uygulama yöntemi olup 200–250 ml kanı vücut dışına alınarak, ozona dayanıklı cam bir şişede uygun doz ozon gazı ile 5–10 dakika ozon/oksijen karışımına maruz bırakıldıktan sonra hastaya tekrar uygulanmasıdır (40).

Her mL kana 10µg ile 80µg arasında ozon miktarı verilmesi güvenli tedavi dozu kabul olarak edilmektedir (41,42). Araştırmalar ozon gazının antioksidan etkisinin eşik değerinin 15-20 µg/mL olduğu göstermektedir (43). MAH tedavi seanslarının sayısı ve uygulanacak medikal ozon dozu; hastanın yaşına, genel durumuna ve hastalığına bağlı olarak değişmektedir. Düşük dozdan başlayarak kademeli olarak dozun yükseltilmesi genel uygulama şekli olup başlangıç dozu sıklıkla 15 µg/mL olarak belirlenmiştir, daha sonra yavaş yavaş 40 µg/mL'ye kadar çıkılabilir. Ozon tedavisi genellikle haftada 2-3 kez olarak yapılırsa da, her gün de uygulanabilmektedir (36).

Kullanılacak hacim 50-250 ml arasında değişmektedir. Özellikle yaşlı ve genel durumu iyi olmayan hastalarda hacmin 300 mL üzerine çıkılmaması önerilmektedir (44). Hemoliz riskinin artışı, 2,3-DPG'in indirgenmesi ve immünokompetan hücrelerin aktive olmasını engellemek amacıyla 80 µgr/mL ve üzeri ozon konsantrasyonları önerilmemektedir. Klinik takibinde hastanın tedavi kürünün sağlanması amacıyla 5-10 seans alması gerekmektedir. 12. seanstan sonra antioksidan savunma mekanizmasının harekete geçirilmiş olduğu düşünülmektedir (39). Bu şekilde tedavi daha çok geriatride dolaşım bozukluklarının, viral kökenli hastalıkların tedavisinde ve genel bağışıklık sisteminin aktivasyonu için kullanılır.

### **2.2.3.2. Minör Otohemoterapi (MİH)**

3-5 mL kan hastadan alınır, 1 dakika boyunca eşit hacimdeki ozon/oksijen karışımı ile maruz bırakılıp ozonun parçalanmadan verilmesi için hemen gluteal bölgeye intramüsküler olarak enjekte edilir (40,44). Tendon ve ligamanlarda rejenerasyona katkı sağladığını bildiren çalışmalar mevcuttur (45,46).

### **2.2.3.3. Paravertebral Uygulama**

Spinal orta hattın 2 cm lateralinden kas içerisine yapılır. İğnelerin dağılımı mevcut kas ağrısının tariflendiği noktaların 2 cm altına 2 cm üzerine olacak şekilde yapılır. Tedavi ilk iki hafta, haftada iki kez yapılır ve klinik iyileşme başladıktan sonra, 4 ila 6 hafta arasında haftada bir kez ve ardından, 20 seansta bir siklus tamamlanana dek her 15 günde bir uygulanır. Hastanın semptomları ortadan kalktıktan sonra tedavi kontrollü şekilde sonlandırılır. Mevcut ozon etkisi incelendiğinde antioksidan, antienflamatuvar etki, oksijenizasyon, vazodilatasyon ve lokal asidozun düzelmesi mevcut şikayetlerin geçmesinde etkili olan mekanizmalarıdır (47).

### **2.2.3.4. İntraartiküler Uygulama**

Ozonun eklem içi enjeksiyonu, ağrılı enflamatuvar durumlarda, artrit, rekürren artrozda uygulanmaktadır (48,49). Kullanılan hacim artikülasyon boyutuna bağlı olup parmaklar: (1-2) mL, diğer eklemlerde (5-20) mL olduğu bildirilmiştir (50,51,52).

### **2.2.3.5. Ozon Torbası Uygulaması**

Yanık, diyabetik ayak, bazı kapanmayan yara bölgelerinde bu yöntem uygulanmaktadır. Tedavi edilecek bölge ozona dayanıklı torba içine alınır, önce vakumlanarak hava boşaltılır, dokunun oksidatif yüküne ve antioksidan kapasitesine göre mümkün olan en yüksek doz ozon torba içerisine doldurulup uygun süre beklendikten sonra ozon torbasının diğer boşaltma düğmesi açılarak ozon gazı dışarıya verilir. Genellikle 20-30 dakikalık periyodlar şeklinde tedavi süresi planlanmaktadır. Genellikle birkaç gün içerisinde ozonun bakterisidal etkisi sayesinde enfeksiyon kontrol altına alınır ve sonrasında uygulanan ozon doz düşürülerek, uygulama süresi ve aralığı açılarak dokuda proliferasyon artışı sağlanır (53).

### **2.2.3.6. Subkutan Uygulama**

Genellikle nöropatik ağrının tedavisi ile sellülitte kozmetik amaçla kullanılmaktadır. 27G (0,3 mm) iğneyle 15 -20 µg/NmL konsantrasyonlarda haftada iki kez yapılmak üzere toplam 15-20 seanslık döngüler olarak tedavi düzenlenmektedir. Sellülitte seans başına 200 mL'den fazla, deri kıvrımında (5-10) cm'de bir ve nokta başına (2-3) mL'lik hacimden fazla enjeksiyon yapılmaması önerilmektedir (39).

### **2.2.3.7. Kupa Uygulaması**

15 µg/NmL ile 60 µg/NmL arasında değişen konsantrasyonlar kullanılarak tedavi süresi 5 ila 20 dakika arasında değişir. Kupa kullanarak, havayı ve ozonu çandan çıkarmak için vakumlama gereklidir. Vakum kan akışını artırır ve ozon tedavisine daha iyi yanıt gözlemlenmesini sağladığı gösterilmiştir (2).

### **2.2.3.8. Fistüllerde İnsüflasyon Uygulaması**

Uygulayıcı daima önce solunum yolu ile herhangi bir temasın olmayacağı şekilde kapalı bir alan oluşturulur. Kutanöz, perianal ve cerrahi fistüllerde kullanılır. Ancak kapalı boşluk içerisinde bloke veya kistik tarzda gaz birikimi akılda tutulması gereken bir durumdur (39).

### **2.2.3.9. Vajinal İnsüflasyon Uygulaması**

Ozonlu suyla vajen temizlendikten sonra 10 dk. süreyle O<sub>3</sub> tedavisi yapılır. (10-30) µg/NmL ozon konsantrasyonları ve (1-2) L arasında bir hacim, 10 dakika boyunca 0,1 L/dk ila 0,2 L/dk sürekli akış hızında kullanılır (54).

Kılcal akışın hızı ve vajinanın geniş, temiz, nemli ve iyi damarlanmış bir yapıya sahip olduğu dikkate alındığında vajinal insüflasyon sistemik bir yoldur ve hatta MAH ve rektal ozon tedavisinden daha etkili bir yoldur (39).

#### **2.2.3.10. Veziköretal İnsüflasyon Uygulaması**

Burada tedavi olacak hastaya göre, mesane veya üretra içerisine konsantrasyon kademeli olarak arttırılarak uygulanmaktadır. Tedavi öncesi ozonlu suyla yapılan bir ön irigasyon ile mevcut ozon uygulaması birleştirilebilmektedir (2).

#### **2.2.3.11. Otik Uygulama**

Kulak zarının sağlam olduğu durumlarda uygulanmaktadır. Dış kulak nemlendirilir ve ardından kulaklara yerleştirilen stetoskop benzeri bir kulaklık vasıtasıyla ozon-oksijen karışımı 5 dk. süre ile 20-30 µg/mL arasındaki konsantrasyonlarda direkt olarak kulaklara verilir (2). İnsüflasyon yöntemi ile kulağa verilen ozon-oksijen karışımı yarı geçirgen olan kulak zarından geçerek özellikle bu bölgedeki kan damarlarının genişlemesini sağlar, ayrıca buradan geçerek orta kulak, sinüsler, burun ve boğazdaki enfeksiyonları da yok eder (39).

#### **2.2.3.12. İntratonziller Uygulama**

Her iki tonsilin anterior yüzüne (10-20) µg/NmL konsantrasyonlarda 2 mL ila 3 mL ozon ile iki ila üç nokta olarak uygulanır. Dört ila beş seans gereklidir. Nazal polip durumunda, 50 µg/NmL konsantrasyonda 2,0 mL hacmi doğrudan polip dokusuna infiltre edilebileceği gibi ozonidlerin hidrosolü ultrasonik jeneratörü kullanılarak,

yaklaşık 5 µm'lik parçacıklar (uçucu organik bileşikler) oluşturarak yalnızca ozonlanmış yağın hidrosolü şeklinde de kullanılabilir (55).

Tıbbi O<sub>3</sub> enjeksiyonu sırasında nefeslerini tutmaları istendiğinde aktif uyum sağlayabilmeleri koşuluyla 12 yaşından büyük hastalarda güvenli bir tedavi seçeneğidir (2).

#### **2.2.3.13. Oftalmolojik Uygulama**

Oftalmolojik olgularda (keratit, korneal ülserler, konjunktivit ve göz yanıkları), göz çevresine göre ayarlanmış özel bir gözlük kullanılarak ozonun 20 ile 30 µg/mL arasında konsantrasyonlarda 5 dk. süreyle hastaya verilmesi işlemidir ve genellikle haftada 2-3 kez uygulama önerilmektedir (2).

#### **2.2.3.14. Topikal Uygulama**

Sudaki ozon ve ozonlanmış yağ ülserlere, kirli travmatik lezyonlara, kronik torpik ülserlerde, kronik bası yaralarına, yanıklara, herpetik lezyonlara, psoriatik lezyonlara, mantar enfeksiyonlarına, böcek sokmalarına, diş enfeksiyonlarında ve çeşitli enfekte lezyonlarda uygulanır (39). Ozon dozu; düşük (10-20 µg/NmL), orta (40-60 µg/NmL) ve yüksek (80 µg/NmL) olarak derecelenilmekte olup yaranın derinliği ve enfeksiyon kaynağına göre değişiklik göstermektedir (56,57).

#### **2.2.3.15. Peridural (Translaminal) Uygulama**

Peridural boşluk önceden belirlendikten sonra, haftada iki kez peridural boşluğa infiltrasyon gerçekleştirilir. Peridural boşluğun ekografi kılavuzuyla önceden tanımlanmasıyla birlikte haftada iki kez peridural boşluğa infiltrasyon gerçekleştirilir.

(10-20) µg/NmL konsantrasyonda (10-20) mL hacimde oksijen-ozon karışımı kullanılır (39).

### **2.2.3.16. İntradiskal Uygulama**

Kimyasal diskektomi olarak tanımlanan bir uygulama yöntemidir. O2-O3 kemonükleolizi, siyatalji ile birlikte bel ağrısı veya herniye disklerle birlikte sinir kökü basısının neden olduğu ağrı için iyi bilinen etkili bir tedavi yöntemidir. En sık kullanılan terapötik kombinasyon, O2-O3 karışımının intradiskal enjeksiyonu (kemonükleoliz), ardından antiinflamatuvar ve analjezik etkiyi arttırmak için periradiküler O2-O3, steroid ve lokal anestezi enjeksiyonudur (10,11,18,19,53,58,59). O2-O3 uygulamasının terapötik etkileri üzerine birçok çalışma rapor edilmiştir. Tedavi farklı serilerdeki vakaların %70-90'ında hızlı, düşük maliyetli ve etkili olmak gibi pek çok avantaj sunmaktadır (10,11,19,53,57-62). Yan etki veya komplikasyonların <0,1 olduğu öne sürülmektedir (52,59).

Kesin endikasyon, 4-6 haftalık konservatif tedaviye dirençli, motor defisit yokluğunda radiküler ağrısı olan veya izole bel ağrısı olan hastalardır.

#### **2.2.3.16.1 Uygulama Yöntemi**

Radyolojik görüntüleme, floroskopik kontrol, ultrasonografi (USG) ya da bilgisayarlı tomografi (BT) altında yapılabilen 10 dakikalık tek seansın yeterli olduğu, anestezi gerektirmeyen %60–90 oranında klinik başarının sağlandığı tedavi yöntemidir. (59,60). Lomber diskolizis için (25-35) µg/NmL konsantrasyonunda (5-10) mL oksijen - ozon karışımı kullanılır. Hayvan modellerinde, 50 µg/NmL veya daha yüksek konsantrasyonlara anulus fibrozus yapısının bozulduğunu gösterilmiştir, bu nedenle 40 µg/NmL'nin üzerindeki konsantrasyonların kullanılmaması önerilir (66).

Lomber diskolizis için iğne olarak Chiba 25G x 3 1/2 (0,5 x 90) ( normal) veya 22G (0,7 x 203) mm (fazla kilolu hastalar) kullanılması önerilmektedir.

Servikal diskolizis için (2-3) mL (25-35) µg/NmL konsantrasyonundaki ozon kullanılır. İğne olarak Chiba 25G X 11/2” (0,5 X 40 mm) kullanılması önerilmektedir (39).

#### **2.2.3.16.2 Etki Mekanizması**

Diskin içindeki suda eriyen ozon, dönüştüğü H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve hidroksil radikal ile nükleus pulpozusun karbonhidrat, aminoasit ve proteoglikanları ile reaksiyona girerek dejenerasyon sağlar. Hidrolitik ürünlerin ve suyun geri emilimi sonrasında diskte büzülme olur (7). Sinir kökü basısı durumunda ozon tedavisi herniye disk çekirdeğinde bulunan proteoglikanları oksitleyerek dehidrasyondan, disk hacminin ve basıncının azalmasına, sinir kökü basısının azalmasına veya kaybolmasına, doku oksijenlenmesinin artmasına ve algojenik maddelerin oksidasyonuna yol açmaktadır (10,19,58).

### **2.3. PRP UYGULAMALARI**

Platelet zengin plazma (PRP) otolog kanın üst bölümündeki plateletten zengin plazma fraksiyonudur. Tam kan içinde 150.000-350.000 trombosit/mL (ortalama ¼ 250.000) temel seviyesinden daha yüksek bir trombosit konsantrasyonu içeren otolog kan ürünü olarak tanımlanmaktadır. (70,71). Yeni gelişen bir tedavi olan PRP modern tıpta “ortobiyolojikler” olarak da bilinmektedir. Bu tedavide amaç, vücudun kendi kendini yenileyebilme ve onarabilme özelliğini uyarmaktır. Plateletten zengin tedaviler hastanın kendisine ait kanın trombositten zengin kısmını ayrıştırılması ile elde edilir. Elde edilen plazma istenen dokuya enjeksiyon yoluyla uygulanır. PRP, çok sayıda trombosit yanında lökosit ve fibrin de içerir. Trombosit degranülasyonu, trombosit türevli büyüme faktörü, dönüştürücü büyüme faktörü-b, insülin benzeri büyüme faktörü ve diğer biyolojik olarak aktif faktörleri içeren bir grup proteinin salınmasına neden olur ve bunların çoğu hücre göçünü, çoğalmasını ve farklılaşmasını desteklemede temel bir role sahiptir (70,71). Lökositler ve fibrin, matriks oluşumunu düzenleyen ve doku mimarisine katılan, inflamatuvar yanıtın temel araçlarıdır (74).

Bugüne kadar trombositlerde 1500'den fazla benzersiz düzenleyici protein ve büyüme faktörü tanımlanmıştır. Bu maddelerin her birinin bireysel ve sinerjistik rolleri henüz belirlenememiştir. Bu biyoaktif faktörler iyileşme sürecini hızlandırır ve trombosit alfa ve yoğun granüller tarafından depolanır ve salınır (75).

Uygulanan PRP tedavisi sonucunda iyileşme süreci üç aşamaya ayrılabilir. Bunlar aşağıda ifade edildiği gibidir:

Faz 1 (hemostaz ve iltihaplanma) doku yaralanması ile tetiklenir ve 2-5 gün sürer. Faz 1 sırasında, trombositler yaralı doku ile karşılaştıklarında ve maruz kalan kollajene yapıştıklarında aktive olurlar, pıhtı oluşturmak için toplanırlar. Trombositler, doku hasarından sonraki ilk 10 dakika içinde depolanan büyüme faktörlerinin %70-95'ini serbest bırakır ve ek büyüme faktörleri 7-9 gün boyunca salgılanmaya devam eder. (76).

Faz 2 (proliferasyon) yaralanmadan 2 gün sonra başlar ve 3 hafta sürebilir. Bu aşama, kan damarlarının oluşumunu, fibroblastlar yoluyla kolajen birikimini, yara kasılmasını ve az miktarda büyüme faktörünün sürekli salınmasını içerir (76,77).

Faz 3 (yeniden modelleme) kolajen olgunlaşmasını ve skar dokusunun oluşumunu içerir ve bir yıldan uzun sürede tamamlanır (76,77).

PRP, bir klinik laboratuvarında kan alınmasına benzer şekilde, genellikle kolda bir iğne kullanarak kişiden kan alınır. Gerekli kan miktarı, tedavi edilecek alanın büyüklüğü ve istenen trombosit konsantrasyonu ile belirlenir. Daha sonra kan 3 bileşene (kanın plazma veya su kısmı, PRP tabakası ve kırmızı ve beyaz kan hücreleri içeren hücresel tabaka) ayıran bir santrifüj içine yerleştirilir. Santrifüj sonrası elde edilen PRP istenilen dokuya enjekte edilir.

Son zamanlarda, PRP, adipoz kaynaklı MKH ve kemik iliği kaynaklı MKH dahil olmak üzere dejeneratif disk hastalıklarını tedavi etmek için otolog hücrelerin kullanımı popüler hale gelmiştir. Çalışmalar, büyüme faktörlerinin çoğalmayı, hücre göçünü ve

ekstrasellüler matriks proteinleri ile kollajenin sentezini destekleyen güçlü maddeler olduğunu göstermiştir (78,79). PRP'nin makrofajları, MKH, osteoblastları ve/veya annulus fibrosus hücrelerini ile nükleus pulposus hücrelerini etkileyen, nekrotik dokuların emilimini hızlandıran ve yenilenmesini sağlayan biyoaktif proteinlerin salınımını indüklediği bildirilmiştir (79). Ayrıca PRP'nin anti-inflamatuar etkilere sahip olduğu da bulunmuştur (80). Klinik öncesi çalışmalar konsantre PRP'nin intervertebral disk hücreleri üzerinde onarıcı bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (81). Bir inceleme makalesi, PRP'nin in vivo ve in vitro İVDD'nu iyileştirmek için önemli bir doku onarımı etkisine sahip olduğu sonucuna varmıştır (81). Son zamanlarda yapılan birkaç klinik çalışma, PRP'nin güvenli olduğunu ve İVDD hastalarda bel ağrısını etkili bir şekilde giderebildiğini ve bel fonksiyonunu iyileştirebildiğini göstermiştir (82,83). Bununla birlikte, PRP tedavisinin intervertebral disk dokusunun onarımındaki rolüne ilişkin çok az klinik kanıt bulunmaktadır ve İVDD'unda PRP ile tedavisine yönelik klinik kanıt sağlamak için klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ozon tedavisinin yanı sıra mevcut alternatif tedaviler içerisinde yer alan PRP'nin avasküler yapıya sahip olan disk içerisine izole anti-inflamatuar etkisinin sınırlı olacağı düşünülmektedir. Bu sebeple ek anti-inflamatuar etkisinden faydalanmak amacıyla mevcut ozon tedavisi ile kombine olarak kliniğimizde uygulanmaktadır.

### **3. YÖNTEM VE GEREÇLER**

#### **3.1 İNTRADİSKAL OZON VE OZON+PRP UYGULAMASI İÇİN HASTA SEÇİM KRİTERLERİ**

1. Daha önce uygulan konservatif tedavilere yanıt vermemiş aksiyal ve/veya radiküler ağrıya eşlik eden bel ağrısı olması
2. Lomber MRG tetkikinde protüzyon veya bulging saptanması
3. Nörolojik muayenesinde defisit saptanmaması
4. İşlem öncesi VAS ağrı skorunun 5 ve 5'ten büyük olması

#### **3.2 HASTA DIŞLAMA KRİTERLERİ**

1. Gebe olan
2. Motor defisiti
3. Kanama diatezi patolojisi
4. G6PDH eksikliği
5. Aktif enfeksiyon bulgusu
6. İşlem yapılması planından seviyeden daha önce cerrahi geçirmiş

olan hastalar dahil edilmedi.

#### **3.3 YÖNTEM**

İşlemden önce hastadan 20cc kan alındı. 9 cc başına 1cc sitrat eklenildi. 10 cc olacak şekilde 2 ayrı sarı tüp hazırlandı PRP hazırlamak amacıyla Glo PRP 2 Glofin GLO GT416 (2013, Kore) santrifüj cihazına yerleştirildi (Şekil-5), 3000 devir 5dk'da santrifüj edildi. Santrifüj sonrası 2ml PRP hazırlandı.

Hasta işlem amacıyla ameliyathane odasına alındı ve sonrasında ameliyathane masasına alındı. Görüntüleme amacıyla Brivo (2013, Amerika) floroskopi cihazı salona alındı. Steril olarak giydirildi. Hasta ameliyathane masasına prone olarak yatırıldı ve karın altına iki yanlı yastık yerleştirildi. Enjeksiyondan önce, ponksiyon bölgesi sterilize edildi ve hasta steril olarak örtüldü (Şekil-6). Floroskopi ile ilgili seviye saptandı. İşlem amacıyla giriş noktası tespit edildi. %0,5 lidokain içeren lokal anestezi enjekte edildi (Şekil-7). Skopi eşliğinde AP-Lateral ve oblik kontroller altında ipsilateral yaklaşım ile orta hattın 10-12 cm lateralinden yaklaşık 30-45 derecelik açı ile ağrı oluşturduğu varsayılan diskin nükleus pulposusa (NP) posterolateralden bir adet spinal iğne (22 gauge, 20cm) yerleştirildi (Şekil-7). Saluten (2017, Türkiye) isimli medikal ozon jeneratörü olarak kullanıldı (Şekil-8). Her disk seviyesinde 10mg/ml O3 içerecek şekilde 10ml O2-O3 karışımı enjekte edildi. Ayrıca ozon+ PRP kombine tedavi uygulanan hastalara 2 mL PRP preparatı bir enjektör aracılığıyla yavaşça ve arkasından 20mg/ml O3 içerecek şekilde 20ml O2-O3 karışımı enjekte edildi. Tüm işlem tamamlandıktan sonra hasta yaklaşık 2 saat gözlemlendi. Post op dönemde hasta işlem sonrası gözlemin ardından mobilize edildi. Sorunsuz mobilize edilen hastalar 5 gün istirahat tedavisi verilerek taburcu edildi.



**ŞEKİL 5-** Kullanılan Santrifüj Cihazı (Glo PRP 2 Glofin GLO GT416, 2013, Kore)

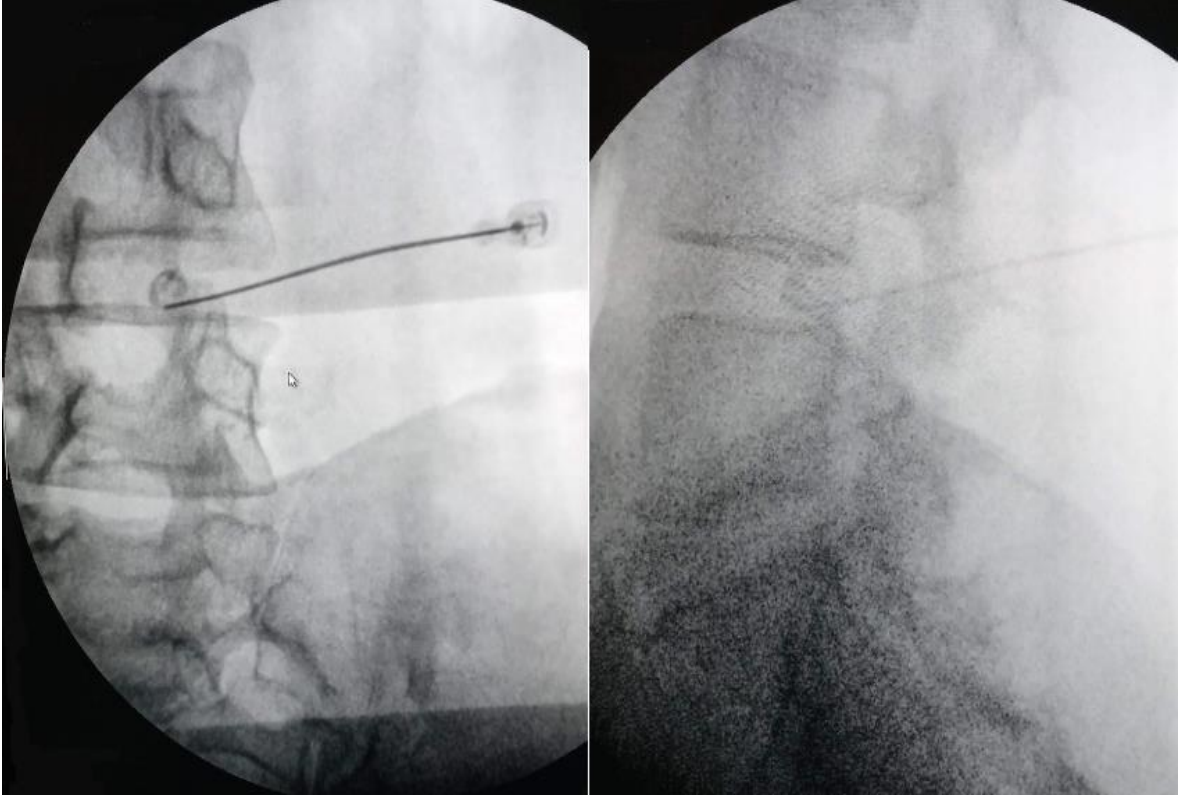


**ŞEKİL 6-** Hastanın Masaya alınması, Steril örtülmesi, Skopi Cihazı



**ŞEKİL 7-** Steril İşlem Masası Soldan Sağa Sırasıyla;

- 1- Steril Boyama Tası
- 2- Lokal Anestezi
- 3- 22 gauge Chiba İğnesi
- 4- Kontrast Madde
- 5- Ozon Enjektörü
- 6- Karşılaştırma Grubu için PRP



**ŞEKİL 8-** L4-5 İntradiskal Uygulama Oblik ve Lateral Floroskopik Görünüm



**ŞEKİL 9-** Kullanılan Ozon Cihazı (Saluten, 2017, Türkiye)

### **3.4 Değerlendirme Parametreleri**

Hastaya işlem öncesi, 1. ay, 3. ay ve 6. ay ağrı ve dizabilite skorları tarandı. Hastalardan 3.ayda kontrol Lomber MRG tetkiki istenildi. Ağrı değerlendirilmesi amacıyla vizüel analog scale (VAS), dizabilite değerlendirilmesi amacıyla Oswestry dizabilite indeksi (ODI) kullanıldı. 50 hasta retrospektif olarak incelendi.

### 3.5 İstatistik

Ozon tedavisi uygulanan grup ve kombine tedavi uygulanan grupların hem grup içi öntest ve sontest puanları arasında hem de gruplar arası öntest ve sontest puanlarını karşılaştırmak için tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi kullanıldı. Bununla birlikte müdahale gruplarının homojenliğini belirlemek için demografik özelliklere göre grupların homojenliğini karşılaştırmak için ki-kare testi kullanıldı. Tüm karşılaştırmalar için 0.05'ten küçük bir p değeri anlamlı kabul edilmek üzere istatistiksel analiz , Statistical Package for the Social Sciences (v.22 ; SPSS Inc ; Chicago ;IL ;ABD) kullanılması planlandı.

## 4. BULGULAR

İntradiskal ozon ve ozon+PRP kombine tedavisi uygulanmış olan 20 kadın, 30 erkek, her bir tedavi grubunda 25+25 olmak üzere toplam 50 hasta çalışmaya katıldı.

**TABLO 2-** Değişkenlerin Dağılımları

Grup	Normallik Testleri	Kolmogorov-			
		Smirnov		Shapiro-Wilk	
		Statistic	Sig.	Statistic	Sig.
<b>Ozon</b>	İşlem Öncesi VAS	,408	<b>,000</b>	,378	<b>,000</b>
	İşlem Öncesi ODI	,112	,200*	,956	,343
	İşlem Sonrası 1.ay VAS	,209	<b>,006</b>	,924	,063
	İşlem Sonrası 1.ay ODI	,208	<b>,007</b>	,870	<b>,004</b>
	İşlem Sonrası 3.ay VAS	,223	<b>,002</b>	,893	<b>,013</b>
	İşlem Sonrası 3.ay ODI	,190	<b>,021</b>	,838	<b>,001</b>
	İşlem Sonrası 6.ay VAS	,309	<b>,000</b>	,440	<b>,000</b>
	İşlem Sonrası 6. ay ODI	,184	<b>,028</b>	,840	<b>,001</b>
<b>Ozon + PRP</b>	İşlem Öncesi VAS	,234	<b>,001</b>	,919	<b>,043</b>
	İşlem Öncesi ODI	,111	,200*	,932	,086
	İşlem Sonrası 1.ay VAS	,241	<b>,000</b>	,926	,063
	İşlem Sonrası 1.ay ODI	,179	<b>,032</b>	,879	<b>,005</b>
	İşlem Sonrası 3.ay VAS	,325	<b>,000</b>	,790	<b>,000</b>
	İşlem Sonrası 3.ay ODI	,290	<b>,000</b>	,728	<b>,000</b>
	İşlem Sonrası 6.ay VAS	,338	<b>,000</b>	,720	<b>,000</b>
	İşlem Sonrası 6. ay ODI	,243	<b>,000</b>	,734	<b>,000</b>

Normal dağılım analizleri sonucunda ozon ve ozon+prp hastalarında işlem öncesi oswestry skorunda normal dağılım gözlenmiştir ( $p > .05$ ) (Tablo 2).

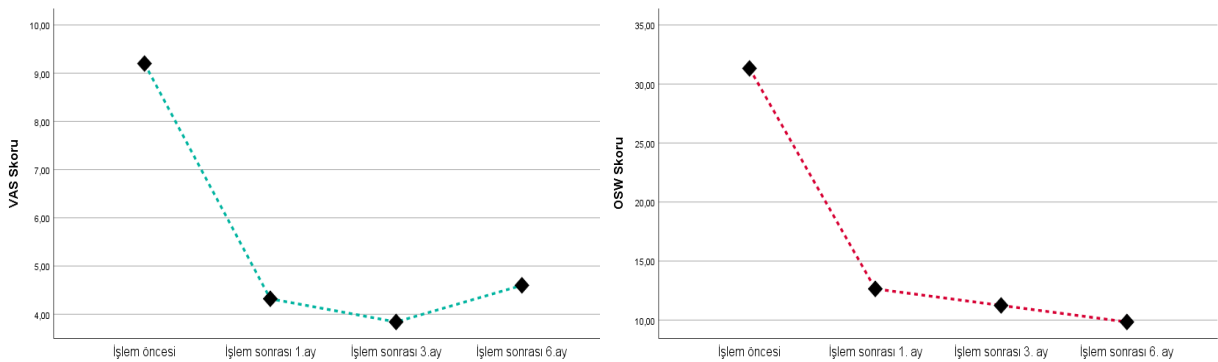
**TABLO 3-** Ozon Tedavisi Alan Hastaların Dönemler Bakımından Karşılaştırılması

Ozon	Medyan(min-max)	p	Farklılık
İşlem Öncesi VAS	8(5-38)		
İşlem Sonrası 1.ay VAS	4(1-8)	<,001	
İşlem Sonrası 3.ay VAS	3(1-8)		
İşlem Sonrası 6.ay VAS	3(1-33)		1>4
İşlem Öncesi ODI	31(11-46)		1>3
İşlem Sonrası 1.ay ODI	10(2-35)	<,001	1>2
İşlem Sonrası 3.ay ODI	8(1-35)		
İşlem Sonrası 6. ay ODI	7(1-35)		

1=İşlem öncesi; 2=İşlem sonrası 1. Ay; 3= işlem sonrası 3.ay; 4= İşlem sonrası 6.ay

Ozon tedavisi alan hastaların 7'si kadın (%28), 18'i erkek (%72) dir. Katılımcıların yaş ortalamasının  $49,72 \pm 12,98$  olduğu görülmüştür (Tablo 3).

Analizler sonucunda izole ozon tedavisi alan hastalarda; VAS ve ODI skorlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ( $p < .05$ ) (Şekil 10). VAS skorlarında; işlem öncesi skorların işlem sonrası 1., 3. ve 6. ay skorlarından yüksek olduğu görülmüştür ( $p < .05$ ). İşlem sonrası VAS skorları kendi incelendiğinde 3. ay VAS skorunun en düşük olduğu görülmüştür ( $p < .05$ ). ODI skorlarında; işlem öncesi skorların işlem sonrası 1. , 3. ve 6. ay skorlarından yüksek olduğu görülmüştür ( $p < .05$ ). İşlem sonrası 1. , 3. ve 6. ay incelemelerinde 6. ay ODI skorunun en düşük olduğu görülmüştür ( $p < .05$ ).

**ŞEKİL 10-** Ozon Tedavisi Alan Hastalarda VAS ve ODI Skorlarının Karşılaştırılması

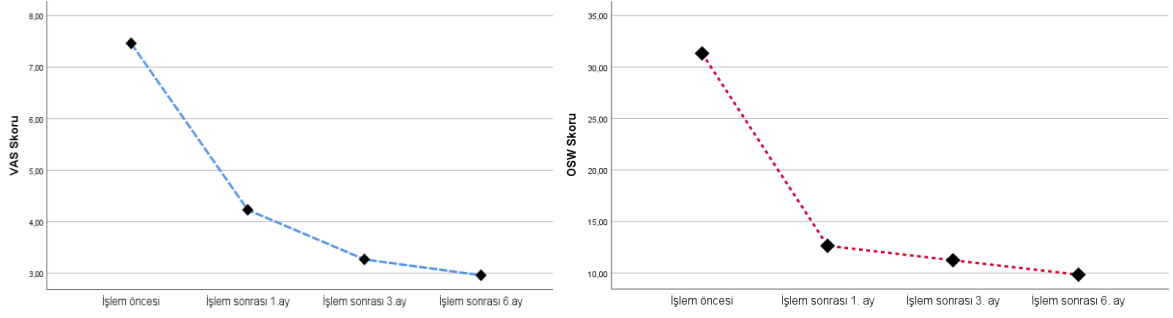
**TABLO 4-** Ozon+PRP Tedavisi Alan Hastaların Dönemler Bakımından Karşılaştırılması

Ozon + Prp	Medyan(min-max)	p	Farklılık
işlem öncesi vas	8(5-10)		
İşlem sonrası 1.ay vas	4(1-9)	<,001	1>4
işlem sonrası 3.ay vas	3(1-9)		1>3
işlem sonrası 6.ay vas	3(1-9)		1>2
işlem öncesi osw	25.5(17-33)		2>4
işlem sonrası 1.ay osw	10.5(1-36)	<,001	1>4
işlem sonrası 3.ay osw	5.5(2-36)		1>3
işlem sonrası 6. ay osw	3.5(1-36)		1>2

1=İşlem öncesi; 2=İşlem sonrası 1. Ay; 3= işlem sonrası 3.ay; 4= İşlem sonrası 6.ay

Ozon+PRP tedavisi alan hastaların 15'i kadın (%58), 11'si erkek (%42)'dir. Katılımcıların yaş ortalamasının 46,07±10,22 olduğu görülmüştür (Tablo 4).

Analizler sonucunda ozon+PRP tedavisi alan hastalarda; VAS ve ODI skorlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ( $p < .05$ ) (Şekil 11). VAS skorlarında; işlem öncesi skorların işlem sonrası 1. , 3. ve 6. ay skorlarından yüksek olduğu görülmüştür ( $p < .05$ ). İşlem sonrası VAS skorları kendi incelendiğinde 6. ay VAS skorunun en düşük olduğu görülmüştür ( $p < .05$ ). ODI skorlarında; işlem öncesi skorların işlem sonrası 1. , 3. ve 6. ay skorlarından yüksek olduğu görülmüştür ( $p < .05$ ). İşlem sonrası 1. , 3. ve 6. ay incelemelerinde 6. ay ODI skorunun en düşük olduğu görülmüştür ( $p < .05$ ).

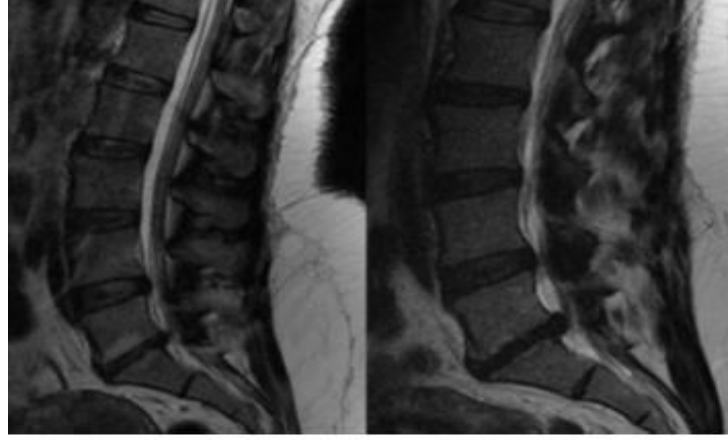


**ŞEKİL 11-** Ozon+PRP Tedavisi Alan Hastalarda VAS ve ODI Skorlarının Karşılaştırılması

Post op her iki tedavi grubu için 1. ay, 3.ay ve 6.ay VAS ve ODI skorları işlem öncesi skorlar ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ( $p < .05$ ) (Şekil 11).

Her iki grupta da VAS ve ODI skorlarında karşılaştırılan 1. ay, 3. ay ve 6. ay skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmadı ( $p < .05$ ).

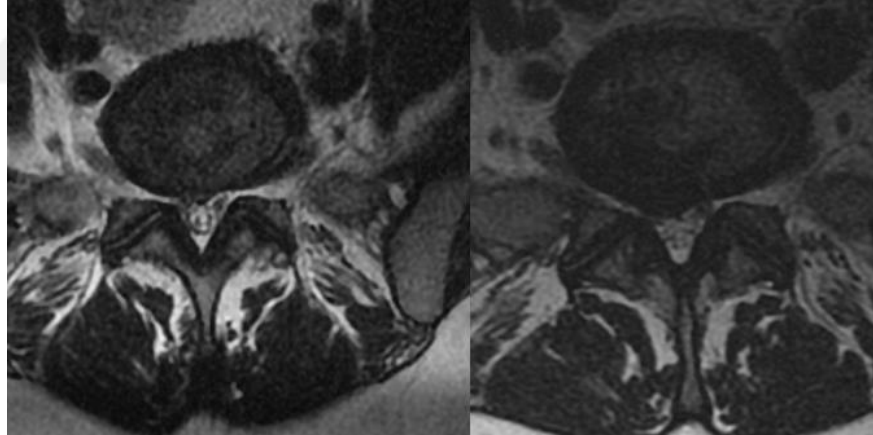
Hastaların 3. ay takiplerinde çekilen Lomber MRG tetkikleri işlem öncesi MRG tetkiki ile kıyaslandığında ozon tedavisi uygulanan hastaların 9'unda disk boyutunda küçülme, 14'ünde disk boyutlarında belirgin değişiklik saptanmamış olup, 2'sinde disk boyutunda artış saptandı (Tablo 5).



İşlem Öncesi

İşlem Sonrası 3. ay

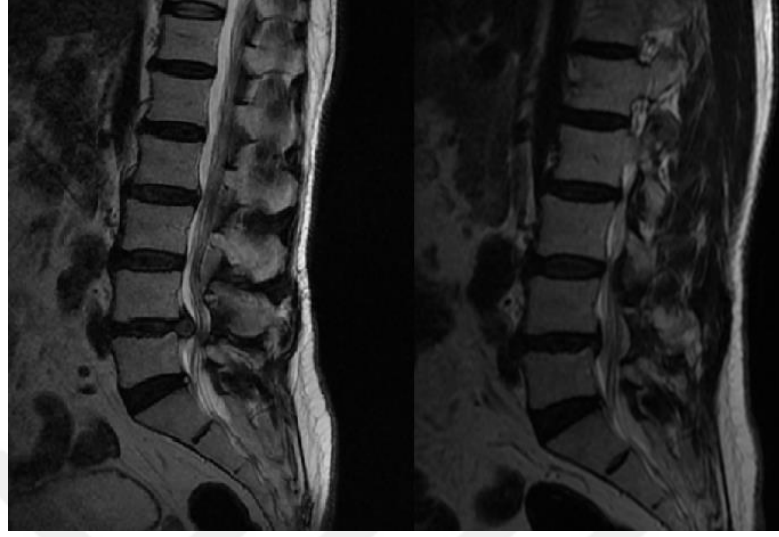
**ŞEKİL 12-** Ozon Tedavisi Sonrası Disk Boyutunda Artış'ın Lomber MRG Sagittal Kesitlerde İncelenmesi



İşlem Öncesi

İşlem Sonrası 3. ay

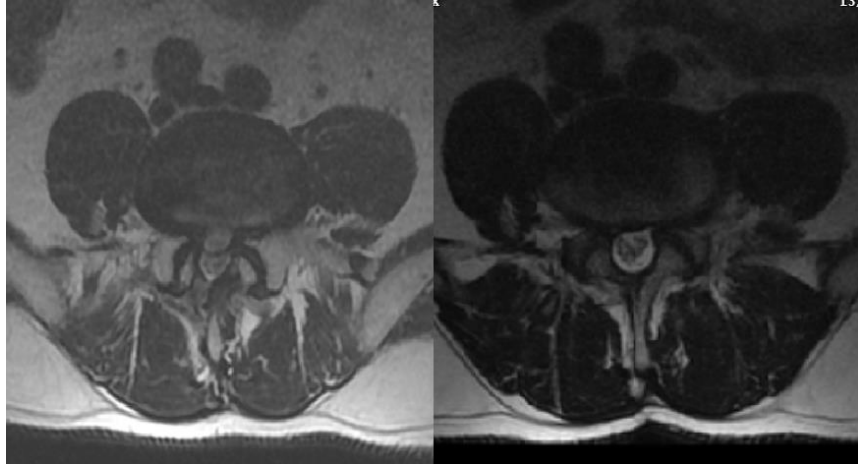
**ŞEKİL 13-** Ozon Tedavisi Sonrası Disk Boyutunda Artış'ın Lomber MRG Aksiyal Kesitlerde İncelenmesi



İşlem Öncesi

İşlem Sonrası 3. ay

**ŞEKİL 14-** Ozon Tedavisi Sonrası Disk Boyutunda Küçülmenin Lomber MRG Sagittal Kesitlerde İncelenmesi



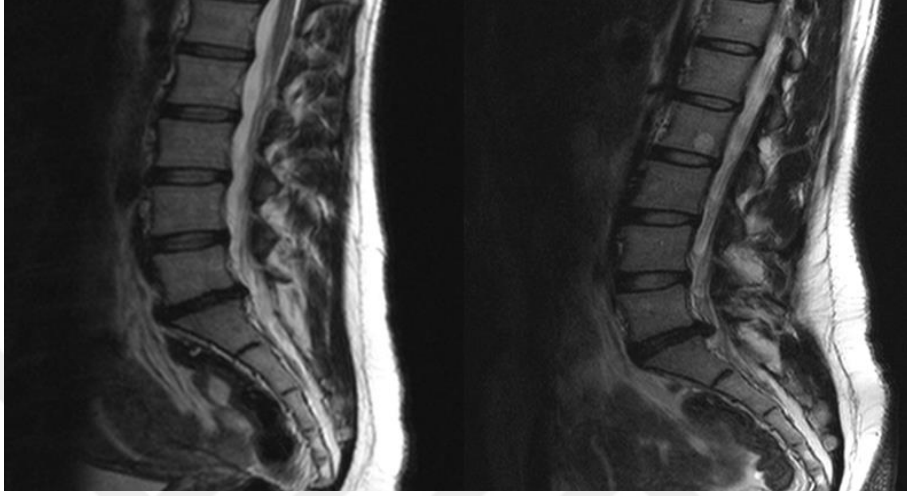
İşlem Öncesi

İşlem Sonrası 3. ay

**ŞEKİL 15-** Ozon Tedavisi Sonrası Disk Boyutunda Küçülmenin Lomber MRG Aksiyal Kesitlerde İncelenmesi

Hastaların 3. ay takiplerinde çekilen Lomber MRG tetkikleri işlem öncesi MRG tetkiki ile kıyaslandığında ozon+PRP kombine tedavisi uygulanan hastaların 5'inde disk

boyutunda küçülme, 18'inde disk boyutlarında belirgin değişiklik saptanmamış olup, 2'sinde disk boyutunda artış saptandı (Tablo 5).



İşlem Öncesi

İşlem Sonrası 3. ay

**ŞEKİL 16-** Ozon+PRP Tedavisi Sonrası Disk Boyutunda Artış'ın Lomber MRG Sagittal Kesitlerde İncelenmesi



İşlem Öncesi

İşlem Sonrası 3. ay

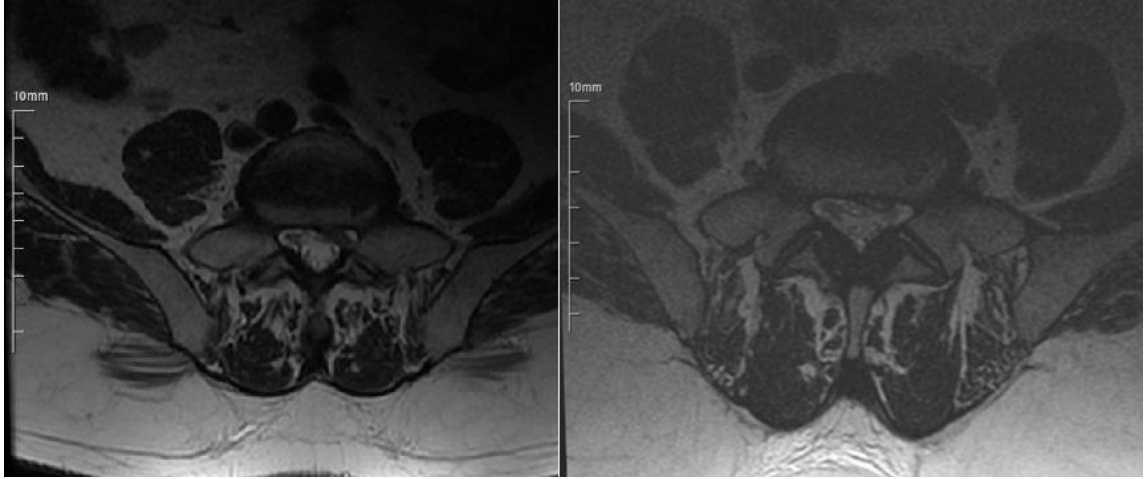
**ŞEKİL 17-** Ozon+PRP Tedavisi Sonrası Disk Boyutunda Artış'ın Lomber MRG Aksiyal Kesitlerde İncelenmesi



İşlem Öncesi

İşlem Sonrası 3. ay

**ŞEKİL 18-** Ozon+PRP Tedavisi Sonrası Disk Boyutunda Küçülmenin Lomber MRG Sagittal Kesitlerde İncelenmesi



İşlem Öncesi

İşlem Sonrası 3. ay

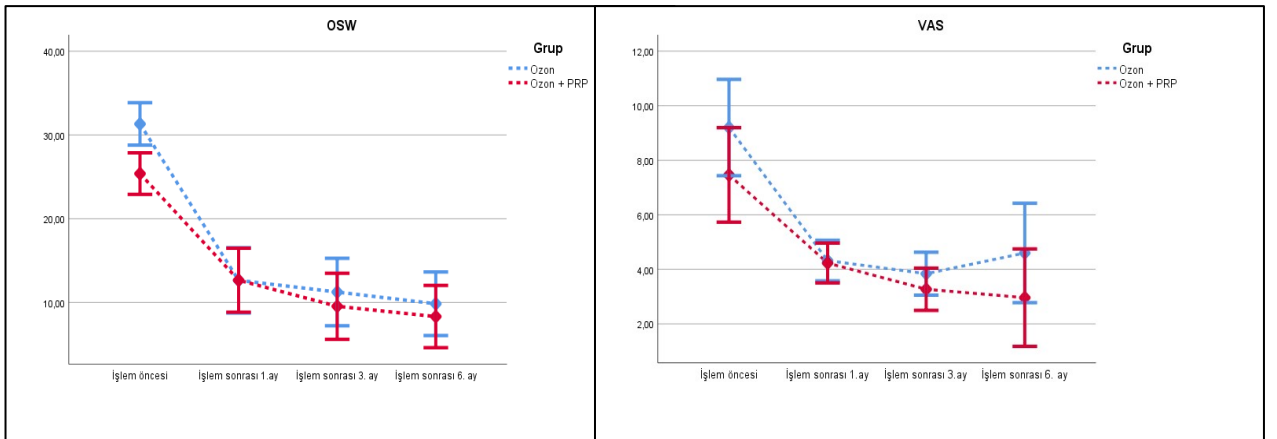
**ŞEKİL 19-** Ozon+PRP Tedavisi Sonrası Disk Boyutunda Küçülmenin Lomber MRG Aksiyal Kesitlerde İncelenmesi

Lomber MRG'de Disk Boyutları	Ozon Tedavisi (Hasta Sayısı)	Ozon+PRP Tedavisi (Hasta Sayısı)
Büyüme	2	2
Değişiklik Yok	14	18
Küçülme	9	5

**Tablo 5-** Kontrol Lomber MRG Disk Boyutlarının Tedavi Sonrası Değerlendirilmesi

Ozon tedavisi uygulanan hastaların 3 tanesinde, ozon+PRP kombine tedavisi uygulanan hastaların 2 tanesinde takip sırasında ağrısında artış olması ve kontrol Lomber MRG tetkiklerinde disk boyutlarında küçülme olmaması sebebiyle opere edildi.

Tekrarlı ölçümlerde ANOVA testi sonucunda ozon tedavisi ve Ozon + PRP sonuçlarının VAS skorları bakımından karşılaştırılması sonucunda  $F(1,49)= 2,549$ ,  $p=.117$  olarak elde edilmiştir. Ozon tedavisi ve Ozon + PRP sonuçlarının ODI skorları bakımından karşılaştırılması sonucunda  $F(1,49)= 1,190$ ,  $p=.281$  olarak elde edilmiştir. Bu sonuçlara göre; iki tedavi yönteminde VAS ve ODI değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ( $p<.05$ ). Sonuç olarak uygulanan tedavi yöntemleri bakımından istatistiksel olarak birbirine üstünlük tespit edilmemiştir. (Şekil-12)



**ŞEKİL 20-** Ozon ve Ozon+PRP Tedavilerinin Karşılaştırılması

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızın temel amacı intradiskal ozon tedavisi ile ozon +PRP kombine tedavisinin etkinliğini değerlendirilmesi ve birbiri ile karşılaştırılmasıdır. İkinci amaç ise tedavi sonrası radyolojik değişiklikleri ve iyi terapötik yanıt kriterlerini analiz etmektir.

Ozon tedavisi literatürde; uygulama kolaylığı, tedavideki başarı yüzdesi ve düşük yan etki profili sayesinde cerrahi endikasyonu olmayan, bel ve bacak ağrısı olan, ekstrude ve sekestre diski olmayan hastalarda başarılı bir tedavi olanağı sağlayabileceği bildirilmektedir (53,58). Dahası, son dönemde prelinik olarak kliniğimizde yapılan tez çalışmasında intervertebral disk mesafesinde yapılan histopatolojik incelemede ozon tedavisi uygulanan grupta dejenere kontrol grubuna göre rejenerasyonun arttığı ortaya konulmuştu (84). Bu nedenlerle ozon tedavisi konvansiyonel ve cerrahi tedavi yöntemlerinin yanında alternatif bir tedavi yöntemi olarak kabul görmektedir.

Ozon, intradiskal kemonükleolizi, motor defisiti olmayan hastalarda ağrı ve sinir kökü basısı için konsolide ve etkili bir tedavidir (64). Çalışmamız, ozon kemonükleolizin, medikal tedaviye yanıt vermeyen nörolojik defisiti olmayan ancak şiddetli ağrı ile karakterize orta dereceli semptomları olan hastalarda eşit derecede geçerli olduğunu gösterdi. Çalışmamızdaki her iki araştırma grubundaki hastaların %80'inde ağrıları belirgin olarak geriledi ( $p < .05$ ). Hastaların bulguları başlangıca kıyasla çeşitli ağrı ve ağrıya sekonder gelişen fiziksel fonksiyonda klinik ve istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler gösterdi ( $p < .05$ ). Çalışmamızda her ne kadar istatistiksel olarak ozon ve ozon+PRP grupları arasında fark olmasa da özellikle ozon+PRP kombine tedavisinde PRP'nin sinerjistik etkisi olduğunu düşünmekteyiz. Bir hayvan deneyi çalışmasında İVDD oluşturulması sonrası PRP tedavisi intradiskal uygulanmış olup, işlem sonrası diskin morfolojik özelliklerin korunmasına, daha az inflamatuvar sitokinlerin göçü ile gecikmiş dejenerasyonuna yol açtığını bildirmiştir (85-87).

Ayrıca birçok klinik çalışma, intradiskal PRP enjeksiyonu ile tedaviden sonraki farklı zamanlarda ağrıda önemli bir azalma ve hastanın fiziksel aktivite kapasitesinde

iyileşme olduğunu göstermiştir (83,88,89). Hatta prospektif bir çalışmada, dejeneratif intervertebral disk için intradiskal PRP enjeksiyonu yapılan 22 hastada 6 aya kadar ağrı ve fonksiyonda iyileşmeler olduğu gözlemlenmiştir (90). Son zamanlarda Cheng ve ark. dejeneratif intervertebral disk için intradiskal PRP tedavisinden sonra ağrı ve fonksiyondaki iyileşmelerin 5-9 yıldan daha uzun bir takip süresi boyunca devam ettiğini bildirmiştir (83). Bu çalışma intradiskal PRP enjeksiyonunun İVDD'nun onarılmasında uzun vadeli bir etkiye sahip olabileceğini öne sürmektedir.

Floroskopi kılavuzluğunda enjeksiyon teknikleri daha doğru ve daha derin bir iğne konumlandırmasına olanak tanır, ağrıyı oluşturan hedefi işaretlemeyi kolaylaştırır ve tedavi sırasında gerçek zamanlı izlem yoluyla doğru bir şekilde yerleştirilen chiba iğnesinin ucunun lokalizasyonunu sağlar. Çalışmamızda ozon ve ozon+PRP kombine tedavisinin disk içi uygulanması ile, tedavi öncesi herniye olan disk hacminin işlem sonrası Lomber MRG görüntülemelerinde kıyaslandığında küçülme izlenmiş olması mevcut diğer bilimsel çalışmalar ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir (87,90-92). Disk ve herniasyon boyutlarındaki değişiklikler de dahil olmak üzere işlem öncesi ile işlem sonrası görülen Lomber MRG görüntülemeleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda mevcut yapılan tedaviler ile hafif orta ve ileri disk dejenerasyonu olan hastalarda fayda saptanmıştır. Muto ve ark. oksijen-ozon nükleolizi sonrası disk boyutunda azalma ile ağrının azalması arasında bir korelasyon bulamamışken, Elawamy ve ark. Lomber MRG görüntülemelerde herniye diskte küçülme ile VAS skorundaki azalma arasında anlamlı bir korelasyon bulmuşlardır (53). Yaptığımız çalışmada disk boyutunda azalma ile ağrı azalması arasında korelasyon saptanmıştır ( $p < .05$ ). Perri ve ark. ekstrüzyon ve protrüzyon disk hernilerinin bulging disk hernilerine göre daha iyi yanıt verdiğini bildirmişlerdir (93).

Mevcut elde ettiğimiz sonuçlarımız aynı zamanda takipte ağrı hissini azaltmada perkütan ozon tedavisinin farmakolojik olmayan yaklaşımlara ve ozon dışındaki perkütan ilaç uygulamalarına kıyasla üstünlüğünü gösteren önceki çalışmaları da doğrulamaktadır (10,94-98). Diğer taraftan çalışmamızda, sadece intradiskal ozon ve/veya ozon+PRP kombine tedavisi yapılmış olup yapılan bazı çalışmalarda kombine

intradiskal ve periganglionik tıbbi ozon enjeksiyonu ve periganglionik kortikosteroid enjeksiyonunun, disk herniasyonunun neden olduğu ağrının hem mekanik hem de inflamatuvar bileşenlerini etkileyerek tek başına steroidlerin periganglionik enjeksiyonunun etkisini arttırdığı düşünölmektedir (58). Bu konuda açıklama olarak mevcut kombinasyon tedavinin ağrının anında azalmasını sağladığı ve ozonun etki etmesi için zaman tanıdığı öne sürölmektedir (99).

Çeşitli çalışmalar intradiskal PRP enjeksiyonlarını takiben hasta tarafından bildirilen ağrı ve hareket fonksiyonlarında uzun vadeli iyileşmeler göstermiştir (82,88,89,100). Elde ettiğimiz veriler, intradiskal ozon+PRP ile izole ozon tedavisinin, İVDD olan seçili hastalar için terapötik değere sahip olabileceğini düşöndürmektedir. Sonuçlarımız, İVDD bağılı bel ağrısı olan hastaların tedavisinde intradiskal PRP'nin mevcut ozon tedavisinin etkinliğini arttırmada ve uzun vadeli faydalarını gösteren mevcut literatüre katkıda bulunmaktadır. Hasta tarafından bildirilen bel ağrısında ve VAS ile ODI değerlerinde istatistiksel ve klinik olarak anlamlı iyileşmeler ortaya koymuştur.

Yapılan bir çalışmada, intervertebral disk dejenerasyonu olan hastalarda izole PRP preparatlarındaki trombosit sayısı ile TGF-β veya PDGF konsantrasyonları arasında pozitif bir doğrusal ilişki olduğunu göstermektedir (88). Ancak tarafımızca izole PRP tedavisi hastalara uygulanmamış olup ozon tedavisi ile kombine olarak uygulanmıştır. Litaretürde ozon+PRP kombine tedavisi üzerine araştırma yapılmamış olup sinerjistik etkisinin araştırılması ve incelenmesi için mevcut yapılan araştırmamız bu konuda yapılan araştırmalardan örnek teşkil etmek amacıyla ilki niteliğindedir.

Çalışmamızda yapılan ozon ve ozon+PRP kombine tedavilerinin kendi içinde etkinlikleri kıyaslandığında ( $p < .05$ ) hastaların ağrı skorları üzerinde anlamlı bir fark saptanmamış olup mevcut ozon ve ozon+PRP uygulamalarıyla hastaların ağrı skorları ve günlük aktivite sırasında yaşam konforunun arttırma konusunda anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu yapılan çalışmada İVDD sonucu ozon ve ozon+PRP kombine tedavi uyguladığımız her iki grupta tedavi sonrası ağrı skorlarında belirgin olarak gerileme olduğu, özellikle nörolojik defisiti olmayan hastalarda cerrahi öncesi denenebilecek bir alternatif tedavi yöntemidir.

İntradiskal ozon tedavisi ile ozon+ PRP kombine tedavileri kıyaslandığında ozon+PRP kombine tedavisinin ağrı skorlarında belirgin bir fark saptanmamış olup mevcut ozon ve ozon+PRP kombine tedavilerinin bilinen antiinflamatuvar etkileri farklı doz uygulamaları ve tedavi sürelerinin incelenmesinin literatüre katkısı olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; disk dokusunun rejenerasyonunun ve buna bağlı olarak gelişen ağrı şikayetinin giderilmesi ve hastaların mevcut yaşam konforunun artırılması amacıyla farklı tedavi yöntemlerinin kombine edilerek yeni tedavi modalitelerinin oluşturulması ve deneysel olarak incelenmesine ihtiyaç vardır. Bu umut verici sonuçlar daha büyük hasta grupları üzerinde yapılacak çalışmaların önünü açmaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

- 1-Van Tulder M, Koes B, Bombardier C. Low back pain. Best Pract Res Clin Rheum (2002). 16: 761–775
- 2-Van Tulder M. Treatment of low back pain: myths and facts. Der Schmerz (2001)
- 3-Berker E. Bel ağrılarında risk faktörleri ve değerlendirme. "Bel ağrılarında yeni görüşler". XX. Geleneksel Çubukçu Sempozyumu, İstanbul. (1993): 27-32.
- 4-Anderson GBJ; Epidemiologic features of chronic low-back pain. Lancet 1999; 354:581– 85.
- 5-Peng B-G (2013) Pathophysiology, diagnosis, and treatment of discogenic low back pain. World J Orthop 4:42–52.
- 6- Bocci VA: Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. Arch Med Res. 2006;37(4):425-435.
- 7-Aytaçoğlu S. Ozon Terapi Ankara Akupunktur ve Tamamlayıcı Tıp Dergisi 2014; 2(1):31-6.
- 8- Foster TE,Puskas BL, Mandelbaum BR, et al: Platelet,rich plasma: from basic science to clinical applications. Am I Sports Med. 2009;37 (11):2259-2272.
- 9- L. Manchikanti, V. Singh, F. J. Falco, R. M. Benyamin, and J. A. Hirsch, "Epidemiology of low back pain in adults," Neuromodulation, vol. 17, Suppl 2, pp. 2014, 3–10.
- 10- Bonetti M, Fontana A, Cotticeli B, et al. Intraforaminal O2-O3 versus periradicular steroidal infiltrations in lower back pain: randomized controlled study. Am J Neuroradiol. 2005; 26: 996-1000.

- 11- De Oliveira Magalhaes F, Dotta L, Sasse A, et al. Ozone therapy as a treatment for low back pain secondary to herniated disc: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Physician*. 2012; 15: E115-129.
- 12- R. Meucci, A. Fassa, N. Faria, Prevalence of chronic low back pain: systematic review, *Revista de Saúde Pública* 49 (2015) 0.
- 13- J. Hartvigsen, M. Hancock, A. Kongsted, Q. Louw, M. Ferreira, S. Genevay, D. Hoy, J. Karppinen, et al., What low back pain is and why we need to pay attention, *Lancet* 391 (10137) (2018) 2356–2367.
- 14- J. Katz, Lumbar disc disorders and low-back pain: socioeconomic factors and consequences, *J. Bone Joint Surg. Am.* 88 (2) (2006) 21–24.
- 15- J. Mathew, S. Singh, S. Garis, A. Diwan, Backing up the stories: the psychological and social costs of chronic low-back pain, *Int. J. Spine Surg.* 7 (1) (2013) e29–e38.
- 16- N. Kos, L. Gradisnik, and T. Velnar, “A brief review of the degenerative intervertebral disc disease,” *Medical Archives*, vol. 73, no. 6, pp. 421–424, 2019.
- 17- Y. C. Lee, M. G. Zotti, and O. L. Osti, “Operative management of lumbar degenerative disc disease,” *Asian Spine Journal*, vol. 10, no. 4, pp. 801–819, 2016.
- 18- Andreula C. Percutaneous disc treatments. *Neuroradiol J.* 2009; 22 (1): 141-143.
- 19- Das G, Ray S, Ishwarari S, et al. Ozone nucleolysis for management of pain and disability in prolapsed lumbar intervertebral disc. *Interv Neuroradiol.* 2009 15: 330-334.
- 20- Guarnieri G, Vassallo P, Pezzullo MG, et al. A comparison of minimally invasive techniques in percutaneous treatment of lumbar herniated discs a review. *Neuroradiol J.* 2009; 22 (1): 108-121.

- 21- Stagni S, De Santis F, Cirillo L, et al. A Minimally Invasive Treatment for lumbar disc herniation: discoGel Chemonucleolysis in patients unresponsive to Chemonucleolysis with oxygen-ozone. *Interv Neuroradiol.* 2012; 18: 97-104.
- 22- E. H. Park, S. W. Moon, H. R. Suh et al., “Disc degeneration induces a mechanosensitization of disc afferent nerve fibers that associates with low back pain,” *Osteoarthritis and Cartilage*, vol. 27, no. 11, pp. 1608–1617, 2019.
- 23- I. Urits, A. Burshtein, M. Sharma et al., “Low back pain, a comprehensive review: pathophysiology, diagnosis, and treatment,” *Current Pain and Headache Reports*, vol. 23, no. 3, p. 23, 2019.
- 24- M. Miyagi, M. Millecamps, A. T. Danco, S. Ohtori, K. Takahashi, and L. S. Stone, “ISSLS Prize winner: increased innervation and sensory nervous system plasticity in a mouse model of low back pain due to intervertebral disc degeneration,” *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 39, no. 17, pp. 1345–1354, 2014.
- 25- Y. Wang, M. Che, J. Xin, Z. Zheng, J. Li, and S. Zhang, “The role of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in intervertebral disc degeneration,” *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 131, p. 110660, 2020.
- 26- C. L. Le Maitre, A. Pockert, D. J. Buttle, A. J. Freemont, and J. A. Hoyland, “Matrix synthesis and degradation in human intervertebral disc degeneration,” *Biochemical Society Transactions*, vol. 35, Part 4, pp. 652–655, 2007.
- 27- Coppes MH, Marani E, Thomeer RT WM, Groen GJ: Innervation of “Painful”lumbar discs, *Spine* 22: 2342-2350, 1997.
- 28- Battle MC, Videman T, Parent E, Lumbar disc degeneration: Epidemiology and genetic influences. *Spine* 29:2679-2690,2004.

- 29- Videman T, Leppavuori J, Kaprio J et al. Intragenic polymorphisms of the vitamin D receptor gene associated with intervertebral disc degeneration. *Spine* 23:2477-2485,1998.
- 30- Paasilta P, Lohiniva J, Goring HH, et al. Identification of a novel common genetic risk factor for lumbar disc disease. *JAMA* 285:1843-1849,2001.
- 31- Takahashi M, Haro H, Wakabayashi Y, et al. The association of degeneration of the intervertebral disc with 5a/6a polymorphism in the promoter of the human matrix metalloproteinase-3 gene. *J Bone Joint Surg Br.* 83:491-495,2001.
- 32- Kawaguchi Y, Osada R, Kanamori M, et al. Association between an aggrecan gene polymorphism and lumbar disc degeneration. *Spine* 24: 2456-2460,1999.
- 33- Pfirrmann CW, Metzdorf A, Zanetti M, et al. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine* 2001; 26:1873-8.
- 34- Okada E, Matsumoto M, Fujiwara H, et al. Disc degeneration of cervical spine on MRI in patients with lumbar disc herniation: comparison study with asymptomatic volunteers. *Eur Spine J.* 2011;20:585-91.
- 35- Rubin MB. The history of ozone. *Bull Hist Chem.* 2001;26:1:40-56.
- 36- Bocci V. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Archives of Medical Research.* 2006;37:425-435.
- 37- T. Lehnert, N. Naguib, S. Wutzler, et al., Analysis of disk volume before and after CT-guided intradiscal and periganglionic ozone-oxygen injection for the treatment of lumbar disk herniation, *J. Vasc. Interv. Radiol.* 23 (2012) 1430-1436.
- 38- J. Buric, R. Molino, Ozone chemonucleolysis in non-contained lumbar disc herniations A pilot study with 12 months follow-up, *Acta Neurochir* 92 (2005) 93-97.
- 39- Ozon Tedavisinde Madrid Deklerasyonu. 2010.

- 40- Korkmaz H, Küçükkolbaşı H. Diş Hekimliğinde Ozon Uygulamaları Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg2013;7:125-34.
- 41- Cross CE, Reznick AZ, Packer L, Davis PA, Suzuki YJ, Halliwell B. Oxidative damage to human plasma proteins by ozone. Free Radic Res Commun 1992;15(6): 347-52.
- 42- Beck EG, Wasser G, Viebahn-Hänsler R. The current status of ozone therapy empirical developments and basic research. Forsch Komplementärmed 1989;5:61-75.
- 43- Bocci V. Ozone as Janus: This controversial gas can be either toxic or medically useful. Mediators Inflamm 2004;13(1): 3-11.
- 44- Babuççu O. Ozon terapi: Mit ve Gerçek Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi 2011;19(3):105-12.
- 45- Gracer RI, Bocci V. Can the combination of localized “proliferative therapy” with “minor ozonated autohemotherapy” restore natural healing process? Med Hypotheses 2005; 65(4): 729-52.
- 46- Dolphin S, Walker M. Healing accelerated by ionozone therapy. Physiotherapy 1979;65(3):81-2.
- 47- Borrelli E. Mechanism of action of oxygen ozone therapy in the treatment of disc herniation and lowback pain. Acta Neurochir Suppl 2011;108:123-5.
- 48- Beck EG, Wasser G, Viebahn-Hänsler R. Der aktuelle Stand der Ozontherapie - Empirie und Grundlagenforschung. Forsch Komplementärmed 1998;5(2):61-75.
- 49- Viebahn-Hänsler R, Olga Sonia León F, Ziad F. The Low-Dose Ozone Concept-Guidelines and Treatment Strategies. Ozone: Science & Engineering: The Journal of the International Ozone Association Ozone in Medicine 2012; 34(6):408-24.

- 50- Arias-Vazquez PI, Tovilla-Zarate CA, Bermudez-Ocana DY, Legorreta-Ramirez BG, Lopez- Narvaez ML. [Efficacy of Ozone Infiltrations in the Treatment of Knee Osteoarthritis Vs Other Interventional Treatments: A Systematic Review of Clinical Trials]. *Rehabilitacion (Madr)*. Jan - Mar 2019;53(1):43-55.
- 51- Benvenuti P. Oxygen-Ozone Treatment of the Knee, Shoulder and Hip. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia*. 2006;5(2):135-144.
- 52- Lopes de Jesus CC, Dos Santos FC, de Jesus L, Monteiro I, Sant'Ana M, Trevisani VFM. Comparison between intra-articular ozone and placebo in the treatment of knee osteoarthritis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *PLoS One*.2017;12(7):e0179185.
- 53- Muto M, Andreula C, Leonardi M. Treatment of herniated lumbar disc by intradiscal and intraforaminal oxygen- ozone (O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub>) injection. *Journal de Neuroradiologie*. 2004, 31: 183-189. doi: 10.1016/S0150-9861(04)96989-1.
- 54- Yarustovskaya OV, Kulikov AG, Shtro LP. [Ozonotherapy as an efficient component of the combined treatment of the patients presenting with bacterial vaginosis]. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*. Sep-Oct 2015;92(5):45-49.
- 55- Litvinenko SV, Kipenskey AV, Kud AA. The efficiency comparative analysis of various ozone therapy techniques for purulent maxillary sinusitis treatment. Paper presented at: Proceedings of IV Ukrainian-Russian theoretical and practical conference, the 3 th Asian- European theoretical and practical conference “Ozone in biology and medicine”2008.
- 56- Aghaei M, Aghaei S, Sokhanvari F, et al. The therapeutic effect of ozonated olive oil plus glucantime on human cutaneous leishmaniasis. *Iran J Basic Med Sci*. Jan 2019;22(1):25-30.

- 57- Izadi M, Bozorgi M, Hosseine MS, Khalili N, Jonaidi-Jafari N. Health-related quality of life in patients with chronic wounds before and after treatment with medical ozone. *Medicine (Baltimore)*. Nov 2018;97(48):e12505.
- 58- Andreula C, Simonetti L, De Santis F, et al. Minimally invasive oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. *Am J Neuroradiol*. 2003; 24: 996-1000.
- 59- Pellicanò G, Bonetti M, Muto M, et al. Oxygen-Ozone therapy for herniated disc: analysis of complications. *Neuroradiol J*. 2010; 23 (1): 224.
- 60- Leonardi M, Barbara C, Agati R, et al. Percutaneous treatment of herniated lumbar disc by intradiscal injection of ozone mixture. *Rivista di Neuroradiologia*. 2001; 14 (1): 51-53.
- 61- Magalhaes FN, Dotta L, Sasse A, et al. Ozone therapy as a treatment for low back pain secondary to herniated disc: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Physician*. 2012; 15 (2): E115-129.
- 62- Muto M, Ambrosanio G, Guarnieri G. Low back pain and sciatica: treatment with intradiscal-intraforaminal O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub> injection. Our experience. *Radiol Med*. 2008; 113: 695–706.
- 63- Pellicanò F, Martinetti F, Tavanti V, et al. The Italian Oxygen-Ozone Therapy Federation (FIO) study on oxygen-ozone treatment of herniated disc. *International Journal of Ozone Therapy*. 2007; 6: 7-15.
- 64- Xu L, Li ZL, He XF, et al. Evaluation of the clinical curative effect of an O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub> mixture to treat lumbar disc herniation with different treatment sessions. *Interv Neuroradiol*. 2009; 15: 159-163.
- 65- Zhang Y, Ma Y, Jiang J, et al. Treatment of the lumbar disc herniation with intradiscal and intraforaminal injection of oxygen-ozone. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2013; 26 (3): 317-322.

- 66- Muto M. Intradiscal and Intramuscular Injection of Oxygen-Ozone: Pathological Evaluation. Work in Progress, Rev Ital Ossigeno Ozono Ter. 2004;3(1):7-13.
- 67- Akkus I, Kalak S, Vural H. Leukocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase, glutathione peroxidase and serum and leukocyte vitamin C levels of patients with type II diabetes mellitus. Clin Chem Acta 1996;344 (2):221-7.
- 68- León OS, Menéndez S, Merino N. Ozone oxidative preconditioning: a protection cellular damage by free radicals. Mediat Inflamm 1998;7:289-94.
- 69- Zennaro H, Dousset V, Viaud B, et al. Periganglionic foraminal steroid injections performed under CT control. Am J Neuroradiol. 1997; 19: 349-352.
- 70- Mazzocca AD. Biological healing enhancement in shoulder surgery using autologous growth factors. 14th ESSKA Congress, Arthrex Workshop, June 10, 2010, Oslo, Norway.
- 71- Fortier LA, Barker JU, Strauss EJ, et al. The role of growth factors in cartilage repair. Clin Orthop Rel Res. 2011; Mar 15 Epub ahead of print.
- 72- Lucarelli E, Beretta R, Dozza B, et al. A recently developed bifacial platelet-rich fibrin matrix. Eur Cell Mater. 2010;20:13-23.
- 73- Roy S, Driggs J, Elgharably H, et al. Platelet-rich fibrin matrix improves wound angiogenesis via inducing endothelial cell proliferation. Wound Repair Regen. 2011;19:753-766.
- 74- Davis VL, Abukabda AB, Radio NM, et al. Platelet-rich preparations to improve healing. Part I: workable options for every size practice. J Oral Implantol. 2014;40:500-510.

- 75- Wu CC, Chen WH, Zao B, et al. Regenerative potentials of platelet-rich plasma enhanced by collagen in retrieving proinflammatory cytokine-inhibited chondrogenesis. *Biomaterials*. 2011; 32:5847--5854.
- 76- Brogгинi N, Hofstetter W, Hunziker E, et al. The influence of PRP on early bone formation in membrane protected defects. A histological and histomorphometric study in the rabbit calvaria. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2011; 13:1-12.
- 77- Lyras D, Kazako K, Georgiadis G, et al. Does a single application of PRP alter the expression of IGF-I in the early phase of tendon healing? *J Foot Ankle Surg*. 2011; 50:276-282.
- 78- P. A. Everts, A. van Erp, A. De Simone, D. S. Cohen, and R. D. Gardner, "Platelet rich plasma in orthopedic surgical medicine," *Platelets*, vol. 32, no. 2, pp. 163–174, 2021.
- 79- J. F. Kaux, P. V. Drion, A. Colige et al., "Effects of platelet-rich plasma (PRP) on the healing of Achilles tendons of rats,"
- 80- V. Belebecha, R. Casagrande, M. R. Urbano et al., "Effect of the platelet-rich plasma covering of polypropylene mesh on oxidative stress, inflammation, and adhesions," *International Urogynecology Journal*, vol. 31, no. 1, pp. 139–147, 2020.
- 81- Y. Chang, M. Yang, S. Ke, Y. Zhang, G. Xu, and Z. Li, "Effect of platelet-rich plasma on intervertebral disc degeneration in vivo and in vitro: a critical review," *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2020, Article ID 8893819, 10 pages, 2020.
- 82- D. Jain, T. Goyal, N. Verma, A. K. Paswan, and R. K. Dubey, "Intradiscal platelet-rich plasma injection for discogenic low back pain and correlation with platelet concentration: a prospective clinical trial," *Pain Medicine*, vol. 21, no. 11, pp. 2719–2725, 2020.

83- J. Cheng, K. A. Santiago, J. T. Nguyen, J. L. Solomon, and G. E. Lutz, “Treatment of symptomatic degenerative intervertebral discs with autologous platelet-rich plasma: follow-up at 5-9 years,” *Regenerative Medicine*, vol. 14, no. 9, pp. 831–840, 2019.

84- Baysoy Avinçsal B., Deneysel intervertebral disk dejenerasyonu modelinde intradiskal ozon uygulanması ile intervertebral disk rejenerasyonunun histopatolojik değerlendirilmesi (Doktora tezi, SBÜ, 2023, İstanbul).

85-G. B. Gullung, J. W. Woodall, M. A. Tucci, J. James, D. A. Black, and R. McGuire, “Platelet-rich plasma effects on degenerative disc disease: analysis of histology and imaging in an animal model,” *Evid Based Spine Care J.*, vol. 2, no. 4, pp. 13–18, 2011.

86- P. Li, R. Zhang, and Q. Zhou, “Efficacy of platelet-rich plasma in retarding intervertebral disc degeneration: a meta-analysis of animal studies,” *BioMed Research International*, vol. 2017.

87- I. D. Gelalis, G. Christoforou, A. Charchanti et al., “Autologous platelet-rich plasma (PRP) effect on intervertebral disc restoration: an experimental rabbit model,” *European Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology*, vol. 29, no. 3, pp. 545–551, 2019.

88- Akeda K, Ohishi K, Masuda K, Bae WC, Takegami N, Yamada J, Nakamura T, Sakakibara T, Kasai Y, Sudo A (2017) Intradiscal injection of autologous platelet-rich plasma releasate to treat discogenic low back pain: a preliminary clinical trial. *Asian Spine J* 11:380–389.

89-Sundman EA, Cole BJ, Fortier LA (2011) Growth factor and catabolic cytokine concentrations are influenced by the cellular composition of platelet-rich plasma. *Am J Sports Med* 39:2135–2140.

90-D. Levi, S. Horn, S. Tyszko, J. Levin, C. Hecht-Leavitt, and E. Walko, “Intradiscal platelet-rich plasma injection for chronic discogenic low back pain: preliminary results from a prospective trial,” *Pain Medicine*, vol. 17, no. 6, pp. 1010– 1022, 2016.

- 91- T. Lehnert, N.N. Naguib, S. Wutzler, N.E. Nour-Eldin, R.W. Bauer, J.M. Kerl, T. J. Vogl, J.O. Balzer, Analysis of disk volume before and after CT-guided intradiscal and periganglionic ozone-oxygen injection for the treatment of lumbar disk herniation, *J. Vasc. Interv. Radiol.* Nov. 23 (11) (2012) 1430–1436.
- 92- A. Negro, A. Paolucci, C. Russo, M. Di Stasi, P. Guerriero, F. Arrigoni, F. Bruno, F. Pagnini, S.A. Angileri, P. Palumbo, C. Masciocchi, G. Puoti, F. Tortora, F. Caranci, Predictive factors of volumetric reduction in lumbar disc herniation treated by O2-O3 chemiodiscolysis, *Acta Biomed.* 91 (8-S) (2020) 89–97.
- 93- M. Gallucci, N. Limbucci, L. Zugaro, A. Barile, E. Stavroulis, A. Ricci, R. Galzio, C. Masciocchi, Sciatica: treatment with intradiscal and intraforaminal injections of steroid and oxygen-ozone versus steroid only, *Radiology* 242 (3) (2007) 907–913.
- 94- M. Ezeldin, M. Leonardi, C. Princiotta, M. Dall’olio, M. Tharwat, M. Zaki, M. E. Abdel-Wanis, L. Cirillo, Percutaneous ozone nucleolysis for lumbar disc herniation, *Neuroradiology* 60 (11) (2018) 1231–1241.
- 95- R.R. Andrade, O.B. Oliveira-Neto, L.T. Barbosa, I.O. Santos, C.F. Sousa-Rodrigues, F.T. Barbosa, Effectiveness of ozone therapy compared to other therapies for low back pain: a systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials, *Rev Bras Anesthesiol.* 69 (5) (2019) 493–501.
- 96- M. Perri, C. Marsecano, M. Varrassi, A. Giordano, A. Splendiani, E. di Cesare, C. Masciocchi, M. Gallucci, Indications and efficacy of O2–O3 intradiscal versus steroid intraforaminal injection in different types of disco vertebral pathologies: a prospective randomized double-blind trial with 517 patients, *La Radiol. Med.* 121 (6) (2016) 463–471.
- 97- M. Bonetti, B. Cotticelli, F. Albertini, M. Brayda-Bruno, L. Valdenassi, P. Richelmi, Percutaneous paravertebral ozone therapy, *Rivista di Neuroradiol.* 15 (4) (2002) 415–419.

98- S. Mustafa, S. Alyan, R. Zaghlol, Efficacy of combined paravertebral ozone (O<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) therapy with physiotherapy in patients with chronic mechanical low back pain, Egypt. Rheumatol. Rehabil. 45 (3) (2018) 106.

99- Giurazza F, Guarnieri G, Murphy KJ, et al. Intradiscal O<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: Rationale, injection technique, short- and long-term outcomes for the treatment of low back pain due to disc herniation. Can Assoc Radiol J 2017; 68:171-177.

100- Tuakli-Wosornu YA, Terry A, Boachie-Adjei K, Harrison JR, Gribbin CK, LaSalle EE, Nguyen JT, Solomon JL, Lutz GE (2016) Lumbar Intradiskal platelet-rich plasma (PRP) injections: a prospective, double-blind, randomized controlled study. Pm r 8:1–10; quiz 10.