

T.C.

**ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**



**KRONİK AĞRISI OLAN HASTALARDA MAJOR OZON OTOHEMOTERAPİ  
UYGULAMASININ HEMOGRAM PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN  
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

Arş. Gör. Dr. Barış KIRMANOĞLU

**TEZ DANIŞMANI**

Doç. Dr. Hasan Ali KIRAZ

Çanakkale, 2022

T.C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

KRONİK AĞRISI OLAN HASTALARDA MAJOR OZON OTOHEMOTERAPİ  
UYGULAMASININ HEMOGRAM PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN  
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Barış KİRMANOĞLU

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Hasan Ali KİRAZ

Çanakkale, 2022

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım esnasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, fikirleriyle her zaman yol gösteren tez danışmanım Doç. Dr. Hasan Ali KİRAZ'a,

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve birikimlerini bizlerle paylaşmayı esirgemeyen, meslek etiği hususunda her zaman yol gösterici olan kliniğimiz Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mesut ERBAŞ'a, Doç. Dr. Tuncer ŞİMŞEK'e ve Dr. Öğr. Üyesi Hatice Betül ALTINIŞIK'a,

Tıpta uzmanlık eğitimi süreci boyunca mutluluklarımızı ve sıkıntılarımızı beraber yaşadığımız, hep yanı başımda olan ve bundan sonra da hep yanımda olacak olan dostlarım Dr. Berkay ÇAKIR'a, Dr. Mustafa Cem SÜRECEK'e ve Dr. Ali Osman TAŞOVA'ya,

Sevgi ve dostluklarıyla, birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Ameliyathane, yoğun bakım, derlenme ünitesi ve ağrı polikliniğinde görevli teknisyen, tekniker, hemşire ve bütün ekip arkadaşlarıma,

Eğitim ve çalışma hayatım boyunca maddi, manevi destekleri ile her daim yanımda olan, sayelerinde bu günlere gelebildiğim, üzerimdeki emeklerini hiçbir zaman ödeyemeyeceğim, sevgili annem Hacer KİRMANOĞLU'na, sevgili babam Yılmaz KİRMANOĞLU'na, sevgili ablam Deniz OFLU'ya,

Meşakkatli uzmanlık eğitimi süresinin her anında yanımda olup bana destek olan, ilgi ve sevgisi ile beni güçlendiren, onu tanıdığım günden beri yoluma ışığını saçan, sevgili eşim Bilge KİRMANOĞLU'na, bu hayatın bize en büyük armağanları olan canım oğlum Ali Kemal KİRMANOĞLU'na ve canım kızım Duru KİRMANOĞLU'na,

Bizlere, kimseye minnet etmeden, onurumuzla, özgürce yaşayabilme, özgürce eğitim alabilme, özgürce mesleğimizi yapabilme imkanını veren, vatanımız için büyük fedakarlıklar yapmış olan, göstermiş olduğu yolda yürümekten gurur duyduğumuz ve her zaman gurur duyacağımız Mustafa Kemal ATATÜRK ve Silah Arkadaşları'na

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Barış KİRMANOĞLU

## ÖZET

**Amaç:** Kronik ağrı en sık disabilite nedenlerindedir ve yaşam kalitesini bozan en önemli sebeplerdendir. Ozon tedavisinin inflamatuvar sürecin yoğun olarak yaşandığı, kronik ağrının eşlik ettiği fizyopatolojik durumlarda tedaviye katkısı şaşırtıcıdır. Medikal ozonun en tanınan ve yaygın olarak kullanılan uygulama şekli Major Ozon Otohemoterapi (MHT)' dir. Bu çalışma, kronik ağrısı olan hastalarda tamamlayıcı tedavi olarak kullanılan, inflamatuvar ve oksidan süreçler üzerine etkinliği bilinen MHT'nin ortalama trombosit hacmi (MPV), lökosit (WBC), hemoglobin (HGB), trombosit (PLT), nötrofil/lenfosit oranı (NLO) gibi inflamatuvar süreçler hakkında ve çeşitli patolojilerin seyri hakkında birçok veri sağlayan hemogram parametreleri üzerindeki etkilerinin incelenmesini amaçlamaktadır.

**Materyal ve Metod:** Çalışmamıza 01 Ekim 2019 – 01 Ekim 2021 tarihleri arasında Algoloji Polikliniğimize yapılan başvurular içinde kronik ağrısı olup MHT uygulanan 18-75 yaş aralığındaki 40 hasta dahil edilmiştir. Kliniğimizde MHT hastalara rutinde 6 seans olarak, haftada 1 kez uygulanmaktadır. İlk MHT öncesinde hemogram için kan örneği alınmakta aynı şekilde 6. seans bitiminde kontrol amaçlı olarak hemogram istenmektedir. Hastaların demografik bilgileri ile hemogram parametrelerine ait (WBC, HGB, PLT, MPV ve NLO) verilerine elektronik ortamda retrospektif olarak hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden ulaşıp değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** MPV ortalama değerinde ( $p=0.015$ ) istatistiksel olarak anlamlı değişiklik görülürken, WBC, HGB, PLT, NLO ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik görülmedi ( $p>0.05$ ). Ayrıca çalışmamızda en sık gözlenen (%67,5 ) tanı olan fibromiyalji sendromlu (FMS) hastaların MPV ortalamasındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.030$ ). FMS tanısı olmayan hastaların MPV ortalamasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda MPV değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüş göstermesi, MHT'nin hemogram parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı gross değişikliklere yol açmaması, inflamatuvar sürecin eşlik ettiği kronik ağrı ile seyreden patolojilerde tamamlayıcı tedavi seçeneği olarak MHT' nin güvenle uygulanabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik ağrı, Major ozon otohemoterapi, MPV, NLO, Hemogram.

## ABSTRACT

**Objective:** Chronic pain is one of the most common causes of disability and one of the most important causes that impair quality of life. The contribution of ozone therapy to the treatment of physiopathological conditions in which the inflammatory process is intense and accompanied by chronic pain is surprising. The most recognized and widely used form of application of medical ozone is Major Ozone Autohemotherapy (MHT). This study aims to examine its effects on hemogram parameters, which provide a lot of data about the course of various pathologies and inflammatory processes such as the mean platelet volume (MPV), leukocyte (WBC), hemoglobin (HGB), platelet (PLT), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) of MHT which is used as a complementary therapy in patients with chronic pain and known to be effective on inflammatory and oxidant processes.

**Material and Method:** Among the applications made to our Algology Clinic between 01 October 2019 and 01 October 2021, 40 patients aged between 18-75 years who had chronic pain and underwent MHT were included in our study. In our clinic, MHT is routinely applied to patients in 6 sessions, once a week. Before the first MHT, a blood sample is taken for the hemogram, and at the end of the 6th session, a hemogram is requested for control purposes. Patients' demographic information and hemogram parameters (WBC, HGB, PLT, MPV and NLO) data were accessed and evaluated in electronic form retrospectively through the hospital information management system.

**Findings:** While there was a statistically significant change in MPV mean value ( $p=0.015$ ), there was no statistically significant change in WBC, HGB, PLT, NLR mean values ( $p>0.05$ ). In addition, the decrease in the mean MPV of patients with fibromyalgia syndrome (FMS), the most common diagnosis (67,5%) in our study, was statistically significant ( $p=0.030$ ). The change in the mean MPV of patients without FMS diagnosis was not statistically significant ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** The statistically significant decrease in MPV values in our study and the fact that MHT did not cause statistically significant gross changes in hemogram parameters suggest that MHT can be safely applied as a complementary treatment option in pathologies with chronic pain accompanied by inflammatory process.

**Keywords:** Chronic pain, Major ozone autohemotherapy, MPV, NLR, Hemogram.

# İÇİNDEKİLER

<b>İÇ KAPAK</b>	<b>i</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>ii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iii</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>iv</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>v</b>
<b>KISALTMALAR VE SİMGELER</b>	<b>vii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	<b>ix</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	<b>x</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>4</b>
<b>2.1. AĞRI</b>	<b>4</b>
2.1.1. Ağrı Tanımlaması	4
2.1.2. Ağrı Sınıflandırılması	5
2.1.2.1. Başlangıç Süresine Göre Sınıflandırma	6
2.1.2.1.1. Akut Ağrı	6
2.1.2.1.2. Kronik Ağrı	6
2.1.2.2. Mekanizmaya Göre Sınıflandırma	8
2.1.2.2.1. Nosisseptif Ağrı	8
2.1.2.2.2. Nöropatik Ağrı	8
2.1.2.2.3. Deafferantasyon Ağrısı	9
2.1.2.2.4. Reaktif Ağrı	9
2.1.2.2.5. Psikosomatik ağrı (Psikojenik Ağrı)	9
2.1.2.3. Kaynaklandığı Bölgeye Göre Sınıflandırma	9
2.1.2.3.1. Somatik Ağrı	9
2.1.2.3.2. Visseral Ağrı	9
2.1.2.3.3. Sempatik Ağrı	10
2.1.2.3.4. Periferal Ağrı	10
<b>2.2. OZON</b>	<b>10</b>
2.2.1. Ozon Nedir?	10
2.2.2. Medikal Kullanım İçin Ozon Gazı Üretme	12
2.2.3. Medikal Ozon Gazı Tedavi Amaçlı Uygulamaları	13

2.2.3.1. Sistemik Medikal Ozon Uygulamaları	14
2.2.3.1.1. Major Ozon Otohemoterapi (MHT)	14
2.2.3.1.2. Minör Ozon Terapi	16
2.2.3.1.3. Rektal İnsüflasyon	16
2.2.3.2. Lokal Medikal Ozon Uygulamaları	17
2.2.3.2.1. Transkutanöz Ozon Uygulaması	17
2.2.3.2.2. Topikal Rektal İnsüflasyon	17
2.2.3.2.3. İntraartiküler Ozon Uygulaması	17
2.2.3.2.4. Ozonize Su ve Zeytinyağı Uygulaması	18
2.2.3.2.5. İntradiskal Ozon Uygulaması	18
2.2.3.2.6. Paravertebral İntramusküler Ozon Uygulaması	18
2.2.4. Medikal Ozon Gazı Uygulamalarının Kontrendikasyonları ve Yan Etkileri	19
<b>2.3. HEMOGRAM PARAMETRELERİ</b>	<b>22</b>
2.3.1. Lökositler	22
2.3.1.1. Nötrofiller	22
2.3.1.2. Lenfositler	23
2.3.1.3. NLO (Nötrofil/Lenfosit Oranı)	23
2.3.2. Trombositler	24
2.3.2.1. MPV (Ortalama Trombosit Hacmi)	25
2.3.3. Eritrositler	26
2.3.3.1. Hemoglobın	26
2.3.3.2. Hemotokrit	26
<b>3. MATERYAL VE METOD</b>	<b>27</b>
3.1. İstatistiksel Analiz	30
<b>4. BULGULAR</b>	<b>32</b>
4.1. Tanımlayıcı Bulgular	32
4.2. Çözümleyici Bulgular	33
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>37</b>
<b>6. SONUÇ</b>	<b>40</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>41</b>

## KISALTMALAR VE SİMGELER

<b>ACE</b>	Anjiotensin Çevirici Enzim
<b>BASDAI</b>	Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
<b>CO</b>	Karbon Monoksit
<b>FMS</b>	Fibromiyalji Sendromu
<b>G6PDH</b>	Glukoz 6 Fosfat Dehidrojenaz
<b>GM-CSF</b>	Granülosit Monosit Koloni Uyarıcı Faktör
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Hidrojen Peroksit
<b>HbA1c</b>	Glikozile Hemoglobin
<b>HCT</b>	Hematokrit
<b>HGB</b>	Hemoglobin
<b>HT</b>	Hipertansiyon
<b>IASP</b>	International Association for The Study of Pain
<b>IL-1 <math>\beta</math></b>	İnterlökin-1 Beta
<b>IL-2</b>	İnterlökin-2
<b>IL-6</b>	İnterlökin-6
<b>IL-8</b>	İnterlökin-8
<b>KAH</b>	Koroner Arter Hastalığı
<b>LOP</b>	Lipit Peroksidasyon Ürünü
<b>LYM</b>	Lenfosit
<b>MCV</b>	Ortalama Eritrosit Hacmi
<b>MHT</b>	Major Ozon Otohemoterapi
<b>MPV</b>	Ortalama Trombosit Hacmi
<b>NEU</b>	Nötrofil
<b>NLO</b>	Nötrofil/Lenfosit Oranı
<b>NO</b>	Nitrik Oksit
<b>NO<sub>2</sub></b>	Azot Dioksit
<b>PDW</b>	Trombosit Dağılım Aralığı
<b>PLT</b>	Trombosit
<b>RDW</b>	Kırmızı Hücre Dağılım Aralığı
<b>ROS</b>	Reaktif Oksijen Molekülü
<b>SG</b>	Substantia Gelatinosa



<b>SOR</b>	Süperoksit Radikali
<b>SPSS</b>	Statistical Package for The Social Sciences
<b>TENS</b>	Transkutanöz Elektriksel Sinir Uyarımı
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tümör Nekroz Faktörü Alfa
<b>WBC</b>	Lökosit



## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo No</b>	<b>Tablo Adı</b>	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 2.1.</b>	Solunan Havadaki Ozon Gazı Konsantrasyonu ile Artan Toksik Etkiler	21
<b>Tablo 2.2.</b>	Hemogram Parametreleri	22
<b>Tablo 4.1.</b>	Çalışmaya Katılan Hastaların Demografik Özellikleri	32
<b>Tablo 4.2.</b>	MHT Öncesinde ve Sonrasında Bazı Hemogram Parametreleri Ortalamalarındaki Değişim	33
<b>Tablo 4.3.</b>	Yaş ile MHT Öncesi ve Sonrasında Bazı Hemogram Parametrelerindeki Değişim Arasındaki İlişki	34
<b>Tablo 4.4.</b>	Cinsiyet ile MHT Öncesi ve Sonrasında Bazı Hemogram Parametrelerindeki Değişim Arasındaki İlişki	35
<b>Tablo 4.5.</b>	FMS ile MHT Öncesi ve Sonrasında Bazı Hemogram Parametrelerindeki Değişim Arasındaki İlişki	36

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Şekil Adı	Sayfa No
Şekil 2.1	Kapı Kontrol Mekanizması	5
Şekil 2.2	Atmosfer Katmanları	11
Şekil 2.3	Ozonun Atmosferde Oluşumu	12
Şekil 2.4	Major Ozon Otohemoterapinin Etkileri	16
Şekil 2.5	Ozon Sensörü	21
Şekil 3.1	Terumo Kelebek İğne	27
Şekil 3.2	Kan Transfüzyon Seti	28
Şekil 3.3	Bakteri Filtreli Set	28
Şekil 3.4	Sodyum Sitratlı Vakumlu Şişe 250 mL	28
Şekil 3.5	Silikonize Ozon Enjektörü	29
Şekil 3.6	Tıbbi Amaçlı Ozon Jeneratörü	29
Şekil 3.7	Major Ozon Otohemoterapi Uygulaması	30

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ozon gazının tıbbi alanda kullanımına dair veriler faklılık göstermektedir. Belli kaynaklarda Dr. J. Harvey Kellogg'un tıbbi amaçlı ozon terapisini 1880 yılında uyguladığını yazarken, başka kaynaklarda 1. Dünya Savaşı yıllarında Dr. Albert Wolff tarafından Alman askerlerinin gangren tedavisinde başvurulduğunu belirtmektedir. Ozon hakkında Dr. Payr tarafından bilimsel anlamda ilk olarak 1935'de Berlin'de gerçekleştirilen kongrede Dr. Payr'ın olgularından oluşan sunum yapılmıştır. 1974 yılında medikal ozon terapisinin uygulama hususunda ilkelerin Dr. Wolff tarafından açıklanmasının ardından 1980 yılından sonra kullanımı uluslararası alanda yayılmıştır.

Tıbbi ozon uygulamasının en çok tanınan yöntemi olan major ozon otohemoterapi (MHT), kişiden intravenöz yoldan kanının (100-250 mL) alınması ve belirlenen dozda ozon/oksijen gaz karışımına 5-10 dakika maruz kaldıktan sonra kişiye aynı yoldan geri verilmesini içeren uygulamadır. MHT' nin başlangıç dozunun, antioksidan etkinin başladığı sınır olan 15-20 µg/mL'nin baz alınmasının ve tedavide 10-80 µg/mL aralığında belirlenen doz aralığının güvenli olduğu kabul edilmiştir. Genellikle tercih edilen haftalık uygulamalar halinde 15-20 µg/mL'den başlayıp 40 µg/mL'ye kadar çıkabilen dozları kapsayan metoddur. "Ozon+kan" reaksiyonu dış ortamda meydana gelmekte daha sonra dış ortamda gerçekleşen bu reaksiyon sayesinde immün kompetan hücreler aktive olmaktadır. Kişinin 50-100 mL kanı alınır, dış ortamda uygulayıcı tarafından belirlenen uygun dozda ozona maruz bırakılır. Ozon/oksijen karışımı alınan kandan ince kabarcıklar halinde geçirilir. Antioksidan ve antiinflamatuvar olmak üzere iki ana etki mekanizması vardır. Antioksidan etkisini antioksidan mediyatörler olan metaloproteinaz, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi enzimlerin düzeyini ortamda artırarak gösterir. Antiinflamatuvar etkisini de Prostaglandin E2, Fosfolipaz A2, Siklooksijenaz I-II, kallikrein ve bradikinin gibi proinflamatuvar mediyatörleri ortamda azaltarak gösterir (1-4).

Eritrositlerin ozon ile karşılaşması sonucunda pentoz fosfat yolunun aktivasyonu, glikolizin hızlanmasına, dolayısıyla 2,3-difosfogliserat değerlerinde artışa ve doğal olarak oksihemoglobin eğrisinde sağa kaymaya neden olur; nihayetinde hipoksik dokulara oksijenin daha kolay bırakılması sağlanır (5,6).

Eritrogenез esnasında çok düşük LOP (Lipid peroksidasyon ürünü) konsantrasyonları bile antioksidan enzimlerin up-regülasyonuna neden olabilmektedir. Üretilen genç eritrositlerde yaşlı eritrositlere nazaran daha fazla miktarda glukoz 6-fosfat-dehidrojenaz (G6PDH) enzimi mevcuttur ve daha yüksek metabolik özelliklere sahiptirler. Bu eritrositler vasküler hastalıklarda hipoksiyi düzeltme konusunda başarılıdır. Reaktif oksijen moleküllerinin (ROS) lökositlere olan etkisi incelendiğinde zayıf da olsa bir sitokin indüksiyonu [tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin-2 (IL-2), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- $\beta$ )] yaptığı gösterilmiştir (7,8).

Ayrıca H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> lökosit membranından kolayca yayılarak spesifik protein kinazları aktive edebilir. ROS'ların diğer bir etkisi trombosit aktivasyonudur (9,10). Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO) sistemik inflamasyonu değerlendirmek için kullanılan kolay ölçülebilir bir laboratuvar parametresidir (11).

Kronik ağrı; üç-altı aydan az olmamak kaydıyla süren, tedavi yöntemlerine yanıt vermeyen, uzun süreli tedavi gerektiren, bireyin yaşamında sürekli kalıcı bir ağrı olarak tanımlanmaktadır (12). Dünyadaki kronik ağrı prevalansı %40 civarındadır. Her sene milyonlarca insanı etkileyen kronik ağrı en sık disabilite nedenidir ve yaşam kalitesini bozan en önemli sebeptir. Kronik ağrının genel olarak tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde en sık nedeni bel ağrısıdır (13). Türkiye' deki erişkinlerin ağrı prevalansı %63,7 olup bu ağrıların %76,6 oranı kronik ağrıdır (14).

Çalışmamızda eritrositler, lökositler ve trombositler üzerine tüm bu etkileri olan ve günümüzde periferik arteriyel dolaşım bozuklukları, inme sonrası serebral sirkülasyon bozuklukları, oküler sirkülasyon bozuklukları (retinopatiler), diyabetik anjiyopatiler, akut ve kronik viral enfeksiyonlar (hepatitler), bağışıklık yetersizliğinden kaynaklanan hastalıklar ve bazı karsinomların tamamlayıcı tedavisinde, kronik inflamasyonla giden kas iskelet sistemi rahatsızlıkları ve

romatolojik rahatsızlıklarda ve kemik remiyelinizasyonunu sağladığı için postmenopozal osteoporoz gibi geniş bir endikasyon listesine sahip olan MHT'nin (15) kronik ağrılı hastalarda hemogram (tam kan sayımı) parametreleri (WBC, HGB, PLT, MPV ve NLO) üzerine etkilerini retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. AĞRI

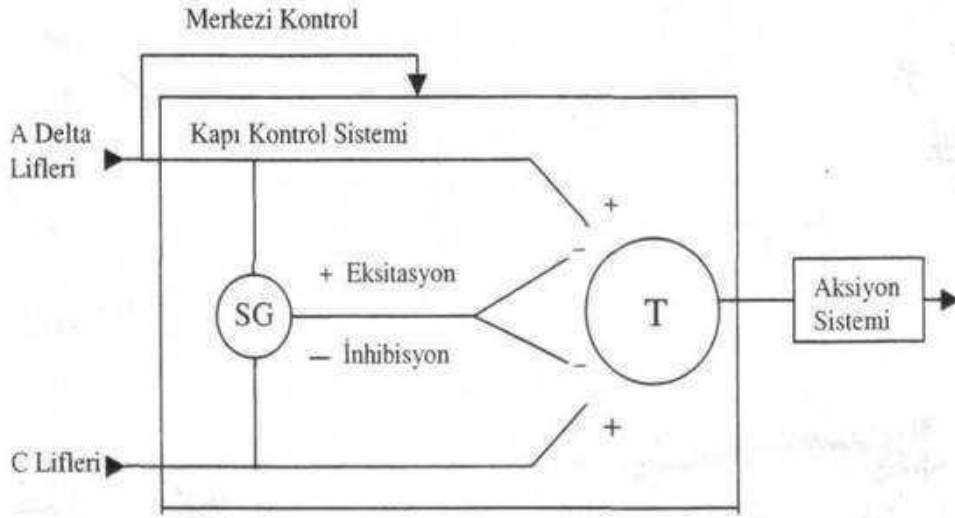
#### 2.1.1. Ağrı Tanımlaması

IASP (International association for the study of pain – Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği) tanımında ağrı, vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, organik bir sebebe bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, hoş olmayan sensoryal ve emosyonel bir durumdur (16).

Her zaman altta yatan bir doku hasarı olmayabilir. Duygu, düşünce hatta kişisel inançları da içeren bir deneyim olarak tariflenmiştir. Kronik ağrı, akut hastalıktan uzun süren veya iyileşme süreci için gerekli zaman geçmesinin ardından da devam eden ağrıdır; bu iyileşme süreci üç aydan altı aya kadar devam edebilir. Kronik ağrı periferik, santral ve psikolojik mekanizmaları içeren bir süreç içinde olabilir (17).

Ağrı mekanizmasını açıklamaya çalışan mühim bir teori 'kapı kontrol teorisi' Melzack ve Wall tarafından 1965 senesinde ortaya konmuştur. Kapı kontrol teorisi periferden beyne iletilen ağrılı uyarıların medulla spinalisteki nöral mekanizma ile artırılıp azaltılması gerçeğini esas almaktadır. Diğer duyu uyarınları az ise ağrı algılanmasının fazla olacağını söylemektedir. A-beta, A-delta ve C nöronları primer afferentlerin birinci nöronu olarak anılmaktadır. Kalın çaplı, ince çaplı afferentlerin SG (Substantia gelatinosa) hücreleri ve ikinci motor nöron üzerinde uyarıcı etkileri olduğu bilinmektedir. SG kalın ve ince çaplı afferentler ve T hücreleri üzerinde presinaptik uzantıları ile düzenleyici olarak hareket eder. İşte bu duruma presinaptik inhibisyon denir. Ağrı duyusunu taşıyan afferentler SG hareketini baskımlarken, diğer afferentler fasilite etme eğilimindedirler. Kalın çaplı afferentlerin uyarılması ile nosiseptörlerin iletimi baskılanır ve kapının ağrılı uyarınlara girişi engellenerek aksiyon sisteminin devreye girmesi minimalize edilir. Küçük çaplı afferentler uyarıldığında ise SG'nin etkinliği inhibe edilerek, pre-sinaptik kontrol azalır, kapı ağrılı uyarınlara açık hale gelir. Melzack ve Wall'ın teorisinde rol oynayan diğer bir mekanizma

post-sinaptik inhibisyon olduğu bilinmektedir. Bazı nöronların enkafalin, betaendorfin gibi maddeler sayesinde ağrının azaltılmasında etkinliği bulunmaktadır (18,19). Kapı kontrol teorisine ait mekanizma temel alınarak TENS (Transkutanöz Elektriksel Sinir Uyarımı) ve spinal kord stimülasyonu gibi ağrı kontrol yöntemleri geliştirmiştir.



**şekil 2.1.** Kapı kontrol mekanizması (18)

### 2.1.2. Ağrı Sınıflandırılması

Ağrının sınıflandırılması ağrı değerlendirmesi ve tedavi yaklaşımları açısından önem arz etmektedir.

IASP Taksonomi Komitesi; ağrıyı eksenlere ayırarak, beş taksonomik grup şeklinde ele almıştır (21). Tanımlamada; ağrının var olduğu bölgeye göre, ağrının etkilediği sistemlere göre, ağrının süresine göre, ağrının şiddetine ve oluşumundan beri geçen süreye göre ve ağrının etyolojisine göre gruplara ayrılır.

Ayrıca ağrı için sıkça kullanılan bir başka sınıflandırmada başlama süresi, ağrının mekanizması ve kaynaklandığı bölge göz önüne alınarak yapılan sınıflandırmadır.



### **2.1.2.1. Başlangıç Süresine Göre Sınıflandırma**

#### **2.1.2.1.1. Akut Ağrı**

Ani olarak doku hasarıyla ilişkili olarak başlayan ve yara iyileşme süresi boyunca azalan ve kaybolan bir ağrı şeklidir. Akut ağrı bir hastalık değil, bir semptomdur. Sensoryal, algısal ve duygusal deneyimlere verilen otonomik, psikolojik, emosyonel ve davranışsal yanıtlardan oluşan bir süreçtir (20,22).

Nedenleri arasında, travma, enfeksiyon, doku hipoksisi ve inflamasyon sayılabilir. Akut ağrı süreci 3-6 ay gibi bir süre sonrasında kronik ağrı özellikleri gösterir.

#### **2.1.2.1.2. Kronik Ağrı**

Kronik ağrı 3-6 aydan fazla zamanı kapsayan ve uzun zamanlı bir tedavi isteyen, duyusal, duygusal, davranışsal ve bilişsel komponentleri barındıran subjektif ve multi faktöriyel deneyim olarak tanımlanmaktadır (23).

Nosiseptif, nöropatik ve mikst karakterdeki ağrılar kronikleşebilme potansiyeli taşırlar. Efektif bir ağrı kontrolü elde edebilmek için kronikleşme sürecine etki eden mekanizmaları saptamak önem arz etmektedir (24).

Depresyon, somatizasyon, başa çıkma yeteneklerinin yetersiz kalması, sosyal stresler, işini sevmeme gibi psikososyal etkenlerin akut ağrı sürecinden kronik ağrı sürecine geçişte önemli rolü olduğu belirtilmektedir (25).

Ağrıya neden olan uyaranların etki ettiği süre, kronik ağrı oluşumunda en önemli etkindir. Bu tanımladığımız kronikleşme sürecini durdurabilmek için, ağrının erken dönemlerinde etkin bir akut ağrı tedavisi uygulayarak duyarlanma gelişmesinin engellenmesi gerekir (26).

Ağrı tedavisine verilen yanıtların kişisel varyasyon göstermesi aslında bizlere kronik ağrı oluşum süreçlerinde genetik faktörlerinde büyük bir etkisinin olabileceğini göstermektedir. Kronik ağrı gelişimine eğilimli olma ile ilişkili olabileceği düşünülen genler belirlenmiştir (27,28).

Kronik ağrının en sık görülen formları;

1. Kas iskelet sistemi patolojileri
2. Periferik nöropatiler
3. Kronik viseral patolojiler
4. Dorsal root ganglionundaki ve sinir köklerindeki patolojiler
5. Santral sinir sistemi patolojileri
6. Kanser ağrıları

Ağrıdaki kronikleşme süreci moleküler ve hücresele boyutlar taşımaktadır. Uzayan nörojenik inflamasyon, periferik sensitizasyon ve santral sensitizasyon, ağrı ile ilişkili süreçlerin ilerleyişini değiştirir. Uygun şekilde tedavi edilmezse, o bölgede uzun süredir var olmaya devam eden inflamatuvar ve algojenik mediyatörler, sensitizasyona yol açarak nosiseptörlerde kalıcı etkilere neden olmaktadır (26,29).

Nöronal uyarının uzun sürmesiyle birlikte nosiseptörler etkilenir ve uyarılma eşikleri düşer. Bu noktadan sonra normal uyarılara da artık abartılı cevaplar meydana gelmeye başlar. Hiperaleji olarak bilinen bu tablo periferik sensitizasyon ile meydana gelmiş artmış ağrı iletimidir (24).

Kronik ağrıda oluştuğu gözlenen bir başka durum santral sensitizasyondur. Bu olayda birçok mekanizma nosiseptif nöronun fonksiyonel pozisyonunda değişikliğe sebep olur. Meydana gelen değişikliklerin yansıması allodini, hiperaleji ve spontan ağrı duyumudur (30).

Santral sensitizasyonun geç dönemlerinde bloke edici kontrol mekanizmalarına yönelik olarak ikinci duyusal nöronlarda duyarsızlık gelişir. Bu olay medulla spinalisi duyarlı duruma sokar. Periferden gelmekte olan ağrı sinyali bloke edici mekanizmanın duyarsızlaşması sebebiyle normalde beklenenden daha çok ağrı algısına sebep olur. Kronik ağrı da görmüş olduğumuz korku, anksiyete, uyku bozuklukları ve depresyon gibi eşlik eden patolojiler limbik sistemde artmış olan uyarıların bir ürünüdür (26).

Türkiye'deki erişkinlerin ağrı prevalansı %63,7 olup bu ağrıların %76,6'sı kronik ağrıdır (14).

Ülkemizde 20-64 yaş arası 1930 kadın ile yapılan bir çalışmada kronik ağrının önemli sebeplerinden biri olan FMS prevalansı %3,6 olarak saptanmıştır. Çalışmanın alt analizlerinde prevalansın 50-59 yaş grubunda en yüksek olduğu (%10,1) belirtilmiştir (31).

### **2.1.2.2. Mekanizmaya göre sınıflandırma**

#### **2.1.2.2.1. Nosiseptif Ağrı**

Vücudun herhangi bir lokalizasyonundaki doku hasarından sonra buradan kaynaklanan uyarının nosiseptörler yoluyla algılanıp, santral sinir sistemine ulaştırılması, santral sinir sistemi içerisinde ilgili bölge tarafından zararlı uyarının algılanması ve uyarıya yanıt olarak biyokimyasal, psikolojik ve fizyolojik önlemlerin meydana gelmesi ile nihayete ulaşan bir süreçtir.

Ağrı, nosisepsiyon süreci içerisinde bir algılama durumu olarak düşünülebilir.

#### **2.1.2.2.2. Nöropatik Ağrı**

Nonnosiseptif ağrı için en yaygın olarak kabul edilen terim diyebiliriz. Nosiseptif ağrı ile karşılaştırıldığında söylenebilecek en dikkat çekici fark, ortamda sürekli bir nosiseptif uyarının olmamasıdır. Santral veya periferik yaralanmaya sekonder yapısal ya da fonksiyonel sinir sistemi adaptasyonları sonucunda meydana gelen ağrıdır (32).

Nöropatik ve nörojenik ağrı birbirine karıştırılmaması gereken ağrı türleridir. Nörojenik ağrı, nöropati gelişimi zorunlu olmaksızın periferik sinir hasarı ile meydana gelen ağrı tipidir. Nöropatik ağrı metabolik hastalıkların bir neticesi olarak meydana gelen ağrıyı da tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Ağrı spontan olarak ortaya çıkabilir. Ağrı eşiğinin gerilemesi sebebi ile normalde ağrıya yol açması beklenmeyen bir uyarana da ağrı oluşturabilir (allodini). Uyarana cevap hem sürekli hem de şiddet açısından abartılı olabilir (hiperaljezi). Nöropatik ağrının opioid ilaçlara ve nörolitik işlemlere cevabı nosiseptif ağrıya göre daha az olması beklenir. Sinir kompresyonuna veya inflamasyonuna bağlı

mononöropati, nevraljiler, diyabetik polinöropatiler, deafferantasyon ağrısı nöropatik ağrı örnekleridir (16,32).

### **2.1.2.2.3. Deafferantasyon Ağrısı**

Periferik ve santral sinir sistemi yaralanmaları neticesinde somatosensoryal uyarın iletiminin merkezi sinir sistemine ulaşımının kesintiye uğraması sonucunda meydana gelir. Fantom ağrıları ve talamik ağrılar örnek olarak gösterilebilir (16,32).

### **2.1.2.2.4. Reaktif Ağrı**

Motor ya da sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu ile nosiseptörlerin uyarılması sonucu oluşan miyofasyal ağrı iyi bir örnektir. Sürekli, künt, derin, sızlayıcı karakterdedir.

### **2.1.2.2.5. Psikosomatik Ağrı (Psikojenik Ağrı)**

Toplumda yaygın olarak görülen psikolojik patolojilere sahip hasta gruplarında görülen sanki doku hasarı oluşmuş gibi algılama olması durumudur. Hastanın psişik veya psikososyal patolojilerini ağrı biçiminde ortaya koymasındır. Bu duruma somatizasyonu örnek olarak gösterebiliriz (33).

## **2.1.2.3. Kaynaklandığı Bölgeye Göre Sınıflandırma**

### **2.1.2.3.1. Somatik Ağrı**

Somatik ağrı somatik sınırlardan köken alan ağrıdır. Ani başlangıçlıdır, keskindir, iyi lokalize edilir, batma, zonklama tarzındadır. Sinirlerin yayılım bölgesinde algılanır. Özellikle travma, kırık, çıkık gibi patolojilerde ortaya çıkan ağrı somatik ağrı olarak değerlendirilir (34).

### **2.1.2.3.2. Visseral Ağrı**

İç organlardan köken alan ağrılardır. Genellikle künttür, yavaşça artma eğilimindedirler, yerini saptamak zordur ve başka yerlere yayılma eğilimindedirler.

### **2.1.2.3.3. Sempatik Ağrı**

Sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile ortaya çıkan ağrı çeşididir. Sebep olan asıl hastalık geçtikten bir süre sonra başlangıç gösterirler. Şiddeti gittikçe artar, yanıcı karakterdedir, özellikle geceleri şiddetlenme eğilimindedirler. Kozaljiler (kompleks bölgesel ağrı sendromu) örnek olarak gösterilebilirler.

### **2.1.2.3.4. Periferik Ağrı**

Kaslar, tendonlar veya bizzat periferik sinirlerin kendisinden köken alabilen ağrılardır.

## **2.2. OZON**

### **2.2.1. Ozon Nedir?**

Oksijen ( $O_2$ ); renksiz, tatsız, kokusuz bir gaz olarak bilinirken ozon ( $O_3$ ) renksiz, kokusu (deniz kıyısında hissedilebilen) olan ve üç oksijen atomundan oluşan bir gazdır. İsminin kökeni yunanca "koklamak" anlamındaki "ozein" kelimesine dayanmaktadır. Ozon, dinamik dengedeki mezomerik (rezonans) durumların varlığı nedeniyle nispeten kararsızdır (35).

Ozonun, persülfattan ve florinden sonra organik bileşikler oksitleyebilme yeteneği en güçlü olan molekül olduğu bilinen bir gerçektir (36).

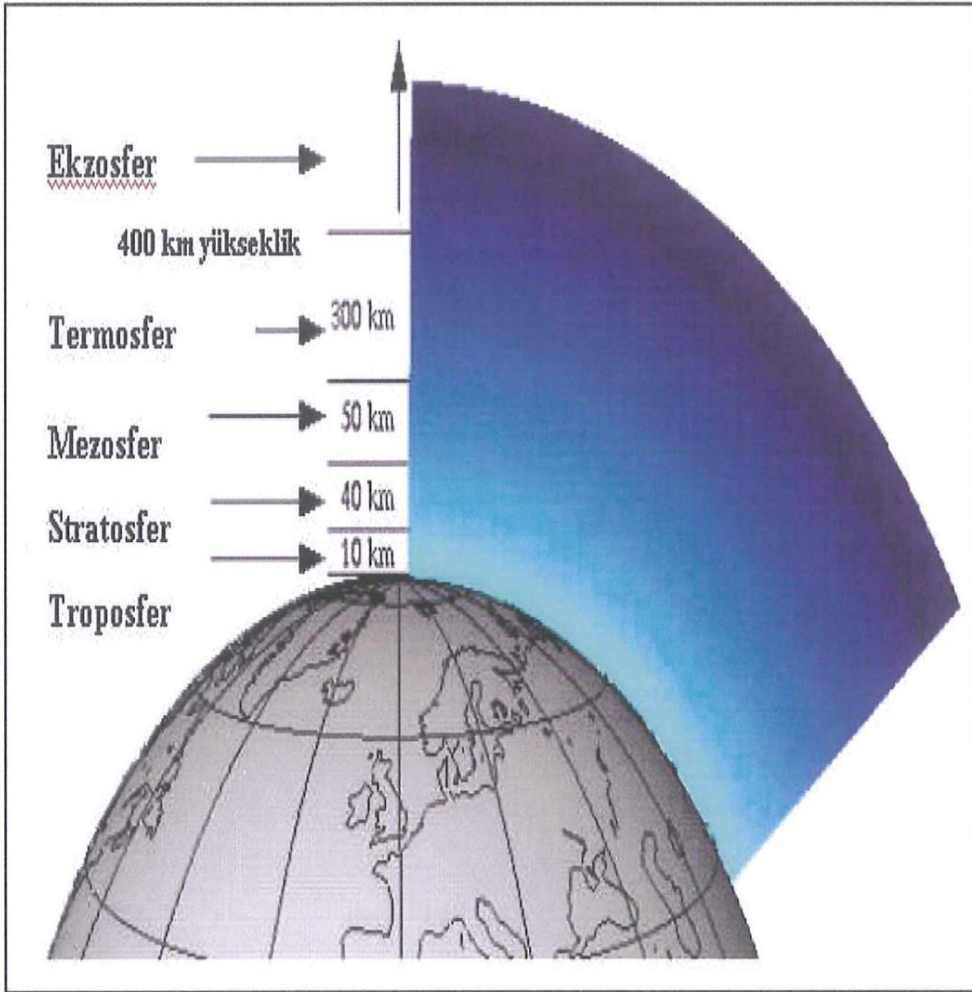
Ayrıca ozonun immünmodülatör, antiseptik, antiinflamatuvar ve analjezik etkinliklerinin olduğu bilinmektedir (37-39).

Ozon gazı doğada iki yolla meydana gelmektedir; Oksijenin güneş kökenli ultraviyole ışınlarıyla atmosferin yerden 25-30 km yüksekte bulunan stratosfer tabakasında karşılaşarak etkileşmesiyle, ikincisi ise yine bir doğa olayı olan yıldırım sırasında meydana gelen yüksek elektriksel aktivite neticesinde olmaktadır (40).

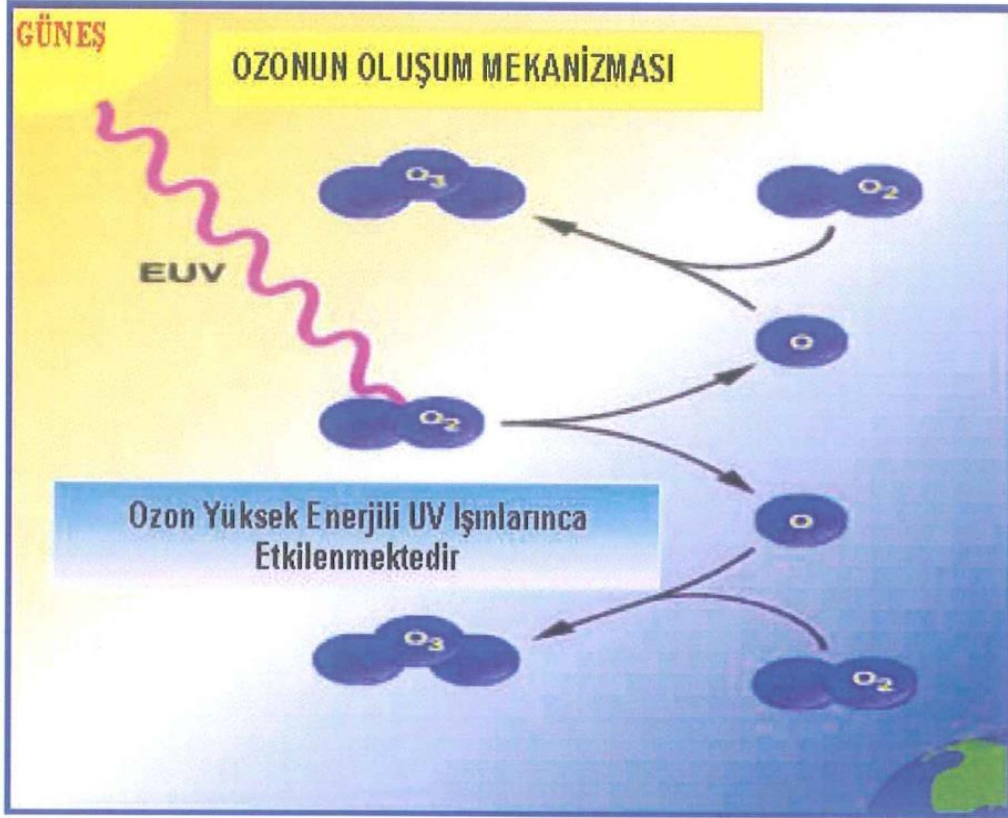
Oksijen molekülü kararlı bir molekülken, ozon ( $O_3$ ) molekülü kararsızdır, ortalama 20 dakikada oksijene dönüşebilir. Ozon moleküllerinden bu koşullarda oksijen molekülleri meydana gelirken serbest kalan oksijen atomu ortamda bulunan diğer moleküllere bağlanarak medikal anlamda yararı olan yapıları ortaya çıkarır (1).

Saf suyun içerisinde hemen O<sub>2</sub> molekülüne dönüşme eğilimi olmasına karşılık, biyolojik ortamlarda ozon molekülleri organik ve inorganik moleküller ile reaksiyona geçerek serbest radikallerin oluşmasına yol açarlar (41).

Ozon tedavisinin özellikle inflamatuvar sürecin yoğun olarak yaşandığı ve immün sistemin ön planda yer aldığı fizyopatolojik durumlarda tedavi edici etkisi şaşırtıcıdır. Ozonun bu etkisinin oksidan özellikte oluşundan kaynaklandığı düşünülmektedir (5).



**Şekil 2.2** Atmosfer katmanları



**Şekil 2.3** Ozonun atmosferde oluşumu

### 2.2.2. Medikal Kullanım İçin Ozon Gazı Üretme

UV radyasyon, yüksek elektrik akımı ve elektrokimyasal süreçler bilinen ozon oluşturma mekanizmalarıdır. Endüstriyel kullanım amaçlı ozon hava kullanılarak üretilirken medikal kullanım amaçlı ozon gazı ise saf oksijen kullanılarak üretilir.

Werner von Siemens ozon jeneratörünün kaşifidir, 1857 de Almanya'da ilk ozon jeneratörünü yapmıştır. Nikola Tesla 1896 yılında ozon jeneratörünün patentini almıştır. 1957 yılında Dr. J. Hansler kendi medikal ozon jeneratör patentini almıştır.

Medikal ozon; medikal ozon jeneratörlerinde oksijen moleküllerinin yüksek seviyede voltajla muamele edilmesi (yüksek voltaj akımı, 4000V-14000V) vasıtası ile meydana gelmektedir (42).



Ozon jeneratöründe tıbbi ozon iki adet seri olarak eklenmiş yüksek voltaj tüpünden geçirilir. Burada 4000 ile 9000 V aralığında voltaj mevcuttur. İşte bu elektrik enerjisi ile  $O_2$  moleküllerinin atomlarına bölünmesine olanak verir. Atomlar ortamda mevcut olan  $O_2$  molekülüyle birleşerek  $O_3$  molekülünü meydana getirir. Kullanılmayan ama ortamda kalan ozon moleküllerinin ise katalizlenerek oksijene dönüşümü sağlanır (43).

Endüstriyel ozon ve tıbbi ozon arasındaki en büyük farklardan biride tıbbi ozonun saf tıbbi oksijenden imal edilmesidir. Atmosfer havasının kesinlikle bu karışıma müdahil olmaması gerekmektedir. Bunun sebebi havadaki  $NO_2$  ile ozonun reaksiyon oluşturarak toksik ürün olarak bilinen nitrojen dioksit ( $N_2O_2$ )'i meydana getirmesidir. Endüstriyel ozon üretim sürecinde hava gazı kullanılabilir. Edüstriyel ozon üretim sürecinde hava gazı kullanılabilir.

Medikal ozon jeneratörleri yardımı ile gerekli olan konsantrasyonda ya da dozda ozon/oksijen karışımı sağlayabilmekteyiz. Ozon/oksijen karışım oranları göz önüne alındığında 1-100  $\mu g/mL$  aralığında değişen oranlarda konsantrasyonlar elde edebilmekteyiz. Ozon molekülü kararlı bir molekül olmaması nedeni ile tıbbi biçimi her daim uygulama mekanında hazırlanır ve zaman kaybetmeden uygulamaya geçilir (43).

Saf ozon uygulaması büyük riskler taşımaktadır bu sebeple karışım oluşturulur ve bu karışımda oksijen en az %95, ozon gazı ise %5'ten daha fazla bulundurulmaz. Bu karışım emboli riski nedeni ile direkt olarak damar içine uygulanmamalıdır, dış ortamda kan ile muamele edildikten sonra infüzyon uygulamasına geçilmelidir. Ozon gazına maruz bırakılan tüm malzemelerin üretiminde ozona dayanıklı maddelerin (paslanmaz çelik, nötral cam ve teflon) kullanılması uygun olacaktır (1).

### **2.2.3. Medikal Ozon Gazı Tedavi Amaçlı Uygulamaları**

Ozon tedavisi önceden belirlenmiş uygun dozda/miktarda oksijen/ozon gaz karışımının vücuda uygun yollarla verilmesi işlemidir; uygun dozda/miktarda oksijen/ozon gaz karışımı intravenöz, intramuskuler, intraartiküler, intraplevral, intrarektal ve intradiskal ve topikal yollardan vücuda tatbik edilebilir (1).



### **2.2.3.1. Sistemik Medikal Ozon Uygulamaları**

#### **2.2.3.1.1. Major Ozon Otohemoterapi (MHT)**

Medikal ozonun en tanınan ve en yaygın olarak kullanılan uygulama şekli MHT'dir. MHT uygulama endikasyonu olarak; periferik vasküler dolaşım patolojileri, serebral dolaşım patolojileri, oküler dolaşım bozuklukları (retinopatiler), diyabetik anjiyopatiler, viral enfeksiyonlar (hepatitler), immun sistem yetersizliğinden kaynaklanan rahatsızlıklar ve bazı kanserlerin tamamlayıcı tedavisinde, inflamasyonla giden kas iskelet sistemi rahatsızlıkları ve bazı romatolojik hastalıklar ve kemik remiyelinizasyonuna destek olmasından dolayı postmenopozal osteoporoz gibi geniş bir yelpazeye sahiptir (15,44).

MHT'nin inflamatuvar durumun yoğun bir şekilde gözleendiği ve immün sistemin ön planda rol aldığı fizyopatolojik durumlarda tedaviye olan katkısı şaşırtıcı düzeydedir (5).

MHT, ozon uygulamaları arasında düşük riskli olanlardandır, ozonun kanla muamele edilmesi ve reaksiyonu, vücut dışarısında bir ortamda meydana gelmektedir.

Hastadan alınan 50-100 mL kan, dış ortamda bu işlem için tasarlanmış olan özel setler aracılığıyla uygun dozda ozon ile temas ettirilerek reaksiyona sokulur, akabinde dakikada 60-90 damla olarak bilinen uygun infüzyon hızıyla hastaya verilir (43).

Burada dikkat edilecek nokta hastadan alınan kan ile aynı hacimdeki ozon-oksijen karışımı şişeye eklenmeli ve karıştırılmalıdır. Ozonlama işlemi esnasında ozona dirençli olduğu bilinen bir ürün olan cam şişe içerisinde uygulanmasına dikkat edilmelidir, plastik kesinlikle kullanılmamalıdır. Eğer plastik torba kullanılırsa, plastik torba yoluyla uygulanan ozon, kanın fitalat ve plastik mikropartikülleri ile kontaminasyonuna sebebiyet verir. Ozon-oksijen karışımı, farklı bir yol kullanılarak cam şişe içerisine verilir.

Yıllar içerisinde çalışmalar sonucunda elde edilen veriler ışığında ozon gazının terapötik konsantrasyonunun 10-80 µg/mL aralığında olduğu izlenmiştir (45,46).

10 µg/mL'nin altında kalan ozon konsantrasyonlarının vücuttaki güçlü antioksidanlar sayesinde hızlı bir şekilde etkinliğini yitirdiği gözlemlenirken, 80 µg/mL'nin üzerinde olan konsantrasyonlarda vücuttaki antioksidan mekanizmaları aşırı eritrositlerde hasar yaratabileceği ve aşırı miktarda LOP'ların oluşacağı gözlenmiştir (7).

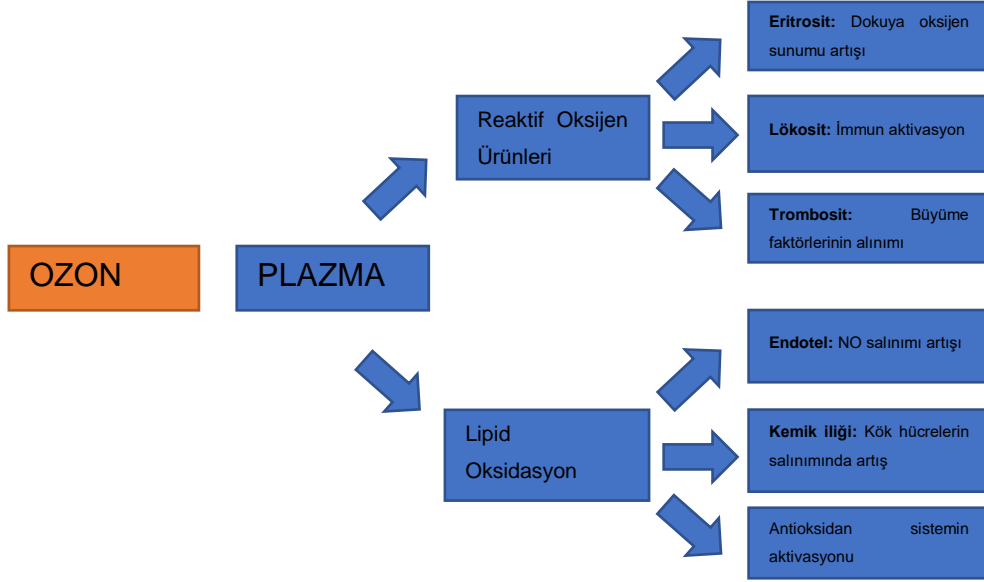
Medikal ozon kullanım ilkeleri; "Uluslararası Ozon Tedavisi Okulları"nın 2010 yılında gerçekleştirdiği Madrid ozon deklorasyonunda güncellenmiştir. Buna göre; ozonun, terapötik konsantrasyonların 5-60 µg/mL arasında olduğu kabul edilmiştir. Bu aralık lokal ve sistemik uygulama tekniklerinde geçerlidir (47).

MHT'nin inflamatuvar durum ve immün sistemin ön planda olduğu patolojilerdeki yoğun etkisinin oksidan özellikte bir molekül olması nedeniyle olduğu düşünülmektedir (5).

Ozon, MHT uygulaması ile kana verildiği zaman plazmada hemen Hidrojen Peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) oluşumu gözlenir ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> albumine bağlı olan Poliansatüre Yağ Asidi (PUFA) ile reaksiyon vererek LOP meydana gelmesine yol açar. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en fazla tanınan ROS'tur ve ana hücre içi sinyal moleküllerindedir. ROS'un bir zamanlar hep zararlı moleküller olacağı düşünülmüş olup artık günümüzde vücudun immün yanıtında ve konak savunmasında mühim rolleri olduğu bilinen mediyatörler oldukları ve ayrıca sinyal iletiminde önemli görevleri olduğu bilinmektedir (1,48).

LOP' lar akut oksidatif stresi hücrelere ileten ikincil haberciler olarak bilinmektedirler. Özellikle kemik iliği, akut oksidatif strese maruz kaldığı zaman, antioksidan enzimleri arttırarak eritrogenezisi uyarmakta ve kemik iliğindeki diğer kök hücrelerin salınımını uyarak, bu molekülleri iskemik dokulara yönlendirmektedir. Ayrıca LOP endotele etki ederek güçlü bir vazodilatör olan nitrik oksit (NO) salınımını uyarmakta ve nöro-immünomodülatör bir etki ile de ozon uygulaması sırasında hastalar tarafından ifade edilen 'kendini iyi hissetme'

halinden sorumlu tutulmaktadır (49). Şekil: 2.4'de ozon tedavisinin etkileri gösterilmiştir.



Şekil 2.4. Major ozon otohemoterapinin etkileri (48)

#### 2.2.3.1.2. Minör Ozon Terapi

Bu methoda ozona dirençli tek kullanımlık enjektör kullanılır, hastadan alınan 5 mL kadar kana yine aynı miktarda 80-100 µg/ml konsantrasyonundaki ozon/oksijen gaz karışımı eklenir ve bir dakikalık muameleden sonra intramusküler olarak yavaşça hastaya enjekte edilir.

Bu işlemde ozonunun, yine biyolojik moleküller ile reaksiyona girerek immunmodülatör etkisini göstermesi beklenir. Aslında bir nevi aşı etkisi oluşturur (1).

#### 2.2.3.1.3. Rektal İnsüflasyon

Rektal insüflasyon uygulamasında ozonun sistemik faydalarının yanında lokal faydalarından da yararlanılabilmektedir. Lokal faydalarının etkisi ile anal fissür ve fistüller, ülseratif kolit ve proktitte de yararlı olabilmektedir (15).

Çocuklarda da ardarda enfeksiyonların görüldüğü, bağışıklık sistemini etkileyen pediatrik patolojilerde tercih edilebilmektedir (48,50,51).

Rektal insüflasyon, katetere bağlı olan ozon gazına dirençli enjektör yardımı ile veya bir ozon konteyneri ile silikon doz çantası vasıtasıyla yapılır. Takriben 150-300 mL ozon/oksijen karışımı uygulanır.

### **2.2.3.2. Lokal Medikal Ozon Uygulamaları**

#### **2.2.3.2.1. Transkutanöz Ozon Uygulaması**

Özellikle ekstremitelerdeki enfeksiyon, ülser ve lokal deri lezyonlarında uygulanan etkin bir yöntemdir. Deri ıslatıldıktan sonra özel dizayn edilmiş bir torba ile lezyonun olduğu bölge çevrelenir. Torbanın gaz karışımını torba içine veren ve gazı emen giriş ve çıkışları bulunur. Torbalama tedavisi boyunca gaz giriş ve çıkışı aynı hızda devam eder (52). Ülser veya yara bölgesinin 15 dakika süresince ozon/oksijen gaz karışımı ile muamele edilmesine dikkat edilir (1,43).

#### **2.2.3.2.2. Topikal Rektal İnsüflasyon**

Lokal faydalarının etkisi ile anal fissür ve fistüller, ülseratif kolit ve proktitte de etkili olabilmektedir (15).

#### **2.2.3.2.3. İntraartiküler Ozon Uygulaması**

İntraartiküler uygulamada en çok tercih edilen diz eklemi olmak üzere, kalça, omuz, ayak bileği ve diğer eklemlerde tercih edilebilir.

İnflamatuvar/dejeneratif hastalıklarda ve spor yaralanmalarını takiben uygulanmaktadır.

Ozon/oksijen konsantrasyonları/dozlarında net bir strateji bulunmasada çalışmaların sonuçlarına dayanılarak 10-20 µg/mL konsantrasyonunda diz ve omuz ekleminde 5-20 mL, daha küçük eklemlerde 1-2 mL olmak üzere haftalık uygulamalar benimsenmiştir (15).

#### **2.2.3.2.4. Ozonize Su ve Zeytinyağı Uygulaması**

Mikroorganizmaların ozonize suda inaktive olması saniyeler içerisinde gerçekleşirken, ozonize zeytinyağında, içerdiği peroksidik ürünler nedeniyle, aynı etkiyi saatler içerisinde izlemekteyiz. Mantar ve bakteriler üzerine öldürme etkisi bulunması sebebi ile ozonize zeytinyağı daha çok fungoid/mikoid deri enfeksiyonları başta olmak üzere bu tarz patolojilerin lokal dezenfeksiyonu ve iyileştirilmesi amacıyla uygulanmaktadır (37,43,48).

Ozonize su kompresleri ise öncelikle ödem oluşumu gibi inflamatuvar durumların ilk safhalarında, güçlü ve etkin bir ağrı gidericidir. Ozonize su uygulamasının başlıca kullanım alanları ise; yeni yaralar, enfekte yaralar, mantar enfeksiyonları, liken veya küfler, zona, herpes zoster, otitis eksternadır (53).

#### **2.2.3.2.5. İntradiskal Ozon Uygulaması**

İntradiskal ozon uygulaması, hasta sedasyon altında iken, radyolojik görüntüleme yardımıyla (floroskopi) intervertebral disk içerisine ozon/oksijen gaz karışımı enjeksiyonu yapılmasıdır. Nükleus pulpozusa ya da inflamasyon olan eklem aralıklarına ozon/oksijen gaz karışımı uygulandığında oluşan oksidatif stres, antioksidan cevap oluşumunu sağlamaktadır (5).

İntradiskal ozon enjeksiyonu endikasyonları, cerrahi endikasyonlar ile aynıdır (54). Bu sebeple cerrahi öncesinde yapılabilecek tedavi seçeneklerinden biridir. İntradiskal ozon uygulamaları hem disk boyutunda küçülmeyi hem de biyokimyasal olarak inflamasyonun gerilemesine yol açar (55,56).

Ozon/oksijen gaz karışımının intradiskal uygulamada, servikal bölgede 1-2 mL, lomberde 5-7 mL hacimde, ozon konsantrasyonun ise 25-40 µg/mL olması önerilmektedir (57,58).

#### **2.2.3.2.6. Paravertebral İntramusküler Ozon Uygulaması**

Paravertebral intramusküler ozon uygulaması intradiskal uygulamalara nazaran basit ve popüler olan yöntemdir. Paravertebral enjeksiyon yöntemini klasik paravertebral ve derin paravertebral uygulamalar olarak ayırabiliriz.

Klasik paravertebral yaklaşımda patolojik olan diskin üstündeki seviyenin spinöz proçesinin üst ucunun 2,5 cm sağ ve sol yanına, her bölge için 5-10 mL gaz karışımı maksimum 20-25 µg/mL konsantrasyonlarda çok yavaş bir şekilde uygulanır (54). Bu yöntem Bocci tarafından kimyasal akupunktur olarak tanımlanmıştır (59).

Derin paravertebral uygulamada ise benzer konsantrasyonlarda servikal ve dorsalde orta hattın 1,5 cm, lomberde 2 cm sağına ve soluna daha derine periartiküler bölgeye gelecek şekilde uygulanır.

#### **2.2.4. Medikal Ozon Gazı Uygulamalarının Kontrendikasyonları ve Yan Etkileri**

Ozon ile ilişkili reaksiyonlarda meydana gelen süperoksit radikalının (SOR) düzeylerine dikkat edilmelidir. Eğer SOR yüksek düzeylerde oluşursa tüm biyomolekülleri oksitleyerek hücresel lipid, protein ve DNA'da ciddi boyutlarda bozulmalara neden olabilir. Bu hasar H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin reaksiyona girmesi sonucu oluşan toksik radikaller içerisinde en tehlikelilerinden olan hidroksil iyonundan kaynaklanır. Bir diğer molekül ise SOR'nin NO ile birleşmesi sonucu oluşan peroksinitrittir.

Tüm bu toksik etki tehlikesi aslında bizlere ozondan beklenen tedavi edici etkinin tamamen doza bağımlı olduğunu göstermektedir. Tüm bu riskler sebebi ile ozon her zaman terapötik konsantrasyon aralığında kullanılmalı ve hücre içine ulaşmaması sağlanmalıdır (60).

Tedavi amaçlı ozon uygulamasının direkt yan etkisi çok azdır. Fakat uygulamalardaki aksaklıklardan ya da hatalardan kaynaklanan yan etkiler gözlemlenmiştir. Bunlar çoğunlukla; ozona dayanıklı malzemelerin kullanımının ihmal edilmesi, topikal uygulamaların yüzeyler nemlendirilmeden yapılması, yara tedavilerindeki uygulama torbalarının uygun boyutlarda seçilmemesi gibi nedenlerden kaynaklanmaktadır. Fakat en korkulanı intraarteriyel ya da intravenöz olarak direkt gaz karışımının infüzyonu/enjeksiyonu sonucunda emboliye yol açarak ölüme sebebiyet vermesidir (61).

Ozon uygulamalarından uzak durmamız gereken durumlar; G6PDH enzim eksikliği, özellikle erken dönem olmak üzere hamilelik, anjiotensin çevirici enzim (ACE) inhibitörü tedavisi görenler, hipertiroidi, kanama bozukluğu, trombositopeni, kontrol altına alınamayan kardiyovasküler hastalıklar ve ozona reaksiyon gösteren astım hastaları olarak sıralanabilir (62).

Atmosferdeki bulunan ozon konsantrasyonunun artması sağlık açısından oldukça zararlıdır. Azot dioksit (NO<sub>2</sub>), asitli bileşikler, karbon monoksit (CO) gibi molekülleride içeren ozonlu hava inhale edildiğinde ozonun toksik etkilerini çok daha fazla izlenir. Bunun nedeni ise solunum yollarındaki mukozada tamponun zayıf olması ve antioksidan miktarlarının düşük olmasıdır (63). Yapılan çalışmalarda Amerika Birleşik Devletleri nüfusunun %40'ında görülen bronşiyal hastalıkları şiddetlendirerek ölüme de yol açtığı düşünülmektedir (64).

Gohil farelerle yapmış olduğu çalışmalarda yüksek ozon konsantrasyonlarına maruz kalmanın ne gibi sonuçları olacağını ortaya koymuştur (65). Ardışık 3 gece boyunca 8'er saat, hava yoluyla verilen 1,0 ppm miktarındaki ozon gazı farelerde pek çok mekanizmada değişikliklere yol açmıştır. Bunlar; substans P, NO (66), interlökin-1 beta (IL-1  $\beta$ ), interlökin-8 (IL-8) ve TNF $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinler ve bazı pulmoner proteinlerde artış, yağ asitleriyle ilişkili ve sitokrom P450 ailesinin de bulunduğu karbonhidrat metabolizmasıyla ilişkili hepatik enzimlerde azalma gibi etkilerdir (61). Ortamdaki ozon dozunun 10,0 ppm üzerinde bulunduğu vaziyetlerde 4 saat içinde ölüm gerçekleşebileceğini ratlar üzerinde göstermişlerdir (67,68).

US Clean Air Act solunan havada bulunan ozon dozunun maximum 0.06 ppm (120  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) olması gerektiğini daha yüksek dozlarda sağlığı tehdit edeceğini söylemiştir (69).

Pryor ve ark. (70) yaptıkları bir çalışmada: solunum yolu ile vücuda giren ozonun, hücrelerin içine girmediğini, alveolar sıvıdaki antioksidanları oksitlediği ve sürfaktanın yapısında bulunan çoklu doymamış yağ asitleriyle reaksiyona girerek H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve çeşitli LOP'ların oluştuğunu söyleyen bir rapor yayımlamışlardır (70).

Solunan havada artan ozongazı konsantrasyonu ile ilişkili olarak meydana gelen toksik etkiler Tablo 2.2.1.'de ifade edilmiştir (53,62). Ozonun tüm bu toksik etkilerinden korunabilmek için uygulama ortamındaki ozon gazı konsantrasyonunu ölçebilen sensörler içeren cihazlar geliştirilmiştir (Şekil 2.5).

**Tablo 2.1.** Solunan havadaki ozon gazı konsantrasyonu ile artan toksik etkiler

<b>Ortamda bulunan O<sub>3</sub> Konsantrasyonu (ppm)</b>	<b>Zararlı Etki</b>
0.1	Üst hava yollarında iritasyon ve sekresyon artışı
1-2	Rinit, öksürük, baş ağrısı, bulantı
2-5 (10-20 dk)	Dispne, bronşiyal spazm
5 (60 dk)	Akut pulmoner ödem, respiratuar paralizisi
10	Yaklaşık 4 saatlik zaman zarfında ölüm
50	Dakikalar içerisinde ölüm



**Şekil 2.5.** Ozon sensörü



## 2.3. HEMOGRAM PARAMETRELERİ

Tam kan sayımı (Hemogram) sık kullanılan laboratuvar testlerinin başında gelmektedir (71). Tablo 1.3.1.'de hemogram tablosu gösterilmektedir

**Tablo 2.2.** Hemogram parametreleri

Hemogram Parametreleri	Birim
WBC (Lökosit)	$10^3$ hücre/mL
NEU (Nötrofil)	% ve $10^3$ hücre/mL
LYM (Lenfosit)	% ve $10^3$ hücre/mL
HGB (Hemoglobin)	g/dL
HCT (Hematokrit)	%/hacim
MCV (Ortalama Eritrosit Hacmi)	fL
RDW (Kırmızı Hücre Dağılım Aralığı)	%
PLT (Trombosit Sayısı)	$10^3$ hücre/mL
MPV (Ortalama Trombosit Hacmi)	fL
PDW (Trombosit Dağılım Aralığı)	fL

### 2.3.1. Lökositler

İmmun sistemin en temel ve aktif öğeleri olan lökositler çok çekirdekli granülositler ve tek çekirdekli agranülositler olmak üzere iki bölümde incelenirler. Granülositler çoğunlukla çok parçalı nükleusa sahipken, agranülositler tek parçalı nükleus yapısı gösterirler. Granülositler; nötrofiller, eozonofiller ve bazofiller olmak üzere üçe ayrılır. Agranülositler; lenfositler ve monositler olmak üzere ikiye ayrılır (72).

#### 2.3.1.1. Nötrofiller

Erişkinlerde en fazla görülen lökositler nötrofillerdir. Nötrofillerin temel fonksiyonu özellikle bakteriler ve diğer mikroorganizmaların fagositozudur (73).

Kemik iliğinde oluştuktan sonra kan dolaşımına geçerler, 12 saat sonra da dokulara göç ederler. Ömürleri birkaç gündür. Stoplazmasında iki tip granül vardır. Birincil granüllerde miyeloperoksidaz, lizozim gibi bakterileri eriten, elastaz gibi proteinleri ayrıştıran, katepsin gibi hidrolitik enzimler, defeksin gibi proteinler; ikincil granüllerde kollejenaz, lizozim gibi enzimler, laktoferin gibi demiri bağlayan proteinler bulunur.

Nötrofiller yabancı cismi fagosite ederek parçalarlar. Burada lizozomal enzimler ve hipoklorit iyonu rol oynar. Vücudun ilk savunma hattını oluştururlar. Birkaç fagositozdan sonra ölürlür. Çok sayıda madde salgılayarak inflamasyonun gelişmesinde rol oynarlar (74).

### **2.3.1.2. Lenfositler**

Lenfositler nötrofillerin ardından dolaşımda en çok görülen lökosit çeşididir. Agranülosit grubundandır. Çocukluk çağında ve viral etkenlere maruz kalındığında sayıları artar (75).

Periferik kanda lökositlerin %20-30 kadarı lenfositlerden oluşmaktadır. Bu lenfositlerin alt gruplarını T, B ve NK hücreler olarak gruplandırabiliriz. Kanda dolaşan lenfositlerin ortalama %80'nini T lenfositler, %10'nunu B lenfositler ve %10'nunu NK hücreler teşkil etmektedirler. B lenfositler kemik iliğinde olgunlaşırken T lenfositler timusta olgunlaşır. Olgun lenfositler antijen ile karşılaştıklarında periferik dolaşıma geçer, lenfoid dokulara göç eder, olası bir mikrobiyal aktivasyon sonrası proliferasyon olarak efektör hücrelere ve bellek hücrelerine dönüşür. B lenfositlerin efektör hücresi plazma hücresi iken T lenfositlerin efektör hücreleri CD4+ ve CD8+ hücrelerdir (76).

İmmun yanıtta tüm tipler kolektif bir şekilde konak cevabına katılmaktadırlar. B lenfositler humoral immün yanıtta görevliken, T lenfositler ise daha çok hücresel bağışıklıkta rol alırlar (77).

### **2.3.1.3. NLO (Nötrofil/Lenfosit Oranı)**

NLO; hemogram parametrelerinden rahat bir şekilde elde edilebilen düşük maliyetli ve invazif olmayan bir inflamasyon belirtecidir. İnflamatuar hastalıkların

prognozu hakkında öngörülebilir bulunabilmek amacıyla ile PLO (platelet/lenfosit oranı), NLO gibi çeşitli inflamasyon bazlı skorlama sistemleri önerilmiştir.

Nötrofili, inflamasyon sırasında gelişir ve araziidonik asit metabolitlerinin salınması ve trombosit aktivasyonu ile tetiklenir ve göreceli lenfopeni oluşmasına yol açar. Bu sebeple NLO, altta yatan inflamatuvar süreçleri uygun şekilde yansıttığı düşünülen bir biyobelirteçtir (78).

Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri kullanan Tip 2 Diabetes Mellitus hastalarında yapılan bir çalışmada glikozile hemoglobin (HbA1c) düşüşüyle birlikte istatistiksel olarak anlamlı NLO ve PLO düşüşü saptanmıştır (79).

Lökositler ve alt grupları koroner arter hastalığında prognozu gösteren inflamatuvar marker olarak çalışılmıştır. Nötrofillerin anstabil angina ve MI'da aktive olduğu gösterilmiştir. Nötrofil sayılarının yüksek seyretmesi metastatik melanomlarda ve renal hücreli karsinomlarda mortalite göstergesidir. Lenfositlerin malignitelere immün cevapta önemli rolleri vardır. Lenfosit sayısının düşük olarak izlenmesi pankreas malignitelerinde mortalite göstergesi olarak kabul edilmektedir.

CD4+ T lenfositler sitokinler salgılayarak CD8+ T lenfosit çoğalmasını sağlarlar. CD8+ T lenfositler ise sitotoksikite göstererek ve apoptozisi başlatarak maligniteye karşı immün cevap oluşumunu sağlarlar. NLO ile bu iki lökosit alt grubunun prognostik özelliğini tek bir değerle görebilmek mümkün olmaktadır (80).

### **2.3.2. Trombositler**

Megakaryositler kemik iliğindeyken ya da dolaşımdayken kapillerden geçemeyip parçalanarak trombositleri oluştururlar. Sitoplazmalarında aktin ve miyozin molekülleri, endoplazmik retikulum, golgi aygıtının kalıntıları, mitokondri, büyüme faktörü, prostaglandinlerin sentezlenmesini sağlayan enzim sistemleri ve kan pıhtılaşmasında önemli görev alan fibrin stabilize edici faktör bulunmaktadır. Trombositler disk şekindedirler ve çekirdekleri yoktur. Platelet olarak da bilinen trombositlerin koagülasyon sisteminde önemli rolleri vardır. Damarların endotelinde meydana gelen hasara yapışıp trombosit tıkaçları oluştururlar (81).

Koagülasyon sistemindeki önemli işlevlerine ek olarak, trombositlerin inflamatuvar süreçte, konakçı savunmasında, yara iyileşmesinde, anjiyogenezisde ve remodelling sürecinde önemli rolleri olduğu düşünülmektedir. İnflamasyonla beraber olan oksidatif stres trombositleri uyarır. Sonuç olarak trombositlerdeki şekil ve sayısal oynamalar PDW ve MPV'de de değişikliklere neden olacaktır. Trombositlerin tüm bu fonksiyonları aslında birçok hastalığın patofizyolojisinde de önemli rolleri olabileceğini göstermektedir (82).

### **2.3.2.1. MPV (Ortalama Trombosit Hacmi)**

MPV, trombosit hacmi dağılım eğrisinin logaritmik dönüşümünden hesaplanıp geometrik bir ortalamadan elde edilir (83). Normal değeri 4,5-8,5 fl (ortalama 6,5 fl) (fl: femtolitre)'dir (84).

Trombosit hacmi, megakaryositten ayrılma safhasına gelindiğinde belli olur. İnterlökin-3, İnterlökin-6, İnterlökin-11 gibi sitokinler, GM-CSF, eritropoetin ve trombopoetin tarafından megakaryositler etkilenir ve reaktif, geniş trombositlerin üretimi meydana gelir. Trombositlerin daha önce de değinildiği gibi çeşitli immün ve inflamatuvar olaylarda görevleri vardır. Astım, atopik egzema gibi alerjik hastalıkların patogenezinde trombositlerin rolü olduğu kanıtlanmıştır (85). Aktive trombositler birçok inflamatuvar molekülleri sekrete ederek immün yanıt ve inflamasyon süreçlerine destek olurlar (86).

MPV; trombosit fonksiyonunu ve trombosit aktivasyonunu gösteren; düşük maliyetli, invazif olmayan bir belirteçdir. Daha önceki çalışmalarda kardiyovasküler hastalıklar, periferik arter hastalıkları ve serebrovasküler olaylar, otoimmün hastalıklar ve viral hepatit enfeksiyonlarında MPV düzeylerinin yükseldiği gözlemlenmiştir. MPV düzeylerinin yüksekliği de hastalığın inflamatuvar sürecindeki pro-inflamatuvar sitokinlerin artışına sekonder trombositlerin kemik iliğinden kana salınımına dayandırılmıştır (87).

Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) ile MPV arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada ise MPV değeri hastalarda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olarak gözlemlenmiştir (88).

MPV, aplastik anemi ve lösemi gibi trombosit üretim sürecinin problemlili olduğu durumlarda, hipersplenizm veya hipoplastik trombosit üretimi gibi durumlarda, kistik fibroziste, kronik böbrek yetmezliğinde ve üremik kanama diatezinde düşer (89).

### **2.3.3. Eritrositler**

Eritrositler çekirdeksiz, oksijen taşıyıcı protein olan hemoglobin içeren kan hücreleridir. Eritrosit hücresi bikonkav disk şekline sahiptir. Şeklinin böyle oluşu eritrositlerin yüzey hacminin artmasını sağlayarak gaz alışverişini daha efektif hale getirir. Eritrositler oldukça esnek yapıya sahip hücrelerdir. Yapılarının bu şekilde olmasından dolayı çok küçük çaplı kılcal damarlardan dahi geçebilirler (90).

Kandaki konsantrasyonları 3,5-5,5 milyon/mm<sup>3</sup> arasındadır. Ortalama yaşam süreleri 120 gündür.

#### **2.3.3.1. Hemoglobin**

Eritrositlerin yapısında olan O<sub>2</sub> bağlanıp taşımaktan sorumlu olan proteindir. 2 alfa 2 beta globin zinciri, ortada bir hem grubu ve hem grubunun ortasında da Fe<sup>++</sup> atomu içerir. O<sub>2</sub> hem grubuna bağlanarak taşınır. Hemoglobinin oksijene olan afinitesi pH, sıcaklık ve eritrosit 2,3 difosfogliserat düzeylerine bağlı olarak değişir.

#### **2.3.3.2. Hemotokrit**

Eritrositlerin oluşturduğu hacmin toplam kan hacmine oranıdır. Hemotokritin normal değerleri yaş ve cinsiyete bağlı olarak değişmekte olup erişkin bir erkekte %42-52, kadında%36-46 olarak kabul edilir.

### 3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız, Üniversitemizin Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 03.11.2021 tarihli ve 08-25 no'lu onay sonrası, 01.10.2019 ile 01.10.2021 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hastanesi Algoloji Polikliniğimize yapılan başvurular içinde kronik ağrı yakınması olup MHT uygulanan 18-75 yaş aralığındaki hastaların arşiv kayıtları elektronik ortamda hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden taranarak retrospektif olarak yapıldı.

Çalışma için gereken minimum örnek büyüklüğü 0.75 güç (p; power), 0.60 etki büyüklüğü (d; effect size) ve 0.05 yanılma seviyesi ( $\alpha$ ) ile 40 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamıza fizik tedavi ya da farmakolojik medikasyon sonrası ağrıları tam anlamıyla geçmemiş, herhangi bir ilaca karşı allerjisi olmayan, kronik ağrısı mevcut olan, 18-75 yaş arası, 35 kadın ve 5 erkek hasta dahil edildi. Çalışmamıza 18 yaş altı, 75 yaş üstü, kronik ağrısı olmayan, aktif enfeksiyonu olan, yakın zamanda geçirilmiş cerrahi öyküsü bulunan hastalar dahil edilmedi.

Kliniğimizde MHT, rutinde haftada 1 kez olmak üzere 6 seans olarak 6 hafta yapılmaktadır. Uygulama venöz yoldan terumo kelebek iğne (Şekil 3.1) vasıtasıyla damar yolu açılarak gerçekleştirilmektedir. Terumo kelebek iğne 19/21 G olup çelik uçludur. Hattı ozona dayanıklı silikon malzemedden üretilmiştir. Hattın ucunda luer-lock bulunmaktadır.



**Şekil 3.1.** Terumo kelebek iğne

Ozon tedavisi için özel olarak hazırlanmış ozona dayanıklı transfüzyon seti (Şekil 3.2), ozona dayanıklı bakteri filtreli set (Şekil 3.3) ile ozon tedavisine has üretilmiş olan negatif basınçlı, sitrat içeren cam şişe kullanılmaktadır (Şekil 3.4). Cam şişe içerisinde bulunan sitrat alınan kanın pıhtılaşmasını önlemektedir.



**Şekil 3.2.** Kan transfüzyon seti



**Şekil 3.3.** Bakteri filtreli set



**Şekil 3.4.** Sodyum sitratlı vakumlu şişe 250 mL

Cam şişe ilk olarak venöz ponksiyon seviyesinden aşağı bir seviyede tutularak şişe içerisindeki negatif basınç ve yerçekiminin etkisiyle venöz yoldan gelmekte olan kan şişe içerisine dolmaya başlar. Kan miktarı şişe üzerindeki 100 mL seviyesine geldiğinde serum seti kilitlenir. Medikal ozon jeneratoründen elde

edilen (EVOZONE, Model: OzonUnit basicPlus, Kimlik No: E-170103, Almanya) tıbbi O<sub>3</sub> (%95 O<sub>2</sub>/ $\%5$  O<sub>3</sub>) 30 µg ve 100 mL ozon, silikonize ozon enjektörü vasıtasıyla alınır (Şekil 3.5, Şekil 3.6).



**Şekil 3.5.** Silikonize ozon enjektörü



**Şekil 3.6.** Tıbbi amaçlı ozon jeneratörü

Cam şişenin giriş kısmındaki ozon uygulamasına özel bölgeye yerleştirilmiş olan filtreli setten, uygun dozdaki ozon/oksijen gazı karışımı daha önce toplanmış olan 100 mL kanın içerisinden düşük bir hızda geçirilerek şişe içerisine verilir. Daha sonra cam şişe yukarı kaldırılarak serum askısına asılır. Serum seti kilidi açılır. Ozonla muamele edilmiş olan kan tekrar aynı venöz



yoldan dolaşım sistemine geri verilir. Bu işlem yaklaşık olarak 15 dakikalık bir zamanı kapsamaktadır.



**Şekil 3.7.** Major ozon otohemoterapi uygulaması

### **3.1. İstatistiksel Analiz**

İstatiksel analiz için statistical package for the social sciences (SPSS) 20.0 paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı analizler kısmında kategorik değişkenler sayı ve yüzde, sayısal değişkenler ise ortalama ve standart sapma kullanılarak gösterilmiştir. Bağımlı gruplarda sürekli verilerin karşılaştırılmasında

t-testi kullanılmıştır. Diğer verilerin analizinde Wilcoxon testi kullanılmıştır. İstatiksel anlamlılık seviyesi  $p<0.05$  olarak kabul edilmiştir.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Tanımlayıcı Bulgular

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalının Ağrı Polikliniğine başvuran, dahil edilme ve dışlama kriterlerine uygun olan, ortalama yaşı  $55,20 \pm 13,99$  olan toplamda 35 kadın ve 5 erkek hasta çalışmaya dahil edildi.

**Tablo 4.1.** Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri

	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	
<b>Yaş</b>	55,20 $\pm$ 13,99	
	<b>Sayı (n)</b>	<b>Yüzde (%)</b>
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	5	12,5
Kadın	35	87,5
<b>Tanıları</b>		
FMS	27	67,5
Romatolojik hastalık	9	22,5
Hipertansiyon (HT)	7	17,5
Koroner Arter Hastalığı (KAH)	7	17,5
Hipotiroidi	7	17,5
Diabetes Mellitus	4	10,0
Astım	4	10,0
İrritabl Barsak Sendromu	3	7,5
Zona	2	5,0
Periferik Damar Hastalığı	1	2,5
Demiyelinizan Hastalık	1	2,5

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması  $55,20 \pm 13,99$  iken %87,5'i kadındır. Çalışmaya katılanların %67,5'inde FMS, %22,5'inde romatolojik hastalık, %17,5'inde HT, %17,5'inde KAH, %17,5'inde hipotiroidi mevcuttur.

## 4.2.Çözümleyici Bulgular

**Tablo 4.2.** MHT öncesinde ve sonrasında bazı hemogram parametreleri ortalamalarındaki değişim

	<b>MHT Öncesi (Ortalama ± Standart Sapma)</b>	<b>MHT Sonrası (Ortalama ± Standart Sapma)</b>	<b>p*</b>
<b>WBC</b>	7,99 ± 2,04	7,57 ± 1,87	0,247
<b>HGB</b>	12,84 ± 1,62	12,77 ± 1,52	0,629
<b>PLT</b>	305,60 ± 80,20	295,52 ± 68,98	0,268
<b>MPV</b>	9,43 ± 1,36	9,07 ± 1,34	<b>0,015</b>
<b>Nötrofil/Lenfosit</b>	2,16 ± 1,01	2,25 ± 1,49	0,770

\*Bağımlı gruplarda t-testi

MHT öncesinde WBC ortalaması 7,99'dan 7,57'ye, HGB ortalaması 12,84'ten 12,77'ye ve PLT ortalaması ise 305,60'dan 295,52'ye düşmüştür. Ancak bu düşüşler istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ ). Buna ek olarak NLO 2,16'dan 2,25'e çıkmıştır. Bu artış da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0.770$ ). MPV ortalaması ise 9,43'ten 9,07'ye düşmüştür ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.015$ ).

**Tablo 4.3.** Yaş ile MHT öncesi ve sonrasında bazı hemogram parametrelerindeki değişim arasındaki ilişki

<b>WBC</b>			
	<b>MHT Öncesi (Ortalama ± Standart Sapma)</b>	<b>MHT Sonrası (Ortalama ± Standart Sapma)</b>	<b>p</b>
<b>55 yaş altı</b>	7,81 ± 1,87	7,58 ± 2,18	0,692*
<b>55 yaş ve üzeri</b>	8,17 ± 2,23	7,56 ± 1,56	0,186*
<b>HGB</b>			
	<b>MHT Öncesi (Ortalama ± Standart Sapma)</b>	<b>MHT Sonrası (Ortalama ± Standart Sapma)</b>	<b>p</b>
<b>55 yaş altı</b>	12,75 ± 1,64	12,67 ± 1,42	0,747*
<b>55 yaş ve üzeri</b>	12,94 ± 1,63	12,87 ± 1,64	0,727*
<b>PLT</b>			
	<b>MHT Öncesi (Ortalama ± Standart Sapma)</b>	<b>MHT Sonrası (Ortalama ± Standart Sapma)</b>	<b>p</b>
<b>55 yaş altı</b>	317,05 ± 79,00	302,90 ± 65,53	0,283*
<b>55 yaş ve üzeri</b>	294,15 ± 81,76	288,15 ± 73,20	0,852**
<b>MPV</b>			
	<b>MHT Öncesi (Ortalama ± Standart Sapma)</b>	<b>MHT Sonrası (Ortalama ± Standart Sapma)</b>	<b>p</b>
<b>55 yaş altı</b>	9,10 ± 1,18	8,58 ± 1,30	<b>0,011*</b>
<b>55 yaş ve üzeri</b>	9,76 ± 1,47	9,56 ± 1,22	0,354*
<b>Nötrofil / Lenfosit</b>			
	<b>MHT Öncesi (Ortalama ± Standart Sapma)</b>	<b>MHT Sonrası (Ortalama ± Standart Sapma)</b>	<b>p</b>
<b>55 yaş altı</b>	2,34 ± 1,18	2,49 ± 2,01	0,881**
<b>55 yaş ve üzeri</b>	1,99 ± 0,80	2,00 ± 0,610	0,953*

\*Bağımlı gruplarda t-testi, \*\*Wilcoxon testi

MHT sonrasında 55 yaş ve üzeri hastalarda WBC, HGB, PLT, MPV ve NLO' daki değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ ). 55 yaş altındaki grupta ise WBC, HGB, PLT ve NLO'daki değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ ). Ancak 55 yaş altında MHT sonrasında MPV ortalaması 9,10'dan 8,58'e düşmüştür ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.011$ ).

**Tablo 4.4.** Cinsiyet ile MHT öncesi ve sonrasında bazı hemogram parametrelerindeki değişim arasındaki ilişki

<b>WBC</b>			
	<b>MHT Öncesi (Ortalama ± Standart Sapma)</b>	<b>MHT Sonrası (Ortalama ± Standart Sapma)</b>	<b>p</b>
<b>Erkek</b>	7,84 ± 2,07	6,97 ± 1,43	0,138**
<b>Kadın</b>	8,01 ± 2,07	7,66 ± 1,93	0,384*
<b>HGB</b>			
	<b>MHT Öncesi (Ortalama ± Standart Sapma)</b>	<b>MHT Sonrası (Ortalama ± Standart Sapma)</b>	<b>p</b>
<b>Erkek</b>	14,96 ± 1,54	14,56 ± 1,53	<b>0,043**</b>
<b>Kadın</b>	12,54 ± 1,41	12,51 ± 1,35	0,856*
<b>PLT</b>			
	<b>MHT Öncesi (Ortalama ± Standart Sapma)</b>	<b>MHT Sonrası (Ortalama ± Standart Sapma)</b>	<b>p</b>
<b>Erkek</b>	225,60 ± 56,10	224,20 ± 43,81	0,686**
<b>Kadın</b>	317,02 ± 77,02	305,71 ± 66,10	0,274*
<b>MPV</b>			
	<b>MHT Öncesi (Ortalama ± Standart Sapma)</b>	<b>MHT Sonrası (Ortalama ± Standart Sapma)</b>	<b>p</b>
<b>Erkek</b>	10,28 ± 1,84	9,72 ± 1,29	0,461**
<b>Kadın</b>	9,31 ± 1,27	8,98 ± 1,34	<b>0,029*</b>
<b>Nötrofil / Lenfosit</b>			
	<b>MHT Öncesi (Ortalama ± Standart Sapma)</b>	<b>MHT Sonrası (Ortalama ± Standart Sapma)</b>	<b>p</b>
<b>Erkek</b>	2,16 ± 0,77	2,03 ± 0,72	0,138**
<b>Kadın</b>	2,16 ± 1,05	2,28 ± 1,57	0,724*

\*Bağımlı gruplarda t-testi, \*\*Wilcoxon testi

Çalışmaya katılan erkek hastaların WBC, PLT, MPV ve NLO'daki değişimleri istatistiksel olarak anlamlı değilken, HGB ortalaması 14,96'dan 14,56'ya düşmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir (p= 0.043). Çalışmaya katılan kadın hastaların WBC, HGB, PLT ve NLO'daki değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamışken, MPV ortalaması 9,31'den 8,98'e düşmüştür ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p= 0.029).

**Tablo 4.5.** FMS ile MHT öncesi ve sonrasında bazı hemogram parametrelerindeki değişim arasındaki ilişki

<b>WBC</b>			
	<b>MHT Öncesi (Ortalama ± Standart Sapma)</b>	<b>MHT Sonrası (Ortalama ± Standart Sapma)</b>	<b>p</b>
<b>FMS olanlar</b>	7,58 ± 1,80	7,54 ± 2,08	0,925*
<b>FMS olmayanlar</b>	8,85 ± 2,31	7,63 ± 1,40	0,133**
<b>HGB</b>			
	<b>MHT Öncesi (Ortalama ± Standart Sapma)</b>	<b>MHT Sonrası (Ortalama ± Standart Sapma)</b>	<b>p</b>
<b>FMS olanlar</b>	12,93 ± 1,30	12,78 ± 1,18	0,101**
<b>FMS olmayanlar</b>	12,66 ± 2,19	12,74 ± 2,11	0,814**
<b>PLT</b>			
	<b>MHT Öncesi (Ortalama ± Standart Sapma)</b>	<b>MHT Sonrası (Ortalama ± Standart Sapma)</b>	<b>p</b>
<b>FMS olanlar</b>	314,88 ± 61,47	297,51 ± 52,03	0,230**
<b>FMS olmayanlar</b>	286,30 ± 110,09	291,38 ± 97,83	0,463**
<b>MPV</b>			
	<b>MHT Öncesi (Ortalama ± Standart Sapma)</b>	<b>MHT Sonrası (Ortalama ± Standart Sapma)</b>	<b>p</b>
<b>FMS olanlar</b>	9,35 ± 1,13	8,94 ± 1,13	<b>0,030*</b>
<b>FMS olmayanlar</b>	9,59 ± 1,78	9,33 ± 1,72	0,409**
<b>Nötrofil / Lenfosit</b>			
	<b>MHT Öncesi (Ortalama ± Standart Sapma)</b>	<b>MHT Sonrası (Ortalama ± Standart Sapma)</b>	<b>p</b>
<b>FMS olanlar</b>	1,96 ± 0,83	2,21 ± 1,76	0,829**
<b>FMS olmayanlar</b>	2,58 ± 1,25	2,32 ± 0,70	0,701**

\*Bağımlı gruplarda t-testi, \*\*Wilcoxon testi

FMS'si olan hastaların WBC, HGB, PLT ve NLO'daki değişimleri istatistiksel olarak anlamlı değilken, MPV ortalaması 9,35'ten 8,94'e düşmüştür ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.030). FMS'si olmayan hastaların WBC, HGB, PLT, MPV ve NLO'daki değişimleri istatistiksel olarak anlamlı değildir.

## 5. TARTIŞMA

19. yüzyılda keşfedilen ozon gazının endüstriyel olarak üretiminden önce kullanımı mümkün değildi. Endüstriyel olarak üretilen ozon gazı ilk olarak bakterisidal etkileri nedeniyle setrilizasyonda kullanılmıştır (91). O tarihten itibaren günümüz modern tıbbında yarattığı kontrollü oksidatif stres ve proinflamatuvar etkiler nedeniyle farklı yöntemlerle değişik hastalıkların tedavisinde kullanılmakta ve araştırmalar halen devam etmektedir.

İlk olarak Wolff tarafından 1974 yılında tanımlanan MHT her ne kadar periferik vaskülopati, kronik iskemik kardiyolojik hastalıklar, kronik bakteriel ve fungal enfeksiyonlar, osteoartritler ve çeşitli ağrı sendromları gibi birçok hastalığın tedavisinde endike olduğu literatürde iddia edilse de ozon tedavisinin etkinliğini bildiren çalışmaların sayısı hala daha yeterli düzeyde değildir (92-95,59).

MHT' nin interferon alfa, gama, beta, TNF alfa, interlökin, granülosit-monosit koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ve TGF Beta ile beraber benzer birçok proteinin ve sitokinin yapımını indüklediği bilinen bir gerçektir (96). Aynı zamanda eritrosit içinde superoksit dismutaz aktivitesinin artması ozon tedavisi ile beraber antioksidan etkinin de arttığının göstergesidir. Bahsetmiş olduğumuz bu etkiler MHT ardından saatler ile günler içinde ortaya çıkmaktadır (97).

Literatürde MHT'nin tam kan sayım parametreleri üzerine olan etkisinin incelendiği çalışmalar sınırlıdır. Ibanes ve ark. (98) yaptıkları bir çalışmada dişi ratlardan topladıkları kanları ozon gazı ile muamele ettikten sonra intramüsküler olarak geri enjekte etmişlerdir. 8. gün sonunda denekten topladıkları kanda bakılan hematokrit, hemoglobin ve platelet sayımında kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik görmemişlerdir. Ancak her iki grupta da kan alınmadan önceki zamana göre değerlerde yükseklik olması alınan kan sonrası hematopoese bağlanmıştır. Bizim çalışmamızda da MHT seansları sonrasında hemoglobin, hematokrit ve trombosit değerlerinde anlamlı fark görülmemesi değinmiş olduğumuz literatür ile uyumludur.



Toman ve ark. (99) profilaktik olarak ozon terapi uygulanan ve genel anestezi altında cerrahi müdahaleye maruz kalan tavşanların NLO yanıtlarının nasıl etkilendiğini araştırdıkları çalışmalarında, 6 seans rektal yoldan ozon uygulanan tavşanlar ve 6 seans rektal yoldan hava uygulanan kontrol grubu genel anestezi altında cerrahi müdahaleye maruz bırakılmış, intraoperatif ve postoperatif süreçlerde hemogram değerlerine bakılmış. NLO değerlerinin ozon uygulanan tavşanlarda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha az yükseldiğini göstermişler ve bunun ozon terapinin antiinflamatuvar etkinliğinden kaynaklanabileceğini düşünmüşlerdir. Bizim çalışmamızda MHT uygulaması sonrasında elde edilen verilerde NLO'da istatistiksel olarak anlamlı artış görülmemesi literatür ile uyumlu görünmektedir.

Di paolo ve ark. (6) yayınladıkları bir derleme makalede insandaki MHT'nin kullanım dozunu, yöntemini, trombosit agregasyonuna karşı kullanılacak heparin dozunun ayarlanmasını bildirmişlerdir. Ayrıca uzun süreli MHT'nin (14 seans terapi) 1-2 ay ardından baktıkları temel kan değerleri ve kan biyokimyasında önemli değişiklik görmemişlerdir. Bizim çalışmamız da MPV değişikliği haricinde mevcut literatürle uyumludur.

Terapötik ozon kullanımı ozonun potansiyel toksik etkileri ve yüksek dereceli oksidan kapasiteli bir ajan olması nedeniyle medikal tedavi stratejilerinde hala tartışılan bir konudur. Ozon gazının etkilerinden olan oksidatif stres sonrasına oluşan ROS'lar, trombositleri indükleyerek agregasyona neden olmaktadır. Ancak güvenli dozda verilen MHT sonrasında Tylicki ve ark. (100) yaptıkları çalışmada spontan platelet agregasyonunda ve agonist (adenozin) tarafından indüklenen trombosit agregasyonunda anlamlı değişiklik görmemişlerdir. Göreceli olarak daha uzun süreli uygulama verilerine sahip olan bizim çalışmamızda MHT uygulaması sonrası elde edilen verilerde MPV'nin azalması ilgili literatür ile çelişmektedir.

Trombosit aktivasyonunun trombozis ve inflamasyon ile giden hastalıkların patofizyolojisi ile bağlantısı olduğu bilinmektedir. MPV gibi birçok trombosit belirtecinin trombozis ve inflamasyonla seyreden hastalıkların prognoz tayininde kullanımı literatürde araştırılmaktadır. Toplum sağlığını ciddi yönden etkileyen

sigara içimi, hipertansiyon, dislipidemi, diyabet ile MPV değeri arasında ilişki mevcuttur.

Gasparyan ve ark. (101) yaptıkları bir meta analizde yüksek MPV değerlerinin artmış inflamasyon ve tromboz riski ile ilişkisi olduğunu göstermiştir. Bu çalışmaya göre yüksek MPV değerleri kardiyolojik, serebrovasküler olaylar, arteriel ve venöz trombüslerle giden romatolojik hastalıklar ile ilişkilidir. Çalışmamızda MPV değerlerinin MHT uygulaması sonrasında düşük çıkmasının, uzun dönemde, yukarıda bahsetmiş olduğumuz, prognoz tayininde MPV'nin kullanılabildiği hastalıkların seyrine potansiyel olarak olumlu etkilerinin olabileceğinin incelenmesi açısından yeni çalışmalara kapı açması yönünde literatüre değerli katkılar sunduğu düşüncesindeyiz.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızda inflamatuvar süreçler ile yakın ilişkisi olduğu bilinmekte olan MPV değerlerinin, MHT uygulamaları sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşüş göstermesi, inflamatuvar süreçlerin eşlik ettiği kronik ağrı ile seyreden patolojilerde MHT'nin tamamlayıcı tedavi seçenekleri arasında yer alabileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca çalışmamızda MHT'nin, hemogram parametrelerinde istatistiksel olarak ciddi anlamlı değişikliklere yol açmaması, kronik ağrı ile seyreden patolojilerde bir tamamlayıcı tedavi seçeneği olarak MHT'nin güvenle uygulanabileceğini düşündürmektedir. Hasta sayısının az olması, örnekleme cinsiyet oranının dengede olmaması (%12,5 erkek) ve araştırmamızın tek merkezli olması çalışmamızdaki kısıtlılıklardır. MHT'nin kronik ağrısı olan hastalarda hemogram parametreleri ile ilişkisini anlayabilmek için çok merkezli, prospektif ve örnekleme daha büyük çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. Arch Med Res. 2006; 37 (4): 425-35.
2. Benvenuti P. Oxygen-Ozone Treatment of the Knee, Shoulder and Hip. A personal experience. Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia 2006; 5: 135-44.
3. Calunga JL, Menéndez S, León R, Chang S, Guanche D, Balbín A, Zayas J, García P. Application of Ozone Therapy in Patients with Knee Osteoarthritis. Ozone: Science & Engineering 2012; 34 (6): 469-75.
4. İkizek M, Uzuntarla Y. Medikal ozon tedavisi ve covid-19. Sağ Aka Derg. 2020; 7 (4): 304-10.
5. Bocci V. Ozone as Janus: this controversial gas can be either toxic or medically useful. Mediators Inflamm. 2004; 13 (1): 3-11.
6. Di Paolo N, Bocci V, Gaggiotti E. Ozone therapy. Int J Artif Organs 2004; 27 (3): 168-75.
7. Bocci V, Valacchi G, Corradeschi F, Fanetti G. Studies on the biological effects of ozone: 8. Effects on the total antioxidant status and on interleukin-8 production. Mediators Inflamm. 1998; 7 (5): 313-7.
8. Arsalane K, Gosset P, Vanhee D, Voisin C, Hamid Q, Tonnel AB, Wallaert B. Ozone stimulates synthesis of inflammatory cytokines by alveolar macrophages in vitro. Am J Respir Cell Mol Biol. 1995; 13 (1): 60-8.
9. Iuliano L, Colavita AR, Leo R, Praticò D, Violi F. Oxygen free radicals and platelet activation. Free Radic Biol Med. 1997; 22 (6): 999-1006.

10. Bocci V, Valacchi G, Rossi R, Giustarini D, Paccagnini E, Pucci AM, Simplicio PD. Studies on the biological effects of ozone: 9. Effects of ozone on human platelets. *Platelets* 1999; 10 (2-3): 110-6.
11. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001; 102 (1): 5-14.
12. Tütüncü R, Günay H. Kronik ağrı, psikolojik etmenler ve depresyon. *Dicle Tıp Dergisi* 2011; 38 (2): 257-62.
13. Altan L, Kasapoğlu Aksoy M. Kronik ağrı tanımı ve epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2017; 10 (3): 229-33.
14. Erdine S, Hamzaoğlu O, Özkan Ö, Balta E, Domaç M. Türkiye’de erişkinlerin ağrı prevalansı. *Ağrı* 2001; 13 (2): 22-30.
15. Viebahn-Hänsler R, Fernández OSL, Fahmy Z. Ozone in medicine: The low-dose ozone concept-guidelines and treatment strategies. *Ozone: Science & Engineering* 2012; 34 (6): 408-24.
16. Vrooman BB, Rosenquist RW. Morgan & Mikhail Klinik Anesteziyoloji. Kronik ağrı tedavisi. Eds: Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Çeviren: Cuhruk FH. 6. Baskı, 2018; 47: 1049-109.
17. Patrick H, Goodin B, Michael T. The association of sleep and pain: An update and a path forward. *J Pain* 2013; 14 (12): 1539-52.
18. Melzack R, Wall PD. *The Challenge of Pain*, updated ed 2. London: Penguin Books.1996; 9: 165-95.

19. Aslan FE. Travmada Acil. *Acil Bakım*. Ed. Şelimen D. İstanbul: Yüce yayım. 2004; 384-92.
20. Duarde RA. Ağrının Sırları. *Ağrı Sınıflaması*. Ed. Özyalçın S. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2005; 6-9.
21. Aydın ON. Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2002; 3 (2): 37-48.
22. Gonzales V, Martelli MF, Baker JM. Psychological assessment of persons with chronic pain. *NeuroRehabilitation* 2005; 14 (2): 69-83.
23. Türkoğlu M. Ağrı ve Tedavisi. *Ağrının tanımlanması ve ölçümü*. Ed. Yegül İ. Yapım Matbaacılık, İzmir. 1993; 19-27.
24. Woolf CJ, Mannion RJJTI. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999; 353 (9168): 1959-64.
25. Bushnell MC, Ceko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nature Reviews Neurosci*. 2013; 14: 502-11.
26. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 2009; 10 (9): 895-926.
27. McIntosh AM, Hall LS, Zeng Y, Adams MJ, Gibson J, Wigmore E, Hagensars SP, Davies G, Fernandez-Pujals AM, Campbell AI, Clarke TK, Hayward C, Haley CS, Porteous DJ, Deary IJ, Smith DJ, Nicholl BI, Hinds DA, Jones AV, Scollen S, Meng W, Smith BH, Hocking LJ. Genetic and environmental risk for chronic pain and the contribution of risk variants for major depressive disorder: A family-based mixed-model analysis. *PLoS Med*. 2016; 13 (8): e1002090.

- 28.** Zorina-Lichtenwalter K, Meloto CB, Khoury S, Diatchenko L. Genetic predictors of human chronic pain conditions. *Neuroscience* 2016; 338: 36-62.
- 29.** Uyar M, Köken İ. Neurophysiology of chronic pain. *TOTBİD Dergisi* 2017; 16 (2): 70-6.
- 30.** Abdulkadiroğlu Z, Bayramoğlu F, İhan N. Uyku ve uyku bozuklukları. *Genel Tıp Dergisi* 1997; 7 (3): 161-6.
- 31.** Topbas M, Cakirbay H, Gulec H, Akgol E, Ak I, Can G. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol.* 2005; 34 (2): 140-4.
- 32.** Raj PP. Ağrı. Ağrı taksonomisi. Ed. Erdine S. Birinci baskı, İstanbul; Alemdar Ofset, 2000: 12-20.
- 33.** Aslan FE. Ağrı değerlendirme yöntemleri. C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2002; 6 (1): 9-16.
- 34.** Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic pain (2nd edition). Seattle: IASP Press, 1994: 211-8.
- 35.** Wentworth P, McDunn JE, Wentworth AD, Takeuchi C, Nieva J, Jones T, Bautista C, Ruedi JM, Gutierrez A, Janda KD, Babior BM, Eschenmoser A, Lerner RA. Evidence for antibody-catalyzed ozone formation in bacterial killing and inflammation. *Science* 2002; 298(5601): 2195-9.
- 36.** Braidy N, Izadi M, Sureda A, Jonaidi-Jafari N, Banki A, Nabavi SF, Nabavi SM. Therapeutic relevance of ozone therapy in degenerative diseases: Focus on diabetes and spinal pain. *J Cell Physiol.* 2018; 233 (4): 2705-14.

- 37.** Rilling S, Viebahn-Hänsler R. The use of ozone in medicine. New York: Haug; 1987.
- 38.** Bocci V. Autohaemotherapy after treatment of blood with ozone. A reappraisal. *J Int Med Res* 1994; 22 (3): 131-44.
- 39.** Iliakis E, Valadakis V, Vynios DH, Tisiganos CP, Agapitos E. Rationalization of the activity of medical ozone on intervertebral disc: a histological and biochemical study. *Riv Neuroradiol.* 2001; 14: 23-30.
- 40.** Rubin MB. The history of ozone. The Schönbein period, 1839-1868. *Bull Hist Chem.* 2001; 26: 40-56.
- 41.** Heng S, Yeung KL, Djafer M, Schrotter JC. A novel membrane reactor for ozone water treatment. *J Membr Sci.* 2007; 289: 67-75.
- 42.** Edward L. Ozone: The revolution in dentistry. Quintessence Publishing Co. Ltd; London, 2004; 73-115.
- 43.** Viebahn-Haensler R. Ozonun tıpta kullanımı. 4. Baskı, İstanbul, Yelken Basım, 2006.
- 44.** Riva-Sanseverino E. The influence of ozone therapy on the remineralization of the bone tissue in osteoporosis. *Ozo Nachrichten* 1987; 6: 75-9.
- 45.** Rice-Evans C, Miller NJ. Total antioxidant status in plasma and body fluids. *Methods Enzymol.* 1994; 234: 279-93.



- 46.** Bocci V, Aldinucci C, Mosci F, Carraro F, Valacchi G. Ozonation of human blood induces a remarkable upregulation of heme oxygenase-1 and heat stress protein-70. *Mediators Inflamm.* 2007; 2007: 26785.
- 47.** Spain Ozone therapy society of medical professionals A. Madrid Declaration on Ozone Therapy 2010 [Erişim Tarihi: 10.06.2022]. Erişim: [https://ozonesociety.org/wp-content/uploads/2016/06/Ozone-Therapy-Madrid\\_declaration.pdf](https://ozonesociety.org/wp-content/uploads/2016/06/Ozone-Therapy-Madrid_declaration.pdf).
- 48.** Sagai M. ve Bocci V. Mechanisms of action involved in ozone therapy: is healing induced via a mild oxidative stress? *Med Gas Res.* 2011; 1: 29.
- 49.** Travagli V, Zanardi I, Silvietti A, Bocci V. A physicochemical investigation on the effects of ozone on blood. *Int J Biol Macromol.* 2007; 41 (5): 504-11.
- 50.** Rilling S. The basic clinical applications of ozone therapy. *Ozonachrichten* 1985; 4: 7-17.
- 51.** Rakovsky S, Zaikov G. Application of ozone in Medicine. *Chemistry & Chemical Technology*, 2009; 3 (3): 237-48.
- 52.** Kutlubay Z, Engin B, Serdaroğlu S, Tüzün Y. Dermatolojide ozon tedavisi. *Dermatoz* 2010; 1 (4): 209-16.
- 53.** Bocci V, Aldinucci C. Biochemical modifications induced in human blood by oxygenation-ozonation. *J Biochem Mol Toxicol.* 2006; 20 (3): 133-8.
- 54.** Alexander A, Baeza J, Vijail Sheel K. Ozone in non rheumatic locomotor system pathologies. *ISCO3* 2014; 3-14.

- 55.** Alexandre A, Buric J, Paradiso R, Salgado H, Murga M, Corò L, Albarreal A, Scopetta S, Giocoli H, Marin F. Intradiscal injection of O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub> to treat lumbar disc herniations. *Riv Ital Ossigeno-Ozonoterapia* 2002; 1: 165-9.
- 56.** Dall'aglio R, Gomez Moraleda M, Cardoso C, Alexandre A, Fraschini F. Biochemical and pharmaceutical aspects of entrapment: The possible role of free radicals and ozone in nerve root compression. *Riv Ital Ossigeno-Ozonoterapia* 2004; 3: 105-11.
- 57.** Alexandre A, Corò L, Azuelos A, Buric J, Salgado H, Murga M, F Marin, H Giocoli. Intradiscal injection of oxygen-ozone gas mixture for the treatment of cervical disc herniations. *Acta Neurochir Suppl.* 2005; 92: 79-82.
- 58.** Paradiso R, Alexandre A. The different outcomes of patients with disc herniation treated either by microdiscectomy, or by intradiscal ozone injection. *Acta Neurochir Suppl.* 2005; 92: 139-42.
- 59.** Bocci V. Oxygen-ozone therapy a critical evaluation. The Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 2002.
- 60.** Di Paolo N, Gaggiotti E, Galli F. Extracorporeal blood oxygenation and ozonation: clinical and biological implications of ozone therapy. *Redox Rep.* 2005; 10(3): 121-30.
- 61.** Bocci V. Is it true that ozone is always toxic? The end of a dogma. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2006; 216(3): 493-504.
- 62.** Bocci V. Ozone a new medical drug. Dordrecht, Springer, 2005.

- 63.** Bocci V. Physical-chemical properties of ozone. Natural production of ozone. The toxicology of ozone. Ozone a new medical drug, Springer, 2011; 10: 978-90.
- 64.** Ruidavets JB, Cournot M, Cassadou S, Giroux M, Meybeck M, Ferrieres J. Ozone air pollution is associated with acute myocardial infarction. *Circulation* 2005; 111 (5): 563-9.
- 65.** Gohil K, Cross CE, Last JA. Ozone-induced disruptions of lung transcriptomes. *Biochem Biophys. Res Commun.* 2003; 305 (3): 719-28.
- 66.** Fakhrzadeh L, Laskin JD, Laskin DL. Deficiency in inducible nitricoxide synthase protects mice from ozone-induced lung inflammation and tissue injury. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2002; 26 (4): 413-9.
- 67.** Mehlman M.A, Borek C. Toxicity and biochemical mechanisms of ozone. *Environ Res.* 1987; 42 (1): 36-53.
- 68.** Mustafa MG. Biochemical basis of ozone toxicity. *Free Radical Biol Med.* 1990; 9 (3): 245-65.
- 69.** U.S. Environmental Protection Agency, USA; 2004; 69 (84): 23858-66.
- 70.** Pryor WA, Squadrito GL, Friedman M. The cascade mechanism to explain ozone toxicity: the role of lipid ozonation products. *Free Radical Biol Med.* 1995; 19 (6): 935-41.
- 71.** George-Gay B, Parker K. Understanding the complete blood count with differential. *J Perianesth Nurs.* 2003; 18(2): 96-117.

- 72.** Prinyakupt J, Pluempitiwiriyawej C. Segmentation of white blood cells and comparison of cell morphology by linear and naïve Bayes classifiers. Biomed Eng Online 2015; 14: 63.
- 73.** Kobayashi SD, Voyich JM, Burlak C, DeLeo FR. Neutrophils in the innate immune response. Arch Immunol Ther Exp. - English Edition 2005; 53 (6): 505-17.
- 74.** Aktaş İ, Tepe M, Demirci Ç. Önlisans toksikoloji 3, İmmun toksikoloji, antijenler. Ed. Aktaş İ. İKSAD Yayınevi, Ankara, 1. Baskı, 2021: 13-14.
- 75.** Hussein EF, Merdas AH. Cellular immune response in children with viral chest infection in babylon province. Indian Journal of Public Health Research & Development. 2019; 10 (2): 639-45
- 76.** Kiper Misirlioğlu P. Levatiresetam monoterapisi alan epileptik çocuk ve ergenlerde tam kan sayımı, lenfosit alt grupları ve immunglobulin seviyelerinin incelenmesi. Uzmanlık tezi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, 2016.
- 77.** Altiner M. Nefrotik sendromlu hastalarda lenfosit alt grupları ve oksidatif stres düzeylerinin aralarındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul, 2019.
- 78.** Horasanlı JE, Görkemli H, Özkaya EB, Işıksalan MM, Akıncı D, Kılıç F. Ektopik gebelik ve düşük tehdidi tanısında hemogram parametrelerinin değerlendirilmesi. Cukurova Med J. 2021; 46(1): 63-9.
- 79.** Varım C, Şevki UM, Ülkü AE, Kaya T, Varım P, Vatan MB, Yaylacı S, Nalbant A, Gökosmanoğlu F, Tamer A. Yeni tanı tip 2 diabetes mellitus'lu hastalarda DPP-4 inhibitörlerinin HbA1c, hematolojik ve inflamasyon parametreleri üzerine etkileri. Ortadoğu Tıp Dergisi 2015; 7(4): 172-177.

- 80.** Uysal S. Eritrosit dağılım genişliği (RDW) ve Nötrofil lenfosit oranının (NLR) rezeksiyon uygulanan küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda mortalite ve morbiditeye etkisi. Uzmanlık tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, 2014.
- 81.** Şahin N.E. Bilgisayarlı tomografi görüntüleri üzerinden cavalieri yöntemiyle hesaplanan dalak hacminin temel hemogram ve biyokimyasal kan parametreleri ile ilişkisi üzerine bir çalışma. Yüksek Lisans Tezi, Karabük Üniversitesi, Karabük, 2020.
- 82.** Aktün LH. Preterm eylemde erken prognostik faktör olarak trombositlerin rolü. *Medeniyet Medical Journal* 2017; 32 (2): 101-5.
- 83.** Doğan E, Girişgin S, Ertekin B, Demirci OL. Kırım kongo kanamalı ateşinde hemogram parametrelerinin tanısal değeri. *Genel Tıp Dergisi* 2021; 31(2): 101-4.
- 84.** Bancroft EA, McLaren M, Belch JJF. Mean platelet volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter thrombocytometer. *Platelets* 2000; 11(7): 379-87.
- 85.** Pitchford S, Page C. Platelet activation in asthma: integral to the inflammatory response. *Clin Exp Allergy* 2006; 36(4): 399-401.
- 86.** Kasperska-Zajac A, Rogala B. Platelet activation during allergic inflammation. *Inflammation* 2007; 30 (5): 161-6.
- 87.** Doğan E, Girişgin S, Ertekin B, Demirci OL. Kırım kongo kanamalı ateşinde hemogram parametrelerinin tanısal değeri. *Genel Tıp Dergisi* 2021; 31 (2): 101-4.

- 88.** Koçer D, Sarıgözel FM, Güler E, Karakökcü Ç, Sütbeyaz ST, Gödekmerdan A. MPV değerinin ankilozan spondilitli hastalarda inflamasyon belirteci olarak değerlendirilmesi. *Türk Klinik Biyokimya Derg.* 2014; 12 (2): 73-7.
- 89.** Şen E. Santral venöz katater ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarında ortalama trombosit hacmi, trombosit dağılım genişliği, nötrofil lenfosit oranı ve monosit lenfosit oranı bir ön belirteç midir? Uzmanlık Tezi, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya, 2018.
- 90.** Dinçol G, Pekçelen Y, Atamer T. Klinik Hematoloji. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2003.
- 91.** Aubourg P. L'ozone medicale: Production, Posologie, Modeels d'applications cliniques. *Bull Med Paris* 1938; 52: 745-9.
- 92.** Valdes RA, Cepero MS, Moraleda GM, Pozo LJ. Ozone therapy in the advance stages of arteriosclerosis obliterans. *Angiologia* 1993; 45 (4): 146-8.
- 93.** Wong R, Menendez S, Castaner J. Ozonotherapy in ischemic cardiopathy. In Proceedings: Ozone in Medicine. 12th World Congress of the International Ozone Association, 15-18 May 1995, Lille France, edited by International Ozone Association 1995; 73-7.
- 94.** Baysan A, Whiley RA, Lynch E. Antimicrobial effect of a novel ozone-generating device on micro-organisms associated with primary root carious lesions in vitro. *Caries Res.* 2000; 34(6): 498-501.
- 95.** Di Paolo N, Bocci V. EBOO (Extracorporeal Blood Oxygenation and Ozonization). Cosenza, Italy: Bios Ed. 2003.

- 96.** Haddad EB, Salmon M, Koto H, Barnes PJ, Adcock I, Chung KF. Ozone induction of cytokine-induced neutrophil chemoattractant (CINC) and nuclear factor-kappa b in rat lung: Inhibition by corticosteroids. *FEBS Lett.* 1996; 379 (3): 265-8.
- 97.** Paulesu L, Luzzi E, Bocci V. Studies on the biological effects of ozone: 2. induction of tumor necrosis factors (TNF- $\alpha$ ) on human leucocytes. *Lymphokyne Cytokine Res.* 1991; 10 (5): 409-12.
- 98.** Ibanes AS, Cabral M, Carlos de Abreu L, Valenti VE, Gáscon TM, Moreira APF, Feder D, Azzalis LA, Junqueira VBC, Pereira EC, Marsicano SR, Perazzo FF, Fonseca FLA. Effects of autohemotherapy on hematological responses in Wistar female rats. *Healthmed* 2013; 7(4): 1256-61.
- 99.** Toman H, Şahin H, Erbaş M, Türkön H, Şimşek T, Kiraz HA, Özkan MTA. Effects of prophylactic ozone therapy on general anesthesia and surgical stress response: Neutrophil/Lymphocyte ratio and ischemia-modified albumin. *Int Surg.* 2019; 104 (9-10): 467-73.
- 100.** Tylicki L, Lizakowski S, Biedunkiewicz B, Skibowska A, Nieweglowski T, Chamienia A, Debska-Slizien A, Rutkowski B. Platelet function unaffected by ozonated autohaemotherapy in chronically haemodialysed patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004; 15(7): 619-22.
- 101.** Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitis GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation?, *Curr Pharm Des.* 2011; 17 (1): 47-58.