

LOMBER DİSK HERNİSİ TEDAVİSİNDE OZON TERAPİNİN ETKİNLİĞİ: 1098 HASTANIN SONUÇLARININ SİSTEMATİK DERLEMESİ

EFFICACY OF OZONE THERAPY IN THE TREATMENT OF LUMBAR DISC HERNIATION: A SYSTEMATIC REVIEW OF 1098 PATIENTS' RESULTS

Zülfikare Işık SOLAK GÖRMÜŞ¹, Melda Pelin YARGIÇ², Murat Cenk ÇELEN³

¹ Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı, Konya, TÜRKİYE

² Ankara Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE

³ Ankara Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Ana Bilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE

Cite this article as: Solak Görmüş ZI, Yargıç MP, Çelen MC. Lomber Disk Hernisi Tedavisinde Ozon Terapinin Etkinliği: 1098 Hastanın Sonuçlarının Sistemik Derlemesi. Med J SDU 2022; 29(4): 707-713.

Öz

Ozon terapi, lomber disk hernisi tedavisinde, intradiskal enjeksiyon ve paravertebral kas içi enjeksiyon şeklinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sistemik derlemenin amacı, lomber disk herniasyonu tedavisinde ozon tedavisinin etkinliğinin randomize kontrollü çalışma sonuçlarına göre değerlendirilmesidir. Pubmed, Google Akademik ve Science Direct veritabanlarında yapılan arama sonucunda elde edilen 105 makale incelenerek 9 adet randomize kontrollü araştırma sistemik derleme kapsamına alınmıştır. Araştırmalarda ozonun intradiskal ya da paravertebral yolla, 20 µg/ml ile 60 µg/ml arasında değişen konsantrasyonlarda kullanıldığı görülmüştür. Araştırmalarda sadece ozon uygulaması yapılabildiği gibi, bazı araştırmalar ozon enjeksiyonunun etkisini başka tedavi yöntemleriyle kombinasyon halinde kullandığı saptanmıştır. Araştırmalarda değerlendirme parametresi olarak genelde ağrının görsel analog skala (GAS) ile ölçüldüğü görülmüştür. Randomize kontrollü çalışma sonuçları, ozon terapinin lomber disk hernisi tedavisinde konvansiyonel ilaç tedavisine kıyasla daha etkili olduğu ve minimal invaziv tedavilere eklendiğinde ise tedavi etkinliğini artırdığı görülmüştür. Ayrıca cerrahi-

ye kıyasla daha az hastanede yatış süresine ve daha düşük tedavi maliyetine yol açmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bel ağrısı, Lomber disk hernisi, Ozon

Abstract

Ozone therapy is widely used in the treatment of lumbar disc herniation with intradiscal injection and paravertebral intramuscular injection routes. This study aims to evaluate the efficacy of ozone therapy in the treatment of lumbar disc herniation according to the results of randomized controlled trials. 105 articles obtained as a result of a search in Pubmed, Google Scholar and Science Direct databases were examined, and 9 randomized controlled studies were included in the systematic review. In studies, it has been observed that ozone is used in concentrations ranging from 20 µg/ml to 60 µg/ml by intradiscal or paravertebral route. While only ozone application can be done in studies, it has been determined that some studies use the effect of ozone injection in combination with other treatment methods. It was seen that pain was measured with a visual analog scale as the

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: M.P.Y. / meldapelin@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 24.05.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 01.12.2022

ORCID IDs of the authors: Z.I.Ş.G: 0000-0001-6762-6225; M.P.Y: 0000-0003-4487-5602;

M.C.C: 0000-0003-0727-0110

primary output criterion of the studies. The results of randomized controlled studies show that ozone therapy gives more effective results in the treatment of lumbar disc herniation compared to conventional drug therapy, and increases the effectiveness of treatment when added to other minimally invasive treatments. It

also leads to less hospital stay and lower treatment costs compared to surgery.

Keywords: Intervertebral disc herniation, Low back pain, Ozone

Giriş

Tıbbi ozon, üç oksijen atomundan oluşan bir oksijen allotropudur. Oksijenin en aktif halidir. Ozon, normal sıcaklık ve basınç altında yaklaşık 20 dakika içinde oksijene ve tek oksijen atomlarına ayrışabilir. Tek bir oksijenin güçlü bir aktivitesi vardır ve bakteriler, virüsler ve diğer mikroorganizmaların yanı sıra proteoglikanlar, lipidler üzerinde de güçlü bir oksitleyici etkiye sahiptir (1).

Tarihsel olarak ozonun ameliyathanelerde ve cerrahi aletlerin dezenfeksiyonunda antiseptik olarak uygulanmasını takiben, tüberküloz tedavisinde ve daha sonra Birinci Dünya Savaşı'nda askerlerin yaralarını tedavi etmede kullanıldığı bilinmektedir (2). Bugün ise tıbbi ozonun çok sayıda hastalıkta farklı uygulama yolları ile terapötik kullanımı mevcuttur. Bu uygulama yolları deri altı, kas içi, eklem içi, insuflatif (vajinal, anal, üretral vb.), topikal, majör/minör otohemoterapi şeklinde olabilmektedir (3).

Ozonun proteoglikanları parçalama ve sülfat yan zincirlerinin negatif yükünü nötralize etme yeteneği kullanılarak su retansiyonu azaltıldığında, fıtık hacminin azalmasına neden olur (4). Bu amaçla ozon-oksijen karışımı intradiskal olarak ya da paravertebral kaslara enjekte edilebilmektedir (5). Lomber disk hernisinde (LDH), ozon tedavisi (OT) ilk olarak 1980'lerde İtalya'da uygulanmaya başlamıştır. Şu anda birçok Avrupa, Asya ve Güney Amerika ülkesinde konservatif tedaviye dirençli LDH tedavisinde minimal invaziv bir yaklaşım olarak OT'den faydalanılmaktadır (6).

Literatürde bu alanda bulunan derlemeler, güncelliğini yitirmiş ya da bel ağrısının pek çok sebebinin birlikte ele alan fazlasıyla geniş kapsamlı niteliktedir (7–10). Bu nedenle, kullanımı giderek yaygınlaşmakta olan OT'nin LDH tedavisindeki etkinliğini araştıran sadece randomize kontrollü klinik araştırmaların ele alındığı yüksek nitelikli ve güncel bir derlemeye ihtiyaç olduğu saptanmıştır.

Bu sistematik derlemenin amacı, LDH tedavisinde OT'nin etkinliğinin randomize kontrollü çalışma sonuçlarına göre değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem

Bu sistematik derlemede PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses - "Sistematik İncelemeler ve Meta-analizler için Tercih Edilen Raporlama Öğeleri") açıklamasına uygun şekilde gerçekleştirilmiştir (11). Bu çalışmada üç arama motoru kullanılmıştır: PubMed, ScienceDirect ve Google Akademik. Her üç arama motorunda da 2012-2022 yılları arasında yayınlanmış makaleler aratılmıştır. Aramalar İngilizce anahtar kelimeler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Anahtar kelimeler olarak "ozone", "ozone therapy", "disc", "lumbar disc" kelimeleri kullanılmıştır. Google Akademik'te yapılan gelişmiş aramada başlıkta "review" kelimesinin olmaması koşul olarak işaretlenmiştir. Ayrıca PubMed aramasında Makale Tipi seçeneğinde "klinik araştırma" ve "randomize klinik araştırma" seçenekleri işaretlenmiştir. ScienceDirect aramasında ise Makale Tipi olarak "araştırma makalesi" seçilmiş, Konu Alanı olarak da "Tıp ve Dişhekimliği" alanı işaretlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriteri olarak şunlar belirlenmiştir: (1) LDH tedavisinde OT'nin etkisini tek başına ya da başka bir tedavi ajanı ile kombine olarak araştırılması, (2) İnsan çalışması olması, (3) Prospektif çalışma dizaynı, (4) Randomize kontrollü çalışma dizaynı, (5) Kontrol grubuna OT uygulanmamış olması, (5) Makalenin tam metninin İngilizce ya da Türkçe olması.

Makalelerin, dahil edilme koşullarını karşılayıp karşılamadığı iki yazar tarafından ayrı ayrı değerlendirilmiş, görüş ayrılığı olduğu durumlarda üçüncü yazarın görüşüne başvurulmuştur.

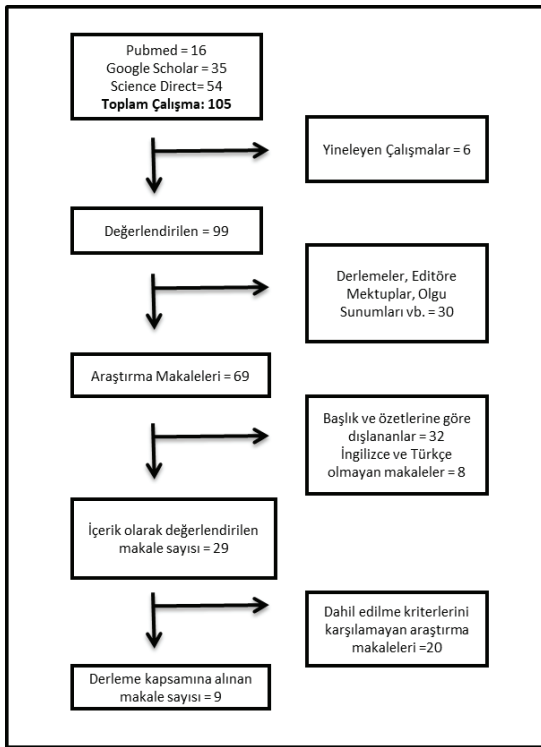
Bulgular

Makale Tarama ve Seçme Süreci

Anahtar kelimelerde üç arama motorunda yapılan araştırma sonucunda toplam 105 çalışma elde edilmiştir. Bunların 54 tanesi ScienceDirect kaynaklı, 35 tanesi Google Akademik kaynaklı, 16 tanesi de PubMed kaynaklıdır. Araştırmalar içinde farklı arama motorlarından gelen 6 adet yineleyen makale tespit edilmiş ve çıkarılmıştır. Değerlendirmeye alınan 99

makale içinde 30 tanesinin derleme, editöre mektup, yorum, ya da olgu sunumu niteliğinde olduğu görülmüştür. Kalan 69 makaleden 2 tanesi İngilizce olmadığı gerekçesiyle (7 Çince, 1 İspanyolca), 32 tanesi de başlık ve özet incelemesi sonrasında çıkarılmıştır. Bu eleme sonucunda, dahil edilme koşullarına uygunluk açısından tam metin incelemesine alınan makale sayısı 29 olmuştur. Bunlardan 9'u koşulları sağlamış ve derlemeye dahil edilmiştir, 20 tanesi ise koşulları sağlamadığı için elenmiştir. Bu süreci görselleştiren PRISMA akış tablosu Şekil 1'de verilmiştir.

Derleme kriterlerine uyan makaleler, Tablo 1'de özetlenmiştir.



Şekil 4
PRISMA akış şeması

Ozon Uygulaması

Ele alınan makalelerde, ozon paravertebral kaslara (12,13) (n=2), ya da intradiskal (1,14–19) (n=7) olarak uygulanmıştır. Uygulanan ozon konstantrasyonu 20 µg/ml ile 60 µg/ml arasında değişim göstermektedir. Uygulanan ozon hacmi ise 4ml ile 30ml arasında değişmektedir. Uygulamalar tek seans halinde ya da birkaç (en fazla 8) seansta gerçekleştirilmiştir. Bazı araştırmalarda sadece ozon uygulaması yapılırken (12,13,15,18) (n=4), bazı araştırmalar ozon enjeksiyonunun etkisini başka tedavi yöntemleriyle kombinasyon halinde araştırmıştır (1,14,16,17,19) (n=5).

Temel Sonuç Ölçütleri

Araştırmaların temel sonuç ölçütü sıklıkla Görsel Analog Skala ile ölçülen ağrı olmuş (12–17,19), bazı araştırmalar Roland Morris Özürlülük İndeksi ya da Oswestry Özürlülük İndeksi gibi indekslerden ve manyetik rezonans görüntüleme ile yapılan ölçüm ve niteliksel değerlendirmelerden de yararlanmışlardır.

Tartışma

Son 10 yıl içinde, Google Scholar, PubMed ve ScienceDirect'te yayınlanmış ve bu derlemenin dahil edilme kriterlerini karşılayan sadece dokuz adet randomize kontrollü klinik araştırma tespit edilebilmiştir. Bu araştırmaların toplam katılımcı sayısı 1098'dir. Bu sayı her ne kadar büyük görünse de, semptomatik LDH'nin toplumdaki yaygınlığının %1-3 olduğu göz önüne alındığında daha geniş kapsamlı klinik araştırmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir (20).

Intradiskal ozon enjeksiyonu araştırmalarda sık başvurulan bir uygulama yöntemi olmuştur. Ozonun direkt olarak nükleus pulposusa enjeksiyonu sonrasında, ozonun intradiskal sıvıda çözüldüğü bilinmektedir. Çözünmüş haldeki ozon, nükleus pulposusun yapısında bulunan proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar gibi makromoleküllerle reaksiyona girer. Bu reaksiyonlar, galaktoz, glukuronik asit, glisin, 4-hidroksiprolin gibi makromoleküllerin oksidasyonu ve üç boyutlu konfigürasyonunun bozulması ile sonuçlanır. Yapının bu şekilde kollabe olması, içeride hapis halde olan sıvının serbest kalmasına ve sonra yeniden reabsorbe olmasına yol açar. Bu durum disk içi basıncı ve dolayısıyla sinir kökü üzerindeki basıncı düşürür, böylece sinir kökü üzerindeki basınç nedeniyle ortaya çıkan ağrı geriler (21).

Araştırma sonuçları, intradiskal ozon enjeksiyonunun, hastaların cerrahi operasyona ihtiyaç duyma sıklığını düşürdüğünü ortaya koymuştur (17,18). Clavo ve arkadaşlarının araştırmasında, disk içine oksijen enjeksiyonu yapılan sham grubunun %60'ı ilerleyen süreçte cerrahi operasyon geçirirken, disk içine ozon enjeksiyonu yapılan çalışma grubunda bu oran %20 olarak bulunmuştur (17). Bu bulgu ile uyumlu şekilde, Kelekis ve arkadaşlarının araştırmasında, hastalar cerrahi (diskektomi/mikrodiskektomi) ve OT grubuna ayrılmış, ozon tedavi grubundaki hastaların %71'i ilerleyen süreçte cerrahi tedavi ihtiyacı duymamıştır (18). Cerrahi operasyon olmaksızın şikayetlerde iyileşme sağlanabilmesi OT'nin büyük bir avantajı olarak görülmektedir. OT, hastaların hastanede geçirdikleri süre ve buna bağlı olarak tedavi masrafları, ameliyat olan kişilere göre daha düşük olmaktadır (17,18). Hem güvenlik (cerrahi komplikasyonlarından korun-

Tablo 1 Sistematik derlemeye dahil edilme kriterlerini karşılayan araştırmalar hakkında özet bilgi

Yazarlar ve Yıl	Yöntem	Ozon enjeksiyonu	Değerlendirilen Parametreler ve Değerlendirme Zamanları	Sonuçlar
Perri ve ark. 2016 ¹⁴	517 hasta Kontrol grubu: : 260 kişi (159 erkek, 101 kadın) İntraforaminal steroid ve lokal anestetik enjeksiyonu, Çalışma grubu: 257 kişi (163 erkek, 94 kadın) İntraforaminal steroid + lokal anestetik enjeksiyonu + O ₂ -O ₃ enjeksiyonu	Enjeksiyon yeri: İntradiskal Ozon Konsantrasyonu ve Dozu: 8–10 mL (28 µg/ml) Enjeksiyonlar BT rehberliğinde.	Görsel Analog Skala (VAS) ile ağrı Tedavi öncesinde ve tedavi sonrası 2, 4 ve 6. ayda	Tedavinin 2. ve 4. Ayında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Tedavinin 6. ayında çalışma grubunda VAS skoru 3'ün altına düşenlerin oranı %80,9 iken, kontrol grubunda bu oran %31,53 olmuştur.
Niu ve ark. 20018 ¹⁵	80 hasta (49 erkek, 31 kadın) Grup A (Kontrol): ilaç tedavisi Grup B,C,D: Ozon enjeksiyonu.	Enjeksiyon yeri: İntradiskal Ozon Konsantrasyonu ve Dozu: Grup B: 20 µg/ml Grup C: 40 µg/ml Grup D: 60 µg/ml Enjeksiyonlar BT rehberliğinde.	Serum IL-6, IgM, ve IgG düzeyi. Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi. Görsel Analog Skala (VAS) skoru Tedavi öncesi, tedavi sonrası 6. ve 12. aylarda	Tüm gruplarda IL-6, IgM, IgG, ve VAS düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı miktarda azalmış, SOD aktivitesi artmış. VAS skorunda en belirgin düşüş 40 µg/ml ozon enjeksiyonu grubunda. En yüksek tedavi etkinliği Grup C'de.
Perri ve ark. 2015 ¹⁶	154 hasta (89 erkek ve 65 kadın) Kontrol grubu: 77 hasta, intraforaminal steroid ve lokal anestetik enjeksiyonu Çalışma grubu: 77 hasta, intraforaminal steroid+ lokal anestetik + Ozon enjeksiyonu	Enjeksiyon yeri: Epidural ve intradiskal Ozon Konsantrasyonu ve Dozu: Toplam 10 mL (28 µg/ml) O ₂ -O ₃ 4 ml intraforaminal ve epidural alana, 6 ml intradiskal. Enjeksiyonlar BT rehberliğinde.	Görsel Analog Skala (VAS) ile ağrı değerlendirilmesi, Manyetik Rezonans Görüntüleme ile kalitatif ve kantitatif analiz Tedavi öncesi, tedavi sonrası 2., 4. ve 6. ayda	Tedavi sonrası 2. ve 4. ayda ağrı skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok. 6. ayda çalışma grubunun %75,3'ünün, kontrol grubunun %38,9'unun VAS skoru 3'ün altına inmiş (p < 0,001).
Clavo ve ark. 2021 ¹⁷	19 hasta Cerrahi grubu: 9 hasta, Diskektomi/Mikrodiskektomi Ozon grubu: 5 hasta İntradiskal O ₂ -O ₃ infiltrasyonu + foraminal "O ₂ -O ₃ + steroid + anestetik" infiltrasyonu (Sham) Kontrol grubu: 5 hasta intradiskal O ₂ infiltrasyonu + foraminal "O ₂ + steroid + anestetik" infiltrasyonu	Enjeksiyon yeri: İntradiskal ve foraminal Ozon Konsantrasyonu: 27 µg/mL	Görsel Analog Skala (VAS), Hastanede yatış süresi, Tedavi masrafı, ilerleyen dönemde cerrahi operasyon geçirme oranı. Tedavi öncesi ve 5 yıl sonra	Ozon infiltrasyonu yapılan hastaların %20'si, sham kontrol grubunun ise %60'ı ilerleyen dönemde cerrahi operasyon geçirdi. Ozon grubunun, cerrahi grubuna kıyasla hastanede yatış süresi ve tedavi masrafları istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük bulundu.

Tablo 1

Sistemantik derlemeye dahil edilme kriterlerini karşılayan araştırmalar hakkında özet bilgi-devamı

Yazarlar ve Yıl	Yöntem	Ozon enjeksiyonu	Değerlendirilen Parametreler ve Değerlendirme Zamanları	Sonuçlar
Kelekis ve ark. 2021 ¹⁸	49 hasta (32 erkek, 17 kadın) Ozon tedavi grubu: 25 kişi Cerrahi grubu: 24 kişi, mikrodiskektomi	Enjeksiyon yeri: İntradiskal Ozon Konsantrasyonu: 35±3 µg/mL	Bacak ağrısı, Numerik Orantılama Ölçeği, Roland Morris Özürlülük İndeksi, EQ-5D Yaşam Kalitesi Ölçeği Tedavi öncesi, Tedavi sonrası 1. hafta, 1., 3. ve 6. aylarda	Değerlendirilen parametreler açısından gruplar arası istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. İntradiskal oksijen tedavisi uygulanan hastaların %71'i cerrahiye gitmedi. Ozon tedavi grubunda işlem süresi daha kısaydı ve taburculuk daha hızlı oldu.
Ankur ve ark. 2014 ¹⁹	90 hasta Ozon tedavi grubu: 30 hasta Termokoagülasyon grubu: İntradiskal radyofrekans termokoagülasyon (80°C, 360 saniye) uygulandı. Kombine grup: Ozon enjeksiyonu + intradiskal radyofrekans termokoagülasyon (80°C, 360 saniye)	Enjeksiyon yeri: İntradiskal Ozon Dozu ve Konsantrasyonu: 4- 7 mL, 30 µg/mL Enjeksiyonlar floroskopi rehberliğinde.	Görsel Analog Skala (VAS) ve Oswestry Özürlülük İndeksi (OÖİ) Tedavi öncesi, tedavi sonrası 2. hafta, 1., 3. ve 6. aylar ve 1. yılda	Tüm grupların VAS ve OÖİ değerleri başlangıca göre anlamlı derecede azalmış. Kombine tedavi grubunun VAS ve OÖİ değerleri diğer gruba göre istatistiksel anlamlı miktarda daha düşük bulunmuş.
Zhang ve ark.2020 ¹	113 hasta Tedavi grubu: 73 hasta Radyofrekans + ozon enjeksiyonu + antiinflamatuvar analjezik (0.25% lidokain, 4 mg triamsinolon asetonid, 0.9% NaCl) enjeksiyonu geleneksel Çin tıbbi "kanca" operasyonu Kontrol grubu: 40 hasta lomber intervertebral disk radyofrekans tedavisi	Enjeksiyon yeri: İntradiskal Ozon Dozu ve Konsantrasyonu: 10ml 60 µg/mL Enjeksiyonlar floroskopi rehberliğinde.	Numerik Orantılama Ölçeği ile değerlendirilen ağrı Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1., ve 3. ay ve 1. yılda	Tedavi sonrası her ölçüm zamanında tedavi grubunun ağrı miktarı, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı miktarda daha az bulunmuştur.
Melchionda ve ark. 2012 ¹³	38 hasta Çalışma grubu: 20 hasta Ozon-oksijen enjeksiyonu Kontrol grubu: 18 hasta Konvansiyonel antiinflamatuvar-analjezik ilaç tedavisi	Enjeksiyon yeri: Paravertebral	Görsel Analog Skala (VAS), Manyetik rezonans görüntüleme (MR), Elektromyografi (EMG), Oswestry Özürlülük İndeksi (OÖİ) Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1, 2 ve 4. Hafta ve 3 ve 6. aylarda	6. ayda çalışma grubunun %80'i, kontrol grubunun %50'si ağrısız. MR ve EMG sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yok.
Sucuoglu ve ark. 2021 ¹²	38 hasta Çalışma grubu: 20 kişi, Kontrol grubu: 18 kişi Çalışma ve kontrol grubuna haftada 2 seans, toplam 8 seans enjeksiyon	Enjeksiyon yeri: Paravertebral Ozon Konsantrasyonu ve Dozu: 20-25 µg/ml (30 ml) Plasebo kontrol grubuna: 0,1 µg/ml (30 ml) ozon enjeksiyonu	Görsel Analog Skala (VAS), ve Oswestry Özürlülük İndeksi (OÖİ) Tedavi öncesi, tedavi başlangıcından 15 ve 30 gün sonra, tedavi bitiminden 1 ay sonra	VAS ve OÖİ her iki grupta da son değerlendirmede, başlangıca kıyasla anlamlı iyileşmiş. 15.gün, 30. Ay ve takipteki 1. Ayda ozon tedavi grubu'nun VAS ve OÖİ skorları istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptanmış. En belirgin fark tedavi bitiminden sonraki 1. ayda.

BT: Bilgisayarlı tomografi, VAS: Görsel Analog Skala, SOD: Süperoksit Dismutaz, OÖİ: Oswestry Özürlülük İndeksi, MR: Manyetik Rezonans Görüntüleme, EMG: Elektromyografi.

mak), hem de ekonomik etkileri OT'nin avantajları olarak öne çıkmaktadır.

Intradiskal OT, LDH tedavisinde tek başına kullanılabilir gibi, diğer tedavi seçenekleriyle kombine edilerek de kullanılabilir. Bu kombinasyonlar arasında, intradiskal ozon enjeksiyonuna ek olarak aynı seansta intraforaminal steroid ve lokal anestetik enjeksiyonu yapılması (14,16,17), veya bunlara ek olarak gerçekleştirilen radyofrekans termokoagülasyon uygulaması sayılabilir (19,22). Bu uygulamaların tamamında, OT olmaksızın yapılan tedaviden de bir miktar fayda görülmüştür ancak intradiskal ozon enjeksiyonunun tedaviye eklenmesi ile şikayetlerde daha belirgin azalma izlenmiştir. Örnek olarak, Perri ve arkadaşlarının çalışmasında sadece intraforaminal steroid ve lokal anestetik enjeksiyonu yapılan kontrol grubunun %31,53'ünde 6. ayda VAS skoru 3'ün altına düşmüştür. Ancak, bu tedavi protokolüne intradiskal ozon enjeksiyonu da eklendiğinde bu oran %80.9 olmuştur (14). Ankur ve arkadaşlarının çalışmasında ise, OT ve radyofrekans termokoagülasyon gruplara hem ayrı ayrı, hem de birlikte uygulanmıştır. En yüksek tedavi etkinliği iki modalite birlikte uygulandığında izlenmiştir (19).

Paravertebral kaslara ozon enjeksiyonu ise, LDH'ne bağlı ağrının tedavisinde indirekt bir metod olarak kullanılmaktadır. Ozon enjeksiyonu, paravertebral kaslarda 1-4 noktaya, 20 µg/ml konsantrasyonda yapılır. Birkaç tedavi seansı sonrasında ozon derişimi temkinli bir şekilde 25 µg/ml'ye kadar yükseltilebilir (21). Paravertebral kasa enjekte edilen ozonun büyük bölümü interstisyel sıvıda çözünür ve antioksidanlar ve çoklu doymamış yağ asitleri ile hemen reaksiyona girerek hidrojen peroksit ve lipid peroksidasyon ürünlerini oluşturur. Bu bileşikler lokal C nosiseptörlerini uyarır ve nihai terapötik etkinin elde edilmesi için temel bir gereklilik olan geçici ve genellikle tolere edilebilir bir ağrıya neden olur. Nosiseptörlerin uyarılması, desendan antinosisseptif sistem aracılığıyla ağrı eşliğinin yükselmesini ve antalgik bir yanıtı ortaya çıkmasına yol açar. Bu etki herhangi bir kutanöz stimülasyon veya akupunktur sırasında da çok daha düşük bir seviyede meydana gelir, ancak bu etki gazın ve üretilen kimyasalların basıncı ile birleştiğinde, daha uzun süreli ve güçlü bir nosiseptör uyarımına neden olur (21). Paravertebral enjeksiyon yönteminin kullanıldığı iki çalışmada da kontrol gruplarına kıyasla ağrıdaki azalma daha anlamlı olmuştur (12,13). Bunlardan Su-caoğlu ve arkadaşlarının araştırma dizaynında kontrol grubuna etkisi olmayacak kadar düşük derişimde (0,1 µg/ml) ozon enjeksiyonu yapılmış olması, hem plasebo etkisini, hem de akupunktur etkisini aşan bir ozon enjeksiyonu etkisi olduğunu ortaya koymaktadır (12).

Ayrıca bu çalışmada kas içine uygulanan düşük derişimli ozonun hacmi de çalışma grubundakine eşittir (30ml), yani gaz enjeksiyonunun yarattığı mekanik basınç etkisi de kontrol grubunda taklit edilmiştir. Bu bağlamda, paravertebral ozon enjeksiyonu yöntemini kullanan randomize kontrollü araştırma sayısı çok sınırlı olsa da (n=2), bu araştırmaların sonuçları umut verici görünmektedir.

Bu derlemenin bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Sistematik derlemeye dahil edilme kriterleri arasında yer alan "kontrol grubuna OT uygulanmamış olması" kriteri, zaten az olan çalışma sayısını daha da azaltmıştır. Bu da derleme sonuçlarının yorumlanmasını güçleştirmektedir.

Sonuç olarak, OT'nin hem intradiskal hem de paravertebral uygulanması, LDH tedavisinde konvansiyonel ilaç tedavisine kıyasla daha etkili olduğu ve minimal invaziv tedavilere eklendiğinde ise tedavi etkinliğini artırdığı görülmüştür. Ayrıca cerrahiye kıyasla daha az hastanede yatış süresine ve daha düşük tedavi maliyetine yol açmaktadır. Mevcut araştırma sonuçları OT'nin güvenli ve etkin olduğunu göstermektedir, ancak araştırma sayılarının yeterli olduğunu söylemek mümkün değildir ve yeni randomize kontrollü araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler yazarlardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

ZISG: Çalışmanın planlanması; Makalenin Yazımı.

MPY: Çalışmanın planlanması; Metodoloji; Makalenin Yazımı.

MCC: Metodoloji; Makalenin Yazımı

Kaynaklar

- Zhang W, Wang Z, Yin J, Bai Y, Qiu F, Zhang H, et al. Clinical Study of Radiofrequency Ozone and Injection of Anti-inflammatory Analgesic Solution into the Internal Orifice of Nerve Root Combined with Traditional Chinese Medicine Hook Operation in the Treatment of Lumbar Disc Herniation. Unpublished research (Research Square). 2021;DOI: 10.21203/rs.3.rs-138941/v1
- Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: A clinical review. Journal of natural science, biology and medicine. 2011;2(1):66-70

3. Tirelli U, Cirrito C, Pavanello M, Piasentin C, Lleshi A, Taibi R. Ozone therapy in 65 patients with fibromyalgia: an effective therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(4):1786–8.
4. Andreula CF, Simonetti L, De Santis F, Agati R, Ricci R, Leonardi M. Minimally invasive oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. *Am J Neuroradiol.* 2003;24(5):996–1000.
5. Buric J, Rigobello L, Hooper D. Five and ten year follow-up on intradiscal ozone injection for disc herniation. *Int J spine Surg.* 2014;8:17. DOI: 10.14444/1017.
6. Bocci V, Borrelli E, Zanardi I, Travagli V. The usefulness of ozone treatment in spinal pain. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:2677.
7. de Andrade RR, de Oliveira-Neto OB, Barbosa LT, Santos IO, de Sousa-Rodrigues CF, Barbosa FT. 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.* 2019;69:493–501.
8. Rimeika G, Saba L, Arthimulam G, Della Gatta L, Davidovic K, Bonetti M, et al. Metanalysis on the effectiveness of low back pain treatment with oxygen-ozone mixture: Comparison between image-guided and non-image-guided injection techniques. *Eur J Radiol open.* 2021;8:100389.
9. Seyam O, Smith NL, Reid I, Gandhi J, Jiang W, Khan SA. Clinical utility of ozone therapy for musculoskeletal disorders. *Med Gas Res.* 2018;8(3):103.
10. Muto M, Giurazza F, Silva RP, Guarnieri G. Rational approach, technique and selection criteria treating lumbar disk herniations by oxygen–ozone therapy. *Interv Neuroradiol.* 2016;22(6):736–40.
11. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med.* 2015;162(11):777–84.
12. Sucuoğlu H, Soydaş N. Does paravertebral ozone injection have efficacy as an additional treatment for acute lumbar disc herniation? A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2021;34(5):725–33.
13. Melchionda D, Milillo P, Manente G, Stoppino L, Macarini L. Treatment of radiculopathies: a study of efficacy and tolerability of paravertebral oxygen-ozone injections compared with pharmacological anti-inflammatory treatment. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2012;26(3):467–74.
14. Perri M, Marsecano C, Varrassi M, Giordano AV, Splendiani A, di Cesare E, et al. Indications and efficacy of O2-O3 intradiscal versus steroid intraforaminal injection in different types of disc vertebral pathologies: a prospective randomized double-blind trial with 517 patients. *Radiol Med.* 2016;121(6):463–71.
15. Niu T, Lv C, Yi G, Tang H, Gong C, Niu S. Therapeutic Effect of Medical Ozone on Lumbar Disc Herniation. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2018;24:1962–9.
16. Perri M, Grattacaso G, di Tunno V, Marsecano C, Gennarelli A, Michelini G, et al. T2 shine-through phenomena in diffusion-weighted MR imaging of lumbar discs after oxygen-ozone discolysis: a randomized, double-blind trial with steroid and O2-O3 discolysis versus steroid only. *Radiol Med.* 2015;120(10):941–50.
17. Clavo B, Robaina F, Urrutia G, Bisshopp S, Ramallo Y, Szolna A, et al. Ozone therapy versus surgery for lumbar disc herniation: A randomized double-blind controlled trial. *Complement Ther Med.* 2021;59:102724.
18. Kelekis A, Bonaldi G, Cianfoni A, Filippiadis D, Scarone P, Bernucci C, et al. Intradiscal oxygen-ozone chemonucleolysis versus microdiscectomy for lumbar disc herniation radiculopathy: a non-inferiority randomized control trial. *The spine journal.* 2022;22(6):895-909.
19. Ankur J, Rastogi V, Sujeet G, Ganesh S. Comparative study of oxygen ozone therapy, percutaneous radiofrequency thermocoagulation and their combined effects for the treatment of lumbar disc herniation. *J Adv Res Biol Sci.* 2014;6(2):153–8.
20. Jordan J, Konstantinou K, O'Dowd J. Herniated lumbar disc. *BMJ clinical evidence.* 2009;2009:1118
21. Borrelli E. Mechanism of action of oxygen ozone therapy in the treatment of disc herniation and low back pain. In: *Advances in Minimally Invasive Surgery and Therapy for Spine and Nerves.* Springer; 2011. p. 123–5.
22. Zhang Y, Ma Y, Jiang J, Ding T, Wang J. Treatment of the lumbar disc herniation with intradiscal and intraforaminal injection of oxygen-ozone. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2013;26(3):317–22.