

# Medikal Ozon Tedavisi ve COVID-19

## Medical Ozone Therapy and COVID-19

Mustafa İkizek<sup>1</sup>, Yasin Uzuntarla<sup>2</sup>

### Yazar Bilgileri/ Author

**Information:**  
<sup>1</sup>Serbest Hekim, mustafaikizektr@gmail.com  
0000-0002-2553-8099

<sup>2</sup> Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, yasinuzuntarla@gmail.com, 0000-0002-5021-3763

### Anahtar Kelimeler:

Ozon, Ozon Terapi, Medikal Ozon, COVID-19

### Key Words:

Ozone, Ozone Therapy, Medical Ozone, COVID-19

### Yazışma Adresi/Address for

correspondence:  
yasinuzuntarla@gmail.com

### Gönderme Tarihi/Received

Date:  
20.10.2020

### Kabul Tarihi/Accepted Date:

25.11.2020

### Yayımlanma Tarihi/Published

Online:  
01.12.2020

### ÖZET

Geleneksel ve tamamlayıcı tıp kapsamında kullanılan ozon tedavisi, medikal kullanımının yanı sıra sağlığın korunması, geliştirilmesi, spor performansının artırılması ve estetik amacıyla da kullanılan bir yöntemdir. Bu çalışmada ozonun medikal tedavideki tarihsel gelişimi, kullanım yöntemleri, etkileri ve COVID-19 hastalığındaki kullanımının incelenmesi amaçlanmıştır. Araştırma kapsamında literatür incelemesi yapılarak ulusal ve uluslararası çalışmalar incelenmiştir. Yapılan analiz sonucunda ozon tedavisinin sıklıkla romatizmal, inflamatuvar ve diş hastalıklarının tedavisinde kullanıldığı, en çok majör otohemoterapi yönteminin tercih edildiği görülmektedir. Ozon tedavisinin birçok hastalıkta ve COVID-19'da olumlu etkisinin olduğunu gösteren çalışmaların sayısında artış görülse de, klinik çalışmaların yetersiz olduğu ve halen bazı önyargıların da bulunduğunu söyleyebiliriz.

### ABSTRACT

Ozone therapy, which is used within the scope of traditional and complementary medicine, is a method used for the protection and improvement of health, increasing sports performance and aesthetics besides its medical use. In this study, it is aimed to examine the historical development of ozone in medical treatment, usage methods, effects and its use in COVID-19 disease. Within the scope of the research, national and international studies were examined by literature review. As a result of the analysis, it is seen that ozone therapy is frequently used in the treatment of rheumatic, inflammatory and dental diseases, and the major autohemotherapy method is preferred. Although there is an increase in the number of studies showing that ozone therapy has a positive effect on many diseases and COVID-19, we can say that clinical studies are insufficient and there are still some biases.

## GİRİŞ

Oksijen (O); renksiz, tatsız, kokusuz bir gaz iken ozon (O<sub>3</sub>) renksiz, kendine has kokusu olan ve üç oksijen molekülünden oluşan bir gazdır. Ozon, dinamik dengedeki mezomerik (rezonans) durumların varlığı nedeniyle nispeten kararsızdır (1). En önemli hava kirleticilerinden biri olan ozonun, persülfattan

ve florinden sonra organik bileşikler oksitleme potansiyeline sahip en etkili molekül olduğu bilinmektedir (2).

Ozon iki türlü oluşmaktadır. İlki atmosferdeki oksijenin güneşten gelen ultraviyole ışınlarıyla birlikte stratosfer tabakasında etkileşime girmesiyle, ikincisi ise fırtına ve yıldırım esnasında ki elektriksel aktivite sonucu ortaya çıkmaktadır (3-4).

Ozon ilk olarak 19. yüzyılın ortalarında, Alman kimyacı Christian Friedrich Schönbein tarafından keşfedilmiştir (4). Schönbein, Basel'deki Senckenberg Doğa Araştırmaları Topluluğu'na suyun elektrolize maruz kalmasının pozitif elektrotta karakteristik bir koku ürettiğini bildirdi ve bunu "elektriksel maddenin kokusu" olarak tanımladı. Schönbein, yeni madde için Yunanca ozein (odorant) kelimesinden esinlenmiş ve ozon adını önermiştir (2). Ozon, oksitleme özelliğinden dolayı ilk olarak yer ve yüzeylerde dezenfeksiyon amacıyla ardından Monaco'da su sistemlerinin dezenfeksiyonunda da kullanılmıştır. Okside edici olması sebebiyle bakteri ve virüslerle sınırlı kalmayıp toksin ve mikroorganizmaların tamamında etkilidir (5-6). Ozon tüpünün 1857 yılında Werner von Siemens tarafından icadıyla farklı alanlarda kullanım imkânı bulundu. Bunlardan biri de şüphesiz medikal olarak ozon kullanımıydı (7).

### Medikal Ozon

Ozonun medikal olarak ilk kullanımına yönelik bilgiler farklılık göstermektedir. Bazı kaynaklar Dr. J. Harvey Kellogg'un 1880 yılında kullandığını gösterirken, bazıları ise Birinci Dünya Savaşı sırasında Dr. Albert Wolff tarafından yaralı Alman askerlerinin kangren tedavisinde kullanıldığını göstermektedir. Aradından Dr. Edward Fisch tarafından 1932 yılında Alman cerrah Dr. Erwin Payr'ın diş tedavisinde kullanılmış ve Dr. Payr'ın bu alana yoğunlaşmasıyla medikal kullanım alanları artmıştır. Bilimsel olarak da ilk defa Dr. Payr tarafından 1935 yılında Berlin'de gerçekleştirilen kongrede kendi olgularından bir sunum yapılmıştır. Dr. Wolff tarafından 1974 yılında medikal ozon terapisinin uygulama ilkelerinin açıklanmasıyla birlikte, 1980 yılından itibaren kullanımı yaygınlaşmıştır (6,8,9).

### Medikal Ozonun Kullanım Alanları

Birinci Dünya Savaşı sonrasında ozon özellikle; yara dezenfeksiyonu, yara iyileşmesi, hepatit, artrit, disk hernisi, diş hastalıkları, sporcu yaralanmaları, kanser ve diğer hastalıklarda uygulanmıştır. Son zamanlarda estetik amacıyla da kullanılmaktadır. Kan dolaşımını artırma yeteneği, onu sadece dolaşım ile ilgili bozuklukların tedavisine sınırlandırmayıp birçok hastalıkta bozulmuş olan organik fonksiyonların yeniden düzenlenmesindeki etkisi nedeniyle kullanımını artırmıştır. Kullanım sonrası hekimler hastalarında genellikle tatmin edici etkiler elde etmiştir. Aşağıda bazı hastalıklardaki kullanımına yönelik bilgiler sunulmaktadır (10,11).

### Lomber Disk Hernisi

Lomber disklerin disfonksiyonunda açık cerrahi tedavi, karşılaşılan risk ve başarısızlık ihtimali açısından ilk olarak

tercih edilmemekte ve farklı seçenekler denenmektedir. Bunlardan birisi de ozon tedavisidir. Disk hernisinde, fibröz doku olan annulus fibrosusun yırtılmasıyla birlikte yumuşak doku olan nucleus pulposusun kanala kayması ve baskısı söz konusudur. Uygulama ameliyathanede bilgisayarlı tomografi ve floroskopi eşliğinde paravertebral kaslara enjeksiyon şeklinde uygulandığı gibi farklı yollarla da yapılabilir. Uygulanan ozon; nucleus pulposustaki mukopolisakkaritleri oksitleyerek, dokudaki hücresel metabolizmayı artırarak, herniasyon hacmini küçültüp, damarlarla olan basıyı azaltarak, analjezik ve antiinflamatuvar etki sağlayarak etki eder (10, 12). Klinik çalışmalarda da başarılı sonuçlar elde edilmiştir (13,14).

### Stroke (İnme)

Stroke, dünyadaki ölüm ve sakatlık nedenleri açısından bakıldığında ikinci sırada gelmektedir. Nöro-müdahale yavaş yavaş inme tedavisinde ana tedavilerden biri haline geldi, ancak postoperatif sekeller hala acil bir sorundur. Akut serebral enfarktüsli hastalarda ozon tedavisi tatmin edici sonuçlar göstermektedir. Ozon, serebral iskemi ve hipoksise ATP ve enerji metabolizmasını sürdürür ve hücre apoptozunu azaltır. Ozonun beyin manyetik rezonans difüzyon tensör görüntülemesinde azaltılmış fraksiyonel anizotropi değerlerini önemli ölçüde azalttığı ve beyin fonksiyonu iyileştirdiği, dolayısıyla inmede etkili bir seçenek olduğu değerlendirilmektedir (15-17).

### Kanser

Kanser sık görülmesi ve mortalite hızı nedeniyle ciddi bir sağlık problemidir. Kanser hastalarında ozon kullanımının temel amacı, kanserin yüksek oksijen çevresinde büyüyemeyeceğine dayanmaktadır. Ozon tedavisi ile vücuttaki oksijen seviyesi artırılarak kanserin tedavisine yardım edilmektedir. Sıçanlarla yapılan bir deneysel çalışmada tek başına ya da radyoterapi eşliğinde uygulanan ozon tedavisinin antitümör ve antiödem etkisi sebebiyle sağ kalımı uzattığı bulunsa da, insanlar üzerinde yapılan çalışmaların sonuçlarının henüz yetersiz olduğu da tartışılmaktadır (18-20).

### Eklem Hastalıkları

Eklem ağrılarının en sık nedeni çeşitli tipleri olan artrit ve toplumda sık görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir taramada, doktor tanısı almış artrit oranı toplumun yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. Bir yada daha fazla eklem akut yada kronik inflamasyonuna bağlı, ağrılı, şiş ve hareket kısıtlılığıyla belirti veren ve enfeksiyon, dejeneratif, otoimmün yada farklı sebepler nedeniyle oluşan artrit

en çok romatoid artrit, osteoartrit, ankilozan spondilit ile karşımıza çıkmaktadır (21,22).

Osteoartritli 220 hastayla gerçekleştirilen bir çalışmada hastalara ozon uygulanarak eklem ağrılarında azalma olduğu görülmüştür (23). Posttravmatik diz hastalığı ile kemik deformitesi olmayan gonaartrozlu hastalarla yapılan bir başka çalışmada, eklemlerdeki dejenerasyonu yavaşlattığı görülmüştür (24). Romatoid artritli ratlar üzerinde yapılan çalışmada ise ozonun TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  sitokin ve nitrit-nitrat (NOx) seviyelerini düşürdüğü bulunmuştur (25).

### Kas, Tendon ve Yumuşak Doku Hastalıkları

Fibromiyalji, tendinit, epikondilit, bursit, sporcu yaralanmalarında ozon sıklıkla uygulanmaktadır. Buradaki amaç ozonun ağrı kesici, anti inflamatuvar etkisinden faydalanmak, adrenalin hormonunun azalmasını sağlayarak kas gerilmesini azaltmak ve bölgedeki toksinleri parçalayarak yok etmektir (26-28). Fibromiyalji hastaların şikâyetlerinde, ayak bileği burkulması olan atletlerin tedavisinde ozon terapinin etkili olduğu çalışma sonuçları literatürde yer almaktadır (29,30).

### Medikal Ozon Uygulama Yolları

Medikal ozon parenteral (majör, minör, intrarartiküler, intradiskal, subkutan vs.) yada lokal (rektal, vajinal, dental, nazal vs.) farklı yollardan uygulanabilmektedir. En sık uygulama yollarından bazıları aşağıda açıklanmıştır (31).

### Majör Otohemoterapi

Medikal ozon uygulamasının en klasik yöntemi ve en bilineni olan majör otohemoterapi, kişiden intravenöz yolla bir miktar kanın (200–250 ml) alınması ve uygun doz ozon gazı ile 5–10 dakika ozon/oksijen karışımı sağlandıktan sonra kişiye tekrar geri verilmesi işlemidir. Ozon terapinin başlangıç dozunun, antioksidan etkinin başladığı sınır olan 15-20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 'nin baz alınmasının ve tedavide 10-80  $\mu\text{g}/\text{mL}$  arasında yapılan uygulamaların güvenli doz aralığı içerisinde olduğu genel kabul edilen görüştür. Sıklıkla olan uygulama 15-20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 'den başlayarak, kişinin yaşına, hastalığın seyrine ve genel durumuna göre kademeli olarak 40  $\mu\text{g}/\text{mL}$  kadar olan doz artırımlarını kapsamaktadır. Tedavi genelde haftada iki kez olmak üzere toplamda 10-12 seans uygulanmaktadır (32-35).

### Minör Otohemoterapi

Minör otohemoterapi, kişiden intravenöz yolla 3-5 ml kan alınması ve 10-20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  arasındaki uygun dozdaki ozon/oksijenle karıştırılarak kişiye intramusküler

yolla enjekte edilmesidir. Spesifik olmayan immüno-aktivatör etkisi dolayısıyla sıklıkla kullanılan bu yöntem, alerjik olgular, akne, furunculosisin yanı sıra tendon ve ligament yaralanmalarında yaygın olarak uygulanmaktadır (35-38).

### Lokal Uygulama

Ozonun yaraların dezenfeksiyonu için kullanılmasıyla başlayan bu yöntem, ozonlanmış su, yağ ve kremlerin cilde uygulanarak ciltte oksijen ve oksijen radikale dönüşmesiyle etki göstermektedir. Yanık, yara ve yüzeysel cilt enfeksiyonlarında sıklıkla uygulanmaktadır (39).

### Rektal / Vajinal Uygulama

Genellikle çocuklarda ve damar problemi yaşayan erişkinlerde rektal ya da vajinal yolla ozonun uygulanmasıdır. Çocuklarda 10-20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  arasındaki ozon-oksijen karışımı 10-30 ml hacminde, erişkinlerde ise 10-25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  arasındaki ozon-oksijen karışımı 150-300 ml hacminde uygulanabilmektedir (39). İşlem sonrası kişilerin birkaç dakika gazın kontrolünü sağlanması beklenmektedir.

### Doğrudan Enjeksiyon

Kas ağrıları, bazı bölgelerdeki yağların eritilmesi amacıyla doğrudan dokuya; artrit ve patolojik sertliklerde eklem içine enjekte edilmesi işlemidir (39, 40).

### Medikal Ozon Tedavisinin Kontrendikasyonları ve Yan Etkileri

Medikal ozon tedavisinin aşağıdaki hastalık gruplarında uygulanması sakıncalı bulunmuştur. Bunlar; hipertiroidi kanama bozukluğu, özellikle erken dönem olmak üzere hamilelik, anjiotensin çevirici enzim (ACE) inhibitörü tedavisi görenler, kontrol altına alınamayan kardiyovasküler hastalıklar, ozona reaksiyon gösteren astım hastaları ve glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği (favizm) yaşayan kişilerdir (6, 41). Eğitim almış, pratik becerisi olan bir hekim tarafından steriliteye dikkat edilerek uygulandığında yan etkisi yok denecek kadar azdır. Şimdiye kadar bildirilen yan etkiler uygulama hatalarına bağlı lokal komplikasyonlar ve hemolizdir (39, 42).

### Medikal Ozon Uygulamasında Etki Mekanizması

Ozon uygulamasında çeşitli yan etkiler görülmesine rağmen, özellikle medikal ozon jeneratörlerinin üretimi ve yaygınlaşmasıyla birlikte terapötik amaçlı kullanımının birçok olumlu sonuca yol açtığı ortaya konmuştur. Çeşitli alanlarda artan kullanımına bağlı olarak etki mekanizması da önemli ölçüde aydınlatılmıştır (43).

Ozon tedavisi bakterilerde, hücre zarında bulunan fosfolipidlerin ve lipoproteinlerin oksidasyonu ile hücre zarının bütünlüğünü bozarak etkinlik gösterir. Mantarlarda hücre büyüme faktörlerinin inhibe edilmesi, virüsler üzerinde ise viral protein kılıfın peroksidasyonu ile hasara yol açması ve böylece virüs-hücre etkileşiminin önüne geçmesi diğer mekanizmalar olarak ortaya konmuştur (44). Ozon terapisi kırmızı kan hücrelerindeki glikoliz oranlarında artışa neden olarak 2,3-difosfogliseratın stimülasyonuna yol açar. Oksijenin hemoglobin tarafından taşınmasında ve dokulara salıverilmesinde düzenleyici bir role sahip olan 2,3-difosfogliseratın stimülasyonu dokulara daha fazla oksijen taşınmasına neden olur. Ozon terapisi ayrıca pirüvatın oksidatif karboksilasyonunu artırarak Krebs döngüsünün aktivasyonuna ve sonuç olarak ATP üretiminde artışa neden olur (45).

Ozon uygulaması sonrasında ortaya çıkan bir başka mekanizma ise çok yönlü bir kaskad'ın harekete geçmesi sonrasında oluşturulan orta dereceli oksidatif strese karşı biyolojik yanıtların harekete geçirilmesi sürecidir. Ozon'un çoklu doymamış yağ asitleri ve plazmanın sıvı kısmı ile temasa geçmesi sonrasında bir reaktif oksijen türü olan hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) oluşturulur (46). Oluşan orta düzeyli oksidatif stres bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör-eritoid kaynaklı-benzeri faktör (Nrf2)'ün aktivasyonunu sağlar. Nrf2 aktivasyonu sonrasında antioksidan yanıt etkin hale gelerek çeşitli hastalıklarla klinik olarak yakından ilgili serbest radikallerin temizlenmesini sağlarlar (47).

### Türkiye'de Medikal Ozon Uygulaması

1990'lı yıllardan sonra gelişmiş dünya ülkelerinin sağlık sistemlerinde yer bulmaya başlayan ve batı tıbbi ile entegre uygulanan geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları (GETAT), Türkiye'de Sağlık Bakanlığı tarafından 2014 yılında Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği'nin çıkarılmasıyla birlikte resmîyet kazanmış ve sistemli bir şekilde yürütülmeye başlanmıştır. Yönetmelik kapsamında 15 uygulamaya açıklık getirilmiş olup bunlardan biri de ozon terapidir. Bu uygulamaların Sağlık Bakanlığı tarafından eğitim verilen hekimler tarafından yapılabileceği belirtilmiştir. Yönetmelikteki şartları karşılayan merkezler, Sağlık Bakanlığı ve İl Sağlık Müdürlükleri tarafından değerlendirilerek ruhsatlandırılmakta ve yetki izni verilmektedir. Bugüne kadar 56 üniversite hastanesinde GETAT Uygulama Merkezi açılmış ve 3350 hekim sertifikalandırılmıştır. Ayrıca 60'ı devlet hastanesi olmak üzere, özel sağlık merkezleriyle birlikte toplam 910 GETAT merkezi halen aktif olarak hizmet vermektedir (48,49).

### Medikal Ozon ve COVID-19

COVID-19, 2019 Aralık ayında Çin'de görülen ve ardından tüm dünyayı etkileyen SARS-CoV-2 virüsünün sebep olduğu bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak ilan edilmiştir (50). COVID-19'un yayılmasını engellemek amacıyla dünya genelinde halka açık alanların kapatılması, toplu taşımının durdurulması, enfekte kişilerin izolasyonu ve daha kontrollü bir yaşam olmasına yönelik birçok tedbir uygulanmıştır (51). COVID-19 semptomlarının klinik görünümü ateş, yorgunluk, kuru öksürük, halsizlik ve nefes alma güçlüğüne içermektedir (50). Şimdiye kadar, hastalık yüksek morbidite ve mortalite oranları ile karakterizedir (52). Dünya genelinde COVID-19 tanısı alan 15 milyondan fazla insan ve 500 bine yakın ölüm vakasının olması, hastalığın ciddi bir problem olduğunu göstermektedir (53). Henüz aşı ve tedavisinin bulunamamış olması da hastalıkla mücadeleyi zorlaştırmaktadır (54). Bilim camiası aşıya ve tedaviye yönelik birçok araştırma yürütmekte ve yöntem geliştirmektedir. Bu kapsamda yapılan çalışmalardan bazıları da medikal ozonun koronavirüs üzerindeki etkisine yöneliktir.

Martínez-Sánchez ve arkadaşları tarafından ozon tedavisinin potansiyel sitoprotektif (hücre koruyucu) etkisini incelemek amacıyla 74 orijinal çalışmayı kapsayan derleme niteliğindeki çalışmada; ozon tedavisinin serbest radikal ve antioksidan dengesinin homeostazi, NF-κ B / Nrf2 dengesi ve IL-6 ve IL-1β ekspresyonunun bir modülasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu moleküler mekanizmalar, ozon tedavisinin viral enfeksiyonlar dahil olmak üzere birçok inflamatuvar hastalıkta bulunan doku hasarına karşı sitoprotektif etkilerini desteklemektedir. Ayrıca daha çok kontrollü klinik araştırmalara ihtiyaç duyulduğu sonucuna ulaşılmıştır (55).

Ozonun, SARS-COV-2 hastalarında ideal bir tedavi olmasını sağlayan biyolojik özellikleri vardır. Anti-inflamatuvar ve immünomodülatör kapasitesi sitokinlerin salınımına karşı koyar ve mikrosirkülasyonda antiplatelet etkiye sahip bir vazodilatör olan nitrik oksit salınımını uyarma etkisi, ozonu bu hastalar için ideal bir tedavi haline getirir. Ozon ayrıca viral kapsidin proteinlerine etki edip virüsü işe yaramaz hale getirerek potansiyel bir virüsidal etkiye sahiptir (56).

Paglia tarafından diş hastalıklarında ozon tedavisinin; asemptomatik çürük lezyonların ilerlemesinin kontrolünde, özellikle aerosol üreten döner aletlerin kullanımını en aza indirilmesi gerektiğinde, yeniden açılmanın ikinci aşamasında çok yardımcı olacağı ifade edilmiştir (57).

Zheng ve arkadaşları tarafından COVID-19 hastalığı olup yedi gün boyunca majör otohemoterapi yoluyla



ozon tedavisi gören iki ciddi vakada; ozon tedavisinin klinik durumun iyileşmesini ve göğüs bilgisayarlı tomografi görüntülerinde iyileşmeyi desteklediği, viral bulaşma süresini ve hastanede kalış süresini kısaltabileceği belirtilmiştir (58).

Sağlık çalışanlarının kullandığı N-95 maskelerinin sterilizasyonunda diğer sıvı kimyasallara göre daha başarılı olduğuna dair ilk araştırma sonuçları tıp dünyasıyla paylaşılmış olup araştırmalar sürdürülmektedir (59).

COVID-19 hastalığının erken evrelerinde yani trakeal entübasyon ihtiyacına kadar kötüleşmeden önce ozon tedavisinin etkili olabileceği, hastalık gelişimini olumlu yönde etkileyebileceği ve / veya sitokin fırtına sendromunun başlangıcını en azından kısmen azaltabileceği değerlendirilmektedir (60).

Ozon, farklı seviyelerde ve farklı fizyopatolojik alanlarda etki gösteren bir moleküldür. Bu nedenle, bu yöntemi genel olarak viral enfeksiyonlara karşı ve özellikle COVID-19'a karşı ve bütüncül bir tıp yaklaşımı dahilinde şu anda uygulamada olan ilaç tedavisine destek olarak önermenin faydalı olacağı değerlendirilmektedir (61,62).

## SONUÇ

Ozon gazı, hücre düzeyinde kronik oksidatif stresi artırarak etki göstermekte ve antiinflamatuvar, immunomodülatör, antihipoksik yara yeri iyileştirici, antimikrobiyal, metabolizma hızını ve biyosentezi artırıcı özelliklerinden dolayı medikal olarak da kullanılmaktadır (63-65). Ozon tedavisi, güvenliği, rahatlığı, düşük maliyeti ve diğer avantajları nedeniyle giderek yaygınlaşan bir tedavi olarak kabul edilmektedir (11,17). Ozon tedavisinin sıklıkla romatizmal, inflamatuvar ve diş hastalıklarının tedavisinde kullanıldığı, en çok majör otohemoterapi yönteminin tercih edildiği görülmektedir. Eğitim almış, pratik becerisi olan bir hekim tarafından steriliteye dikkat edilerek uygulandığında yan etkisi yok denecek kadar azdır. Ozon tedavisinin birçok hastalıkta ve COVID-19'da olumlu etkisinin olduğunu gösteren çalışmaların sayısında artış görülse de, klinik çalışmaların yetersiz olduğu ve halen bazı önyargıların da bulunduğunu söyleyebiliriz.

## KAYNAKLAR

1. Wentworth P, McDunn JE, Wentworth AD, Takeuchi C, Nieva J, Jones T, Bautista C, Ruedi JM, Gutierrez A, Janda KD. Evidence for antibody-catalyzed ozone formation in bacterial killing and inflammation. *Science*. 2002;298(5601): 2195-2199.
2. Braidly 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):2705-2714.

- doi:10.1002/jcp.26044
3. Rubin MB. The history of ozone. The Schönbein period, 1839-1868. *Bull Hist Chem*. 2001;26:40-56.
4. Nogales CG, Ferrari PA, Kantorovich EO, Lage-Marques JL. Ozone therapy in medicine and dentistry. *J Contemp Dent Pract*. 2008;9(4):75-84.
5. Bocci V. Ozone as Janus: this controversial gas can be either toxic or medically useful. *Mediators Inflamm*. 2004; 13(1): 3-11.
6. Özler M, Öter Ş, Korkmaz A. Ozon gazının tıbbi amaçlı kullanılması. *TAF Prev Med Bull*. 2009;8(1) :59-64
7. Kogelschatz U. Dielectric-barrier discharges: Their history, discharge physics, and industrial applications. *Plasma Chemistry and Plasma Processing*. 2003;23(1):1-46.
8. Sagai M, Bocci V. Mechanisms of action involved in ozone therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? *Med Gas Res*. 2011;1:29.
9. Yıldız S, Duruhan S, Biçer B, Çelik N, Çatal T. Ozon terapi: Genel bilgiler. *Integr Tıp Derg*. 2014;2(2):19-26.
10. Babacan A. Ozon, ozonterapi ve klinik kullanımı. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2008;28(Suppl):245-247.
11. Zanardi I, Borrelli E, Valacchi G, Travagli V, Bocci V. Ozone: a multifaceted molecule with Unexpected therapeutic activity. *Curr Med Chem*. 2016;23(4):304-314.
12. Altınbilek T, Kaya E, Uyar M, Tuncay MS, Çiftçi ÖT, Yılmaz G, Yıldız S. Lomber disk hernisi tedavisinde ozon terapi uygulamaları. *Integr Tıp Derg*. 2014;2(2):38-43.
13. Muto M, Andreula C, Leonardi M. Treatment of herniated lumbar disc by intradiscal and intraforaminal oxygen-ozone (O2-O3) injection. *J Neuroradiol*. 2004;31(3):183-189.
14. 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):317-322.
15. Wu X, Liu X, Huang H, Li ZS, Xiong T, Xiang W, et al. Effects of major ozonated autohemotherapy on functional recovery, ischemic brain tissue apoptosis and oxygen free radical damage in the rat model of cerebral ischemia. *J Cell Biochem*. 2019;12(4):6772-6780.
16. Wu XN, Zhang T, Wang J, Liu X, Li Z, Xiang W, et al. Magnetic resonance diffusion tensor imaging following major ozonated autohemotherapy for treatment of acute cerebral infarction. *Neural Regen Res*. 2016;11(7):1115-1121.
17. Hao K, Tang S, Xie H, Li X, He X. Application of ozone therapy in interventional medicine. *Journal of Interventional Medicine*. 2019;2:8-11.
18. Kurt H, Keşkek ŞÖ, Çil T, Canataroğlu A. Meme kanserli hastalarda tamamlayıcı/ alternatif tedavi kullanımı. *Türk Onkoloji Dergisi*. 2013;28(1):10-15.
19. Kızıltan HŞ, Bayir AG, Yucesan G, Eris AH, İdin K, Karatoprak C, et al. Medical ozone and radiotherapy in a peritoneal, Erlich-ascites, tumor-cell model. *Altern Ther Health Med*. 2015;21(2):24-29.
20. Ernst E. A primer of complementary and alternative medicine commonly used by cancer patients. *The Medical Journal of Australia*. 2001;174(2):88-92.
21. Neogi T. Eklem ağrısı epidemiyolojisi. The International Association for the Study of Pain, 2016. (Erişim adresi: [https://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/AM/Images/MemberPhotos/2016YearOfPainFactSheets/FactSheets/Turkish/11\\_Eklem\\_Agrisi\\_Epidemiyolojisi.pdf](https://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/AM/Images/MemberPhotos/2016YearOfPainFactSheets/FactSheets/Turkish/11_Eklem_Agrisi_Epidemiyolojisi.pdf), Erişim tarihi: 10.08.2020).
22. Kozanoğlu ME, Göncü K. Dejeneratif eklem hastalığı rehabilitasyonu. *Turkish Journal of Geriatrics*. 1999;2(2):71-75.
23. Alan H, Vardı N, Özgür C, Acar AH, Yolcu Ü, Doğan DO. Comparison of the effects of low-level laser therapy and ozone therapy on bone healing. *J Craniofac Surg*. 2015;26:e396-400.

24. Riva Sanseverino E. Knee-joint disorders treated by oxygen-ozone therapy. *Europa Medicophysica*. 1989;25:163-70.
25. Vaillant JD, Fraga A, Díaz MT, Mallok A, Viebahn-Hänsler R, Fahmy Z, et al. Ozone oxidative postconditioning ameliorates joint damage and decreases pro-inflammatory cytokine levels and oxidative stress in PG/PS-induced arthritis in rats. *Eur J Pharmacol*. 2013;714:318-324.
26. Taşbilek Yoncalık M. Ozon terapinin sporcularda etkisi. *Gazi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*. 2017;22(1-4): 23-30.
27. Pressman S. Ozone benefits for athletes. 2012. (Erişim adresi: <http://www.o3center.org/ConditionsCenter/MusculoSkeletalSystems/Ozonebenefitsforathletes.html>, Erişim tarihi: 10.08.2020).
28. Kesikburun S, Yaşar M. Ozon tedavisi. *TOTBİD Dergisi*. 2017; 16:196-202.
29. Hidalgo-Tallón J, Menéndez-Cepero S, Vilchez JS, Rodríguez-López CM, Calandre EP. Ozone therapy as add-on treatment in fibromyalgia management by rectal insufflation: an open-label pilot study. *J Altern Complement Med*. 2013;19:238-242.
30. Moretti M. Effectiveness of hyaluronic acid and O2-O3 injections in lateral ankle sprains without tear of anterior talofibular ligament. *Int J Ozone Therapy*. 2012;11:98-100.
31. Uysal B, Seven MM, Memiş A, Yıldız Y. Ozon tedavisinin spor hekimliğindeki potansiyel endikasyonları. *Spor Hekimliği Dergisi*. 2015;50:77-88.
32. Korkmaz H, Küçükolbaşı H. Diş hekimliğinde ozon uygulamaları. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg*. 2013;7:125-134.
33. Beck EG, Wasser G, Viebahn-Hänsler R. The current status of ozone therapy empirical developments and basic research. *Forsch Komplementärmed*. 1989;5:61-75.
34. Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Arch Med Res*. 2006;37(4):425-435.
35. Korkut Y, Ayada C, Toru Ü. Ozon Tedavisi ve servikal - lomber disk hernileri üzerine etkisi. *Ankara Med J*. 2015;15(3):161-168.
36. Viebahn-Hänsler R, Lee A. The Use of Ozone in Medicine. *Medicina Biologica*, 4 ed., 2002.
37. Dıraçoğlu D. Kas iskelet hastalıklarında ozon-oksijen tedavileri. *Türk J Phys Med Rehab*. 2016;62(2):183-191.
38. Gracer RI, Bocci V. Can the combination of localized "proliferative therapy" with "minor ozonated autohemotherapy" restore natural healing process? *Med Hypotheses*. 2005;65(4):729-752.
39. Babuççu O. Ozon terapi: Mit ve gerçek. *Türk Plast Surg*. 2011;19 (3): 105-112.
40. Viebahn-Hänsler R, Olga Sonia León F, Ziad F. The low-dose ozone concept-guidelines and treatment strategies. *Ozone: Science & Engineering: The Journal of the International Ozone Association*. 2012; 34(6):408-424.
41. Bocci V. Ozone a new medical drug. Springer Netherlands, 2005.
42. Bocci VA. Tropospheric ozone toxicity vs. usefulness of ozone therapy. *Arch Med. Res*. 2007;38(2):265-267.
43. Bocci V. Biological and clinical effects of ozone: Has ozone therapy a future in medicine? *Br J Biomed Sci*. 1999;56:270-279.
44. Why consider ozone therapy/oxygen Spa as alternative treatment dallas fort worth?, 2010. ([http://www.holisticbodyworker.com/ozone\\_therapy\\_documentation.html](http://www.holisticbodyworker.com/ozone_therapy_documentation.html), Erişim tarihi: 10.10.2020)
45. Gérard V, Sunnen MD. SARS and ozone therapy: Theoretical considerations. 2003. (, Erişim tarihi: 01.10.2020).
46. Bocci V, Larini A, Micheli V. Restoration of normoxia by ozone therapy may control neoplastic growth: a review and a working hypothesis. *J Altern Complement Med*. 2005;11:257-265.
47. Inal M, Dokumacioglu A, Ozcelik E, Ucar O. The effects of ozone therapy and coenzyme Q10 combination on oxidative stress markers in healthy subjects. *Ir J Med. Sci* 2011;180:703-707.
48. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği, 2014. (Erişim adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/10/20141027-3.htm>, Erişim tarihi: 07.08.2020).
49. Koca F. Açılış konuşması. 2. Uluslararası Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Kongresi Özet Kitabı. 24-27 Nisan 2019, İstanbul. (<https://getat2020.saglik.gov.tr/static/GETAT2019-%C3%96zetKitab%C4%B1.pdf>, Erişim tarihi: 01.08.2020).
50. Abdelhafiz AS, Mohammed Z, Ibrahim ME, Ziady HH, Alorab M, Ayyad M, et al. Knowledge, perceptions, and attitude of Egyptians towards the novel coronavirus disease (COVID-19). *Journal of Community Health*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s10900-0-020-00827-7>.
51. Zhong BL, Luo W, Li HM, Zhang QQ, Liu XG, Li WT. Knowledge, attitudes, and practices towards COVID-19 among Chinese residents during the rapid rise period of the COVID-19 outbreak: A quick online cross-sectional survey. *International Journal of Biological Science*. 2020;16(10):1745-1752. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45221>.
52. Roy D, Tripathy S, Kar SK, Sharma N, Verma SK, Kaushal V. Study of knowledge, attitude, anxiety and perceived mental healthcare need in Indian population during COVID-19 pandemic. *Asian Journal of Psychology*. 2020;51:102083. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102083>.
53. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) dashboard. 2020. (<https://covid19.who.int/table>, Erişim tarihi: 10 Eylül 2020).
54. Reuben RC, Danladi MMA, Saleh DA, Ejembi PE. Knowledge, attitudes and practices towards COVID-19: An epidemiological survey in North-Central Nigeria. *J Community Health*. 2020;1-14. doi:10.1007/s10900-020-00881-1.
55. Martínez-Sánchez G, Schwartz A, Donna VD. Potential cytoprotective activity of ozone therapy in SARS-CoV-2/COVID-19. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(5):389. doi:10.3390/antiox9050389
56. Hernández A, Papadakos PJ, Torres A, Gonzalez DA, Vives M, Ferrando C, et al. Two known therapies could be useful as adjuvant therapy in critical patients infected by COVID-19. Dos terapias conocidas podrían ser efectivas como adyuvantes en el paciente crítico infectado por COVID-19. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2020;67(5):245-252. doi:10.1016/j.redar.2020.03.004
57. Paglia L. COVID-19 and paediatric dentistry after the lockdown. *Eur J Paediatr Dent*. 2020;21(2):89. doi:10.23804/ejpd.2020.21.02.01
58. Zheng Z, Dong M, Hu K. A preliminary evaluation on the efficacy of ozone therapy in the treatment of COVID-19. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.26040. doi:10.1002/jmv.26040
59. Loeb BL. Ozone and the coronavirus. *Ozone: Science & Engineering*. 2020; 42(4): 293.
60. Marini S, Maggiorotti M, Dardes N, Bonetti M, Martinelli M, Re L, et al. Oxygen-ozone therapy as adjuvant in the current emergency in SARS-COV-2 infection: a clinical study. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34(3):10.23812/20-250-E-56. doi:10.23812/20-250-E-56
61. Tirelli U, Cirrito C, Pavanello M, Piasentin C, Lleshi A, Taibi R. Ozone therapy in 65 patients with fibromyalgia: an effective therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019; 23: 1786-1788.
62. Valdenassi L, Franzini M, Ricevuti G, Rinaldi L, Galoforo AC, Tirelli U. Potential mechanisms by which the oxygen-ozone (O2-O3) therapy could contribute to the treatment against the coronavirus COVID-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(8):4059-4061. doi:10.26355/eurrev\_202004\_20976
63. Remondino M, Valdenassi L, Franzini M. Pharmacoeconomic

- analysis of ozone therapy supported by agent based process simulation and data mining. *Ozone Therapy*. 2018;3(1):4-8.
64. Ünal M, Dağdeviren HN. Geleneksel ve tamamlayıcı tıp yöntemleri. *Euras J Fam Med*. 2019;8(1):1-9.
65. Keskin Tunç S, Alpaslan Yaylı NZ, Bayar T. Dentoalveolar cerrahide ozon tedavisi. *Journal of International Dental Sciences*. 2018; 2: 57-63.