Güzellik ve Wellness'ta

OZON TERAPİSİ

Bilimsel Temellerden Klinik Uygulamalara

Beyhan Doğan

BİDGE Yayınları

Güzellik ve Wellness'ta Ozon Terapisi: Bilimsel Temellerden Klinik Uygulamalara

Yazar: Beyhan DOĞAN

ISBN: 978-625-8989-13-7

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 23.04.2026

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374
Yayın hakları © BİDGE Yayınları
www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com
Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.
Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya / Ankara

İçindekiler

ÖNSÖZ 1

GİRİŞ 3

OZON TERAPİNİN TEMELLERİ: TANIM, TARİHÇE VE OKSİJEN KİMYASI 6

1.1. Ozonun Tarihsel Gelişimi ve Tıbbi Kullanımının Evrimi 6

1.1.1. Erken Gözlemler ve Tanımlanma Süreci 6

1.1.2. Teknolojik Gelişim ve İlk Uygulamalar 7

1.1.3. Nikola Tesla ve Ozon Teknolojisinin Yaygınlaşması 7

1.1.4. Savaş Dönemi ve Klinik Gözlemler 7

1.1.5. Modern Ozon Tedavisinin Doğuşu 8

1.1.6. Kurumsallaşma ve Yaygınlaşma 8

1.1.7. Türkiye'de Ozon Tedavisinin Gelişimi 8

1.1.8. Güncel Bilimsel Değerlendirme 9

1.2. Wellness Yaklaşımı, Biyolojik Optimizasyon ve Ozon 9

1.2.1. Biyolojik Optimizasyonun Temel Bileşenleri 10

1.2.2. Wellness Sektöründe Ozonun Konumlanışı 10

1.2.3. Transdermal Uygulamalar ve Ozon Saunaları 11

1.2.4. Sürdürülebilirlik ve Etik Tüketim Bağlamı 11

1.2.5. Genel Değerlendirme 12

1.3. Oksijenin Kimyasal Özellikleri ve Allotropik Formları 12

1.3.1. Atomik Oksijen (O) 12

1.3.2. Moleküler Oksijen (O_2) 13

1.3.3. Ozon (O_3) 14
1.3.4. Ozonun Moleküler Yapısı ve Rezonans Hibriti 14
1.4. Reaktif Oksijen Türleri (ROS) 15
1.4.1. ROS'un Tanımı ve Sınıflandırılması 15
1.4.2. Ozonun ROS Üretimindeki Rolü 16
1.4.3. ROS'un Biyolojik İşlevleri: İki Yüzlü Doğa 17
1.4.4. ROS'un Hücresel Hedefleri 18
1.4.5. ROS ve Ozon Tedavisi Arasındaki İlişkinin Özeti 18
1.4.5. ROS ve Ozon Tedavisi Arasındaki İlişkinin Özeti 19
1.5. Oksidatif Stres ve Hücresel Denge 20
1.5.1. Oksidatif Stresin Tanımı ve Kapsamı 20
1.5.2. Oksidatif Stresin Kaynakları 21
1.5.3. Hücresel Denge: Redoks Homeostazı 21
1.5.4. Ozon Terapisinde Oksidatif Stresin Rolü: Hormesis .. 22
1.5.5. Oksidatif Stres ve Hastalıklar 23
1.5.6. Özet 24
1.6. Antioksidan Savunma Sistemleri 24
1.6.1. Enzimatik Antioksidan Savunma 24
1.6.2. Enzimatik Olmayan Antioksidan Savunma 25
1.6.3. Antioksidan Savunmanın Ozon Terapisi ile İlişkisi 26
1.6.4. Antioksidan Savunmanın Yetersizliği ve Klinik Yansımaları 27
1.6.5. Özet ve Bölüm 1'in Sonuçlandırılması 28
OZONUN BİYOKİMYASAL ETKİ MEKANİZMALARI 29

2.1. Biyokimyasal Etkileşimin Temel Dinamiği 29
2.1.1. Ozonun Biyolojik Sıvılarla Etkileşimi 29
2.1.2. ROS ve LOP'ların İkincil Haberci Olarak Rolü..... 30
2.1.3. Doz Bağımlılık ve Janus Etkisi 31
2.1.4. Hormesis Prensibi ve Ozon 32
2.1.5. Ozonun Doğrudan Farmakolojik Etkisinin Olmaması 32
2.1.6. Özet ve Geçiş..... 33
2.2. Nrf2 Sinyal Yolu ve Antioksidan Adaptasyon 33
2.2.1. Nrf2/Keap1 Sisteminin Yapısı ve İnaktivasyonu..... 34
2.2.2. Ozonun Nrf2 Aktivasyonundaki Rolü 34
2.2.3. Nrf2 Tarafından Aktive Edilen Başlıca Antioksidan Enzimler 35
2.2.4. Ozon ile İndüklenen Nrf2 Aktivasyonuna Dair Deneysel Kanıtlar..... 36
2.2.5. Nrf2 Aktivasyonunun Klinik ve Biyolojik Anlamı..... 36
2.2.6. Nrf2 ve Mitokondriyal Fonksiyon İlişkisi 37
2.3. Mitokondriyal Fonksiyonlar ve Enerji Metabolizması 37
2.3.1. Mitokondriyal Enerji Üretimi ve Redoks Dengesi 38
2.3.2. Ozonun Mitokondriyal Fonksiyonlar Üzerindeki Dolaylı Etkileri..... 38
2.3.3. ATP Üretimi ve Hücresel Enerji Düzeyine Olası Katkılar 39
2.3.4. Mitokondriyal Fonksiyon ve Yaşlanma (Anti-Aging Bağlamı)..... 41
2.3.5. Ozon ve Mitokondriyal Hastalıklar: Potansiyel ve Riskler 42

2.3.6. Özet ve Geçiş 42

2.4. İnflamasyonun Modülasyonu 43

2.4.1. Ozonun İnflamatuar Sinyal Yolları Üzerindeki Etkileri 43

2.4.2. Ozonun Kronik İnflamasyonla İlişkili Durumlarda Kullanımına Dair Klinik Bulgular 45

2.4.3. Ozonun Anti-inflamatuar Etkisinin Sınırları ve Riskleri 46

2.4.4. Ozon, İnflamasyon ve Wellness Söylemi 46

2.4.5. Özet ve Geçiş 47

2.5. İmmün Sistem Üzerine Etkiler 48

2.5.1. Ozonun Doğal Bağışıklık (İnnate Immunity) Üzerine Etkileri 48

2.5.2. Ozonun Adaptif Bağışıklık (Adaptive Immunity) Üzerine Etkileri 49

2.5.3. Ozonun "İmmünomodülatör" Olarak Konumlanması: Uyarıcı mı, Baskılayıcı mı? 51

2.5.4. Klinik Uygulamada İmmünomodülasyon Hedefli Ozon Kullanımı: Örnekler ve Sınırlılıklar 52

2.5.5. Ozon ve Kanser İmmünolojisi: Çok Karmaşık Bir İlişki 53

2.5.6. Özet ve Geçiş 53

2.6. Lipid Oksidasyon Ürünleri (LOP'lar) ve Sistemik Etki 54

2.6.1. LOP'ların Oluşumu ve Başlıca Türleri 55

2.6.2. LOP'ların İkincil Haberci (Second Messenger) Olarak Rolü 56

2.6.3. LOP'ların Sistemik Etki Mekanizması: Lokal Uygulama, Uzak Yanıt 57

2.6.4. LOP'ların Doz Bağımlı Etkileri: Sinyal mi, Toksisite mi? 58

2.6.5. LOP'ların Biyobelirteç Olarak Kullanımı ve Klinik İzlem 58

2.6.6. Ozon Tedavisinde LOP'ların Rolü: Özet ve Klinik Çıkarımlar 59

2.7. Hormesis ve Doz-Yanıt İlişkisi 60

2.7.1. Hormetik Doz-Yanıt Eğrisinin Şekli ve Ozon 60

2.7.2. Ozonun Hormetik Etkisinin Mekanizmaları 61

2.7.3. Terapötik Pencere: Doz Belirlemenin Kritik Önemi 62

2.7.4. Kronik Uygulamalar ve Hormetik Yanıtın Sürdürülebilirliği 63

2.7.5. Hormesis ve Ozonun "Anti-Aging" Söylemi: Bilimsel Gerçekler ve Abartılar 64

2.7.6. Bölüm 2'nin Sonuçlandırılması ve Bölüm 3'e Geçiş 65

LİTERATÜR TARAMASI VE GÜNCEL BİLGİLER 66

3.1. Ozonun "Janus" Etkisi: Toksik mi, Terapötik mi? 66

3.1.1. Toksikolojik Perspektif: Ozon Zararlı Bir Kirletici Olarak 66

3.1.2. Terapötik Perspektif: Kontrollü Kullanımda Biyolojik Uyarı 67

3.1.3. Janus Etkisinin Belirleyicileri: Doz, Yol ve Bağlam 69

3.1.4. Literatürdeki Boşluklar ve Tartışmalar 69

3.1.5. Klinik Pratik ve Wellness Sektörü İçin Çıkarımlar 70

3.2. Mitokondriyal Sağlık, Enerji Metabolizması ve Anti-Aging 71
3.2.1. Mitokondriyal Biyogenez ve Ozon: Deneysel Bulgular 71
3.2.2. Enerji Metabolizması ve Klinik Çalışmalar 72
3.2.3. Ozon ve Anti-Aging: Bilimsel Gerçekler vs. Pazarlama Söylemleri 74
3.2.4. Ozonun Anti-Aging Potansiyelinin Sınırlılıkları ve Bilinmeyenler 75
3.2.5. Klinik Pratik ve Wellness Sektörü İçin Öneriler 75
3.2.6. Özet ve Geçiş 76
3.3. Türkiye Bağlamı: Düzenleyici Çerçeve ve Sektörel Görünüm 77
3.3.1. Düzenleyici Çerçeve: GETAT Yönetmeliği ve Ozon Uygulama Kılavuzu 77
3.3.2. Tıbbi Uygulama ile Wellness Hizmeti Arasındaki Ayrım 78
3.3.3. Sağlık Turizmi ve Ozon Uygulamalarının Sektörel Konumu 78
3.3.4. Türkiye'de Ozon Uygulamalarının Analitik Sınıflandırması 79
3.3.5. Düzenleyici ve Sektörel Sorun Alanları 80
3.3.6. Uluslararası Standartlarla Uyum 81
Genel Değerlendirme 81
ARAŞTIRMA YÖNTEMİ 82
4.1. Araştırma Deseni ve Kanıt Düzeyi Sınıflaması 82
4.2. Veri Kaynakları ve Analiz Süreci 83

4.2.1. Bilimsel Literatür 83
4.2.2. Mevzuat ve Düzenleyici Belgeler 84
4.2.3. Sektörel Veriler ve Kurumsal Raporlar 84
4.2.4. Veri Analizi Süreci 84
4.2.5. Kaynakların Teyidi ve Güvenilirlik 86
4.3. Sektörel Saha Gözlemi (İkincil) 86
4.3.1. İkincil Saha Gözleminin Tanımı ve Kapsamı 86
4.3.2. Yöntemin Nitel Araştırmalardaki Yeri 87
4.3.3. İncelenen Kaynak Türleri 88
4.3.4. Yöntemin Sınırlılıkları 88
4.3.5. Etik ve Yöntemsel Açıklamalar 89
4.4. Sınırlılıklar ve Etik Beyan 89
4.4.1. Çalışmanın Sınırlılıkları 90
4.4.2. Etik Beyan 92
BULGULAR: TÜRKİYE'DE GÜNCEL OZON UYGULAMA MODELLERİ 93
5.1. Wellness Odaklı Sistemik Uygulamalar 93
5.2. Tamamlayıcı Estetik ve Dermokozmetik Uygulamalar 93
5.2.1. Ozonlanmış Yağlar (Ozonitler) 94
5.2.2. Lokal Torbalama (Bagging) ve Ozon Buharı 94
5.3. Analitik Değerlendirme Tablosu 94
TARTIŞMA 98
6.1. Biyokimyasal Mekanizma ile Klinik Kanıt Arasındaki Mesafe 98

6.2. Türkiye Bağlamında Regülasyon ve Uygulama Alanı 99
6.3. Wellness Söylemi ve Bilimsel Kanıt 99
6.3.1. Mekanizma ≠ Klinik Etkinlik 100
6.3.2. Algılanan Fayda ile Ölçülebilir Sonuç Arasındaki Fark 100
6.4. Sektörel Büyüme ve Akademik Sorumluluk 100
6.5. Çalışmanın Sınırlılıkları ve Gelecek Araştırmalar 101
SONUÇ VE ÖNERİLER 102
7.1. Sonuç 102
7.2. Öneriler 103
7.3. Genel Değerlendirme 104
EK 1: REJENERATİF OZON TERAPİSİ TERİMLER SÖZLÜĞÜ 105
Ek 2: Türkiye Sağlık Turizmi Verileri (2019-2024) 122
EK 3: UYGULAMA PROTOKOL ÖZETLERİ (ÖRNEK) 123
1. Majör Otohemoterapi (MAH) 123
2. Minör Otohemoterapi (MOH) 124
3. Rektal İnsüflasyon 125
4. Lokal Torbalama (Bagging) 126
5. Ozon Saunası (Transdermal Ozon) 127
6. Ozonlanmış Yağlar (Topikal) 127
7. Ozonlu Su ve Ozon Buharı (Estetik Amaçlı) 128
KAYNAKÇASI 130
Teşekkür 135

Tablo No:	Başlık	Sayfa
Tablo 1.1.	*Başlıca Reaktif Oksijen Türleri (ROS), Özellikleri ve Biyolojik Kaynakları*	*12*
Tablo 1.2.	*Oksidatif Hasara Uğrayan Başlıca Biyomoleküller ve Biyolojik Sonuçları*	*14*
Tablo 1.3.	*Oksidatif Stresin Başlıca Biyolojik Etkileri ve Sonuçları*	*16*
Tablo 1.5.	*Başlıca Enzimatik Antioksidanlar ve İşlevleri*	*20*
Tablo 1.6.	*Başlıca Enzimatik Olmayan Antioksidanlar ve Kaynakları*	*21*
Tablo 2.1.	*Ozon Dozunun Biyolojik Etkilere Göre Sınıflandırılması (Janus Etkisi)*	*27*
Tablo 2.2.	*Nrf2/ARE Yolu ile Ekspresyonu Artan Başlıca Antioksidan ve Sitoprotektif Enzimler*	*31*
Tablo 2.3.	*Ozonun Mitokondriyal Fonksiyonlar Üzerindeki Potansiyel Etkileri: Mekanizmalar ve Kanıt Düzeyi*	*36*
Tablo 2.4.	*Ozonun Doz Bağımlı İnflamatuar Etkileri*	*39*
Tablo 2.5.	*Ozonun İmmün Sistem Hücreleri ve Fonksiyonları Üzerindeki Başlıca Etkileri*	*45*
Tablo 2.6.	*Başlıca Lipid Oksidasyon Ürünleri (LOP'lar) ve Biyolojik Özellikleri*	*50*
Tablo 2.7.	*Ozonun Hormetik Doz-Yanıt Eğrisinin Bölgeleri ve Biyolojik Sonuçları*	*55*
Tablo 3.1.	*Ozonun Toksik ve Terapötik Etkilerinin Karşılaştırılması*	*62*
Tablo 3.2.	*Ozonun Mitokondriyal Sağlık ve Anti-Aging Bağlamındaki Klinik Çalışma Özeti*	*66*
Tablo 3.3.	*Türkiye'de Ozon Temelli Uygulamaların Karşılaştırmalı Değerlendirmesi*	*73*
Tablo 4.1.	*Veri Analizi Sürecinin*	*78*
Tablo 4.2.	*Çalışmanın Başlıca Sınırlılıkları ve Etki Düzeyleri*	*83*
Tablo 5.1.	*Türkiye'de Ozon Temelli Uygulamaların Analitik Değerlendirmesi*	*87*
Tablo 6.1.	*Ozonun Estetik/Wellness Alanındaki Yaygın İddialar ve Bilimsel Karşılıkları*	*90*
Tablo 7.1.	*Ozon Uygulamalarına Yönelik Öneriler ve Sorumlu Paydaşlar*	*94*

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.1. *Ozonun biyolojik sıvılarla etkileşiminin şematik gösterimi……..26*

Şekil 2.2. *Ozonun Nrf2/ARE Sinyal Yolağı Üzerindeki Etkisi……..30*

KISALTMALAR LİSTESİ

Kısaltma	Açıklama
4-HNE	4-Hidroksinonenal
ARE	Antioxidant Response Element (Antioksidan Yanıt Elemanı)
ATP	Adenozin Trifosfat
CAT	Katalaz
COX-2	Siklooksijenaz-2
DNA	Deoksiribonükleik Asit
2,3-DPG	2,3-Difosfogliserat
ECM	Ekstrasellüler Matriks
eNOS	Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
ERK	Hücre Dışı Sinyal Düzenleyici Kinaz
ETZ	Elektron Taşıma Zinciri
FEV1	Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspirasyon Hacmi
FVC	Zorlu Vital Kapasite
GETAT	Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği
GPx	Glutatyon Peroksidaz
GR	Glutatyon Redüktaz
GSH	İndirgenmiş Glutatyon
GSSG	Oksitlenmiş Glutatyon
GST	Glutatyon S-Transferaz
γ-GCS	γ-Glutamil Sistein Sentetaz
HO-1	Heme Oksijenaz-1
H_2O_2	Hidrojen Peroksit
IFN-γ	İnterferon Gama
IL-1β	İnterlökin-1 Beta
IL-2	İnterlökin-2
IL-4	İnterlökin-4
IL-5	İnterlökin-5
IL-6	İnterlökin-6
IL-10	İnterlökin-10
ISCO3	International Scientific Committee of Ozone Therapy (Uluslararası Ozon Terapisi Bilimsel Komitesi)
JNK	c-Jun N-Terminal Kinaz
Keap1	Kelch-like ECH-associated protein 1
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LOP'lar	Lipid Oksidasyon Ürünleri
LOOH	Lipid Hidroperoksitler
MAH	Majör Otohemoterapi
MAPK	Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz
MDA	Malondialdehit
MELAS	Mitokondriyal Ensefalomiyopati, Laktik Asidoz ve Stroke-benzer Epizodlar
Mn-SOD	Mangan Bağımlı Süperoksit Dismutaz
MOH	Minör Otohemoterapi

mPTP	Mitokondriyal Geçirgenlik Geçiş Gözeneği
mtDNA	Mitokondriyal DNA
NADPH	Nikotinamit Adenin Dinükleotid Fosfat (indirgenmiş form)
NF-κB	Nükleer Faktör Kappa B
NK hücre	Doğal Öldürücü Hücre (Natural Killer cell)
NO	Nitrik Oksit
NQO1	NAD(P)H:Kinon Oksidoredüktaz 1
Nrf2	Nuclear factor erythroid 2–related factor 2
O_2	Moleküler Oksijen
$O_2^{\bullet -}$	Süperoksit Anyonu
O_3	Ozon
•OH	Hidroksil Radikali
$^1O_2$	Singlet Oksijen
OCEBM	Oxford Centre for Evidence-Based Medicine
PEMF	Pulsed Electromagnetic Field Therapy (Atımlı Elektromanyetik Alan Tedavisi)
PGC-1α	Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptör Gama Koaktivatör-1 Alfa
Prx	Peroksiredoksin
PUFA	Çoklu Doymamış Yağ Asitleri (Polyunsaturated Fatty Acids)
ROS	Reaktif Oksijen Türleri (Reactive Oxygen Species)
RCT	Randomize Kontrollü Çalışma (Randomized Controlled Trial)
SOD	Süperoksit Dismutaz
TGF-β	Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta
Th1	Tip 1 Yardımcı T Hücresi
Th2	Tip 2 Yardımcı T Hücresi
TNF-α	Tümör Nekroz Faktörü Alfa
Trx2	Tioredoksin-2
TrxR	Tioredoksin Redüktaz
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
UBI	Ultraviyole Kan Işınlaması
USHAŞ	Uluslararası Sağlık Hizmetleri Anonim Şirketi
UV	Ultraviyole
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

ÖNSÖZ

Son yıllarda “wellness”, “anti-aging”, “detoks” ve “biyohacking” gibi kavramlar, yalnızca popüler kültürün değil, aynı zamanda sağlık ve estetik sektörünün de merkezine yerleşmiştir. Bu dönüşümle birlikte, birçok uygulama bilimsel sınırlarının ötesine taşınarak pazarlama söylemleri içinde yeniden tanımlanmıştır. Ozon terapisi de bu dönüşümün en dikkat çekici örneklerinden biridir.

Peki, bu uygulamaların ardında ne var? Bilim mi, pazarlama mı, yoksa ikisinin ilginç bir karışımı mı?

İşte bu kitap, tam olarak bu sorunun peşine düştü. Bu satırları yazarken ne bir mucize bekliyorum ne de ozon terapisini kötülemek için yola çıktım. Amacım, kafalardaki soru işaretlerini, elimden geldiğince yalın ve dürüst bir dille azaltmak.

Bunu yaparken, yılların sektör deneyimini akademik bir bakışla harmanlamaya çalıştım. Hayatımın büyük bir kısmı güzellik sektörünün ve kozmetiklerin içinde geçti. Pek çok üniversite bitirdim, farklı disiplinleri öğrendim. Ama asıl kırılma noktam, Tokat Saç Bakım ve Güzellik Bölümü’nde eğitim görürken **Dursun Yılmaz** ile tanışmam oldu. Onun teşviki ve rehberliği sayesinde 53 yaşında akademiye adım attım. Bu kitap, işte o yolculuğun bir ürünü.

Bu nedenle kitabı yazarken sürekli şu soruyu sordum kendime: *“Anlattıklarımı, kendi anneme veya en yakın arkadaşıma önerebilir miyim?”* Cevabım her zaman “evet” olmadı. Ama “evet” olan kısımları, içiniz rahat uygulayasınız diye özenle ayırdım. “Hayır” veya “belki” olanları da saklamadım.

Kitabın omurgasını üç temel eksen oluşturuyor:

Birincisi, ozonun kimyasal ve biyokimyasal doğası. Oksijen kimyası, reaktif oksijen türleri (ROS) ve hücresel redoks dengesi gibi kavramlar, ozonun biyolojik etkilerini anlamak için olmazsa olmazdır.

İkincisi, ozonun hücresel düzeydeki etki mekanizmaları. Nrf2 sinyal yolu, mitokondriyal fonksiyonlar, inflamasyon süreçleri

ve immün sistem üzerindeki düzenleyici etkiler, güncel bilimsel literatür ışığında burada tartışılıyor.

Üçüncüsü ise ozonun estetik, wellness ve tamamlayıcı tıp uygulamalarındaki yeri. Klinik kanıt düzeyi, uygulama yöntemleri, riskler, etik sınırlar ve düzenleyici çerçeve hep birlikte ele alınıyor; böylece bilimsel gerçeklik ile sektörel söylem arasındaki mesafe analiz ediliyor.

Bu kitabın temel amacı, okuyucuya ozon terapisi hakkında kesin yargılar sunmak değil; **eleştirel, dengeli ve kanıta dayalı bir değerlendirme zemini kazandırmaktır.** Çünkü günümüzde asıl ihtiyaç duyulan şey, yeni uygulamaları hızla benimsemek ya da toptan reddetmek değil; onları doğru bağlam içinde anlayabilmektir.

Ozon terapisi, doğru koşullarda değerlendirildiğinde belirli alanlarda destekleyici bir rol üstlenebilir. Ancak bu rolün sınırları, bilimsel verilerle çizilmek zorundadır. Bu nedenle kitap boyunca hem potansiyel faydalar hem de sınırlılıklar birlikte ele alınmıştır.

Bu çalışma, ozonun yalnızca bir uygulama değil, aynı zamanda bilim, tıp ve piyasa arasındaki etkileşimin somut bir örneği olduğunu göstermeyi amaçlamaktadır.

Umarım bu kitap, size sadece bilgi vermez, aynı zamanda **doğru soruları sorma cesareti** de kazandırır.

Öğr. Gör. Beyhan DOĞAN

Ardahan, 2026

O3
O3
O3
O3
O3
O3
O3

GİRİŞ

Ozon Ozon (O_3), uzun yıllar boyunca kimya ve çevre bilimleri bağlamında ele alınmış; özellikle atmosferik süreçler ve su arıtma teknolojileri ile ilişkilendirilmiş bir moleküldür (Greenwood & Earnshaw, 1997; Rice vd., 1997). Bununla birlikte, 20. yüzyılın ikinci yarısından itibaren ozonun biyolojik sistemler üzerindeki etkilerine yönelik ilginin artması, bu gazın tıbbi ve tamamlayıcı uygulamalar bağlamında da değerlendirilmesine yol açmıştır (Bocci, 2011). Günümüzde ozon terapisi; ortopedi, dermatoloji, enfeksiyon hastalıkları ve vasküler bozukluklar gibi çeşitli alanlarda destekleyici bir yöntem olarak kullanılmakta, aynı zamanda estetik ve wellness sektöründe giderek daha görünür hale gelmektedir (Elvis & Ekta, 2011; Smith vd., 2017).

Son yıllarda sağlık anlayışında yaşanan dönüşüm, bu görünürlüğün artmasında belirleyici olmuştur. Sağlık, yalnızca hastalıkların tedavisi ile sınırlı bir kavram olmaktan çıkmış; "iyi olma hali", "yaşam kalitesi", "biyolojik performans" ve "yaşlanma yönetimi" gibi boyutları içeren daha geniş bir çerçevede yeniden tanımlanmıştır (Global Wellness Institute, 2023; López-Otín vd., 2013). Bu bağlamda wellness sektörü, bireyin fiziksel, zihinsel ve metabolik durumunu optimize etmeyi hedefleyen uygulamaların hızla yaygınlaştığı bir alan haline gelmiştir. Ozon terapisi de bu yeni paradigmanın içinde, özellikle "detoksifikasyon", "anti-aging" ve "enerji artışı" gibi vaatlerle konumlandırılmaktadır (Sagai & Bocci, 2011).

Ancak ozonun bu alanlardaki kullanımı, beraberinde önemli bir tartışmayı da getirmektedir: Bilimsel temeller ile pazarlama söylemleri arasındaki uyum ne ölçüdedir? Bir başka ifadeyle, ozonun biyokimyasal etkileri ile estetik ve wellness alanında atfedilen faydalar arasında nasıl bir ilişki bulunmaktadır? (Bocci, 2004; Smith vd., 2017).

Bu soruların yanıtlanabilmesi için ozonun yalnızca klinik sonuçlar üzerinden değil, öncelikle kimyasal doğası ve biyolojik etki mekanizmaları üzerinden ele alınması gerekmektedir. Çünkü ozon, doğrudan farmakolojik bir ajan gibi hedefe yönelik etki gösteren klasik bir molekül değildir. Aksine, biyolojik sistemlerde hızlı reaksiyonlara girerek reaktif oksijen türleri (ROS) ve lipid oksidasyon ürünleri (LOP'lar) oluşturan; bu ürünler aracılığıyla hücresel sinyal yollarını dolaylı olarak etkileyen bir ajandır (Bocci, 2011; Sagai & Bocci, 2011). Bu özellik, ozonun etkilerinin bağlama, doza ve uygulama biçimine son derece duyarlı olmasına neden olmaktadır (Elvis & Ekta, 2011).

Bu kitap, ozon terapisini üç temel düzlemde incelemeyi amaçlamaktadır:

Birinci düzlemde (Bölüm 1 ve 2), ozonun kimyasal ve biyokimyasal temelleri ele alınacaktır. Oksijen kimyası, reaktif oksijen türleri ve hücresel redoks dengesi gibi kavramlar, ozonun biyolojik etkilerini anlamak için gerekli teorik zemini oluşturmaktadır (Halliwell & Gutteridge, 2015; Sies, 2017).

İkinci düzlemde (Bölüm 3), ozonun hücresel düzeydeki etki mekanizmaları incelenecektir. Özellikle Nrf2 sinyal yolu, mitokondriyal fonksiyonlar, inflamasyon süreçleri ve immün sistem üzerindeki düzenleyici etkiler, güncel bilimsel literatür ışığında değerlendirilecektir (Re vd., 2014; Bocci, 2011; Sagai & Bocci, 2011).

Üçüncü düzlemde (Bölüm 4, 5 ve 6), ozonun estetik, wellness ve tamamlayıcı tıp uygulamalarındaki yeri tartışılacaktır. Bu bağlamda, klinik kanıt düzeyi, uygulama yöntemleri, riskler, etik sınırlar ve düzenleyici çerçeve birlikte ele alınarak, bilimsel gerçeklik ile sektörel söylem arasındaki mesafe analiz edilecektir (Elvis & Ekta, 2011; Smith vd., 2017; T.C. Resmî Gazete, 2014).

Bu çerçevede kitap boyunca aşağıdaki temel sorulara yanıt aranmaktadır:

- Ozonun hücresel ve sistemik düzeyde etki mekanizmaları nelerdir?
- Reaktif oksijen türleri ve redoks dengesi, ozonun biyolojik etkilerini nasıl şekillendirmektedir?
- Estetik ve wellness uygulamalarında öne sürülen faydalar hangi biyolojik süreçlere dayandırılmaktadır?
- Bu uygulamaların bilimsel kanıt düzeyi nedir ve hangi sınırlılıklar söz konusudur?
- Türkiye'de ozon terapisine ilişkin uygulamalar, uluslararası standartlar ve etik çerçeve ile ne ölçüde uyumludur? (T.C. Resmî Gazete, 2014; USHAŞ, 2025).

Bu sorular doğrultusunda kitap, ozon terapisinin yalnızca potansiyel faydalarını değil; aynı zamanda risklerini, sınırlılıklarını ve bilimsel belirsizliklerini de ele almayı hedeflemektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün de belirttiği gibi, kontrolsüz ozon maruziyeti solunum sistemi üzerinde toksik etkilere yol açabilmektedir (WHO, 2005). Bu nedenle, terapötik kullanımda dozaj ve uygulama yöntemi kritik öneme sahiptir.

Sonuç olarak bu kitap, ozon terapisine ilişkin tartışmayı tek yönlü bir savunma ya da reddiye üzerinden değil; bilimsel veriler, biyokimyasal mekanizmalar ve uygulama pratikleri arasındaki ilişkiyi analiz eden bir çerçeve içinde ele almaktadır. Bu yaklaşım, hem akademik hem de uygulamaya dönük alanlarda daha dengeli ve sürdürülebilir bir değerlendirme zemini oluşturmayı amaçlamaktadır.

BÖLÜM 1

OZON TERAPİNİN TEMELLERİ: TANIM, TARİHÇE VE OKSİJEN KİMYASI

1.1. Ozonun Tarihsel Gelişimi ve Tıbbi Kullanımının Evrimi

Ozon (O_3), üç oksijen atomundan oluşan ve yüksek oksidatif potansiyele sahip bir oksijen allotropudur. Kimyasal olarak son derece reaktif olması, onu hem güçlü bir dezenfektan hem de biyolojik sistemlerde kontrollü kullanımı halinde potansiyel terapötik etkiler doğurabilen bir ajan haline getirmektedir (Bocci, 2011; Elvis & Ekta, 2011).

1.1.1. Erken Gözlemler ve Tanımlanma Süreci

Ozonun varlığına ilişkin ilk dolaylı gözlem, 1785 yılında Hollandalı bilim insanı Martinus van Marum tarafından elektriksel deşarj deneyleri sırasında ortaya konmuştur. Van Marum, oluşan karakteristik kokuyu fark etmiş, ancak bu durumun yeni bir gazdan kaynaklandığını dönemin teknik imkânlarıyla açıklayamamıştır. Bu gözlem, ozonun bilimsel literatürdeki ilk kaydı olarak kabul edilmektedir (Seizinger, 2015).

Ozonun bilimsel olarak tanımlanması ise Alman kimyacı Christian Friedrich Schönbein'e aittir. Schönbein, 1839 yılında yaptığı deneylerde bu gazı izole etmiş ve Yunanca "koklamak" anlamına gelen *ozein* kelimesinden türeterek "ozon" adını vermiştir.

1840 yılında yayımladığı çalışmayla ozonun oksijenin bir allotropu olduğunu bilim dünyasına kazandırmıştır (Rubin, 2001).

1.1.2. Teknolojik Gelişim ve İlk Uygulamalar

Ozonun kontrollü üretimi, 1857 yılında Werner von Siemens'in geliştirdiği indüksiyon tüpü ile mümkün hale gelmiştir. Bu buluş, ozonun laboratuvar ve endüstriyel ölçekte kullanılmasının önünü açmıştır (Seizinger, 2015).

19. yüzyılın sonlarına doğru ozonun dezenfektan özellikleri dikkat çekmiştir. 1893 yılında Hollanda'da kurulan ilk belediye ölçekli içme suyu arıtma tesisinde ozon kullanılmıştır. Bu uygulama, ozonun halk sağlığı alanındaki ilk büyük ölçekli kullanımına işaret etmektedir (Rice vd., 1997).

1.1.3. Nikola Tesla ve Ozon Teknolojisinin Yaygınlaşması

1896 yılında Nikola Tesla, ozon üretimine yönelik ilk jeneratörlerden birinin patentini almıştır (Patent No: 568,177). Tesla'nın geliştirdiği korona deşarj prensibine dayalı sistemler, ozonun daha güvenli ve kontrollü biçimde üretilmesini sağlamıştır. Bu teknoloji, daha sonraki medikal ozon jeneratörlerinin gelişimine temel oluşturmuştur (Seizinger, 2015).

1.1.4. Savaş Dönemi ve Klinik Gözlemler

I. Dünya Savaşı sırasında ozon, özellikle enfekte yaraların tedavisinde Alman hekimler tarafından kullanılmıştır. Bu uygulamalar, ozonun antimikrobiyal etkisine ilişkin erken klinik gözlemler sağlamış; gazlı kangren ve enfekte yaralarda destekleyici bir yöntem olarak değerlendirilmiştir (Bocci, 2011).

1.1.5. Modern Ozon Tedavisinin Doğuşu

Ozonun sistematik tıbbi kullanımı 20. yüzyılın ilk yarısında şekillenmiştir. Diş hekimi E. A. Fisch'in lokal uygulamaları ve cerrah Erwin Payr'ın ozonu cerrahi enfeksiyonlarda kullanması, bu alandaki ilk sistematik girişimler arasında yer almaktadır. Payr'ın 1935 yılında sunduğu kapsamlı çalışma, ozonun cerrahi uygulamalardaki potansiyeline dikkat çekmiştir (Bocci, 2011).

1950'li yıllarda Hans Wolff ve Joachim Hänsler tarafından geliştirilen medikal ozon jeneratörleri, ozon-oksijen karışımının kontrollü dozlarda uygulanmasını mümkün kılmıştır. Bu gelişme, modern ozon tedavisinin teknik temelini oluşturmuştur (Bocci, 2011).

1.1.6. Kurumsallaşma ve Yaygınlaşma

1970'li yıllardan itibaren ozon tedavisi özellikle Almanya, İtalya ve Rusya'da daha sistematik biçimde uygulanmaya başlanmış; bu dönemde çeşitli bilimsel dernekler kurulmuştur. Ozon tedavisi günümüzde bazı ülkelerde tamamlayıcı tıp uygulaması kapsamında değerlendirilmektedir (Bocci, 2011; Elvis & Ekta, 2011).

1.1.7. Türkiye'de Ozon Tedavisinin Gelişimi

Türkiye'de ozon tedavisi 1990'lı yılların sonlarından itibaren uygulanmaya başlanmıştır. 27 Ekim 2014 tarihli ve 29158 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği (GETAT) ile ozon uygulamaları yasal bir çerçeveye oturtulmuş ve yalnızca eğitimli ve sertifikalı hekimler tarafından uygulanması şartı getirilmiştir (T.C. Resmî Gazete, 2014).

1.1.8. Güncel Bilimsel Değerlendirme

Günümüzde ozon tedavisi; ortopedi, dermatoloji, dolaşım bozuklukları ve bazı kronik hastalıklarda tamamlayıcı bir yaklaşım olarak araştırılmaktadır. Bununla birlikte, klinik etkinliğe ilişkin kanıtlar hastalık ve uygulama yöntemine göre değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle ozon tedavisi, kanıta dayalı tıp ilkeleri çerçevesinde ve dikkatli klinik değerlendirme ile ele alınmalıdır (Elvis & Ekta, 2011; Sagai & Bocci, 2011).

1.2. Wellness Yaklaşımı, Biyolojik Optimizasyon ve Ozon

Ozonun 19. yüzyıldan itibaren dezenfektan ve ardından tıbbi bir ajan olarak kullanımı, 20. yüzyılın son çeyreğinde sağlık anlayışında yaşanan köklü dönüşümle yeni bir boyut kazanmıştır. Artık sağlık, yalnızca hastalıkların tedavisine odaklanan bir modelden uzaklaşarak, bireyin genel iyilik halini ve fonksiyonel kapasitesini artırmayı hedefleyen bütüncül bir yaklaşıma evrilmiştir. Bu dönüşüm, “wellness” kavramı etrafında şekillenmekte ve biyolojik optimizasyon, önleyici sağlık ve yaşam kalitesi kavramlarını içermektedir (Global Wellness Institute, 2023).

Bu paradigma değişimi, kozmetik odaklı semptomatik yaklaşımlardan biyolojik temelli, rejeneratif ve önleyici uygulamalara doğru bir yönelim anlamına gelir. Literatürde bu eğilim, “inside-out” (içten dışa) iyileşme yaklaşımı olarak tanımlanmakta ve oksidatif stresin kontrollü biçimde modülasyonu, antioksidan savunma sistemlerinin aktivasyonu ve hücresel homeostazın desteklenmesi temelinde ele alınmaktadır (Sagai & Bocci, 2011). Wellness anlayışının merkezinde, bireyin kendi biyolojik potansiyelini en üst düzeye çıkarma fikri yatar. Bu bağlamda ozon terapisi, doğrudan farmakolojik bir müdahaleden ziyade, vücudun kendi onarım ve savunma mekanizmalarını aktive eden bir uyarıcı olarak değerlendirilmektedir.

1.2.1. Biyolojik Optimizasyonun Temel Bileşenleri

Biyolojik optimizasyon kavramı, organizmanın hücresel düzeyde daha verimli çalışmasını sağlamayı hedefleyen stratejiler bütünüdür. Bu stratejilerin üç temel bileşeni şunlardır:

- Hücresel enerji metabolizmasının (ATP üretimi) iyileştirilmesi
- Antioksidan savunma kapasitesinin artırılması
- Oksidatif stres ile antioksidan sistem arasındaki dengenin (redoks homeostazı) korunması (Sies, 2017; Bocci, 2011)

Ozon terapisi, bu bileşenlerin her üçüyle de ilişkilendirilmektedir. Düşük dozlarda uygulanan ozonun, mitokondriyal fonksiyonları desteklediği, Nrf2 yolu üzerinden antioksidan enzim ekspresyonunu artırdığı ve redoks dengesini olumlu yönde modüle ettiği öne sürülmektedir (Sagai & Bocci, 2011; Re vd., 2014). Ancak bu etkilerin doz bağımlı olduğu ve optimal terapötik pencerenin dar olduğu unutulmamalıdır (Elvis & Ekta, 2011).

1.2.2. Wellness Sektöründe Ozonun Konumlanışı

Wellness endüstrisinde ozon uygulamaları sıklıkla “detoks”, “enerji artışı” ve “yaşlanma karşıtı etki” gibi kavramlarla sunulmaktadır. Bu ifadeler, ozonun biyokimyasal etkilerinin fenomenolojik karşılıkları olarak yorumlanabilir. Gerçekten de ozonun eritrosit deformabilitesini artırarak doku oksijenlenmesini desteklediği ve mitokondriyal enerji üretimini dolaylı olarak iyileştirdiği bildirilmektedir (Elvis & Ekta, 2011). Bu mekanizmalar, bireylerde “zindelik hissi” ve “canlılık” gibi öznel deneyimlere yol açabilmektedir.

Öte yandan, wellness söylemi ile bilimsel kanıt arasındaki ayrımın korunması önemlidir. Ozonun antimikrobiyal etkisi iyi

belgelenmiş olmakla birlikte, sistemik “detoks” etkisine dair güçlü klinik kanıtlar sınırlıdır. Benzer şekilde, anti-aging etkiler büyük ölçüde teorik mekanizmalara ve küçük ölçekli çalışmalara dayanmaktadır (Smith vd., 2017). Bu nedenle, ozonun wellness alanındaki kullanımı, kanıt düzeyi dikkate alınarak temkinli bir şekilde değerlendirilmelidir.

1.2.3. Transdermal Uygulamalar ve Ozon Saunaları

Ozon saunası olarak bilinen uygulamalar, ozon gazının buhar ortamında deri yoluyla verilmesini içerir. Bu uygulamaların fizyolojik etkilerine ilişkin çalışmalar sınırlıdır. Mevcut veriler, kısa süreli uygulamaların bazı biyokimyasal parametrelerde değişikliklere yol açabileceğini göstermektedir; ancak bu bulguların klinik sonuçlara doğrudan yansıması henüz net değildir (Bocci, 2011). Wellness merkezlerinde sıklıkla sunulan bu uygulamaların, medikal ozon tedavisinin yerini tutmadığı ve abartılı iddialardan arındırılmış bir biçimde tanıtılması gerektiği vurgulanmalıdır.

1.2.4. Sürdürülebilirlik ve Etik Tüketim Bağlamı

Wellness yaklaşımının yükselişi, yalnızca bireysel sağlıkla sınırlı kalmamakta; aynı zamanda kozmetik sektörünün çevresel etkilerine yönelik artan farkındalık ve tüketici tercihlerindeki sürdürülebilirlik odaklı değişimle paralel ilerlemektedir. Tüketici nezdinde “sağlıklı olanın aynı zamanda çevreci olması gerektiği” düşüncesi, küresel ölçekte kozmetik sektörünün plastik atık üretimine yönelik eleştirileri artırmış; bireyleri çevre dostu, sertifikalı ve etik üretim kriterlerini önceleyen ürünlere yöneltmiştir (Doğan & Yılmaz, 2025). Doğal ve organik kozmetik ürünlerine olan ilginin artmasında tüketici bilincinin yanı sıra düzenleyici çerçevedeki değişimler de belirleyici olmuştur (Yılmaz & Yıldırım Dal, 2025). Sürdürülebilir güzellik kavramı ise bu eğilimi çevresel,

sosyal ve ekonomik boyutlarıyla bütüncül bir çerçeveye oturtmaktadır (Yıldırım Dal & Yılmaz, 2025).

1.2.5. Genel Değerlendirme

Ozon terapisi, günümüzde wellness ve tamamlayıcı tıp alanında dikkat çeken uygulamalardan biri olmakla birlikte, bilimsel geçerliliği uygulama türüne ve endikasyona göre değişkenlik göstermektedir. Ozonun biyolojik etkileri –özellikle düşük dozda hormetik uyarı yoluyla– belirli koşullarda fayda sağlayabilir. Ancak bu faydaların, abartılı pazarlama söylemlerinden arındırılmış, klinik kanıt düzeyi, güvenlik profili ve etik ilkeler çerçevesinde değerlendirilmesi gerekmektedir (Elvis & Ekta, 2011; Smith vd., 2017).

Ozonun biyolojik etkilerini tam olarak anlayabilmek için öncelikle oksijenin temel kimyasal özelliklerini ve allotropik formlarını incelemek gerekmektedir. İşte bu nedenle, bir sonraki bölümde oksijen kimyasının ayrıntılarına –moleküler oksijen (O_2), ozon (O_3) ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) biyolojik sistemlerdeki rollerine– odaklanılacaktır.

1.3. Oksijenin Kimyasal Özellikleri ve Allotropik Formları

Oksijen, periyodik tabloda 16. grupta (kalkojenler) yer alan, yüksek elektronegatifliğe (3,44 Pauling ölçeğine göre) sahip ve biyolojik sistemlerde temel rol oynayan bir elementtir. Doğada en yaygın olarak moleküler oksijen (O_2) formunda bulunmakla birlikte, farklı atomik düzenlenmeler sonucu çeşitli allotropik formlar oluşturabilmektedir. Bu allotroplar arasında en önemlileri moleküler oksijen (O_2) ve ozon (O_3)'dur (Greenwood & Earnshaw, 1997).

1.3.1. Atomik Oksijen (O)

Atomik oksijen (O), tek bir oksijen atomundan oluşan ve oldukça yüksek reaktiviteye sahip bir türdür. Serbest halde uzun süre

kararlı kalamaz; bu nedenle doğada genellikle geçici bir ara ürün olarak bulunur. Özellikle yüksek enerjili süreçlerde (örneğin ultraviyole ışınım etkisiyle) O_2 molekülünün parçalanması sonucu oluşur. Atomik oksijen, eşleşmemiş elektron içermesi nedeniyle hızla diğer moleküllerle reaksiyona girme eğilimindedir ve bu özelliği onu atmosfer kimyasında ve oksidasyon reaksiyonlarında önemli bir bileşen haline getirir (Brasseur & Solomon, 2005). Biyolojik sistemlerde serbest atomik oksijene nadiren rastlanır; ancak ozonun parçalanması gibi bazı durumlarda ara ürün olarak ortaya çıkabilir (Bocci, 2011).

1.3.2. Moleküler Oksijen (O_2)

Moleküler oksijen (O_2), atmosferde yaklaşık %21 oranında bulunan ve aerobik yaşam için vazgeçilmez olan oksijen formudur. İki oksijen atomunun kovalent bağ ile birleşmesi sonucu oluşur. Moleküler orbital teorisine göre O_2, temel halde iki eşleşmemiş elektron içerir. Bu durum, oksijenin **paramanyetik** özellik göstermesine neden olur. Paramanyetizma, oksijenin manyetik alan tarafından zayıf şekilde çekilmesini açıklar ve bu özellik deneysel olarak doğrulanmıştır (Atkins & de Paula, 2014).

O_2'nin bu "biradikal" yapısı, onu termodinamik olarak reaktif kılmasına rağmen kinetik olarak görece kararlı hale getirir. Bu nedenle oksijen, normal koşullarda kendiliğinden hızlı reaksiyonlara girmez; ancak uygun aktivasyon enerjisi (ısı, kıvılcım veya enzimatik kataliz) sağlandığında oksidasyon reaksiyonları başlar (Greenwood & Earnshaw, 1997).

Biyolojik sistemlerde O_2, mitokondride gerçekleşen oksidatif fosforilasyon sürecinde son elektron alıcısı olarak görev yapar ve ATP üretiminde merkezi rol oynar. Bu süreçte oksijen, suya indirgenirken reaktif ara ürünlerin (ROS) oluşumu kaçınılmazdır (Nelson & Cox, 2017; Sies, 2017).

1.3.3. Ozon (O_3)

Ozon (O_3), üç oksijen atomunun birleşmesiyle oluşan, yüksek oksidatif potansiyele sahip bir oksijen allotropudur. O_2'ye kıyasla daha kararsız ve daha reaktiftir. Standart koşullarda yarı ömrü dakikalar mertebesindedir ve kendiliğinden O_2'ye dönüşme eğilimindedir (Bocci, 2011).

Ozonun oluşumu iki temel mekanizma ile gerçekleşir:

- **Fotokimyasal oluşum:** Atmosferde ultraviyole (UV) ışınlarının O_2 molekülünü parçalayarak atomik oksijen oluşturması ve bu atomların yeniden O_2 ile birleşmesi (Chapman döngüsü). Bu süreç, stratosferdeki ozon tabakasının oluşumundan sorumludur (Chapman, 1930).
- **Elektriksel deşarj (korona deşarjı):** Yüksek voltaj altında O_2 moleküllerinin parçalanarak yeniden birleşmesi. Medikal ozon jeneratörleri bu prensiple çalışır (Elvis & Ekta, 2011).

Stratosferde bulunan ozon tabakası, zararlı UV-B ve UV-C ışınlarını absorbe ederek biyosfer için kritik bir koruyucu işlev görür. Buna karşılık troposferik (yer seviyesi) ozon, solunum yolu üzerinde irritan etkilere sahip olup yüksek konsantrasyonlarda toksiktir. Dünya Sağlık Örgütü, 8 saatlik maruziyet için ortalama 100 $\mu g/m^3$ seviyesini kılavuz değer olarak belirlemiştir (WHO, 2005). Bu nedenle medikal ozon uygulamalarında, ozonun solunması kesinlikle önlenmeli; uygulama kapalı sistemlerde ve kontrollü koşullarda yapılmalıdır (Bocci, 2011).

1.3.4. Ozonun Moleküler Yapısı ve Rezonans Hibriti

Ozon molekülü, doğrusal olmayan bir yapıya sahiptir (bağ açısı yaklaşık 117°). Moleküldeki O-O bağ uzunlukları birbirine eşit olup, ne tek ne de çift bağ özelliği gösterir. Bu durum,

ozonun **rezonans hibriti** yapısıyla açıklanır: Elektronlar, üç oksijen atomu arasında delokalize olmuştur (yayılmıştır). Bu yapı, ozona hem yüksek reaktivite hem de belirli bir kararlılık kazandırır (Greenwood & Earnshaw, 1997).

Ozonun bu kimyasal özellikleri, onu biyolojik sistemlerde eşsiz bir sinyal molekülü haline getirir. Ancak bu etkileri anlayabilmek için öncelikle ozonun biyolojik sıvılarla etkileşimi sonucu oluşan **reaktif oksijen türlerini** (ROS) ve bunların hücresel sistemler üzerindeki etkilerini incelemek gerekmektedir. İşte bu nedenle, bir sonraki bölümde reaktif oksijen türlerinin kimyası ve biyolojik rolleri ele alınacaktır.

1.4. Reaktif Oksijen Türleri (ROS)

Ozonun biyolojik sistemlerdeki etkilerini anlamanın yolu, ozonun biyomoleküllerle etkileşimi sonucu ortaya çıkan **reaktif oksijen türlerini** (Reactive Oxygen Species, ROS) tanımaktan geçer. Ozon kendisi bir radikal olmamakla birlikte, biyolojik sıvılarla temas ettiğinde saniyeler içinde çözünerek çok sayıda ROS'un oluşumuna yol açar. Bu moleküller, hücresel sinyal iletiminden oksidatif hasara kadar geniş bir yelpazede biyolojik süreçlerin düzenleyicileridir (Halliwell & Gutteridge, 2015; Sies, 2017).

1.4.1. ROS'un Tanımı ve Sınıflandırılması

Reaktif oksijen türleri, oksijenin kısmi indirgenmesi sonucu oluşan, yüksek reaktiviteye sahip molekül ve radikalleri ifade eder. ROS, hücresel metabolizmanın doğal bir yan ürünü olmakla birlikte, aşırı üretimleri durumunda biyolojik hasara yol açabilir (Halliwell & Gutteridge, 2015).

Tablo 1.1 *Başlıca Reaktif Oksijen Türleri (ROS), Özellikleri ve Biyolojik Kaynakları*

ROS Türü	Formülü	Özellikleri ve Biyolojik Kaynağı
Süperoksit anyonu	$O_2^{\bullet-}$	Tek elektron indirgenmesi sonucu oluşur. Mitokondriyal elektron taşıma zinciri başlıca kaynaktır. Reaktivitesi sınırlıdır, ancak diğer ROS türlerinin öncüsüdür.
Hidrojen peroksit	H_2O_2	Süperoksitin dismutasyonu sonucu oluşur. Radikal değildir; hücre zarlarından geçebilir. Fenton reaksiyonuyla hidroksil radikaline dönüşebilir.
Hidroksil radikali	$\bullet OH$	Biyolojik sistemlerde bilinen en reaktif oksidandır. Lipitler, proteinler ve DNA ile geri dönüşümsüz reaksiyonlara girerek hücresel hasara yol açar.
Singlet oksijen	$^1O_2$	Yüksek enerjili bir oksijen türüdür. Fotodinamik süreçlerde ve bazı enzimatik reaksiyonlarda oluşur.

Not: Tablo 1.1'deki bilgiler Halliwell & Gutteridge (2015) ve Sies (2017)'den derlenmiştir..

1.4.2. Ozonun ROS Üretimindeki Rolü

Ozon, biyolojik bir sistemle (örneğin kan plazması veya interstisyel sıvı) karşılaştığında doğrudan hücre içine girmek yerine, ortamdaki su ve çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) ile reaksiyona girer. Bu reaksiyonlar sonucunda başlıca şu ürünler oluşur (Bocci, 2011):

- **Hidrojen peroksit (H_2O_2)** : Ozonun su ile reaksiyonundan (ozonoliz) kaynaklanır. Hücre zarından difüze olabilen stabil bir sinyal molekülüdür.
- **Lipid hidroperoksitler ve diğer lipid oksidasyon ürünleri (LOP'lar)** : Ozonun çoklu doymamış yağ asitleri ile reaksiyonu sonucu oluşur. Bu ürünler daha uzun ömürlüdür ve sistemik etkilerden sorumludur.

- Ozonun oluşturduğu bu ROS ve LOP'lar, hücre için bir "tehlike sinyali" işlevi görür. Düşük ve kontrollü konsantrasyonlarda bu sinyaller, hücresel savunma mekanizmalarını harekete geçirir. Yüksek konsantrasyonlarda ise kontrolsüz oksidatif hasara yol açabilir (Sagai & Bocci, 2011; Elvis & Ekta, 2011).

1.4.3. ROS'un Biyolojik İşlevleri: İki Yüzlü Doğa

ROS geleneksel olarak yalnızca hücresel hasara neden olan istenmeyen yan ürünler olarak görülmüştür. Ancak son yirmi yılda bu anlayış köklü bir değişime uğramıştır. Günümüzde ROS'un, özellikle düşük ve orta düzeylerde, aşağıdaki hayati işlevleri yerine getirdiği bilinmektedir (Sies, 2017):

- **Sinyal iletimi:** Hücre büyümesi, farklılaşma ve apoptoz süreçlerinde ikincil haberci olarak görev yaparlar.
- **Savunma:** Fagositik hücreler (nötrofiller, makrofajlar) patojenleri yok etmek için kontrollü ROS üretir.
- **Gen ekspresyonunun düzenlenmesi:** Redoksa duyarlı transkripsiyon faktörleri (örneğin NF-κB, Nrf2) aracılığıyla gen ifadesini modüle ederler.

Bu nedenle, ROS'un "iyi" veya "kötü" olarak nitelendirilmesi tamamen **dozuna, bulunduğu yere ve süresine** bağlıdır. Ozon tedavisinin temelindeki "hormesis" prensibi de bu gözleme dayanır: Kısa süreli, düşük düzeyli bir oksidatif uyarı, hücrenin adaptif kapasitesini artırarak onu daha sonraki daha güçlü streslere karşı dirençli hale getirir (Calabrese, 2014; Sagai & Bocci, 2011).

1.4.4. ROS'un Hücresel Hedefleri

ROS'un aşırı üretimi veya antioksidan savunma sistemlerinin yetersizliği durumunda, aşağıdaki biyomoleküllerde oksidatif hasar meydana gelebilir (Halliwell & Gutteridge, 2015).

Tablo 1.2 *Oksidatif Hasara Uğrayan Başlıca Biyomoleküller ve Biyolojik Sonuçları*

Hedef Molekül	**Oluşan Hasar**	**Biyolojik Sonuç**
Lipidler (hücre zarı)	Lipid peroksidasyonu	Membran akışkanlığında azalma, zar bütünlüğünün bozulması
Proteinler	Karbonilasyon, disülfit çapraz bağları	Enzim inaktivasyonu, protein agregasyonu
DNA (nükleer ve mitokondriyal)	Baz modifikasyonları, zincir kırıkları	Mutasyonlar, hücre döngüsü durması, apoptoz

Not: Tablo 1.2'deki bilgiler Halliwell & Gutteridge (2015)'e dayanmaktadır.

Ozon tedavisinde amaç, bu hasar mekanizmalarını tetiklemek değil, tam tersine **kontrollü ROS oluşumuyla hücrenin kendi antioksidan kapasitesini artırarak** bu tür hasarlara karşı direnç kazandırmaktır. Bu nedenle terapötik ozon uygulamalarında dozun hassas bir şekilde ayarlanması hayati önem taşır (Bocci, 2011; Elvis & Ekta, 2011).

1.4.5. ROS ve Ozon Tedavisi Arasındaki İlişkinin Özeti

Ozon tedavisinin biyolojik etkileri, ozon molekülünün kendisinden değil, onun biyolojik sıvılarda oluşturduğu ROS ve LOP'lardan kaynaklanır. Bu moleküller:

- Hücresel redoks dengesini geçici olarak değiştirir,
- Nrf2 gibi transkripsiyon faktörlerini aktive eder,
- Antioksidan enzimlerin (SOD, katalaz, GPx) ekspresyonunu artırır,
- Hücreyi sonraki oksidatif streslere karşı hazırlar.

Ancak bu olumlu etkiler yalnızca **dar bir terapötik pencere** içinde geçerlidir. Dozun bu pencerenin üzerine çıkması durumunda, ROS hücrede yıkıcı hasara yol açabilir. Bu nedenle ozon tedavisinin mutlaka standart protokollere ve kişiye özel doz ayarlamasına dayanması gerekmektedir (Sagai & Bocci, 2011; Smith vd., 2017).

ROS'un hücre için bir dost mu düşman mı olduğu, miktarına bağlıdır. Ozon tedavisinin sanatı, işte bu "kırmızı çizgiyi" doğru belirleyebilmektir.

Bir sonraki bölümde, ROS üretimi ile antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengenin bozulması olarak tanımlanan **oksidatif stres** kavramı ve bunun hücresel denge üzerindeki etkileri ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

1.4.5. ROS ve Ozon Tedavisi Arasındaki İlişkinin Özeti

Ozon tedavisinin biyolojik etkileri, ozon molekülünün kendisinden değil, onun biyolojik sıvılarda oluşturduğu ROS ve LOP'lardan kaynaklanır. Bu moleküller:

- Hücresel redoks dengesini geçici olarak değiştirir,
- Nrf2 gibi transkripsiyon faktörlerini aktive eder,
- Antioksidan enzimlerin (SOD, katalaz, GPx) ekspresyonunu artırır,
- Hücreyi sonraki oksidatif streslere karşı hazırlar.

Ancak bu olumlu etkiler yalnızca **dar bir terapötik pencere** içinde geçerlidir. Dozun bu pencerenin üzerine çıkması durumunda, ROS hücrede yıkıcı hasara yol açabilir. Bu nedenle ozon tedavisinin mutlaka standart protokollere ve kişiye özel doz ayarlamasına dayanması gerekmektedir (Sagai & Bocci, 2011; Smith vd., 2017).

ROS'un hücre için bir dost mu düşman mı olduğu, miktarına bağlıdır. Ozon tedavisinin sanatı, işte bu "kırmızı çizgiyi" doğru belirleyebilmektir.

Bir sonraki bölümde, ROS üretimi ile antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengenin bozulması olarak tanımlanan **oksidatif stres** kavramı ve bunun hücresel denge üzerindeki etkileri ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

1.5. Oksidatif Stres ve Hücresel Denge

Bir önceki bölümde detaylandırıldığı gibi, reaktif oksijen türleri (ROS) hücresel metabolizmanın doğal ürünleridir ve düşük/orta düzeylerde sinyal iletimi, savunma ve gen ekspresyonu gibi hayati işlevleri yerine getirirler (Sies, 2017). Ancak ROS üretimi ile hücrenin bunları nötralize etme kapasitesi arasında bir denge vardır. Bu dengenin ROS lehine bozulması durumunda ortaya çıkan tablo **oksidatif stres** olarak tanımlanır (Halliwell & Gutteridge, 2015).

1.5.1. Oksidatif Stresin Tanımı ve Kapsamı

Oksidatif stres, "prooksidanlar ile antioksidanlar arasındaki dengenin prooksidanlar lehine bozulması" şeklinde tanımlanabilir. Bu dengesizlik, hücresel bileşenlerde (lipidler, proteinler, DNA) yapısal ve işlevsel hasarlara yol açabilir (Halliwell & Gutteridge, 2015). Oksidatif stres, yalnızca patolojik bir durum olarak değil, aynı zamanda hücresel yanıtların düzenlenmesinde önemli bir sinyal mekanizması olarak da değerlendirilmektedir (Sies, 2017).

Tablo 1.3 *Oksidatif Stresin Başlıca Biyolojik Etkileri ve Sonuçları*

Etki Düzeyi	**Mekanizma**	**Potansiyel Sonuçlar**
Moleküler	Lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu, DNA hasarı	Membran bütünlüğünde bozulma, enzim inaktivasyonu, mutasyonlar
Hücresel	Mitokondriyal disfonksiyon, apoptoz, otofaji bozukluğu	Enerji üretiminde azalma, hücre ölümü, yaşlanma

Etki Düzeyi	Mekanizma	Potansiyel Sonuçlar
Sistemik	Kronik inflamasyon, doku hasarı, metabolik bozukluklar	Kardiyovasküler hastalıklar, nörodejenerasyon, diyabet, kanser

Not: Tablo 1.3'teki bilgiler Halliwell & Gutteridge (2015) ve Sies (2017)'den derlenmiştir.

1.5.2. Oksidatif Stresin Kaynakları

Hücre içinde ROS üretiminin başlıca kaynakları şunlardır (Halliwell & Gutteridge, 2015):

- **Mitokondriyal elektron taşıma zinciri:** Aerobik metabolizma sırasında süperoksit anyonu kaçakları oluşur.
- **NADPH oksidaz enzimleri:** Fagositik hücrelerde savunma amaçlı, diğer hücrelerde sinyal amaçlı ROS üretir.
- **Ksantin oksidaz, lipoksijenaz, siklooksijenaz:** Çeşitli metabolik yollarda ROS yan ürün olarak açığa çıkar.
- **Dış kaynaklar:** Çevresel toksinler, sigara dumanı, radyasyon, bazı ilaçlar ve ağır metaller.

Ozon tedavisi bağlamında önemli olan nokta, **kontrollü bir dış kaynaklı oksidatif stres** oluşturulmasıdır. Düşük doz ozon uygulaması, hücrede kısa süreli ve sınırlı bir ROS dalgası yaratarak adaptif yanıtları tetikler (Bocci, 2011; Sagai & Bocci, 2011).

1.5.3. Hücresel Denge: Redoks Homeostazı

Sağlıklı bir hücre, ROS üretimi ile antioksidan savunma arasında dinamik bir denge kurar. Bu dengeye **redoks**

homeostazı adı verilir (Sies, 2017). Redoks homeostazının korunması şu nedenlerle kritiktir:

- **Sinyal iletiminin devamlılığı:** Birçok sinyal yolu (ör. büyüme faktörleri, apoptoz) redoks duyarlıdır.
- **Hücresel fonksiyonların sürdürülmesi:** Mitokondriyal solunum, enzim aktiviteleri, iyon taşınması.
- **Yaşlanma sürecinin düzenlenmesi:** Kronik oksidatif stres, biyolojik yaşlanmayı hızlandırır (López-Otín vd., 2013).
- **Hastalıkların önlenmesi:** Oksidatif stres, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejenerasyon, diyabet ve kanser gibi birçok patolojinin temelinde yer alır (Halliwell & Gutteridge, 2015).

Şekil 1.1 (önerilen): Redoks homeostazı şeması. Dengede iken hücresel sağlık; antioksidanlar baskın iken redoks sinyali zayıflar; ROS baskın iken oksidatif hasar oluşur.

1.5.4. Ozon Terapisinde Oksidatif Stresin Rolü: Hormesis

Ozon tedavisinin temel mekanizması, **"oksidatif hormesis"** olarak bilinen bir fenomene dayanır. Hormesis, düşük dozda zararlı gibi görünen bir etkenin, aslında hücrede adaptif ve koruyucu yanıtları tetiklemesidir (Calabrese, 2014). Ozon bağlamında bu şöyle işler:

- **Düşük/orta doz ozon** → Kısa süreli, kontrollü ROS artışı → Nrf2 yolağının aktivasyonu → Antioksidan enzimlerin (SOD, katalaz, GPx) sentezinde artış → Hücrenin gelecekteki oksidatif streslere karşı direnç kazanması (Sagai & Bocci, 2011).
- **Yüksek doz ozon** → Kontrolsüz ROS artışı → Antioksidan kapasitenin aşılması → Lipid

peroksidasyonu, protein hasarı, DNA kırıkları → Hücre hasarı ve apoptoz (Bocci, 2011).

Bu nedenle ozon tedavisinde dozun hassas ayarı hayati önem taşır. Terapötik pencere, fayda ile toksisite arasındaki dar aralıktır (Elvis & Ekta, 2011). Ozonun doz bağımlı etkilerinin (çok düşük, düşük/orta terapötik, yüksek toksik) ayrıntılı sınıflandırması **Bölüm 2.1'de Tablo 2.1**'de verilmiştir. Bu bölümde yalnızca hormetik prensip vurgulanmakta olup, doz sınıflandırması için ilgili tabloya atıf yapılmıştır.

1.5.5. Oksidatif Stres ve Hastalıklar

Kronik oksidatif stres, birçok hastalığın patogenezinde merkezi bir role sahiptir. Bunlar arasında (Halliwell & Gutteridge, 2015; López-Otín vd., 2013):

- Kardiyovasküler hastalıklar (ateroskleroz, hipertansiyon)
- Nörodejeneratif hastalıklar (Alzheimer, Parkinson)
- Metabolik sendrom ve tip 2 diyabet
- Kronik inflamatuvar hastalıklar (romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı)
- Kanser (oksidatif DNA hasarı mutasyonlara yol açabilir)
- Yaşlanma ve yaşa bağlı dejenerasyon

Ozon tedavisinin bu hastalıkların bazılarında tamamlayıcı bir yöntem olarak araştırılmasının temelinde, oksidatif stresi düzenleme potansiyeli yatmaktadır. Ancak bu alandaki klinik kanıtlar henüz sınırlıdır ve daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır (Smith vd., 2017).

1.5.6. Özet

Oksidatif stres, hücresel düzeyde bir **"çift ucu keskin kılıç"** gibidir: Düşük düzeyde adaptif ve koruyucu, yüksek düzeyde ise yıkıcı etkilere sahiptir. Ozon terapisi, bu prensibi kullanarak kontrollü bir oksidatif uyarı oluşturur ve hücrenin kendi savunma sistemlerini güçlendirmesini hedefler. Ancak bu etkinin ortaya çıkabilmesi için dozun dar terapötik pencerede tutulması şarttır.

Bir sonraki bölümde (Bölüm 1.6), hücrenin oksidatif strese karşı kullandığı doğal savunma mekanizmaları olan **antioksidan savunma sistemleri** ayrıntılı olarak ele alınacaktır. Bu sistemlerin enzimatik ve enzimatik olmayan bileşenleri, ozon tedavisi ile nasıl aktive edildikleri ve redoks homeostazının korunmasındaki rolleri incelenecektir.

1.6. Antioksidan Savunma Sistemleri

Oksidatif stresin yol açabileceği hücresel hasarı sınırlamak veya ortadan kaldırmak için canlı organizmalar karmaşık ve çok katmanlı **antioksidan savunma sistemleri** geliştirmiştir. Bu sistemler, reaktif oksijen türlerini (ROS) doğrudan nötralize eden moleküllerden, hasarlı biyomolekülleri onaran enzimlere kadar geniş bir yelpazeyi kapsar (Halliwell & Gutteridge, 2015). Antioksidan savunma, enzimatik ve enzimatik olmayan bileşenler olmak üzere iki ana grupta incelenebilir.

1.6.1. Enzimatik Antioksidan Savunma

Enzimatik antioksidanlar, ROS'u katalitik olarak daha az zararlı moleküllere dönüştüren proteinlerdir. Bu enzimler hücrenin "ilk savunma hattı" olarak görev yapar (Nelson & Cox, 2017).

Tablo 1.5 *Başlıca Enzimatik Antioksidanlar ve İşlevleri*

Enzim	Reaksiyon / İşlev	Hücresel Lokalizasyon
Süperoksit dismutaz (SOD)	Süperoksit anyonunu ($O_2^{\bullet -}$) hidrojen peroksite (H_2O_2) dönüştürür: $2\ O_2^{\bullet -} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$	Sitozol (Cu/Zn-SOD), mitokondri (Mn-SOD)
Katalaz (CAT)	Hidrojen peroksiti (H_2O_2) su ve oksijene parçalar: $2\ H_2O_2 \rightarrow 2\ H_2O + O_2$	Peroksizomlar
Glutatyon peroksidaz (GPx)	Hidrojen peroksiti ve lipid hidroperoksitleri glutatyon kullanarak suya veya alkole indirger: $H_2O_2 + 2GSH \rightarrow GSSG + 2H_2O$	Sitozol, mitokondri
Glutatyon redüktaz (GR)	Oksitlenmiş glutatyonu (GSSG) tekrar indirgenmiş forma (GSH) dönüştürür (NADPH kullanarak)	Sitozol, mitokondri
Peroksiredoksinler (Prx)	Hidrojen peroksit ve diğer peroksitleri indirger; tiyol redoks düzenleyicileri	Çeşitli kompartmanlar

Not: Tablo 1.5'teki bilgiler Nelson & Cox (2017) ve Halliwell & Gutteridge (2015)'ten derlenmiştir.

Bu enzimlerin koordineli çalışması, ROS'un hücre için tehdit oluşturmadan sinyal molekülü olarak işlev görmesini sağlar. Özellikle SOD ve katalaz birlikte çalışarak süperoksit ve hidrojen peroksitin birikimini engeller (Sies, 2017).

1.6.2. Enzimatik Olmayan Antioksidan Savunma

Enzimatik olmayan antioksidanlar, doğrudan ROS ile reaksiyona girerek onları nötralize eden düşük molekül ağırlıklı bileşiklerdir. Bunların bir kısmı vücut tarafından sentezlenirken (endojen), bir kısmı besinlerle alınır (eksojen) (Halliwell & Gutteridge, 2015).

***Tablo 1.6** Başlıca Enzimatik Olmayan Antioksidanlar ve Kaynakları*

Antioksidan	**Kaynağı**	**İşlevi**
Glutatyon (GSH)	Endojen (hücre içi sentez)	Hücrenin en bol antioksidanı; doğrudan ROS nötralizasyonu, GPx için kofaktör, detoksifikasyon
Vitamin C (askorbik asit)	Eksojen (besinler)	Suda çözünür; ROS'u doğrudan temizler, vitamin E'yi rejenere eder
Vitamin E (α-tokoferol)	Eksojen (besinler)	Yağda çözünür; lipid peroksidasyon zincirini kırar, hücre zarını korur
β-karoten ve diğer karotenoidler	Eksojen (besinler)	Singlet oksijen ve diğer ROS'u süpürür
Ürik asit	Endojen (pürin metabolizması)	Plazmada önemli antioksidan; demir şelasyonu
Bilirubin	Endojen (hem yıkımı)	Lipid peroksidasyonunu inhibe eder
Flavonoidler (polifenoller)	Eksojen (bitkisel besinler)	ROS süpürücü, metal şelatör, enzim düzenleyici

Not: Tablo 1.6, Halliwell & Gutteridge (2015) ve Sies (2017) temel alınarak oluşturulmuştur.

Bu moleküllerden **glutatyon (GSH)**, ozon terapisi bağlamında özel bir öneme sahiptir. Ozonun oluşturduğu kontrollü oksidatif uyarı, hücrelerde GSH düzeylerini artırabilir ve redoks dengesinin korunmasına katkıda bulunabilir (Bocci, 2011; Sagai & Bocci, 2011).

1.6.3. Antioksidan Savunmanın Ozon Terapisi ile İlişkisi

Ozon tedavisinin en önemli biyokimyasal etkilerinden biri, **antioksidan savunma sistemlerini aktive etmesidir**. Bu aktivasyon, doğrudan ozon molekülünün kendisinden değil, ozonun

oluşturduğu düşük düzeyli ROS ve lipid oksidasyon ürünlerinden (LOP'lar) kaynaklanır (Bocci, 2011). Süreç şu şekilde işler:

1. **Uyarı:** Terapötik dozda ozon uygulaması, hücre dışı ortamda kısa süreli ve sınırlı bir ROS artışına yol açar.
2. **Algılama:** Hücre zarındaki redoksa duyarlı sensörler (ör. Keap1) bu değişimi algılar.
3. **Sinyal iletimi:** Nrf2 transkripsiyon faktörü aktive olur ve çekirdeğe transloke olur.
4. **Yanıt:** ARE (Antioxidant Response Element) bölgelerine bağlanarak SOD, katalaz, GPx, GR ve GSH sentez enzimlerinin gen ekspresyonunu artırır (Sagai & Bocci, 2011; Re vd., 2014).

Bu mekanizma sayesinde ozon, doğrudan bir antioksidan olmamasına rağmen, vücudun **endojen antioksidan kapasitesini artırarak** dolaylı bir koruma sağlar. Bu etki, "oksidatif hormesis" kavramının en güzel örneklerinden biridir (Calabrese, 2014).

1.6.4. Antioksidan Savunmanın Yetersizliği ve Klinik Yansımaları

Antioksidan savunma sistemlerinin genetik veya edinsel yetersizliği, kronik oksidatif strese ve buna bağlı hastalıklara zemin hazırlar. Örneğin:

- SOD veya GPx aktivitesindeki azalma, nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirilmiştir.
- Glutatyon sentezindeki bozukluklar, karaciğer hastalıkları ve yaşlanma sürecini hızlandırabilir.
- Beslenmeye bağlı antioksidan eksiklikleri (C vitamini, E vitamini) bağışıklık fonksiyonunu olumsuz etkiler (Halliwell & Gutteridge, 2015).

Ozon tedavisinin potansiyel faydalarından biri, özellikle antioksidan kapasitesi düşük bireylerde bu savunma sistemini

güçlendirmesidir. Ancak bu alandaki klinik çalışmalar henüz sınırlıdır ve kişiye özel doz ayarlaması gereklidir (Elvis & Ekta, 2011; Smith vd., 2017).

1.6.5. Özet ve Bölüm 1'in Sonuçlandırılması

Bu bölümde (Bölüm 1), ozon terapisinin temelleri üç ana eksende ele alınmıştır:

- **1.1 ve 1.2'de** ozonun tarihsel gelişimi, tıbbi kullanım evrimi ve wellness yaklaşımı içindeki yeri tartışıldı.
- **1.3'te** oksijen kimyası ve allotropik formları (O_2, O_3) incelendi.
- **1.4'te** reaktif oksijen türleri (ROS) ve bunların biyolojik işlevleri detaylandırıldı.
- **1.5'te** oksidatif stres kavramı, redoks homeostazı ve hormesis prensibi açıklandı.
- **1.6'da** antioksidan savunma sistemleri ve ozon tedavisi ile ilişkisi ele alındı.

Bu bilgiler ışığında, ozonun biyolojik etkilerinin anlaşılabilmesi için yalnızca kimyasal özelliklerinin değil, aynı zamanda hücresel sinyal yolları ve adaptif yanıt mekanizmalarının da bilinmesi gerektiği ortaya çıkmaktadır. Ozon, doğrudan bir farmakolojik ajan olmaktan çok, hücrenin kendi savunma ve onarım sistemlerini aktive eden bir **biyoregülatör** olarak işlev görmektedir.

Bir sonraki bölümde (Bölüm 2), ozonun biyokimyasal etki mekanizmaları dört temel eksen üzerinden ayrıntılı olarak incelenecektir: (i) Nrf2 aracılı antioksidan yanıt, (ii) mitokondriyal fonksiyonlar ve enerji metabolizması, (iii) inflamasyon regülasyonu ve (iv) immün sistem modülasyonu.

BÖLÜM 2:

OZONUN BİYOKİMYASAL ETKİ MEKANİZMALARI

2.1. Biyokimyasal Etkileşimin Temel Dinamiği

Ozon (O_3), yüksek oksidasyon potansiyeline sahip bir gaz olmasına rağmen, terapötik uygulamalarda etkisini doğrudan oksidatif hasar üzerinden değil, **kontrollü oksidatif uyarı (oxidative eustress)** yoluyla hücresel adaptasyon mekanizmalarını tetikleyerek gösterir. Bu yaklaşım, klasik "oksidan = zararlı" paradigmasının ötesine geçmekte; ozonun biyolojik sistemlerde **doz bağımlı, düzenleyici ve sinyal temelli** etkiler oluşturduğunu ortaya koymaktadır (Bocci, 2011; Sagai & Bocci, 2011).

2.1.1. Ozonun Biyolojik Sıvılarla Etkileşimi

Ozon, biyolojik sıvılar (kan plazması, interstisyel sıvı) ile temas ettiğinde saniyeler içinde çözünerek özellikle şu moleküllerle reaksiyona girer (Bocci, 2011):

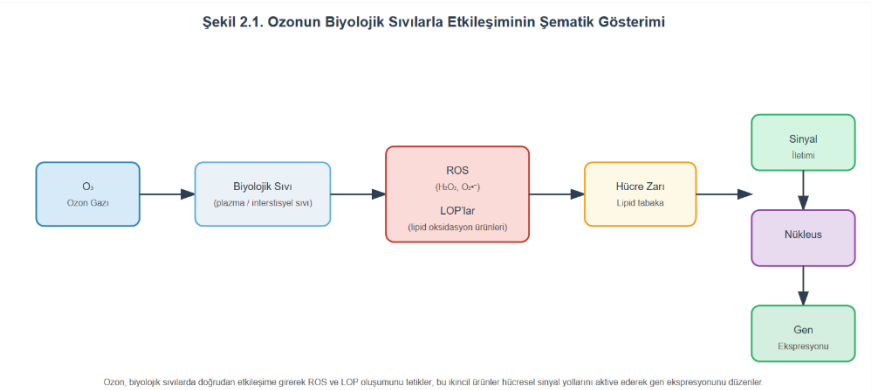
- **Çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA)** – hücre zarlarında ve plazma lipoproteinlerinde bulunur.
- **Antioksidan moleküller** – askorbat (C vitamini), ürat, glutatyon.
- **Protein sülfhidril grupları** (–SH) – albümin ve diğer plazma proteinlerinde.

Bu reaksiyonlar sonucunda iki ana ürün grubu oluşur:

1. **Reaktif oksijen türleri (ROS)** – kısa ömürlü, hızlı etki eden moleküller (başlıca hidrojen peroksit, H_2O_2).
2. **Lipid oksidasyon ürünleri (LOP'lar)** – daha stabil, sistemik etki gösterebilen bileşikler (ozonoidler, lipid hidroperoksitler, aldehitler).

Bu moleküller doğrudan toksik ajanlar olarak değil, **ikincil haberci (second messenger)** gibi davranarak hücresel sinyal yollarını aktive eder (Bocci, 2011).

Şekil 2.1 *Ozonun biyolojik sıvılarla etkileşiminin şematik gösterimi*



2.1.2. ROS ve LOP'ların İkincil Haberci Olarak Rolü

Ozonun kendisi hücre içine girmez; etkilerini tamamen oluşturduğu ikincil haberciler üzerinden gerçekleştirir (Bocci, 2011). Bu süreçte:

- **Hidrojen peroksit (H_2O_2)** hücre zarından difüze olarak sitozole girer ve redoksa duyarlı proteinleri (ör. Keap1) okside eder.
- **Lipid oksidasyon ürünleri (LOP'lar)** – özellikle 4-hidroksinonenal (4-HNE) gibi reaktif aldehitler – hücre zarı reseptörleri veya sitozolik proteinlerle

etkileşerek sinyal kaskatlarını başlatır (Sagai & Bocci, 2011).

- Bu ikincil habercilerin oluşturduğu sinyal, hücrenin "hafif bir oksidatif tehdit altında olduğunu" algılamasına ve buna karşı adaptif bir yanıt geliştirmesine yol açar.

2.1.3. Doz Bağımlılık ve Janus Etkisi

Ozonun biyolojik etkileri, uygulama dozuna son derece duyarlıdır. Düşük ve orta dozlar adaptif ve koruyucu yanıtları tetiklerken, yüksek dozlar toksik hasara yol açar. Bu özellik, literatürde "Janus etkisi" olarak adlandırılır – Roma mitolojisinde iki yüzlü tanrı Janus'a atfen, aynı maddenin hem şifa hem de zarar verebilme potansiyeli (Bocci, 2011; Elvis & Ekta, 2011).

Tablo 2.1 *Ozon Dozunun Biyolojik Etkilere Göre Sınıflandırılması (Janus Etkisi)*

Doz Aralığı	**ROS/LOP Düzeyi**	**Hücresel Yanıt**	**Klinik Anlam**
Çok düşük (≤10 µg/mL)	Çok az, algılanamaz	Sinyal yok, etki görülmez	Etkisiz tedavi
Düşük/Orta (10-40 µg/mL)	Kontrollü, geçici	Nrf2 aktivasyonu, antioksidan enzimlerde artış, adaptif koruma, inflamasyon modülasyonu	**Terapötik pencere** – olumlu klinik etki potansiyeli
Yüksek (>40-50 µg/mL)	Aşırı, kontrolsüz	Oksidatif hasar (lipid, protein, DNA), inflamasyon, apoptoz, doku nekrozu	Toksisite – kontrendike

Not: Tablo 2.1, Bocci (2011), Sagai & Bocci (2011) ve Elvis & Ekta (2011) temel alınarak oluşturulmuştur. Belirtilen doz aralıkları majör otohemoterapi için yaklaşık değerlerdir; uygulama yöntemine göre değişebilir.

Bu tablodan da anlaşılacağı gibi, ozon tedavisinde başarı, büyük ölçüde bu **dar terapötik pencerenin doğru**

yönetilmesine bağlıdır. Dozun kişiye, uygulama yöntemine ve endikasyona göre hassas bir şekilde ayarlanması gerekir.

2.1.4. Hormesis Prensibi ve Ozon

Ozon biyolojisinin temelini **hormesis** kavramı oluşturur. Hormesis, düşük dozda zararlı gibi görünen bir etkenin, aslında hücrede adaptif ve koruyucu yanıtları tetiklemesi durumudur (Calabrese, 2014). Ozon bağlamında hormetik yanıt şu şekilde özetlenebilir (Sagai & Bocci, 2011):

- **Düşük doz:** Adaptif yanıt → koruyucu etki (antioksidan enzimlerde artış, DNA onarımının uyarılması).
- **Orta doz:** Optimal biyolojik uyarı (maksimum fayda).
- **Yüksek doz:** Toksisite ve hücresel hasar (oksidatif stresin dekompanzasyonu).

Bu model, ozon tedavisinde dozun neden kritik olduğunu açıkça ortaya koyar. Klinik uygulamalarda başarı, büyük ölçüde bu **dar terapötik pencerenin doğru yönetilmesine** bağlıdır (Elvis & Ekta, 2011).

2.1.5. Ozonun Doğrudan Farmakolojik Etkisinin Olmaması

Ozon, klasik anlamda bir ilaç değildir. Vücutta bir reseptöre bağlanmaz, doğrudan bir enzimi inhibe etmez veya aktive etmez. Etkisi tamamen **dolaylı ve sinyal aracılıdır**. Bu nedenle ozon tedavisi, "farmakolojik" bir müdahaleden çok, "biyoregülatif" bir uyarı olarak değerlendirilmelidir (Bocci, 2011).

Bu durum, ozon tedavisinin hem güçlü hem de zayıf yanını oluşturur:

- **Güçlü yanı:** Vücudun kendi onarım ve savunma mekanizmalarını hedef alır; sentetik ilaçların yan etkilerinden bağımsızdır.
- **Zayıf yanı:** Etki, bireyin biyolojik kapasitesine (antioksidan rezerv, genetik yapı, yaş, beslenme durumu) bağlı olarak değişkenlik gösterir; standardizasyonu zordur (Smith vd., 2017).

2.1.6. Özet ve Geçiş

Ozonun biyokimyasal etkileşiminin temel dinamiği şu şekilde özetlenebilir:

- Ozon, biyolojik sıvılarda hızla reaksiyona girerek ROS ve LOP'lar oluşturur.
- Bu ürünler, hücre için bir "uyarı sinyali" işlevi görür.
- Düşük/orta dozlarda adaptif (hormetik) yanıtları tetikler; yüksek dozlarda toksiktir.
- Ozonun etkisi doğrudan değil, ikincil haberciler aracılığıyla ve doz bağımlıdır.

Bu temel dinamiğin merkezinde yer alan moleküler mekanizmalardan en önemlisi, **Nrf2 sinyal yolu**dur. Nrf2, hücrenin antioksidan savunma genlerini düzenleyen ana anahtar (master switch) olarak görev yapar. Bir sonraki bölümde, ozonun Nrf2 aracılı antioksidan adaptasyon mekanizması ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

2.2. Nrf2 Sinyal Yolu ve Antioksidan Adaptasyon

Ozonun biyolojik etkilerinin merkezinde, hücrenin oksidatif strese karşı ana savunma mekanizmasını kontrol eden bir transkripsiyon faktörü olan **Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2–related factor 2)** yer alır. Nrf2, hücrenin "antioksidan ana şalteri" (master switch) olarak tanımlanmakta ve 500'den fazla koruyucu genin ekspresyonunu düzenlemektedir (Sagai & Bocci, 2011; Sies, 2017).

2.2.1. Nrf2/Keap1 Sisteminin Yapısı ve İnaktivasyonu

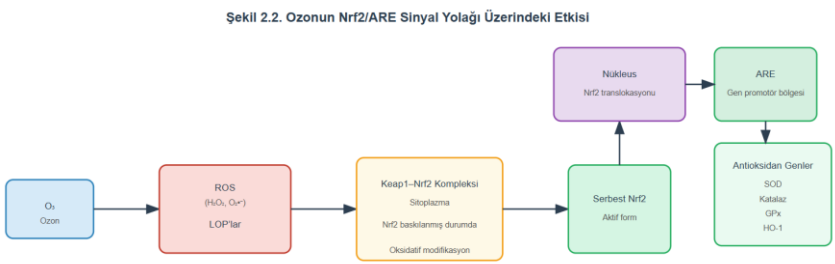
Normal koşullarda (bazal durumda) Nrf2, sitoplazmada **Keap1 (Kelch-like ECH-associated protein 1)** proteini ile bağlı halde bulunur. Keap1, Nrf2'nin ubiquitinasyonunu ve proteazomal degradasyonunu sağlayarak onu inaktif tutar. Bu mekanizma, hücrenin gereksiz yere antioksidan genleri aktive etmesini engeller (Sagai & Bocci, 2011).

2.2.2. Ozonun Nrf2 Aktivasyonundaki Rolü

Ozonun oluşturduğu düşük düzeyli ROS (özellikle hidrojen peroksit) ve lipid oksidasyon ürünleri (LOP'lar), Keap1 üzerindeki **tiyol (-SH) gruplarını** modifiye eder. Bu modifikasyon, Keap1'in konformasyonunu değiştirerek Nrf2'nin serbest kalmasına yol açar (Bocci, 2011; Re vd., 2014).

Serbest kalan Nrf2, sitoplazmadan **nükleusa transloke** olur ve burada küçük Maf proteinleri ile heterodimer oluşturarak DNA üzerindeki **ARE (Antioxidant Response Element)** bölgelerine bağlanır. ARE, antioksidan ve sitoprotektif genlerin ortak promotör bölgesidir (Sagai & Bocci, 2011).

***Şekil 2.2** Ozonun Nrf2/ARE Sinyal Yolağı Üzerindeki Etkisi*



(Şekil, ozonun Keap1-Nrf2 ayrışmasını, nükleer translokasyonu ve ARE'ye bağlanarak antioksidan enzim sentezini

nasıl tetiklediğini göstermektedir. Kaynak: Sagai & Bocci, 2011'den uyarlanmıştır.)

2.2.3. Nrf2 Tarafından Aktive Edilen Başlıca Antioksidan Enzimler

Nrf2/ARE yolunun aktivasyonu sonucunda aşağıdaki koruyucu enzimlerin ekspresyonu artar:

Tablo 2.2 *Nrf2/ARE Yolu ile Ekspresyonu Artan Başlıca Antioksidan ve Sitoprotektif Enzimler*

Enzim	Fonksiyonu	Hücresel Önemi
Süperoksit dismutaz (SOD)	Süperoksiti ($O_2^{\bullet -}$) hidrojen peroksite (H_2O_2) dönüştürür	İlk savunma hattı
Katalaz (CAT)	Hidrojen peroksiti (H_2O_2) su ve oksijene parçalar	Peroksizomlarda yüksek aktivite
Glutatyon peroksidaz (GPx)	H_2O_2 ve lipid hidroperoksitleri glutatyon kullanarak indirger	Hücre zarı koruması
Glutatyon S-transferaz (GST)	Xenobiyotiklerin ve okside lipidlerin glutatyon ile konjugasyonu	Detoksifikasyon
Heme oksijenaz-1 (HO-1)	Hem'i biliverdin, CO ve serdemire parçalar	Anti-inflamatuar, anti-apoptotik
NAD(P)H:kinon oksidoredüktaz 1 (NQO1)	Kinonları hidrokinonlara indirger	Kanserojen detoksifikasyonu
γ-glutamilsistein sentetaz (γ-GCS)	Glutatyon sentezinde hız sınırlayıcı enzim	GSH düzeylerinin artışı
Tioredoksin redüktaz (TrxR)	Tioredoksin sistemini düzenler	Protein tiyol redoks dengesi

Not: Tablo 2.2, Sagai & Bocci (2011), Re vd. (2014) ve Sies (2017) temel alınarak oluşturulmuştur.

Bu enzimlerin koordineli artışı, hücrenin oksidatif strese karşı **adaptif direnç** geliştirmesini sağlar. Bu nedenle ozon tedavisi, paradoksal biçimde –yani kendisi bir oksidan olmasına rağmen– hücrenin antioksidan kapasitesini artırabilen bir uyarıcı olarak değerlendirilmektedir (Sagai & Bocci, 2011).

2.2.4. Ozon ile İndüklenen Nrf2 Aktivasyonuna Dair Deneysel Kanıtlar

Re ve arkadaşları (2014) tarafından yapılan bir çalışmada, ozon ön koşullandırması uygulanan sıçanlarda, kalp dokusunda Nrf2 nükleer translokasyonunun arttığı ve buna paralel olarak SOD, katalaz ve HO-1 düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Bu bulgular, ozonun Nrf2/ARE yolunu *in vivo* olarak aktive edebildiğini ortaya koymaktadır (Re vd., 2014).

Bununla birlikte, bu tür çalışmaların çoğunluğu deneysel hayvan modellerinde veya *ex vivo* insan kan hücrelerinde gerçekleştirilmiştir. İnsanlarda estetik ve wellness endikasyonlarına yönelik Nrf2 aktivasyonunu doğrudan gösteren geniş örneklemli, randomize kontrollü çalışmalar sınırlıdır (Elvis & Ekta, 2011; Smith vd., 2017).

2.2.5. Nrf2 Aktivasyonunun Klinik ve Biyolojik Anlamı

Nrf2 yolunun ozon tarafından aktive edilmesinin potansiyel klinik yansımaları şunlardır:

- **Kronik oksidatif stresin azaltılması:** Artan antioksidan kapasite, yaşlanma ve kronik hastalıklarla ilişkili oksidatif hasarı sınırlayabilir.
- **İnflamasyonun kontrolü:** Nrf2, NF-κB gibi pro-inflamatuar yolakları baskılayarak inflamasyonu modüle eder (bkz. Bölüm 2.4).

- **Detoksifikasyon desteği:** GST, NQO1 gibi faz II detoks enzimlerinin artışı, vücudun toksinleri temizleme kapasitesini artırabilir.
- **Hücresel yaşlanma ve longevity:** Nrf2 aktivitesinin yaşla birlikte azaldığı bilinmektedir. Ozon gibi hormetik uyarıcıların, bu düşüşü yavaşlatma potansiyeli araştırılmaktadır (Calabrese, 2014).

Ancak bu etkilerin çoğu **doz ve uygulama süresine bağlıdır**. Kronik veya yüksek doz ozon maruziyeti, Nrf2 aktivasyonunu toksik hasara dönüştürebilir (Elvis & Ekta, 2011).

2.2.6. Nrf2 ve Mitokondriyal Fonksiyon İlişkisi

Nrf2'nin yalnızca sitozolik antioksidan enzimleri değil, aynı zamanda **mitokondriyal biyogenez** ile ilişkili bazı genleri de düzenlediği gösterilmiştir. Özellikle PGC-1α (peroksizom proliferatör-aktive reseptör gama koaktivatör-1 alfa) ekspresyonunu dolaylı olarak artırarak mitokondriyal oksidatif fosforilasyon verimliliğini etkileyebilir (Sies, 2017). Bu durum, ozonun enerji metabolizması üzerindeki etkilerine bir bağlantı oluşturmaktadır.

Bir sonraki bölümde, ozonun **mitokondriyal fonksiyonlar ve enerji metabolizması** üzerindeki etkileri ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

2.3. Mitokondriyal Fonksiyonlar ve Enerji Metabolizması

Mitokondriler, ökaryotik hücrelerin "enerji santralleri" olarak bilinir ve oksidatif fosforilasyon yoluyla hücresel enerji birimi olan ATP'nin (adenozin trifosfat) büyük kısmını üretirler. Bununla birlikte, mitokondriler aynı zamanda hücresel ROS'un (özellikle süperoksit) ana kaynağıdır; apoptoz, kalsiyum homeostazı ve sinyal iletiminde de kritik roller oynarlar (Nelson & Cox, 2017; Sies, 2017). Yaşlanma biyolojisinde mitokondriyal fonksiyon kaybı merkezi bir yer tutmakta; mitokondriyal DNA hasarı, azalmış

oksidatif fosforilasyon kapasitesi ve artmış ROS üretimi, biyolojik yaşlanmanın temel mekanizmaları arasında sayılmaktadır (López-Otín vd., 2013).

Ozon terapisi bağlamında mitokondriyal fonksiyonlar, doğrudan bir hedef olmaktan ziyade, ozonun oluşturduğu kontrollü oksidatif uyarıya verilen **adaptif yanıtların** bir parçası olarak ele alınmaktadır (Bocci, 2011; Sagai & Bocci, 2011).

2.3.1. Mitokondriyal Enerji Üretimi ve Redoks Dengesi

Mitokondrilerde ATP sentezi, elektron taşıma zinciri (ETZ) boyunca NADH ve $FADH_2$'den gelen elektronların oksijene aktarılması sırasında oluşan proton gradienti ile gerçekleşir. Bu süreçte, ETZ'nin kompleks I ve III'ünden kaçak elektronlar süperoksit ($O_2^{\bullet -}$) oluşturabilir. Normal koşullarda bu ROS, mitokondriyal antioksidan sistemler (Mn-SOD, GPx, Trx2) tarafından kontrol edilir. Ancak bu dengenin bozulması, mitokondriyal oksidatif strese ve fonksiyon kaybına yol açar (Sies, 2017).

Ozon tedavisinde amaç, yüksek dozda toksik ROS üretmek değil, **düşük düzeyli ve geçici bir oksidatif sinyal** oluşturarak mitokondrinin adaptif kapasitesini artırmaktır (Bocci, 2011).

2.3.2. Ozonun Mitokondriyal Fonksiyonlar Üzerindeki Dolaylı Etkileri

Ozon molekülü mitokondriye doğrudan girmez; etkilerini tamamen hücre dışında oluşturduğu ROS ve LOP'ların tetiklediği sinyal yolları üzerinden gösterir. Bu sinyallerin mitokondriyal düzeydeki başlıca yansımaları şunlardır (Sagai & Bocci, 2011; Bocci, 2011):

- **Mitokondriyal biyogenezin uyarılması:** Nrf2 aktivasyonu, PGC-1α (peroksizom proliferatör-

aktive reseptör gama koaktivatör-1 alfa) ekspresyonunu dolaylı olarak artırabilir. PGC-1α, mitokondriyal DNA replikasyonu ve oksidatif fosforilasyon genlerinin ana düzenleyicisidir.

- **Mitofajinin (hasarlı mitokondrilerin temizlenmesi) tetiklenmesi:** Hafif oksidatif stres, hücrenin hasarlı mitokondrileri seçici olarak otofaji ile yok etmesini (mitofaji) teşvik edebilir. Bu süreç, hücresel "kalite kontrol" mekanizmasının bir parçasıdır.
- **Elektron taşıma zinciri verimliliğinin düzenlenmesi:** Düşük doz ozon uygulamalarında, ETZ komplekslerinin aktivitesinde artış ve kaçak elektron oluşumunda azalma bildirilmiştir (deneysel modellerde). Bu durum, daha fazla ATP ve daha az ROS üretimi anlamına gelebilir.
- **2,3-Difosfogliserat (2,3-DPG) artışı:** Ozon, eritrositlerde 2,3-DPG düzeyini artırarak oksihemoglobin disosiyasyon eğrisini sağa kaydırır. Bu sayede oksijenin hemoglobinden ayrılarak dokulara geçişi kolaylaşır (Bohr etkisi). Sonuçta, aynı miktarda oksijen daha verimli kullanılır ve doku oksijenizasyonu artar (Bocci, 2011).

2.3.3. ATP Üretimi ve Hücresel Enerji Düzeyine Olası Katkılar

Ozon tedavisinin, özellikle majör otohemoterapi sonrası bireylerde "enerji artışı" ve "zindelik" hissi yarattığına dair fenomenolojik gözlemler mevcuttur. Bu etkinin altında yatan olası mekanizmalar şunlardır (Elvis & Ekta, 2011; Smith vd., 2017):

- **Artan doku oksijenlenmesi:** Eritrosit deformabilitesi ve 2,3-DPG artışı sayesinde periferik

dokulara daha fazla oksijen ulaşır. Oksijen, mitokondriyal ATP sentezinin temel substratıdır.

- **Mitokondriyal biyogenez:** Yeni ve sağlıklı mitokondrilerin oluşumu, hücrenin toplam ATP üretim kapasitesini artırır.
- **Redoks dengesinin optimizasyonu:** Kronik oksidatif stresin azalması, mitokondriyal membran potansiyelinin korunmasına ve ETZ'nin daha verimli çalışmasına katkı sağlar.

Ancak bu mekanizmaların büyük bir kısmı deneysel düzeydedir. İnsanlarda ATP üretiminde anlamlı ve kalıcı bir artış olduğunu gösteren yüksek kanıt düzeyli randomize kontrollü çalışmalar sınırlıdır (Smith vd., 2017).

2.3 Ozonun Mitokondriyal Fonksiyonlar Üzerindeki Potansiyel Etkileri: Mekanizmalar ve Kanıt Düzeyi

Etki Mekanizması	Hücresel Sonuç	Kanıt Düzeyi	Kaynak
2,3-DPG artışı → oksihemoglobin disosiyasyonunda sağa kayma	Doku oksijenizasyonunda artış	İyi belgelenmiş (insan *ex vivo*)	Bocci, 2011
Eritrosit deformabilitesinde artış	Mikrosirkülasyonda iyileşme, oksijen taşınması	İyi belgelenmiş (insan *ex vivo*)	Bocci, 2011
Nrf2 → PGC-1α → mitokondriyal biyogenez	ATP üretim kapasitesinde artış	Deneysel (hayvan modelleri)	Sagai & Bocci, 2011
Mitofaji (hasarlı mitokondrilerin temizlenmesi)	Mitokondriyal kalite kontrolünde iyileşme	Deneysel (in vitro)	Sies, 2017 (yorum)
ETZ kompleks aktivitesinde düzenleme	ATP/ROS oranında iyileşme	Sınırlı, deneysel	Elvis & Ekta, 2011
Oksidatif stresin azalması (dolaylı)	Mitokondriyal DNA hasarında azalma	Deneysel, klinik kanıt zayıf	Smith vd., 2017

Not: Tablo 2.3, belirtilen kaynaklar temel alınarak oluşturulmuştur. "İyi belgelenmiş" ifadesi, insan ex vivo çalışmalarla desteklenen mekanizmaları; "deneysel" ifadesi, hayvan veya hücre kültürü çalışmalarını; "sınırlı" ifadesi ise az sayıda veya metodolojik olarak zayıf çalışmaları işaret eder.

2.3.4. Mitokondriyal Fonksiyon ve Yaşlanma (Anti-Aging Bağlamı)

Mitokondriyal disfonksiyon, yaşlanmanın "hallmark"larından biri olarak kabul edilmektedir (López-Otín vd., 2013). Ozonun mitokondriyal biyogenezi ve mitofajiyi tetikleme potansiyeli, teorik olarak yaşlanma sürecini yavaşlatabilir. Bununla birlikte, bu alandaki klinik veriler henüz başlangıç aşamasındadır:

- **Olumlu bulgular:** Bazı küçük ölçekli çalışmalarda, ozon tedavisinin yaşlı bireylerde oksidatif stres belirteçlerini (malondialdehit, 8-OHdG) azalttığı ve antioksidan kapasiteyi (GSH, SOD) artırdığı bildirilmiştir (Sagai & Bocci, 2011).
- **Sınırlılıklar:** Bu çalışmaların çoğu kısa süreli, küçük örneklemli ve plasebo kontrollü değildir. Ayrıca, doğrudan "biyolojik yaş" üzerindeki etkileri ölçen uzun dönemli çalışmalar yoktur (Smith vd., 2017).

Bu nedenle, ozon terapisinin "anti-aging" etkileri konusunda kesin yargılara varmak için daha güçlü kanıtlara ihtiyaç vardır.

2.3.5. Ozon ve Mitokondriyal Hastalıklar: Potansiyel ve Riskler

Mitokondriyal hastalıkları olan bireylerde (örneğin, mitokondriyal miyopatiler, MELAS sendromu), hücreler zaten oksidatif fosforilasyon defekti ve artmış bazal ROS düzeyine sahiptir. Bu hastalarda ozon tedavisinin yaratacağı ek oksidatif yük, teorik olarak zararlı olabilir. Bu nedenle, ozon uygulamaları öncesinde mitokondriyal hastalıkların dışlanması önerilmektedir (Elvis & Ekta, 2011; Bocci, 2011).

2.3.6. Özet ve Geçiş

Ozonun mitokondriyal fonksiyonlar üzerindeki etkileri şu şekilde özetlenebilir:

- Ozon doğrudan mitokondriye girmez; etkilerini redoks sinyalleri (Nrf2/PGC-1α yolu) ve eritrosit fonksiyonları (2,3-DPG, deformabilite) üzerinden dolaylı olarak gösterir.
- Düşük dozlarda mitokondriyal biyogenezi, mitofajiyi ve doku oksijenlenmesini destekleyerek enerji metabolizmasını optimize edebilir.

- Yüksek dozlarda veya kontrolsüz uygulamalarda mitokondriyal hasara yol açabilir.
- Anti-aging iddiaları teorik olarak makul olmakla birlikte, klinik kanıt düzeyi düşüktür.

Mitokondriyal disfonksiyon aynı zamanda kronik inflamasyonun önemli bir tetikleyicisidir. Mitokondriden salınan ROS ve mitokondriyal DNA (mtDNA) parçaları, NF-κB yolu üzerinden pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini uyarabilir. Bu nedenle, bir sonraki bölümde ozonun **inflamasyon üzerindeki modülatör etkileri** ele alınacaktır.

2.4. İnflamasyonun Modülasyonu

İnflamasyon, doku hasarı veya enfeksiyona karşı gelişen temel bir biyolojik savunma mekanizmasıdır. Akut inflamasyon, iyileşme sürecinin normal ve gerekli bir parçasıyken; kronik, düşük düzeyli inflamasyon (bazen "inflammaging" olarak adlandırılır) yaşlanma, metabolik sendrom, otoimmün hastalıklar ve nörodejeneratif bozukluklar gibi birçok kronik durumun patogenezinde merkezi bir rol oynar (Halliwell & Gutteridge, 2015). Ozon tedavisinin inflamasyon üzerindeki etkileri, **doz bağımlı bifazik (çift yönlü)** bir karakter gösterir: düşük/orta dozlar anti-inflamatuar etkiler gösterirken, yüksek dozlar pro-inflamatuar yanıtları tetikleyebilir (Elvis & Ekta, 2011; Bocci, 2011).

2.4.1. Ozonun İnflamatuar Sinyal Yolları Üzerindeki Etkileri

Ozonun oluşturduğu kontrollü ROS ve LOP'lar, hücresel redoks dengesini geçici olarak değiştirerek aşağıdaki inflamasyonla ilişkili sinyal yollarını modüle eder:

- **NF-κB yolağının baskılanması:** Nükleer faktör kappa B (NF-κB), pro-inflamatuar sitokinlerin (TNF-α, IL-1β, IL-6, COX-2) ekspresyonunu düzenleyen ana transkripsiyon faktörüdür. Ozonun aktive ettiği

Nrf2, NF-κB ile çapraz etkileşime girerek onun nükleer translokasyonunu ve DNA bağlanma aktivitesini azaltabilir. Bu durum, ozonun düşük doz uygulamalarında gözlenen anti-inflamatuar etkilerin temel mekanizmalarından biridir (Sagai & Bocci, 2011; Re vd., 2014).

- **Pro-inflamatuar sitokinlerde azalma:** Birçok deneysel ve klinik çalışmada, ozon tedavisinin serum veya doku düzeyinde tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α), interlökin-1 beta (IL-1β) ve interlökin-6 (IL-6) düzeylerini anlamlı ölçüde düşürdüğü gösterilmiştir (Smith vd., 2017).
- **Anti-inflamatuar sitokinlerde artış:** Ozon uygulamaları, interlökin-10 (IL-10) ve dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF-β) gibi anti-inflamatuar sitokinlerin üretimini artırabilir. Bu durum, inflamatuar yanıtın kontrol altına alınmasına ve doku onarımının desteklenmesine katkı sağlar (Bocci, 2011).

Tablo 2.4 *Ozonun Doz Bağımlı İnflamatuar Etkileri*

Doz Aralığı	NF-κB Aktivitesi	Pro-inflamatuar Sitokinler (TNF-α, IL-1β, IL-6)	Anti-inflamatuar Sitokinler (IL-10, TGF-β)	Klinik Yansıma
Çok düşük (<10 µg/mL)	Değişim yok	Değişim yok	Değişim yok	Etkisiz
Düşük/Orta (10-40 µg/mL)	Baskılanır	Azalır	Artar	**Anti-inflamatuar / Koruyucu**
Yüksek (>40-50 µg/mL)	Aktive olur	Artar	Azalır	Pro-inflamatuar / Toksik

Not: Tablo 2.4, Elvis & Ekta (2011), Bocci (2011) ve Smith vd. (2017) derlenerek oluşturulmuştur. Doz aralıkları majör otohemoterapi için yaklaşık değerlerdir; uygulama yöntemine göre değişebilir.

2.4.2. Ozonun Kronik İnflamasyonla İlişkili Durumlarda Kullanımına Dair Klinik Bulgular

Ozonun anti-inflamatuar etkileri, özellikle kronik inflamasyonun rol oynadığı bazı hastalıklarda tamamlayıcı bir yaklaşım olarak araştırılmıştır:

- **Osteoartrit:** Düşük doz ozon uygulamalarının (rektal insüflasyon veya eklem içi enjeksiyon) osteoartritli hastalarda ağrıyı azalttığı ve fonksiyonel kapasiteyi artırdığına dair bazı çalışmalar bulunmaktadır. Bu etki, pro-inflamatuar sitokinlerin baskılanması ve lokal kan akışının artmasıyla ilişkilendirilmiştir (Smith vd., 2017).
- **Diyabetik ayak ülserleri:** Ozon tedavisinin (lokal torbalama veya ozonlu yağ) diyabetik yaralarda iyileşmeyi hızlandırdığı ve enfeksiyon kontrolüne katkı sağladığı bildirilmiştir. Anti-inflamatuar ve antimikrobiyal etkiler bu süreçte rol oynar (Elvis & Ekta, 2011).
- **Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve astım:** Bu hastalıklarda ozon tedavisinin kullanımı tartışmalıdır. Düşük doz sistemik ozonun (rektal insüflasyon) bazı inflamatuar parametreleri iyileştirebileceğine dair ön bulgular olsa da, inhalasyon yoluyla ozon maruziyetinin akciğerlerde belirgin inflamasyona ve fonksiyon bozukluğuna yol açtığı iyi bilinmektedir (WHO, 2005; Elvis & Ekta, 2011). **Ozon gazının solunması kesinlikle kontrendikedir.**

Bu klinik çalışmaların çoğunluğu küçük örneklemli, düşük kanıt düzeyli veya metodolojik sınırlılıklar içermektedir. Ozonun anti-inflamatuar etkisinin klinik pratikte rutin olarak önerilebilmesi için daha geniş, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (Smith vd., 2017).

2.4.3. Ozonun Anti-inflamatuar Etkisinin Sınırları ve Riskleri

Ozonun inflamasyon üzerindeki etkileri doğrusal değildir ve aşağıdaki sınırlamalar dikkate alınmalıdır:

- **Dar terapötik pencere:** Anti-inflamatuar etkinin görüldüğü doz aralığı (10-40 μg/mL) nispeten dardır. Bu aralığın aşılması durumunda ozon pro-inflamatuar hale gelir.
- **Bireysel farklılıklar:** Bireyin antioksidan kapasitesi, genetik yapısı (örneğin Nrf2 polimorfizmleri) ve bazal inflamasyon düzeyi, ozonun inflamatuar yanıta etkisini değiştirebilir.
- **Uygulama yöntemi:** Aynı doz, farklı uygulama yöntemleriyle (majör otohemoterapi, rektal insüflasyon, lokal enjeksiyon) verildiğinde farklı sistemik etkilere yol açabilir. Lokal uygulamalar genellikle daha düşük sistemik inflamatuar risk taşır (Bocci, 2011).

Ayrıca, ozon tedavisinin uzun süreli ve tekrarlı kullanımının inflamatuar parametreler üzerindeki etkilerini inceleyen prospektif çalışmalar yok denecek kadar azdır.

2.4.4. Ozon, İnflamasyon ve Wellness Söylemi

Wellness sektöründe ozon, sıklıkla “kronik inflamasyonu baskılayan”, “detoksifiye eden” ve “bağışıklık sistemini dengeleyen” bir yöntem olarak tanıtılmaktadır. Bu ifadeler, ozonun

yukarıda özetlenen biyokimyasal etkileriyle kısmen uyumlu olsa da, çoğu zaman kanıt düzeyinin ötesinde genellemeler içermektedir. Örneğin:

- Ozonun "her türlü inflamasyonu" baskıladığı iddiası doğru değildir; etki doz, uygulama yolu ve hastalığın evresine bağlıdır.
- Ozonun "detoks" etkisi genellikle karaciğer faz II enzimlerinin (GST, NQO1) Nrf2 aracılı aktivasyonuna dayandırılsa da, bu mekanizmanın klinik detoksifikasyon üzerindeki somut etkileri kanıtlanmamıştır.

Bu nedenle, ozonun inflamasyon modülasyonu potansiyeli, abartılı iddialardan arındırılmış, bilimsel verilerle sınırlandırılmış bir şekilde sunulmalıdır.

2.4.5. Özet ve Geçiş

Ozonun inflamasyon üzerindeki etkileri şu şekilde özetlenebilir:

- Düşük/orta dozlarda NF-κB yolunu baskılayarak ve anti-inflamatuar sitokinleri artırarak **anti-inflamatuar** etki gösterir.
- Yüksek dozlarda veya kontrolsüz uygulamalarda **pro-inflamatuar** hale gelir.
- Klinik çalışmalar, özellikle osteoartrit ve diyabetik yara gibi kronik inflamasyonla ilişkili durumlarda tamamlayıcı bir potansiyel olduğunu düşündürmektedir; ancak kanıt düzeyi düşüktür.
- Ozon gazının solunması kesinlikle kontrendikedir.

İnflamasyon ve bağışıklık sistemi birbiriyle sıkı sıkıya bağlıdır. Ozonun inflamatuar yanıt üzerindeki düzenleyici etkileri, aynı zamanda immün sistem hücrelerinin aktivasyonunu ve fonksiyonlarını da etkilemektedir. Bu nedenle, bir sonraki bölümde

ozonun **immün sistem üzerindeki etkileri** –özellikle immünomodülasyon kavramı çerçevesinde– ele alınacaktır.

2.5. İmmün Sistem Üzerine Etkiler

Bağışıklık sistemi, vücudu patojenlere karşı koruyan, hasarlı hücreleri temizleyen ve doku homeostazını sağlayan karmaşık bir ağdır. İmmün yanıtın hem aşırı aktivasyonu (otoimmünite, alerji) hem de yetersiz aktivasyonu (enfeksiyonlara yatkınlık, kanser) hastalıkla sonuçlanabilir. Bu nedenle, ideal bir immün müdahale "stimülasyon" veya "baskılama"dan ziyade **immünomodülasyon** – yani yanıtın optimize edilmesi – olmalıdır (Bocci, 2011).

Ozonun immün sistem üzerindeki etkileri, doğrudan bir "immün uyarıcı" olmaktan çok, ozonun oluşturduğu ROS ve LOP'ların hücresel sinyal yollarını düzenlemesi yoluyla ortaya çıkan **dolaylı ve doz bağımlı bir modülasyondur** (Sagai & Bocci, 2011; Elvis & Ekta, 2011).

2.5.1. Ozonun Doğal Bağışıklık (İnnate Immunity) Üzerine Etkileri

Doğal bağışıklık, vücudun ilk savunma hattıdır ve makrofajlar, nötrofiller, doğal öldürücü (NK) hücreler ve dendritik hücreler gibi fagositik ve sitotoksik hücreleri içerir. Ozon tedavisinin bu hücreler üzerindeki başlıca etkileri şunlardır:

- **Makrofaj aktivasyonu ve fagositoz kapasitesinde artış:** Düşük doz ozon uygulamalarının (özellikle minör otohemoterapi veya rektal insüflasyon) makrofajların fagositik aktivitesini artırdığı ve mikroorganizmaları daha etkin bir şekilde temizlemelerini sağladığı gösterilmiştir. Bu etki, ozonun oluşturduğu ROS'un makrofajlardaki NF-κB ve Nrf2 yollarını modüle etmesiyle ilişkilidir (Bocci, 2011; Smith vd., 2017).

- **Doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesinde düzenleme:** NK hücreleri, virüsle enfekte hücreleri ve tümör hücrelerini tanıyıp yok eder. Bazı çalışmalarda, ozon tedavisinin NK hücre sitotoksisitesini artırdığı bildirilmiştir. Ancak bu etkinin doz ve süre bağımlı olduğu, çok yüksek dozlarda NK aktivitesinin baskılanabileceği unutulmamalıdır (Elvis & Ekta, 2011).
- **Nötrofil aktivitesi ve oksidatif patlama:** Nötrofiller, fagositoz sırasında ROS üreterek (oksidatif patlama) patojenleri öldürür. Ozonun düşük dozlarının nötrofillerin bu kapasitesini artırabileceği, ancak yüksek dozların nötrofil apoptozunu hızlandırabileceği öne sürülmüştür (Sagai & Bocci, 2011).

2.5.2. Ozonun Adaptif Bağışıklık (Adaptive Immunity) Üzerine Etkileri

Adaptif bağışıklık, T lenfositler ve B lenfositler aracılığıyla spesifik patojenlere karşı uzun süreli hafıza oluşturur. Ozonun adaptif bağışıklık üzerindeki etkileri daha karmaşıktır ve genellikle dolaylıdır:

- **T lenfosit yanıtlarının modülasyonu:** Ozon tedavisinin, yardımcı T hücrelerinin (Th1/Th2 dengesi) düzenlenmesinde rol oynayabileceği gösterilmiştir. Özellikle, düşük doz ozonun Th1 yanıtını (hücresel bağışıklık) destekleyen sitokinlerin (IL-2, IFN-γ) üretimini artırdığı, alerjik ve otoimmün durumlarda ise Th2 yanıtını (humoral bağışıklık) baskılayarak dengeyi koruyabildiği bildirilmiştir (Bocci, 2011).

- **Sitokin regülasyonu:** Ozonun, hem pro-inflamatuar hem de anti-inflamatuar sitokinleri etkilediği daha önce (Bölüm 2.4) belirtilmişti. Bu sitokinler, T ve B lenfositlerin farklılaşması, proliferasyonu ve efektör fonksiyonları için kritik öneme sahiptir. Ozonun sitokin ağı üzerindeki düzenleyici etkisi, adaptif bağışıklık yanıtlarının şiddetini ve süresini etkileyebilir (Smith vd., 2017).
- **B lenfosit ve antikor üretimi:** Ozonun doğrudan B hücreleri üzerindeki etkilerine dair veriler sınırlıdır. Bazı hayvan çalışmalarında, ozon tedavisinin spesifik antikor yanıtlarını artırdığı görülmüşse de, bu bulguların insana translasyonu henüz yapılmamıştır (Elvis & Ekta, 2011).

Tablo 2.5 *Ozonun İmmün Sistem Hücreleri ve Fonksiyonları Üzerindeki Başlıca Etkileri*

Hücre / Fonksiyon	**Düşük/Orta Doz Ozon Etkisi**	**Yüksek Doz Ozon Etkisi**	**Kanıt Düzeyi**	**Kaynak**
Makrofaj fagositozu	Artar	Azalır / Toksisite	Orta (deneysel, bazı klinik)	Bocci, 2011; Smith vd., 2017
NK hücre sitotoksisitesi	Artar (genellikle)	Azalabilir	Düşük-Orta	Elvis & Ekta, 2011
Nötrofil oksidatif patlama	Artar (düşük doz)	Azalır / Apoptoz	Düşük (in vitro)	Sagai & Bocci, 2011
Th1 sitokinleri (IL-2, IFN-γ)	Artma eğilimi	Baskılanma	Düşük	Bocci, 2011
Th2 sitokinleri (IL-4, IL-5)	Azalma eğilimi (alerjik durumlarda)	Değişken	Düşük	Smith vd., 2017

Hücre / Fonksiyon	Düşük/Orta Doz Ozon Etkisi	Yüksek Doz Ozon Etkisi	Kanıt Düzeyi	Kaynak
Anti-inflamatuar sitokinler (IL-10, TGF-β)	Artar	Azalır	Orta	Re vd., 2014; Bocci, 2011
Antikor üretimi (B hücre)	Sınırlı veri, genellikle artış yönünde	Bilinmiyor	Çok düşük	Elvis & Ekta, 2011

Not: Tablo 2.5, belirtilen kaynaklar temel alınarak oluşturulmuştur. Kanıt düzeyi, mevcut literatürün nicelik ve niteliğine göre yazarlar tarafından değerlendirilmiştir. "Düşük" çoğunlukla deneysel veya küçük örneklemli çalışmaları; "Orta" ise daha tutarlı ancak sınırlı sayıdaki klinik çalışmaları ifade eder.

2.5.3. Ozonun "İmmünomodülatör" Olarak Konumlanması: Uyarıcı mı, Baskılayıcı mı?

Ozon tedavisinin immün sistem üzerindeki etkilerini anlamak için anahtar kavram **immünomodülasyondur**. Ozon, bağışıklık sistemini tek yönlü olarak uyaran veya baskılayan bir ajan değildir. Bunun yerine, mevcut immün yanıtın durumuna ve uygulama dozuna bağlı olarak **dengeleyici** bir rol oynar (Bocci, 2011):

- **İmmün yetmezlik durumlarında (örneğin sık tekrarlayan enfeksiyonlar, kronik yorgunluk):** Düşük doz ozon uygulamaları, makrofaj ve NK hücre aktivitesini artırarak ve Th1 sitokinlerini destekleyerek immün yanıtı güçlendirebilir. Minör otohemoterapi, bu amaçla kullanılan klasik bir ozon yöntemidir (Elvis & Ekta, 2011).

- **Aşırı immün yanıt durumlarında (otoimmün hastalıklar, alerjiler, kronik inflamasyon):** Ozonun anti-inflamatuar ve Th2 baskılayıcı etkileri, teorik olarak aşırı immün yanıtı sınırlayabilir. Ancak, otoimmün hastalıklarda ozon kullanımı konusunda **yeterli klinik kanıt yoktur** ve hatta bazı durumlarda hastalığı aktive etme riski nedeniyle kontrendike olabilir (Smith vd., 2017).

Ozonun immünomodülatör etkilerinin büyük bir kısmı, Nrf2/ARE yoluyla antioksidan enzimlerin indüklenmesi ve NF-κB yolunun baskılanması gibi mekanizmalara dayanır. Bu sayede, ozon bağışıklık hücrelerinde oksidatif stresi azaltarak onların daha verimli çalışmasını sağlayabilir (Sagai & Bocci, 2011).

2.5.4. Klinik Uygulamada İmmünomodülasyon Hedefli Ozon Kullanımı: Örnekler ve Sınırlılıklar

Wellness ve tamamlayıcı tıp pratiğinde, ozon tedavisi özellikle aşağıdaki durumlarda immünomodülasyon amacıyla kullanılmaktadır:

- **Minör otohemoterapi (MOH):** Hastadan alınan 3-5 mL kanın ozonla karıştırılıp kas içine enjekte edilmesi. Bu yöntem, spesifik olmayan bir immün uyarı oluşturarak vücudun savunma mekanizmalarını "antrene" etmeyi hedefler. Sık tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları, kronik yorgunluk ve alerjik durumlarda kullanılır (Bocci, 2011).
- **Majör otohemoterapi (MAH):** Daha sistemik bir immünomodülasyon için kullanılır. Kronik inflamatuar hastalıklarda (örneğin romatoid artrit, inflamatuar bağırsak hastalığı) düşük doz MAH'ın sitokin profilini iyileştirebileceğine dair ön çalışmalar

vardır; ancak randomize kontrollü çalışmalar eksiktir (Smith vd., 2017).

- **Uyarı:** Ozonun immünomodülatör etkileri, özellikle aktif otoimmün hastalığı olan (örneğin sistemik lupus eritematozus, multipl skleroz, tip 1 diyabet) veya immün yetmezlik tedavisi gören bireylerde **dikkatle değerlendirilmelidir**. Ozonun bu hastalıklarda hastalığı aktive etme veya ilaç etkileşimine girme riski göz ardı edilmemelidir. Ozon tedavisi öncesinde mutlaka hekim değerlendirmesi yapılmalıdır (Elvis & Ekta, 2011).

2.5.5. Ozon ve Kanser İmmünolojisi: Çok Karmaşık Bir İlişki

Ozonun kanser tedavisindeki potansiyel rolü, oldukça tartışmalı ve henüz deneysel aşamadadır. Teorik olarak:

- Ozonun artırdığı NK hücre aktivitesi ve Th1 yanıtı, tümör immün gözetimine katkıda bulunabilir.
- Ozonun oluşturduğu hafif oksidatif stres, bazı kanser hücrelerinde apoptozu tetikleyebilir (sağlıklı hücrelerde olduğu gibi).

Ancak, **kanser hastalarında ozon tedavisini öneren yeterli klinik kanıt yoktur**. Ayrıca, bazı kemoterapi ve radyoterapi protokolleri oksidatif stres mekanizmalarıyla çalışır; ozonun bu tedavilerle etkileşimi bilinmemektedir. Bu nedenle, kanser tedavisi gören bireylerin ozon uygulaması yaptırmadan önce mutlaka onkologlarına danışmaları gerekmektedir (Smith vd., 2017).

2.5.6. Özet ve Geçiş

Ozonun immün sistem üzerindeki etkileri şu şekilde özetlenebilir:

- Ozon, immün sistemi tek yönlü uyaran veya baskılayan bir ajan değil; **immünomodülatör** bir ajandır.
- Düşük/orta dozlarda makrofaj, NK hücre ve nötrofil aktivitelerini artırarak doğal bağışıklığı destekler; sitokin ağını düzenleyerek adaptif bağışıklığı modüle eder.
- Klinik kullanımda özellikle minör otohemoterapi, immün yetmezlik ve kronik enfeksiyonlara yatkınlık durumlarında tercih edilmektedir.
- Otoimmün hastalıklar, kanser ve aktif immün tedaviler alan bireylerde ozon kullanımı kontrollü olmalı, hekim kararı gerektirir.

Ozonun immün hücreler üzerindeki etkilerinin bir kısmı, ozonun lipidlerle reaksiyonu sonucu oluşan nispeten kararlı moleküller olan **lipid oksidasyon ürünleri (LOP'lar)** aracılığıyla gerçekleşir. Bu ürünler, ozonun kısa ömürlü ROS'undan farklı olarak kan dolaşımında taşınabilir ve uzak dokularda biyolojik etkiler oluşturabilir. Bir sonraki bölümde, bu önemli molekül grubu olan **lipid oksidasyon ürünleri ve sistemik etkileri** detaylandırılacaktır.

2.6. Lipid Oksidasyon Ürünleri (LOP'lar) ve Sistemik Etki

Ozonun biyolojik sistemlerdeki etkileri yalnızca kısa ömürlü reaktif oksijen türleri (ROS) ile sınırlı değildir. Ozon, aynı zamanda biyolojik sıvılarda bulunan **çoklu doymamış yağ asitleri** (PUFA) ile reaksiyona girerek daha kararlı ve uzun ömürlü moleküller olan **lipid oksidasyon ürünlerini** (Lipid Oxidation Products, LOP'lar) oluşturur. Bu ürünler, ozon tedavisinin sistemik ve gecikmiş etkilerinin temel belirleyicileri olarak kabul edilmektedir (Bocci, 2011; Sagai & Bocci, 2011).

2.6.1. LOP'ların Oluşumu ve Başlıca Türleri

Ozon (O_3), kimyasal olarak yüksek derecede elektrofiliktir ve çift bağ içeren moleküllerle kolayca reaksiyona girer. Biyolojik sistemlerde bu reaksiyonun en önemli hedefleri, hücre zarlarının ve plazma lipoproteinlerinin yapısında bulunan **çoklu doymamış yağ asitleri** (PUFA; örneğin araşidonik asit, linoleik asit) ve kolesteroldür (Bocci, 2011).

Ozonun PUFA ile reaksiyonu (ozonoliz) sonucunda başlıca şu ürünler oluşur:

- **Lipid hidroperoksitler (LOOH):** Birincil oksidasyon ürünleri.
- **Malondialdehit (MDA):** Lipid peroksidasyonunun yaygın bir belirteci; reaktif bir dialdehit.
- **4-Hidroksinonenal (4-HNE):** Oldukça reaktif bir α,β-doymamış aldehit; sinyal iletiminde önemli rol oynar.
- **Ozonoidler (ozonidler):** Ozonun doğrudan çift bağlara eklenmesiyle oluşan siklik peroksit yapıları. Bu ürünler, ozonun kendine özgü "imzası" olarak kabul edilir (Bocci, 2011).

Tablo 2.6 *Başlıca Lipid Oksidasyon Ürünleri (LOP'lar) ve Biyolojik Özellikleri*

LOP Türü	**Oluşum Mekanizması**	**Kararlılık**	**Biyolojik Etkileri**
Lipid hidroperoksitler (LOOH)	Ozonun PUFA ile reaksiyonu (ara ürün)	Orta (enzimatik olarak indirgenebilir)	Sinyal iletiminde rol; yüksek dozda toksik
Malondialdehit (MDA)	PUFA'nın peroksidasyonu sonucu (ikincil ürün)	Yüksek	Sitotoksik; DNA ile reaksiyona girebilir; oksidatif stres belirteci
4-Hidroksinonenal (4-HNE)	ω-6 PUFA'larının (örn. araşidonik asit) peroksidasyonu	Yüksek	**Sinyal molekülü** (düşük doz); Nrf2 aktivatörü; yüksek dozda toksik
Ozonoidler (siklik ozonidler)	Ozonun çift bağa doğrudan eklenmesi	Orta	Ozon'a özgü ürünler; farmakolojik aktiviteye sahip olabilir

Not: Tablo 2.6, Bocci (2011), Sagai & Bocci (2011) ve Halliwell & Gutteridge (2015) temel alınarak oluşturulmuştur.

2.6.2. LOP'ların İkincil Haberci (Second Messenger) Olarak Rolü

Ozonun kendisi saniyeler içinde tükenirken, oluşturduğu LOP'lar – özellikle 4-HNE ve ozonoidler – dakikalar ila saatler boyunca biyolojik ortamda kalabilir. Bu kararlılık, LOP'ların aşağıdaki işlevleri görmesine olanak tanır (Bocci, 2011):

- **Hücre zarından difüzyon ve uzak hedeflere ulaşma:** LOP'lar, özellikle küçük aldehitler (MDA, 4-HNE), hücre zarından kolayca geçebilir ve kan dolaşımına katılarak uygulama bölgesinden uzaktaki dokulara ulaşabilir.

- **Redoksa duyarlı sinyal yollarının aktivasyonu:** LOP'lar (özellikle 4-HNE), hücre içinde Keap1 üzerindeki tiyol gruplarını modifiye ederek Nrf2'yi aktive eder. Ayrıca, MAP kinaz (ERK, JNK, p38) gibi diğer sinyal yollarını da etkileyebilir (Sagai & Bocci, 2011).
- **Sistemik adaptif yanıtın başlatılması:** Uzak dokularda Nrf2 aktivasyonu yoluyla antioksidan enzimlerin (SOD, katalaz, GPx, HO-1) ekspresyonunu artırarak, vücudu sonraki oksidatif streslere karşı hazırlar.

Bu nedenle, LOP'lar ozon tedavisinin **"gecikmiş ve yaygın etkilerinin"** ana belirleyicisi olarak kabul edilir. Bir başka deyişle, ozon gazı "kısa ömürlü bir tetikleyici" iken, LOP'lar "uzun ömürlü haberciler" dir (Bocci, 2011).

2.6.3. LOP'ların Sistemik Etki Mekanizması: Lokal Uygulama, Uzak Yanıt

Ozonun lokal olarak uygulandığı bir bölgeden (örneğin rektal insüflasyon, ozon saunası, lokal torbalama) sistemik etkiler oluşturmasının temelinde LOP'lar vardır. Süreç şu şekilde işler (Sagai & Bocci, 2011):

1. **Lokal reaksiyon:** Uygulama bölgesinde (örneğin bağırsak mukozası, deri) ozon, hızlıca PUFA'lar ile reaksiyona girerek LOP'ları oluşturur.
2. **Emilim ve dolaşım:** Oluşan LOP'lar (özellikle küçük aldehitler), lokal dolaşıma geçer ve kan/lenf yoluyla tüm vücuda dağılır.
3. **Uzak dokularda algılama:** LOP'lar, karaciğer, böbrek, kalp, beyin gibi uzak organlardaki hücrelerin Keap1/Nrf2 sistemini aktive eder.

4. **Sistemik yanıt:** Bu organlarda antioksidan enzim ekspresyonu artar; inflamatuar sitokin düzeyleri düzenlenir; hücresel adaptasyon mekanizmaları devreye girer.

Bu mekanizma, ozonun "hormetik" etkisinin sistemik düzeye yayılmasını sağlar. Örneğin, rektal insüflasyon yoluyla uygulanan düşük doz ozonun, diz osteoartriti olan bir hastada ağrıyı azaltmasının altında yatan mekanizma kısmen bu sistemik LOP sinyali olabilir (Elvis & Ekta, 2011).

2.6.4. LOP'ların Doz Bağımlı Etkileri: Sinyal mi, Toksisite mi?

LOP'ların biyolojik etkileri, tıpkı ROS gibi, **doz bağımlı**dır. Düşük ve orta düzeylerde LOP'lar, adaptif ve koruyucu sinyaller olarak işlev görürken, yüksek düzeylerde toksik hasara yol açabilir (Calabrese, 2014; Halliwell & Gutteridge, 2015):

- **Fizyolojik (pikomolar-nanomolar) düzeyler:** Hücresel sinyal iletiminde rol alır; Nrf2 ve MAPK yollarını aktive eder; antioksidan savunmayı güçlendirir.
- **Toksisite (mikromolar ve üzeri):** Hücre içi proteinlerle çapraz bağlar oluşturur; DNA'ya zarar verir; mitokondriyal fonksiyonu bozar; apoptozu tetikler.

Ozon tedavisinde amaç, LOP'ları bu toksik eşiğin çok altında, **sinyal düzeyinde** tutmaktır. Bu nedenle, ozon dozunun ve uygulama sıklığının hassas bir şekilde ayarlanması hayati önem taşır (Bocci, 2011).

2.6.5. LOP'ların Biyobelirteç Olarak Kullanımı ve Klinik İzlem

Plazma veya idrarda ölçülen LOP düzeyleri (özellikle MDA, 4-HNE ve F2-izoprostanlar), ozon tedavisinin biyolojik etkisini

değerlendirmek için potansiyel biyobelirteçler olarak araştırılmaktadır. Ancak (Sagai & Bocci, 2011; Smith vd., 2017):

- LOP düzeylerinin yorumlanması karmaşıktır çünkü bunlar aynı zamanda bazal metabolizma, diyet, egzersiz ve diğer çevresel faktörlerden de etkilenir.
- Ozon tedavisinin optimal LOP yanıtı için standart bir referans aralığı henüz tanımlanmamıştır.
- LOP'ların klinik izlemde rutin kullanımı için daha fazla standardizasyon çalışmasına ihtiyaç vardır.

2.6.6. Ozon Tedavisinde LOP'ların Rolü: Özet ve Klinik Çıkarımlar

Ozon tedavisinin sistemik etkilerini anlamak için LOP'ların rolü kritiktir:

- LOP'lar, ozonun kısa ömürlü ROS'unun aksine **daha stabil**dir ve **uzak dokulara** sinyal taşıyabilir.
- LOP'lar (özellikle 4-HNE), Nrf2 aktivasyonu yoluyla **sistemik antioksidan adaptasyon** sağlar.
- LOP'ların etkisi **doz bağımlı**dır: düşük dozda koruyucu, yüksek dozda toksik.
- Ozon tedavisinin "bütüncül" ve "detoks" gibi kavramlarla anılmasının bilimsel temelini büyük ölçüde LOP'ların sistemik yayılımı oluşturur.

Klinik uygulamada, LOP'ların aşırı birikimini önlemek için:

- Uygulama dozu **bireyselleştirilmeli** ve kademeli olarak artırılmalıdır.
- Tedavi sıklığı ve süresi, olası LOP birikimi dikkate alınarak planlanmalıdır.
- Yüksek doz veya sık uygulama, LOP toksisitesine (hücre hasarı, artmış inflamasyon) yol açabilir (Elvis & Ekta, 2011).

Ozonun doz-yanıt ilişkisi ve LOP'ların bu ilişkideki rolü, bizi ozon biyolojisinin temel kavramı olan **hormesis**'e götürmektedir. Hormesis, düşük dozda zararlı gibi görünen bir etkenin (ozon/LOP'lar), aslında adaptif koruyucu yanıtları nasıl tetiklediğini açıklar. Bir sonraki bölümde, **hormesis ve doz-yanıt ilişkisi** ayrıntılı olarak ele alınacak ve bu kavramın ozon tedavisindeki merkezi önemi vurgulanacaktır.

2.7. Hormesis ve Doz-Yanıt İlişkisi

Ozon biyolojisinin ve terapötik uygulamalarının merkezinde **hormesis** kavramı yer alır. Hormesis, bir maddenin veya çevresel faktörün **düşük dozlarda** biyolojik sistemler üzerinde uyarıcı, koruyucu veya faydalı etkiler gösterirken, **yüksek dozlarda** toksik veya zararlı hale gelmesi durumudur (Calabrese, 2014). Bu "U" veya "J" şeklindeki doz-yanıt eğrisi, klasik toksikolojinin doğrusal "ne kadar yüksek doz, o kadar büyük etki" anlayışından köklü bir sapmayı temsil eder.

Ozon, hormetik bir ajanın en tipik örneklerinden biridir: Kontrolsüz maruziyet (örneğin hava kirliliği olarak yüksek doz inhalasyon) akciğer hasarına yol açarken, kontrollü, düşük doz tıbbi uygulama (majör otohemoterapi, rektal insüflasyon) hücresel savunma mekanizmalarını aktive eder (Sagai & Bocci, 2011; Bocci, 2011).

2.7.1. Hormetik Doz-Yanıt Eğrisinin Şekli ve Ozon

Hormetik doz-yanıt ilişkisi, genellikle aşağıdaki gibi karakterize edilir:

- **Düşük doz bölgesi:** Etki (örn. antioksidan enzim aktivitesi) bazal seviyenin altına inmez, aksine **yukarı yönlü bir uyarı** (hormetik etki) gözlenir.

- **Orta doz bölgesi:** Maksimum fayda (optimum uyarı) elde edilir – bu aralık **terapötik pencere** olarak adlandırılır.
- **Yüksek doz bölgesi:** Uyarı yerini inhibisyon veya toksisiteye bırakır; eğri bazal seviyenin altına düşer.

Ozon için bu eğri, Şekil 2.3'te (önerilen) olduğu gibi, düşük dozlarda Nrf2 aktivasyonu ve antioksidan enzim artışı (örneğin SOD, katalaz), çok yüksek dozlarda ise lipid peroksidasyonu, DNA hasarı ve hücre ölümü ile sonuçlanır (Calabrese, 2014; Sies, 2017).

Tablo 2.7 *Ozonun Hormetik Doz-Yanıt Eğrisinin Bölgeleri ve Biyolojik Sonuçları*

Doz Aralığı (µg/mL)	Eğri Bölgesi	Hücresel Yanıt	Klinik / Biyolojik Sonuç
0 – 10 (çok düşük)	Sub-hormetik	Algılanabilir sinyal yok; etkisiz	Etkisiz tedavi
10 – 40 (düşük/orta)	**Hormetik uyarı**	Nrf2 aktivasyonu, antioksidan enzimlerde artış (SOD, CAT, GPx), mitokondriyal biyogenez	**Terapötik pencere** – koruyucu, anti-inflamatuar, enerji artışı
40 – 70 (yüksek)	Toksik bölge başlangıcı	ROS/LOP dengesi bozulur; lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu, inflamasyon	Hücresel hasar, apoptoz, doku hasarı riski
>70 (çok yüksek)	Belirgin toksisite	DNA hasarı, mitokondriyal disfonksiyon, nekroz	Akut toksisite (inhalasyonda akciğer ödemi)

Not: Tablo 2.7, Bocci (2011), Sagai & Bocci (2011) ve Calabrese (2014) temel alınarak oluşturulmuştur. Doz aralıkları majör otohemoterapi için yaklaşık değerlerdir; diğer uygulama yöntemlerinde farklılık gösterebilir.

2.7.2. Ozonun Hormetik Etkisinin Mekanizmaları

Ozonun düşük dozda koruyucu, yüksek dozda zararlı olmasının altında yatan hücresel mekanizmalar şunlardır (Sagai & Bocci, 2011; Sies, 2017):

- **Redoks dengesi ve adaptif kapasite:** Düşük doz ozonun oluşturduğu ROS/LOP düzeyi, hücrenin antioksidan kapasitesini aşmaz; aksine, Nrf2 yoluyla yeni antioksidan enzimlerin sentezini uyararak **redoks homeostazını** güçlendirir. Yüksek dozda ise antioksidan savunma yetersiz kalır ve oksidatif hasar başlar.
- **Protein kinaz ve transkripsiyon faktörlerinin modülasyonu:** Düşük doz ROS/LOP, MAPK (ERK, JNK, p38) gibi kinazları ve Nrf2, NF-κB, AP-1 gibi transkripsiyon faktörlerini aktive ederek adaptif gen ekspresyonunu başlatır. Yüksek dozda bu yolların aşırı aktivasyonu inflamasyon ve apoptoza yol açar.
- **Mitokondriyal geçirgenlik geçiş gözenekleri (mPTP):** Düşük doz ozon, mPTP'nin kısa süreli açılmasına neden olarak mitokondriyal sinyal iletimini uyarabilir; yüksek doz ise mPTP'nin kalıcı açılmasına ve sitokrom c salınımına (apoptoz) neden olur.

2.7.3. Terapötik Pencere: Doz Belirlemenin Kritik Önemi

Hormetik yanıtın en önemli klinik çıkarımı, **dar bir terapötik pencerenin varlığıdır**. Ozon tedavisinde başarılı sonuç almak için dozun:

- **Çok düşük olmaması** (aksi halde etkisiz)
- **Çok yüksek olmaması** (aksi halde toksik)
- Kişiye, hastalığa ve uygulama yöntemine göre optimize edilmesi gerekir (Elvis & Ekta, 2011).

Örneğin:

- **Majör otohemoterapi** için tipik doz aralığı 10-40 µg/mL'dir. Kronik hastalıklarda genellikle düşük

dozlarla (20 µg/mL civarı) başlanır, gerektiğinde kademeli artırılır.

- **Rektal insüflasyon** daha yüksek hacimlerde gaz kullanıldığından, konsantrasyon genellikle 15-30 µg/mL arasında tutulur.
- **Lokal torbalama** veya **ozonlu yağ** uygulamalarında daha yüksek konsantrasyonlar (40-60 µg/mL) kullanılabilir, çünkü sistemik emilim sınırlıdır.

Ancak bu değerlerin **kesin ve evrensel** olmadığını vurgulamak gerekir. Bireysel faktörler (yaş, beslenme durumu, antioksidan kapasite, genetik polimorfizmler) optimal dozu etkileyebilir. Bu nedenle ozon tedavisi, mutlaka deneyimli bir hekim tarafından, kişiye özel doz titrasyonu ile uygulanmalıdır (Smith vd., 2017).

2.7.4. Kronik Uygulamalar ve Hormetik Yanıtın Sürdürülebilirliği

Hormetik yanıtın bir diğer önemli boyutu, **tekrarlı uygulamalarda adaptasyon ve tolerans** gelişimidir. Düzenli ozon tedavisi alan bireylerde, başlangıçta güçlü olan antioksidan yanıt, zamanla hücrenin yeni denge durumuna ulaşması nedeniyle azalabilir (Bocci, 2011). Bu durum:

- Tedaviye ara verilerek "reset" yapılmasını gerekli kılabilir.
- Farklı uygulama yöntemlerinin rotasyonunu önerebilir.
- Uzun süreli yüksek frekanslı uygulamalarda tolerans ve hatta paradoksal pro-oksidan etki riski olduğunu gösterir.

Wellness sektöründe sıkça görülen "her gün ozon saunası" veya "sürekli majör otohemoterapi" gibi yaklaşımlar, hormetik

prensiplerle uyumlu değildir ve uzun vadede faydadan çok zarar getirebilir (Elvis & Ekta, 2011).

2.7.5. Hormesis ve Ozonun "Anti-Aging" Söylemi: Bilimsel Gerçekler ve Abartılar

Hormesis kavramı, ozonun "anti-aging", "detoks" ve "bağışıklık güçlendirme" gibi popüler söylemlerine bilimsel bir zemin sağlamaktadır. Gerçekten de, düşük doz ozon uygulamalarının (Calabrese, 2014; Sagai & Bocci, 2011):

- Oksidatif stres belirteçlerini azalttığı,
- Antioksidan kapasiteyi artırdığı,
- Mitokondriyal fonksiyonu iyileştirdiği,
- Kronik inflamasyonu baskıladığı

gösterilmiştir. Bu etkiler, teorik olarak biyolojik yaşlanma sürecini yavaşlatabilir.

Ancak (Smith vd., 2017; Elvis & Ekta, 2011):

- Bu bulguların çoğu **kısa süreli, küçük örneklemli** çalışmalara dayanmaktadır.
- İnsanda **doğrudan "biyolojik yaş" üzerinde uzun vadeli etki** gösteren randomize kontrollü çalışma yoktur.
- Ozonun "herkes için" ve "sınırsız" anti-aging etkisi olduğu iddiası bilimsel olarak kanıtlanmamıştır.
- Hormetik uyarının optimal sıklığı, süresi ve kümülatif dozu henüz belirlenmemiştir.

Bu nedenle, ozonun hormetik etkileri bilimsel olarak değerlidir ancak pazarlama söylemlerinde sıklıkla olduğu gibi **abartılmamalı ve genellenmemelidir**.

2.7.6. Bölüm 2'nin Sonuçlandırılması ve Bölüm 3'e Geçiş

Bu bölümde (Bölüm 2), ozonun biyokimyasal etki mekanizmaları dört temel eksende incelenmiştir. Ozonun biyokimyasal temelleri ve etki mekanizmaları, onun belirli koşullarda terapötik potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Ancak bu mekanizmaların klinik uygulamalara dönüşmesi, yani **hastalıkların tedavisi veya estetik/wellness faydaların elde edilmesi** için, daha geniş klinik araştırmalara ihtiyaç vardır. Bir sonraki bölümde (Bölüm 3), ozonun klinik çalışmalardaki yeri, **literatür taraması** ve güncel bilimsel bulgular ışığında ele alınacaktır. Ayrıca Türkiye bağlamında düzenleyici çerçeve ve sektörel görünüm değerlendirilecektir.

BÖLÜM 3:

LİTERATÜR TARAMASI VE GÜNCEL BİLGİLER

Bölüm 2'de ozonun biyokimyasal etki mekanizmaları – Nrf2 aktivasyonu, mitokondriyal fonksiyonlar, inflamasyon modülasyonu, immün sistem etkileri, LOP'lar ve hormesis – ayrıntılı olarak ele alınmıştır. Bu bölümde, bu mekanizmaların **klinik literatürdeki yansımaları** incelenecektir. Öncelikle ozonun "çift yüzlü" (Janus) doğası, toksikolojik riskleri ve terapötik potansiyeli arasındaki denge tartışılacak; ardından mitokondriyal sağlık ve anti-aging bağlamındaki klinik bulgular değerlendirilecek; son olarak Türkiye'de ozon uygulamalarının düzenleyici çerçevesi ve sektörel görünümü analiz edilecektir.

3.1. Ozonun "Janus" Etkisi: Toksik mi, Terapötik mi?

Adını Roma mitolojisinde iki yüzlü tanrı Janus'tan alan bu kavram, bir maddenin **doza bağlı olarak** hem faydalı hem de zararlı olabileceğini ifade eder (Bocci, 2004). Ozon, bu ikili doğanın en çarpıcı örneklerinden biridir: Kontrolsüz maruziyet ve yüksek dozlar toksik hasara yol açarken, kontrollü, düşük doz tıbbi uygulamalar terapötik fayda sağlayabilir (Bocci, 2011; Elvis & Ekta, 2011).

3.1.1. Toksikolojik Perspektif: Ozon Zararlı Bir Kirletici Olarak

Ozonun toksik etkileri, özellikle **inhalasyon yoluyla** akciğer dokusuna verdiği hasarla iyi belgelenmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO, 2005), troposferik ozonun solunum sistemi üzerindeki

zararlı etkilerine dikkat çekmekte ve 8 saatlik maruziyet için ortalama 100 μg/m³ seviyesini kılavuz değer olarak belirlemektedir. Yüksek konsantrasyonlarda ozon (≥0.2 ppm) (Uysal & Schapira, 2003):

- Akciğer epitelinde oksidatif hasara,
- Hava yolu inflamasyonuna (nötrofil infiltrasyonu, sitokin salınımı),
- Mukosilier klirensin bozulmasına,
- Solunum fonksiyonlarında (FEV1, FVC) geçici düşüşe,
- Astım ve KOAH hastalarında semptomların kötüleşmesine

yol açabilir. Bu nedenle, medikal ozon uygulamalarında **ozon gazının solunması kesinlikle kontrendikedir** ve uygulama ortamında etkin havalandırma veya kapalı sistem kullanımı zorunludur (Bocci, 2011).

3.1.2. Terapötik Perspektif: Kontrollü Kullanımda Biyolojik Uyarı

Toksikolojik verilerin aksine, **kontrollü tıbbi ozon uygulamaları** (majör otohemoterapi, rektal insüflasyon, lokal torbalama, ozonlu yağlar) tamamen farklı bir doz ve maruziyet yolunu içerir. Bu uygulamalarda:

- Ozon gazı doğrudan solunmaz; kan, doku sıvıları veya yağlarla temas ettirilir.
- Kullanılan konsantrasyonlar (10-40 μg/mL) ve toplam ozon miktarı, toksik eşiğin çok altındadır.
- Oluşan ROS ve LOP'lar, hücresel savunma sistemlerini aktive eden **hormetik sinyaller** olarak işlev görür (Sagai & Bocci, 2011).

Klinik literatürde, ozonun aşağıdaki alanlarda destekleyici terapötik potansiyeli olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Smith vd., 2017; Elvis & Ekta, 2011):

- Kronik yara iyileşmesi (diyabetik ayak ülserleri, bası yaraları)
- Periferik vasküler hastalıklar (intermittent kladikasyon)
- Osteoartrit (ağrı ve fonksiyon iyileşmesi)
- Bazı viral enfeksiyonlar (küçük ölçekli çalışmalar)
- Kronik yorgunluk sendromu ve immün yetmezlik durumları (minör otohemoterapi)

Ancak, bu çalışmaların çoğu **küçük örneklemli, düşük kanıt düzeyli** veya metodolojik sınırlılıklar içermektedir. Yüksek kaliteli, randomize kontrollü çalışmaların sayısı sınırlıdır.

Tablo 3.1 *Ozonun Toksik ve Terapötik Etkilerinin Karşılaştırılması*

Parametre	**Toksik Etki (Kontrolsüz Maruziyet)**	**Terapötik Etki (Kontrollü Tıbbi Uygulama)**
Uygulama yolu	İnhalasyon (hava yolu)	Otohemoterapi, rektal insüflasyon, lokal, topikal
Ozon konsantrasyonu	≥0.1-0.2 ppm (hava)	10-40 µg/mL kan veya sıvı (çok daha düşük total kütle)
Doz-zaman ilişkisi	Saatlerce sürekli maruziyet	Dakikalarda sonlanan, aralıklı uygulama
Hedef doku	Doğrudan akciğer epiteli	Kan hücreleri, plazma, deri, mukoza
ROS/LOP düzeyi	Yüksek, kontrolsüz	Düşük, kontrollü, geçici
Hücresel yanıt	İnflamasyon, oksidatif hasar, apoptoz	Nrf2 aktivasyonu, antioksidan enzim artışı, adaptif koruma
Klinik sonuç	Solunum fonksiyon bozukluğu, doku hasarı	Yara iyileşmesi, anti-inflamasyon, dolaşım iyileşmesi

Not: Tablo 3.1, Bocci (2011), Elvis & Ekta (2011) ve WHO (2005) temel alınarak oluşturulmuştur.

3.1.3. Janus Etkisinin Belirleyicileri: Doz, Yol ve Bağlam

Ozonun hangi "yüzünü" göstereceğini belirleyen üç temel faktör vardır:

1. **Doz:** En kritik faktör. Majör otohemoterapide genellikle 10-40 µg/mL aralığı güvenli ve etkili kabul edilir. 40 µg/mL'nin üzeri toksisite riskini artırır (Bocci, 2011).
2. **Uygulama yolu:** İnhalasyon kontrendikedir. Rektal insüflasyon, majör otohemoterapi ve lokal uygulamalar güvenli kabul edilir. Ozon saunası gibi transdermal uygulamaların sistemik etkileri konusunda veri sınırlıdır (Elvis & Ekta, 2011).
3. **Bireysel faktörler:** Antioksidan kapasitesi düşük bireyler (örneğin glutatyon eksikliği, ileri yaş, bazı genetik polimorfizmler) düşük dozlara bile daha duyarlı olabilir. Ozon tedavisi öncesinde mutlaka bireysel değerlendirme yapılmalıdır (Smith vd., 2017).

3.1.4. Literatürdeki Boşluklar ve Tartışmalar

Ozonun Janus etkisi kavramsal olarak güçlü olmakla birlikte, klinik literatürde aşağıdaki boşluklar devam etmektedir:

- **Uzun dönemli güvenlik verileri:** Kronik (aylar-yıllar) ozon tedavisinin olası kümülatif etkileri (LOP birikimi, antioksidan kapasitede olası down-regülasyon) yeterince çalışılmamıştır.
- **Doz standardizasyonu eksikliği:** Farklı klinikler ve ülkeler arasında uygulama protokolleri (doz, sıklık, seans sayısı) farklılık göstermektedir.

- **Plasebo kontrollü çalışma eksikliği:** Özellikle ağrı ve subjektif iyilik hali gibi sonuçlarda plasebo etkisini dışlayan yeterli randomize kontrollü çalışma yoktur.
- **Yayın yanlılığı (publication bias):** Olumlu sonuçların yayınlanma olasılığı daha yüksektir; olumsuz veya nötr çalışmalar literatürde eksik olabilir (Smith vd., 2017).

3.1.5. Klinik Pratik ve Wellness Sektörü İçin Çıkarımlar

Ozonun Janus etkisi, hem hekimler hem de wellness uygulayıcıları için şu temel prensipleri zorunlu kılar:

- **Asla inhalasyon:** Ozon gazı asla doğrudan solunmamalı; uygulama ortamı iyi havalandırılmalı veya kapalı sistemler tercih edilmelidir.
- **Doğru doz:** Terapötik pencere (genellikle 10-40 μg/mL) korunmalı; kişiye özel doz titrasyonu yapılmalıdır.
- **Doğru endikasyon:** Ozonun her hastalık için değil, belirli endikasyonlarda (yara iyileşmesi, dolaşım bozuklukları, osteoartrit gibi) destekleyici bir yöntem olduğu unutulmamalıdır.
- **Bilgilendirilmiş onam:** Hastalara/ danışanlara ozonun hem potansiyel faydaları hem de yüksek dozda/yanlış yolla uygulandığında riskleri (oksidatif hasar, inflamasyon) anlatılmalıdır.

Wellness sektöründe ozonun “tamamen güvenli” ve “her derde deva” olarak sunulması, Janus etkisinin göz ardı edilmesi anlamına gelir ve bilimsel olarak hatalıdır. Ozon, doğru ellerde ve doğru koşullarda değerli bir biyoregülatör olabilir; ancak yanlış kullanımda zararlıdır.

Ozonun terapötik potansiyelinin en çok tartışıldığı alanlardan biri de **anti-aging** ve **mitokondriyal sağlık**tır. Bir sonraki bölümde, ozonun mitokondriyal fonksiyonlar ve biyolojik yaşlanma süreçleri üzerindeki etkilerine dair klinik literatür değerlendirilecektir.

3.2. Mitokondriyal Sağlık, Enerji Metabolizması ve Anti-Aging

Yaşlanma biyolojisinde mitokondriyal fonksiyon kaybı merkezi bir yer tutmaktadır. Mitokondriyal DNA (mtDNA) hasarı, azalmış oksidatif fosforilasyon kapasitesi, artmış reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ve mitofaji (hasarlı mitokondrilerin temizlenmesi) süreçlerindeki bozulma, biyolojik yaşlanmanın temel mekanizmaları arasında sayılmaktadır (López-Otín vd., 2013). Ozon terapisi, özellikle "anti-aging", "enerji artışı" ve "biyolojik optimizasyon" vaatleriyle wellness sektöründe bu bağlamda sıklıkla konumlandırılmaktadır. Peki, klinik literatür bu iddiaları ne ölçüde desteklemektedir?

3.2.1. Mitokondriyal Biyogenez ve Ozon: Deneysel Bulgular

Bölüm 2.3'te detaylandırıldığı gibi, düşük doz ozon uygulamalarının mitokondriyal fonksiyonlar üzerindeki etkileri dolaylıdır ve büyük ölçüde Nrf2/PGC-1α sinyal yolu üzerinden gerçekleşir. Deneysel çalışmalar (Sagai & Bocci, 2011; Bocci, 2011):

- Ozon ön koşullandırmasının (ozon pre-conditioning) hayvan modellerinde mitokondriyal biyogenezi desteklediğini,
- PGC-1α ekspresyonunu artırdığını,
- Mitokondriyal membran potansiyelini koruyarak oksidatif fosforilasyon verimliliğini artırabileceğini

göstermektedir. Ancak bu bulguların çoğu **deneysel (hayvan veya *ex vivo* insan hücresi) düzeydedir**. İnsanlarda mitokondriyal

biyogenezin doğrudan gösterildiği randomize kontrollü çalışmalar sınırlıdır (Smith vd., 2017).

3.2.2. Enerji Metabolizması ve Klinik Çalışmalar

Ozon tedavisinin "enerji artışı" ve "zindelik" hissi yarattığına dair fenomenolojik gözlemler yaygındır. Klinik literatürde bu etkiyi destekleyen bazı küçük ölçekli çalışmalar bulunmaktadır:

- **Kronik yorgunluk sendromu (CFS):** Düşük doz majör otohemoterapinin CFS hastalarında yorgunluk skorlarını azalttığı ve yaşam kalitesini artırdığı bildirilmiştir. Ancak bu çalışmaların çoğu küçük örneklemli ve plasebo kontrollü değildir (Elvis & Ekta, 2011).
- **Periferik vasküler hastalıklar:** Ozon tedavisinin (rektal insüflasyon veya majör otohemoterapi) intermittent kladikasyonlu hastalarda ağrısız yürüme mesafesini artırdığı gösterilmiştir. Bu etki, doku oksijenlenmesinin iyileşmesi ve mikrosirkülasyonun artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Randomize kontrollü çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, mevcut veriler umut vericidir (Smith vd., 2017).
- **Yaşlı bireylerde oksidatif stres belirteçleri:** Birkaç küçük çalışmada, düzenli ozon uygulamalarının (rektal insüflasyon) yaşlı bireylerde serum malondialdehit (MDA) düzeylerini azalttığı, glutatyon (GSH) ve süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesini artırdığı bildirilmiştir (Sagai & Bocci, 2011).

Tablo 3.2 *Ozonun Mitokondriyal Sağlık ve Anti-Aging Bağlamındaki Klinik Çalışma Özeti*

Endikasyon	**Uygulama Yöntemi**	**Bulgular**	**Kanıt Düzeyi**	**Kaynak**
Kronik yorgunluk sendromu	Majör otohemoterapi (düşük doz)	Yorgunluk skorlarında azalma, yaşam kalitesinde artış	Düşük (küçük örneklem, plasebo eksik)	Elvis & Ekta, 2011
Periferik arter hastalığı (intermittent kladikasyon)	Rektal insüflasyon / majör otohemoterapi	Ağrısız yürüme mesafesinde artış	Orta-düşük (bazı randomize çalışmalar var, ancak küçük)	Smith vd., 2017
Yaşlı bireylerde oksidatif stres	Rektal insüflasyon	MDA ↓, GSH ↑, SOD ↑	Düşük (küçük örneklem, kısa süreli)	Sagai & Bocci, 2011
Mitokondriyal biyogenez (hayvan modelleri)	Ozon pre-conditioning	PGC-1α ↑, mtDNA kopya sayısı ↑, oksidatif fosforilasyon verimliliği ↑	Deneysel (hayvan)	Bocci, 2011; Sagai & Bocci, 2011
Biyolojik yaşlanma belirteçleri (insan)	Majör otohemoterapi	Telomer uzunluğu, epigenetik yaşlanma saatleri üzerine çalışma yok	–	Mevcut literatürde yok

Not: Tablo 3.2, belirtilen kaynaklar temel alınarak oluşturulmuştur. "Düşük" kanıt düzeyi, küçük örneklem, metodolojik sınırlılıklar veya plasebo kontrolü eksikliğini ifade eder.

3.2.3. Ozon ve Anti-Aging: Bilimsel Gerçekler vs. Pazarlama Söylemleri

Wellness sektöründe ozon, sıklıkla "biyolojik saati yavaşlatan", "telomerleri uzatan" ve "epigenetik yaşlanmayı tersine çeviren" bir yöntem olarak tanıtılmaktadır. Mevcut bilimsel literatür ışığında bu iddiaların değerlendirmesi (Smith vd., 2017; Elvis & Ekta, 2011):

İddia	Bilimsel Karşılığı	Kanıt Düzeyi	Yorum
Ozon mitokondriyal biyogenezi artırır	Deneysel hayvan çalışmalarında gösterilmiştir; insanda doğrudan kanıt yok	Düşük (deneysel)	Mekanizma olarak makul, ancak klinik etki kanıtlanmamış
Ozon hücresel enerjiyi (ATP) artırır	Dolaylı (doku oksijenlenmesi, eritrosit deformabilitesi) mekanizmalar var; doğrudan ATP ölçümü yok	Düşük	Fenomenolojik olarak "enerji artışı" hissedilebilir, ancak ölçülebilir ATP artışı gösterilmemiştir
Ozon biyolojik yaşlanmayı yavaşlatır	Oksidatif stres belirteçlerinde iyileşme var; ancak doğrudan yaşlanma hızı (epigenetik saat, telomer uzunluğu) üzerine çalışma yok	Çok düşük / yok	Spekülatif; kesin yargılardan kaçınılmalıdır
Ozon "detoks" etkisiyle yaşlanmayı geciktirir	Nrf2/ARE yoluyla faz II detoks enzimlerinde artış gösterilmiştir; ancak klinik "detoks" etkisi belirsiz	Düşük	Detoks kavramı tıbbi olarak tanımlı değildir; pazarlama terimi olarak kullanılmaktadır

Bu tablodan da anlaşılacağı gibi, ozonun anti-aging etkileri **teorik olarak makul** olmakla birlikte, klinik kanıt düzeyi son derece düşüktür. Ozonun yaşlanma sürecini doğrudan yavaşlattığını veya tersine çevirdiğini iddia etmek için yeterli bilimsel veri yoktur.

3.2.4. Ozonun Anti-Aging Potansiyelinin Sınırlılıkları ve Bilinmeyenler

Mevcut literatürde aşağıdaki önemli boşluklar bulunmaktadır:

- **Uzun vadeli (yıllar) ozon uygulamalarının etkileri bilinmemektedir.** Kronik Nrf2 aktivasyonunun hücresel homeostaz üzerindeki olası yan etkileri (örneğin onkogenik potansiyel) araştırılmamıştır.
- **Optimal anti-aging dozu ve sıklığı belirlenmemiştir.** Hangi protokolün maksimum fayda ve minimum risk sağladığı bilinmemektedir.
- **Yaşlanma biyobelirteçleri üzerinde doğrudan etki gösteren çalışma yoktur.** Telomer uzunluğu, epigenetik yaşlanma saatleri (Horvath saat, GrimAge vb.) veya mitokondriyal DNA metilasyonu gibi objektif belirteçlerin ozonla değişip değişmediğini inceleyen hiçbir klinik çalışma bulunmamaktadır (Smith vd., 2017).

Bu nedenle, ozonun "anti-aging" bir yöntem olarak sunulması, mevcut bilimsel kanıtların **spekülatif bir yorumu**dur. Ozonun oksidatif stres belirteçlerini iyileştirmesi, yaşlanma sürecini yavaşlatabileceği anlamına gelmez – bu sadece bir hipotezdir.

3.2.5. Klinik Pratik ve Wellness Sektörü İçin Öneriler

Ozonun mitokondriyal sağlık ve anti-aging bağlamında kullanımında aşağıdaki ilkelere dikkat edilmelidir:

- **Gerçekçi beklentiler:** Ozon, biyolojik yaşlanmayı "durduran" veya "tersine çeviren" bir mucize değildir. En fazla, oksidatif stresi azaltarak ve antioksidan kapasiteyi artırarak *sağlıklı yaşlanma* sürecine katkıda bulunabilir.

- **Bilimsel kanıt eksikliğinin açıklanması:** Danışanlara/hekimlere, anti-aging iddialarının büyük ölçüde teorik ve deneysel olduğu, insanda uzun vadeli etkinliğin kanıtlanmadığı dürüstçe anlatılmalıdır.
- **Diğer anti-aging stratejileriyle entegrasyon:** Ozon, sağlıklı beslenme, egzersiz, stres yönetimi ve uyku hijyeni gibi kanıtlanmış yaşlanma karşıtı müdahalelerin **yerini tutmaz**, sadece tamamlayıcı olabilir.
- **Güvenlik önceliği:** Anti-aging amacıyla uzun süreli, yüksek frekanslı ozon uygulamalarından kaçınılmalı; hormetik prensiplere (düşük doz, aralıklı uygulama) sadık kalınmalıdır.

3.2.6. Özet ve Geçiş

Ozonun mitokondriyal sağlık ve anti-aging üzerindeki etkileri şu şekilde özetlenebilir:

- Deneysel çalışmalar, ozonun mitokondriyal biyogenezi ve antioksidan kapasiteyi artırabileceğini göstermektedir.
- Klinik çalışmalar (özellikle periferik vasküler hastalıklar ve kronik yorgunlukta) bazı olumlu bulgular sunsa da, kanıt düzeyi düşüktür.
- Ozonun doğrudan "biyolojik yaşlanmayı yavaşlattığına" dair yüksek kaliteli insan çalışması yoktur; bu alandaki iddialar spekülatiftir.
- Wellness sektöründe ozon, abartılı anti-aging vaatleriyle sunulmaktan kaçınmalı; bilimsel sınırlılıklar açıkça belirtilmelidir.

Ozonun biyokimyasal mekanizmaları ve klinik literatürü inceledikten sonra, bu uygulamaların **Türkiye bağlamındaki**

düzenleyici çerçevesi ve **sektörel görünümü** önem kazanmaktadır. Bir sonraki bölümde, Türkiye'de ozon uygulamalarının yasal dayanakları, sağlık turizmi verileri ve uygulama modelleri analiz edilecektir.

3.3. Türkiye Bağlamı: Düzenleyici Çerçeve ve Sektörel Görünüm

Önceki bölümlerde ozonun biyokimyasal temelleri (Bölüm 1), etki mekanizmaları (Bölüm 2) ve klinik literatürdeki yeri (Bölüm 3.1–3.2) ayrıntılı olarak ele alınmıştır. Bu bölümde, ozon temelli uygulamaların **Türkiye özelindeki yasal dayanakları**, **sağlık turizmi verileri** ve **sektörel uygulama modelleri** analiz edilecektir.

3.3.1. Düzenleyici Çerçeve: GETAT Yönetmeliği ve Ozon Uygulama Kılavuzu

Türkiye'de ozon tedavisi, 27 Ekim 2014 tarihli ve 29158 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan **Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği (GETAT)** kapsamında düzenlenmiştir (T.C. Resmî Gazete, 2014). Bu yönetmelikte ozon uygulamaları, akupunktur, mezoterapi ve kupa terapisi gibi yöntemlerle birlikte tamamlayıcı tıp uygulamaları arasında yer almaktadır.

Yönetmeliğe göre ozon uygulamaları:

- yalnızca hekimler ve diş hekimleri tarafından,
- Sağlık Bakanlığı onaylı sertifikasyon eğitimi sonrasında,
- uygun sağlık kuruluşlarında uygulanabilir (T.C. Resmî Gazete, 2014).

Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan uygulama rehberlerinde ozonun, medikal oksijenden elde edilen ozon-oksijen karışımı şeklinde ve belirli teknik standartlara uygun cihazlarla uygulanması gerektiği belirtilmektedir (Sağlık Bakanlığı, 2014).

Bu düzenleyici çerçeve, uluslararası literatürde önerilen güvenlik ilkeleriyle genel olarak uyumludur. Nitekim ozon tedavisinde doz, uygulama yolu ve cihaz standardizasyonunun kritik olduğu çeşitli kaynaklarda vurgulanmaktadır (Bocci, 2011; ISCO3, 2015).

3.3.2. Tıbbi Uygulama ile Wellness Hizmeti Arasındaki Ayrım

GETAT yönetmeliği kapsamında tanımlanan ozon uygulamaları, tıbbi müdahale statüsündedir. Buna karşın uygulamada ozon, estetik ve wellness merkezlerinde farklı biçimlerde sunulmaktadır. Bu durum iki farklı uygulama alanı doğurmaktadır:

- **Tıbbi uygulamalar (regüle alan):** Majör otohemoterapi, minör otohemoterapi, rektal insüflasyon ve lokal torbalama gibi yöntemler doğrudan sistemik veya terapötik etki hedefler ve açık biçimde hekim yetkisindedir (T.C. Resmî Gazete, 2014).
- **Wellness/kozmetik uygulamalar (gri alan):** Ozon saunası, ozon buharı ve ozonlanmış yağ uygulamaları genellikle rahatlama, cilt bakımı veya "detoks" amacıyla sunulmaktadır. Ancak bu uygulamaların terapötik etki iddiası içermesi durumunda, fiilen tıbbi sınırlara yaklaşabileceği değerlendirilmektedir.

Bu ikili yapı, düzenleyici açıdan belirsizlik yaratmakta ve özellikle hasta güvenliği ve uygulama standardizasyonu açısından önemli bir tartışma alanı oluşturmaktadır.

3.3.3. Sağlık Turizmi ve Ozon Uygulamalarının Sektörel Konumu

Türkiye, son yıllarda sağlık turizmi alanında önemli bir büyüme göstermiştir. Uluslararası Sağlık Hizmetleri A.Ş. (USHAŞ) verilerine göre:

- 2022 yılında 1,38 milyon sağlık turisti,
- 2023 yılında 1,5 milyonun üzerinde sağlık turisti Türkiye'yi ziyaret etmiş,
- gelir yaklaşık 3 milyar ABD dolarına ulaşmıştır (USHAŞ, 2024).

Bu büyüme özellikle estetik cerrahi, diş tedavileri ve saç ekimi gibi alanlarda yoğunlaşmaktadır. Tamamlayıcı tıp uygulamaları (ozon terapisi dahil) bu ekosistemde destekleyici hizmetler olarak giderek daha görünür hale gelmektedir. Ancak önemli bir sınırlılık söz konusudur: **Türkiye'de ozon uygulamalarının sağlık turizmi içindeki payına ilişkin spesifik epidemiyolojik veri bulunmamaktadır.** Bu durum, uygulamanın yaygınlığı ile bilimsel kanıt düzeyi arasında bir boşluk olduğunu göstermektedir (Sagai & Bocci, 2011).

3.3.4. Türkiye'de Ozon Uygulamalarının Analitik Sınıflandırması

Türkiye'de ozon temelli uygulamalar iki ana kategoride değerlendirilebilir:

1. **Klinik (tıbbi) uygulamalar:** Hekim kontrolünde, belirli endikasyonlara yönelik uygulanır.
2. **Wellness/estetik uygulamalar:** Daha çok yaşam kalitesi ve görünüm odaklıdır; kanıt düzeyi genellikle düşüktür.

Tablo 3.3 *Türkiye'de Ozon Temelli Uygulamaların Karşılaştırmalı Değerlendirmesi*

Uygulama Türü	**Sektörel Sunum**	**Mevzuat Durumu**	**Bilimsel Kanıt Düzeyi**
Majör otohemoterapi	Sistemik iyileşme, bağışıklık desteği	Hekim yetkisinde, GETAT kapsamı	Düşük-Orta
Minör otohemoterapi	Bağışıklık güçlendirme, "aşı" etkisi	Hekim yetkisinde, GETAT kapsamı	Düşük
Rektal insüflasyon	Sistemik detoks, bağırsak sağlığı	Hekim yetkisinde, GETAT kapsamı	Düşük
Ozon saunası	Detoks, metabolizma aktivasyonu, rahatlama	Tanımlanmamış (gri alan)	Çok düşük
Ozonlanmış yağlar (topikal)	Cilt bakımı, akne tedavisi, anti-aging	Kozmetik ürün (terapötik iddia varsa tıbbi)	Düşük
Lokal torbalama	Selülit, lokal dolaşım desteği	Lokal uygulama olarak tanımlanmış	Düşük

Not: Tablo 3.3'teki bu sınıflandırma, mevzuat metinleri ve sektörel gözlemler temel alınarak oluşturulmuştur. Sınıflandırma uluslararası literatürdeki kanıt düzeyi değerlendirmeleriyle uyumludur (Elvis & Ekta, 2011; ISCO3, 2015).

3.3.5. Düzenleyici ve Sektörel Sorun Alanları

Türkiye'de ozon uygulamalarına ilişkin başlıca sorunlar şunlardır:

- **Denetim eksikliği:** Wellness merkezlerinde hekim dışı uygulamaların varlığı rapor edilmektedir.
- **Yetkisiz uygulayıcılar:** Yönetmelik açık olmasına rağmen sahada uyum sorunu gözlenmektedir.
- **Pazarlama–bilimsel kanıt uyumsuzluğu:** "Detoks", "anti-aging", "enerji artışı"

gibi söylemler, çoğu zaman güçlü klinik kanıtlarla desteklenmemektedir (Sagai & Bocci, 2011).

- **Veri eksikliği:** Ulusal düzeyde sistematik kayıt ve advers etki izleme sistemleri sınırlıdır.

3.3.6. Uluslararası Standartlarla Uyum

Uluslararası Ozon Terapisi Bilimsel Komitesi (ISCO3) tarafından yayımlanan Madrid Deklarasyonu, ozon tedavisinde önemli bir referans dokümandır (ISCO3, 2015). Türkiye'nin bu standartlarla uyumunu artırmak için:

- klinik protokollerin standardizasyonu,
- denetim mekanizmalarının güçlendirilmesi,
- randomize kontrollü çalışmaların artırılması,
- ulusal veri kayıt sistemlerinin oluşturulması önerilmektedir.

Genel Değerlendirme

Türkiye'de ozon terapisi, yasal olarak tanımlanmış ve düzenlenmiş bir uygulama alanıdır. Ancak uygulama pratiğinde, özellikle wellness sektörü ile tıbbi alan arasındaki sınırın belirsizliği dikkat çekmektedir. Bu nedenle ozon uygulamalarının sürdürülebilirliği, bilimsel kanıt üretimi ve düzenleyici uyum ile doğrudan ilişkilidir (T.C. Resmî Gazete, 2014; Sağlık Bakanlığı, GETAT).

BÖLÜM 4:

ARAŞTIRMA YÖNTEMİ

4.1. Araştırma Deseni ve Kanıt Düzeyi Sınıflaması

Bu kitap, nitel araştırma yaklaşımı çerçevesinde tasarlanmış, **betimsel ve doküman incelemesine dayalı** bir çalışmadır (Creswell & Creswell, 2018). Araştırma, deneysel ya da klinik veri üretimine dayanmamakta; mevcut bilimsel literatür, mevzuat metinleri ve sektörel verilerin analitik sentezini içermektedir. Yöntemsel olarak, nitel araştırmalarda sıklıkla kullanılan **doküman analizi** ve **betimsel içerik analizi** tekniklerinden yararlanılmıştır (Bowen, 2009).

Literatürde yer alan klinik çalışmaların değerlendirilmesinde kanıt düzeyi sınıflaması yapılmış ve bu sınıflamada **Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) kanıt hiyerarşisi** esas alınmıştır (OCEBM, 2011). Buna göre:

1. düzey: Randomize kontrollü çalışmaların sistematik derlemeleri

2. düzey: Randomize kontrollü çalışmalar

3. düzey: Non-randomize kontrollü çalışmalar

4. düzey: Vaka serileri, vaka kontrol çalışmaları

5. düzey: Uzman görüşü, olgu sunumu

Kitap boyunca ozon tedavisine ilişkin iddialar ve bulgular, bu kanıt hiyerarşisi dikkate alınarak değerlendirilmiş; düşük kanıt düzeyindeki çalışmalara dayalı genellemelerden kaçınılmıştır.

4.2. Veri Kaynakları ve Analiz Süreci

Bu kitabın hazırlanmasında üç temel veri kaynağı kullanılmıştır: (i) bilimsel literatür, (ii) mevzuat ve düzenleyici belgeler, (iii) sektörel veriler ile kurumsal raporlar. Veri analizi, nitel araştırma yöntemlerinden **tematik içerik analizi** ve **karşılaştırmalı değerlendirme** teknikleriyle gerçekleştirilmiştir (Bowen, 2009; Creswell & Creswell, 2018).

4.2.1. Bilimsel Literatür

Ozon terapisinin etki mekanizmaları, mitokondriyal fonksiyon, anti-aging ve klinik uygulamalarına ilişkin güncel bilgiler, hakemli dergilerde yayımlanmış makaleler, sistematik derlemeler ve akademik kitaplar üzerinden incelenmiştir. Literatür taraması **PubMed**, **Scopus** ve **Google Scholar** veri tabanlarında aşağıdaki anahtar kelimeler kullanılarak gerçekleştirilmiştir:

- "ozone therapy", "medical ozone", "Nrf2", "oxidative stress", "hormesis"
- "mitochondrial function", "ATP", "anti-aging", "longevity"
- "ozone in aesthetics", "ozone in wellness", "ozon tedavisi", "ozon ve güzellik"

Tarama sonucunda elde edilen çalışmalar, **Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM)** kanıt hiyerarşisine göre sınıflandırılmış ve yalnızca metodolojik olarak güvenilir bulunan kaynaklar değerlendirmeye alınmıştır (OCEBM, 2011). Düşük kanıt düzeyine sahip olgusal iddialar (vaka sunumları, uzman görüşleri) hipotez üretme amacıyla kullanılmış, kesin yargılar için temel alınmamıştır.

4.2.2. Mevzuat ve Düzenleyici Belgeler

Türkiye'de ozon uygulamalarının hukuki çerçevesi, **27 Ekim 2014 tarihli ve 29158 sayılı Resmî Gazete'de** yayımlanan **Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği (GETAT)** kapsamında analiz edilmiştir (T.C. Resmî Gazete, 2014). Ayrıca Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan **Ozon Uygulama Kılavuzu** ve ilgili genelgeler incelenmiştir (Sağlık Bakanlığı, 2014). Bu belgelerde tanımlanan yetkilendirme koşulları, uygulama alanları ve sınırlandırmalar, kitabın ilgili bölümlerinde karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

4.2.3. Sektörel Veriler ve Kurumsal Raporlar

Türkiye'de sağlık turizmi ve tamamlayıcı tıp alanındaki büyüklüğe ilişkin istatistikler, **Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK)** verilerine dayalı olarak yayımlanan **Uluslararası Sağlık Hizmetleri A.Ş. (USHAŞ)** raporları üzerinden incelenmiştir (USHAŞ, 2024). Ayrıca, sektörel uygulama modellerinin belirlenmesinde, Türkiye'de faaliyet gösteren wellness ve estetik merkezlerinin kamuya açık web siteleri, tanıtım materyalleri ve uygulama protokol açıklamaları sistematik olarak taranmıştır.

4.2.4. Veri Analizi Süreci

Toplanan veriler, **tematik içerik analizi** yoluyla sınıflandırılmıştır. Analiz süreci üç aşamada yürütülmüştür (Creswell & Creswell, 2018; Merriam & Tisdell, 2016):

1. **Kodlama:** Literatür, mevzuat ve sektörel içerikler ana kavramlar çerçevesinde kodlanmıştır. Kodlama kategorileri şunlardır:
    a. oksidatif hormesis
    b. Nrf2 aktivasyonu
    c. mitokondriyal destek

d. anti-aging söylemi
e. klinik kanıt düzeyi
f. güvenlik ve toksisite
g. düzenleyici çerçeve
h. sektörel uygulama modelleri

2. **Tematik gruplama:** Kodlar, daha üst düzey temalar altında birleştirilmiştir:
    a. **Tema 1:** Ozonun biyokimyasal temelleri (Bölüm 1 ve 2)
    b. **Tema 2:** Klinik etkinlik ve kanıt düzeyi (Bölüm 3)
    c. **Tema 3:** Düzenleyici çerçeve ve etik (Bölüm 3.3)
    d. **Tema 4:** Sektörel uygulama pratikleri (Bölüm 5)
3. **Karşılaştırmalı değerlendirme:** Bilimsel kanıt düzeyi ile sektörel uygulama pratikleri ve pazarlama söylemleri karşılaştırılmış; uyum ve uyumsuzluklar analiz edilmiştir.

Tablo 4.1 *Veri Analizi Sürecinin*

Aşama	**İşlem**	**Çıktı**
1. Kodlama	Kavramların etiketlenmesi	Kod listesi (n=25)
2. Tematik gruplama	Kodların temalara dönüştürülmesi	4 ana tema
3. Karşılaştırmalı değerlendirme	Bilimsel kanıt vs. sektörel söylem	Uyum analizi tabloları

Bu analiz süreci, nitel verilerin sistematik yorumlanmasına dayanmaktadır ve çalışmanın tekrarlanabilirliğini artırmak amacıyla kodlama şeması ve tematik yapı şeffaf biçimde raporlanmıştır (Bowen, 2009).

4.2.5. Kaynakların Teyidi ve Güvenilirlik

Kullanılan tüm bilimsel kaynakların doğruluğu, orijinal yayınlarla karşılaştırılarak teyit edilmiştir. Mevzuat metinleri için Resmî Gazete arşivleri, sektörel veriler için USHAŞ ve TÜİK resmî internet siteleri kullanılmıştır. Bu çalışmada yer almayan, güvenilirliği teyit edilemeyen hiçbir kaynağa atıf yapılmamıştır.

4.3. Sektörel Saha Gözlemi (İkincil)

Önceki bölümde veri kaynakları ve analiz süreci ayrıntılı olarak açıklanmıştır. Bu bölümde, doğrudan görüşme veya derinlemesine mülakat yapılmaksızın, kamuya açık kaynaklar üzerinden gerçekleştirilen **ikincil saha gözlemi** yaklaşımı tanımlanmaktadır.

4.3.1. İkincil Saha Gözleminin Tanımı ve Kapsamı

İkincil saha gözlemi, araştırmacının sektörel uygulamaları doğrudan deneysel müdahale olmaksızın, kurumsal web siteleri, uygulama protokol tanıtımları, eğitim içerikleri, broşürler ve diğer kamuya açık materyaller üzerinden sistematik biçimde incelemesini ifade eder (Bowen, 2009). Bu yöntem, nitel araştırmalarda "doğal ortam verisi"nin doküman analizi yoluyla değerlendirilmesi kapsamında ele alınmaktadır (Merriam & Tisdell, 2016).

Bu kitap kapsamında ikincil saha gözlemi aşağıdaki unsurları içermektedir:

- Türkiye'de faaliyet gösteren wellness ve estetik merkezlerinin internet sitelerinde yer alan ozon uygulama türlerinin (ozon saunası, lokal torbalama, ozonlu yağ uygulamaları vb.) sınıflandırılması,
- Sunulan uygulamaların vaatleri (detoks, anti-aging, enerji artışı, selülit tedavisi vb.) ile literatürde

tanımlanan biyokimyasal mekanizmaların karşılaştırılması,

- Medikal sınırlar (GETAT yönetmeliği, hekim yetkisi) ile pazarlama söylemleri arasındaki uyumun analiz edilmesi.

4.3.2. Yöntemin Nitel Araştırmalardaki Yeri

İkincil saha gözlemi, doğrudan klinik veri üretmeyen ancak uygulama pratiklerini anlamaya yönelik nitel analiz çalışmalarında geçerli bir yöntem olarak kabul edilmektedir (Bowen, 2009; Creswell & Creswell, 2018). Bu yaklaşım sayesinde:

- Araştırmacı, sektördeki gerçek uygulama eğilimlerini doğal ortamında gözlemleyebilir,
- Etik kurul onayı gerektirmeyen, tamamen kamuya açık verilerle çalışılabilir,
- Farklı merkezler arasındaki uygulama farklılıkları karşılaştırmalı olarak değerlendirilebilir.

Bu çalışmada ikincil saha gözlemi, özellikle Bölüm 5 (Bulgular: Türkiye'de Güncel Ozon Uygulama Modelleri) ve Tablo 2 (Analitik Değerlendirme Tablosu) için temel veri sağlamıştır.

4.3.3. İncelenen Kaynak Türleri

İkincil saha gözlemi sürecinde aşağıdaki kaynak türleri sistematik olarak taranmıştır:

Kaynak Türü	Örnekler	İncelenen Bilgiler
Kurumsal web siteleri	Güzellik merkezleri, wellness klinikleri, tamamlayıcı tıp merkezleri	Uygulama tanıtımları, fiyatlandırma, hekim/hekim dışı uygulayıcı bilgisi
Uygulama protokol tanıtımları	Ozon saunası seans açıklamaları, ozonlu yağ kullanım kılavuzları	Doz, süre, endikasyon, kontrendikasyon bilgileri
Eğitim içerikleri	Ozon uygulayıcı sertifika programları, online eğitim materyalleri	Yetkilendirme koşulları, teknik standartlar
Tanıtım materyalleri	Broşürler, sosyal medya paylaşımları, video içerikler	Pazarlama söylemleri, bilimsel atıflar, hasta/danışan yorumları

Bu kaynakların değerlendirilmesinde, yalnızca kamuya açık ve erişilebilir bilgiler kullanılmış; özel kurumlardan talep edilen veya gizli nitelikteki verilere başvurulmamıştır.

4.3.4. Yöntemin Sınırlılıkları

İkincil saha gözlemi yaklaşımının bazı sınırlılıkları bulunmaktadır (Merriam & Tisdell, 2016):

- **Derinlik eksikliği:** Web siteleri ve tanıtım materyalleri, uygulamaların gerçekte nasıl yapıldığına dair sınırlı bilgi sunar. Örneğin, bir merkezin web sitesinde “ozon saunası hekim kontrolünde yapılmaktadır” yazması, sahada bu kurala uyulduğunu kanıtlamaz.
- **Güncellik sorunu:** Bazı web siteleri eski bilgiler içerebilir; mevzuat değişiklikleri veya protokol güncellemeleri yansıtılmayabilir.

- **Seçicilik yanlılığı:** Yalnızca çevrimiçi varlığı olan merkezler incelenebilmiştir; yalnızca fiziki tanıtım yapan veya dijital ayak izi olmayan uygulamalar gözlem dışı kalabilir.

Bu sınırlılıklar, çalışmanın bulgularının genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Bu nedenle, sektörel gözlemlere dayalı sonuçlar, doğrudan klinik veri yerine **eğilim analizi** ve **hipotez üretme** amacıyla kullanılmıştır.

4.3.5. Etik ve Yöntemsel Açıklamalar

İkincil saha gözlemi, kamuya açık kaynaklarla sınırlı olduğundan ve insan deneklerle doğrudan temas içermediğinden, etik kurul onayı gerektirmemektedir (Creswell & Creswell, 2018). Bununla birlikte, aşağıdaki etik ilkelere uyulmuştur:

- İncelenen kurumların isimleri, rekabetçi zarar oluşturmamak ve hedef göstermemek adına anonimleştirilmiştir.
- Pazarlama söylemleri, kurumların itibarını zedeleyici bir dille değil, bilimsel kanıtla karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir.
- Hasta/danışan yorumları, kişisel veri koruması kapsamında doğrudan alıntılanmamış, yalnızca tematik düzeyde değerlendirilmiştir.

İkincil saha gözlemi sonucunda elde edilen bulgular, bir sonraki bölümde (Bölüm 5) **Türkiye'de güncel ozon uygulama modelleri** başlığı altında ayrıntılı olarak sunulacak ve Tablo 2'de analitik olarak değerlendirilecektir.

4.4. Sınırlılıklar ve Etik Beyan

Önceki bölümlerde araştırma deseni (4.1), veri kaynakları ve analiz süreci (4.2) ile ikincil saha gözlemi yöntemi (4.3) ayrıntılı

olarak açıklanmıştır. Bu bölümde, çalışmanın **yöntemsel sınırlılıkları** ve **etik ilkelerle uyumu** ele alınacaktır.

4.4.1. Çalışmanın Sınırlılıkları

Bu kitap, nitel araştırma yaklaşımıyla tasarlanmış betimsel bir çalışma olup, aşağıdaki sınırlılıklara sahiptir:

Araştırma desenine ilişkin sınırlılıklar:

- Çalışma, deneysel veya klinik veri üretmemektedir. Ozon tedavisinin etkinliğine yönelik iddialar, mevcut literatürün sentezine dayanmaktadır; doğrudan hasta verisi veya laboratuvar bulgusu içermemektedir (Creswell & Creswell, 2018).
- Nedensellik çıkarımı yapılamaz. İlişkisel veya deneysel bir desen kullanılmadığından, ozon uygulamaları ile gözlenen biyolojik etkiler arasında kesin neden-sonuç ilişkisi kurmak bu çalışmanın kapsamı dışındadır.

Veri kaynaklarına ilişkin sınırlılıklar:

- Literatür taraması, belirli veri tabanları (PubMed, Scopus, Google Scholar) ve anahtar kelimelerle sınırlıdır. Tarama dışında kalan, ancak konuyla ilgili olabilecek yayınlar bulunabilir.
- Türkiye'de ozon uygulamalarına ilişkin **ulusal epidemiyolojik veri** bulunmamaktadır. Uygulama sıklığı, hasta profili ve advers etki oranlarına dair resmî istatistikler mevcut değildir (Sagai & Bocci, 2011).
- Sektörel uygulama protokolleri, kamuya açık bilgilerle sınırlı olarak değerlendirilmiştir. Özel

kliniklerin iç protokolleri, hasta kayıtları veya ticari sır niteliğindeki bilgiler incelenememiştir.

Genellenebilirlik ve dış geçerlilik sınırlılıkları:

- Çalışmanın bulguları, özellikle Türkiye bağlamındaki düzenleyici çerçeve ve sektörel yapıya dayanmaktadır. Farklı ülkelerdeki uygulamalara doğrudan genellenemez.
- İkincil saha gözlemi, yalnızca çevrimiçi varlığı olan kurumları kapsadığından, dijital ayak izi olmayan merkezlerin uygulamaları gözlem dışı kalabilir (Merriam & Tisdell, 2016).

Yöntemsel sınırlılıklar:

- Nitel araştırmalarda kaçınılmaz olan **araştırmacı yanlılığı** riski, tematik analiz sürecinde kodlama ve temalaştırma aşamalarında ortaya çıkabilir. Bu riski azaltmak için kodlama şeması ve analiz süreci şeffaf biçimde raporlanmıştır (Bowen, 2009).
- İkincil saha gözleminde **seçicilik yanlılığı** (yalnızca belirli türdeki merkezlerin tercih edilmesi) ve **güncellik sorunu** (eski web içerikleri) bulunmaktadır. Bu nedenle, saha gözlemine dayalı bulgular eğilim göstergesi olarak değerlendirilmeli, kesin yargı olarak alınmamalıdır.

Tablo 4.2 *Çalışmanın Başlıca Sınırlılıkları ve Etki Düzeyleri*

Sınırlılık Türü	Açıklama	Etki Düzeyi
Deneysel veri eksikliği	Klinik/hasta verisi toplanmamıştır	Yüksek
Ulusal epidemiyolojik veri eksikliği	Türkiye'de ozon uygulama sıklığı bilinmiyor	Yüksek
Genellenebilirlik	Bulgular Türkiye bağlamına özgüdür	Orta
Araştırmacı yanlılığı	Nitel analizde yorum farklılıkları	Düşük–Orta
Seçicilik yanlılığı	Yalnızca çevrimiçi merkezler incelenmiştir	Düşük

Not: Etki düzeyi, sınırlılığın çalışmanın sonuçlarına olası etkisinin yazarlar tarafından değerlendirilmesidir.

4.4.2. Etik Beyan

Bu çalışma, kamuya açık literatür, mevzuat metinleri, kurumsal raporlar ve web siteleri gibi kaynaklara dayalı olarak hazırlanmıştır. **İnsan veya hayvan üzerinde herhangi bir deneysel uygulama, görüşme, anket veya müdahale içermemektedir.** Bu nedenle, etik kurul onayı gerektirmemektedir (Creswell & Creswell, 2018).

BÖLÜM 5:

BULGULAR: TÜRKİYE'DE GÜNCEL OZON UYGULAMA MODELLERİ

5.1. Wellness Odaklı Sistemik Uygulamalar

Wellness odaklı uygulamaların başında **ozon saunası (transdermal ozon uygulaması)** gelmektedir. Ozon saunası, bireyin başı dışarıda kalacak şekilde kapalı bir kabin içerisinde sıcak buhar eşliğinde ozon gazına maruz bırakılması esasına dayanır. Sektörel içeriklerde bu uygulama genellikle "detoks", "metabolizma aktivasyonu", "lenf drenajı" ve "enerji artışı" başlıkları altında sunulmaktadır.

Bilimsel literatürde transdermal ozon geçişine ilişkin veriler sınırlıdır. Deri bariyerinin gaz difüzyonuna karşı koruyucu özellik gösterdiği bilinmekle birlikte, sıcak ortamın vazodilatasyon yoluyla lokal kan akışını artırabileceği ifade edilmektedir. Ancak sistemik oksijenasyon artışına dair yüksek kanıt düzeyli klinik çalışmalar sınırlıdır (Bocci, 2011; Elvis & Ekta, 2011). Bu nedenle, sektörel söylem ile mevcut kanıt düzeyi arasında temkinli bir değerlendirme gerekmektedir.

5.2. Tamamlayıcı Estetik ve Dermokozmetik Uygulamalar

Estetik ve dermokozmetik alanda ozon, özellikle ozonlanmış yağlar ve lokal torbalama yöntemleriyle kendine yer bulmaktadır.

5.2.1. Ozonlanmış Yağlar (Ozonitler)

Ozonun doymamış yağ asitleri ile reaksiyonu sonucu oluşan ozonitler (ozonidler), topikal kullanıma yönelik ürünlerdir. Türkiye'deki uygulamalarda bu ürünler "koruyucusuz", "temiz içerik", "biyolojik destek" ve "doğal" vurgusuyla sunulmaktadır (Yılmaz, 2025; Yılmaz, 2026). Literatürde ozonlanmış yağların antimikrobiyal ve yara iyileşmesini destekleyici etkilerine ilişkin çalışmalar mevcuttur. Bu etkilerin lipid oksidasyon ürünleri (LOP'lar) aracılığıyla gerçekleştiği bildirilmektedir (Bocci, 2011; Sagai & Bocci, 2011). Bununla birlikte, lazer sonrası bakım veya mezoterapi sonrası rejenerasyon hızını artırdığına dair güçlü, randomize kontrollü çalışmalar sınırlıdır. Dolayısıyla bu kullanım alanı daha çok destekleyici ve tamamlayıcı nitelikte değerlendirilmektedir (Elvis & Ekta, 2011).

5.2.2. Lokal Torbalama (Bagging) ve Ozon Buharı

Lokal torbalama yöntemi, belirli bir ekstremitenin veya vücut bölgesinin kapalı bir sistem içinde ozon gazına maruz bırakılması esasına dayanır. Türkiye'de bu uygulama; selülit bakımı, lokal dolaşım desteği ve dermal dezenfeksiyon amaçlı protokollerde yer almaktadır. Medikal literatürde lokal ozon uygulamalarının özellikle kronik yara bakımında (diyabetik ayak ülserleri, bası yaraları) destekleyici etkilerine ilişkin bulgular mevcuttur (Smith vd., 2017). Ancak estetik indikasyonlara (selülit, cilt sıkılaştırma) yönelik klinik kanıt düzeyi sınırlıdır. Ozon buharı uygulamaları ise genellikle cilt temizliği, gözenek açma ve rahatlama amacıyla sunulmakta olup, ozon katkısının spesifik estetik faydasına dair klinik veri bulunmamaktadır.

5.3. Analitik Değerlendirme Tablosu

Aşağıdaki tabloda, Türkiye'de yaygın olarak uygulanan ozon temelli yöntemler; sektörel olarak hedeflenen etki, literatürdeki kanıt

düzeyi ve mevcut düzenleyici çerçeve (GETAT yönetmeliği) açısından karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Değerlendirmeler, 27 Ekim 2014 tarihli Resmî Gazete'de yayımlanan Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği hükümleri çerçevesinde yapılmıştır (T.C. Resmî Gazete, 2014).

Tablo 5.1 *Türkiye'de Ozon Temelli Uygulamaların Analitik Değerlendirmesi*

Uygulama	**Sektörel Olarak Hedeflenen Etki**	**Literatürdeki Kanıt Düzeyi**	**Türkiye'de Düzenleyici Çerçeve**
Ozon Saunası (Transdermal)	"Detoks", dolaşım artışı, rahatlama, metabolik destek	Transdermal sistemik etkinliğe ilişkin yüksek kaliteli klinik çalışma sınırlıdır. Ozonun sistemik uygulamalarına dair biyokimyasal mekanizma literatürü vardır; sauna formuna özgü kanıt zayıftır (Bocci, 2011).	Ozon uygulamaları hekim yetkisindedir. Ozon saunası açık biçimde ayrı bir başlık olarak tanımlanmamıştır. Medikal iddia varsa hekim uygulaması kapsamına girer (T.C. Resmî Gazete, 2014).
Ozonlanmış Yağlar (Ozonitler)	Antimikrobiyal etki, yara iyileşmesi desteği, cilt bariyerini destekleme	Deneysel ve bazı klinik çalışmalar yara iyileşmesi ve antimikrobiyal etkiyi destekler. Estetik/anti-aging indikasyonlarda kanıt sınırlıdır (Elvis & Ekta, 2011).	Topikal ürün olarak kozmetik mevzuatına tabi olabilir. Terapötik iddia içerirse sağlık mevzuatına girer.
Lokal Torbalama (Bagging)	Lokal dolaşım desteği, cilt dezenfeksiyonu, selülit görünümünde azalma	Kronik yara ve enfeksiyon bağlamında destekleyici kullanım literatürde yer alır. Estetik indikasyonlar için güçlü klinik kanıt yoktur (Smith vd., 2017).	Medikal ozon uygulaması olarak değerlendirilirse hekim yetkisine tabidir. Yetkisiz uygulamalar mevzuat riski taşır (T.C. Resmî Gazete, 2014).

Uygulama	Sektörel Olarak Hedeflenen Etki	Literatürdeki Kanıt Düzeyi	Türkiye'de Düzenleyici Çerçeve
Ozon Buharı Uygulamaları	Cilt temizliği, gözenek açma, rahatlama	Buharın vazodilatasyon etkisi bilinir; ozon katkısının estetik faydasına ilişkin klinik veri sınırlıdır.	Uygulama biçimine ve iddiaya göre kozmetik veya medikal sınırda değerlendirilir.
Mezoterapi ile Kombine Ozon Protokolleri	Hücresel yenilenme, kolajen aktivasyonu, anti-aging	Ozonun biyokimyasal etkilerine dair literatür mevcuttur; mezoterapi kombinasyonuna yönelik yüksek kanıt düzeyli çalışma yoktur (Sagai & Bocci, 2011).	Mezoterapi ve ozon uygulamaları hekim yetkisindedir ve sertifikalı uygulayıcı gerektirir (T.C. Resmî Gazete, 2014).

Not: Tablo 5.1, belirtilen kaynaklar ve mevzuat metinleri temel alınarak oluşturulmuştur.

Bulguların Genel Değerlendirmesi

Analiz sonuçları göstermektedir ki Türkiye'de ozon temelli uygulamalar:

- Bilimsel literatürde tanımlanan biyokimyasal mekanizmalara (özellikle Nrf2 aktivasyonu, hormesis, antioksidan kapasite artışı) dayandırılmakta,
- Ancak estetik ve wellness bağlamında bu mekanizmalar çoğu zaman genişletilmiş yorumlarla ve düşük kanıt düzeyli iddialarla sunulmakta,
- Medikal uygulama sınırları (GETAT kapsamı, hekim yetkisi) ile kozmetik/wellness sunum dili arasında kısmi bir ayrışma bulunmaktadır.

Bu durum, uygulamaların tamamen bilim dışı olduğu anlamına gelmemekle birlikte, kanıt düzeyi ile pazarlama söylemi arasında dikkatli bir ayrım yapılması gerektiğini göstermektedir. Bir sonraki bölümde (Bölüm 6), bu bulgular ışığında ozon

uygulamalarının bilimsel temelleri, düzenleyici çerçeve ve sektörel pratik arasındaki ilişkiler tartışılacaktır.

BÖLÜM 6:

TARTIŞMA

6.1. Biyokimyasal Mekanizma ile Klinik Kanıt Arasındaki Mesafe

Ozonun biyokimyasal etkileri literatürde görece iyi tanımlanmıştır. Kontrollü dozlarda uygulanan ozonun, oksidatif hormesis mekanizması yoluyla Nrf2/ARE sinyal yolunu aktive ettiği; süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi endojen antioksidan sistemleri indüklediği bildirilmektedir (Bocci, 2011; Sagai & Bocci, 2011). Ayrıca ozonun, geçici oksidatif uyarı üzerinden mitokondriyal fonksiyonları ve oksijen kullanım kapasitesini etkileyebileceği ileri sürülmektedir (Elvis & Ekta, 2011).

Ancak biyokimyasal düzeyde ortaya konan bu mekanizmaların, estetik ve anti-aging indikasyonlara doğrudan genellenmesi metodolojik olarak sorunludur. Klinik literatür daha çok kronik yara iyileşmesi, diyabetik ayak, enfeksiyon kontrolü ve dolaşım bozuklukları gibi spesifik medikal alanlarda yoğunlaşmıştır. Estetik amaçlı kullanımlara (selülit tedavisi, cilt yenileme, anti-aging) ilişkin randomize kontrollü çalışmaların sayısı sınırlıdır ve çoğu küçük örneklemli ya da metodolojik olarak heterojendir (Smith vd., 2017). Bu durum, sektörel söylem ile klinik kanıt düzeyi arasında belirgin bir mesafe olduğunu göstermektedir.

6.2. Türkiye Bağlamında Regülasyon ve Uygulama Alanı

Türkiye'de ozon uygulamaları, 27 Ekim 2014 tarihli Resmî Gazete'de yayımlanan Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği (GETAT) kapsamında hekim yetkisinde tanımlanmıştır (T.C. Resmî Gazete, 2014). Bu düzenleme, ozon uygulamasının tıbbi bir işlem olarak kabul edildiğini açık biçimde ortaya koymaktadır. Dolayısıyla terapötik iddia içeren sistemik ya da lokal ozon uygulamalarının hekim kontrolü dışında gerçekleştirilmesi hukuki ve etik açıdan tartışmalıdır.

Buna karşılık, ozonlanmış yağlar gibi topikal ürünler kozmetik mevzuat çerçevesinde piyasaya sunulabilmektedir. Ancak burada belirleyici unsur, ürünün "kozmetik iddia" mı yoksa "tedavi edici iddia" mı taşıdığıdır. Bu ayrım, estetik merkezlerinde sunulan hizmetlerin mevzuat sınırlarını doğrudan etkilemektedir. Bölüm 5'teki bulgular, özellikle ozon saunası gibi uygulamaların tanımsız bir "gri alanda" kaldığını, bu durumun denetim zorluğuna ve yetkisiz uygulamalara zemin hazırladığını göstermektedir.

6.3. Wellness Söylemi ve Bilimsel Kanıt

Wellness ve longevity kavramlarının yükselişi, ozon uygulamalarının pazarlama dilinde "detoks", "metabolizma hızlandırma", "içten dışa gençleşme" gibi ifadelerle sunulmasına zemin hazırlamaktadır. Ancak literatür, ozonun sistemik anti-aging etkisini doğrudan kanıtlayan güçlü, uzun dönemli klinik çalışmalar sunmamaktadır. Oksidatif hormesis kavramı biyolojik olarak makul olmakla birlikte, bu mekanizmanın estetik iyilik hali ve yaşlanma parametrelerine uzun vadeli etkisi henüz net değildir (Sagai & Bocci, 2011; Smith vd., 2017).

Bu noktada iki husus önem kazanmaktadır:

6.3.1. Mekanizma ≠ Klinik Etkinlik

Hücresel düzeyde gösterilen biyokimyasal aktivasyon, otomatik olarak klinik fayda anlamına gelmez.

6.3.2. Algılanan Fayda ile Ölçülebilir Sonuç Arasındaki Fark

Wellness uygulamalarında öznel iyilik hali artışı bildirilse de, bunun objektif biyobelirteçlerle desteklenmesi gereklidir.

Tablo 6.1 *Ozonun Estetik/Wellness Alanındaki Yaygın İddialar ve Bilimsel Karşılıkları*

Pazarlama İddiası	**Bilimsel Karşılığı**	**Kanıt Düzeyi**
"Detoks etkisi"	Nrf2 aracılı faz II detoks enzimlerinde (GST, NQO1) artış gösterilmiştir. Klinik "detoks" kavramı tıbben tanımlı değildir.	Düşük
"Anti-aging / yaşlanmayı geciktirir"	Oksidatif stres belirteçlerinde iyileşme; telomer uzunluğu, epigenetik saat üzerine çalışma yok.	Çok düşük
"Enerji artışı"	Eritrosit deformabilitesi, 2,3-DPG artışı, doku oksijenlenmesinde iyileşme gösterilmiştir; doğrudan ATP ölçümü yok.	Düşük-Orta
"Selülit tedavisi"	Lokal dolaşım ve lenfatik drenaj üzerine etkiler deneyseldir; randomize kontrollü çalışma yok.	Düşük

Not: Tablo 6.1'deki kanıt düzeyi, Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) sınıflaması temel alınarak yazarlar tarafından değerlendirilmiştir.

6.4. Sektörel Büyüme ve Akademik Sorumluluk

Türkiye'nin sağlık turizmi alanındaki büyümesi (USHAŞ, 2024), ozon temelli uygulamaların da bu ekosistem içinde konumlanmasına katkı sağlamaktadır. Ancak uluslararası rekabet gücünün sürdürülebilir olması için uygulamaların:

- Standardize protokollere dayanması,
- Kanıt temelli klinik araştırmalarla desteklenmesi,

- Güvenlik ve dozaj parametrelerinin açık biçimde tanımlanması,
- Regülasyon–uygulama uyumunun sağlanması

gerekmektedir. Aksi takdirde, ozon terapisi "tamamlayıcı tıp uygulaması" olmaktan çok, bilimsel zemini zayıf bir wellness trendi olarak algılanma riski taşımaktadır (Elvis & Ekta, 2011; Smith vd., 2017).

6.5. Çalışmanın Sınırlılıkları ve Gelecek Araştırmalar

Bu çalışma, literatür temelli ve doküman analizine dayalı betimsel bir değerlendirme sunmaktadır. Primer klinik veri ya da saha görüşmesi içermemesi, sonuçların genellenebilirliğini sınırlamaktadır (Bkz. Bölüm 4.4). Gelecekte:

- Türkiye'de ozon uygulamalarına ilişkin çok merkezli klinik çalışmalar,
- Estetik indikasyonlarda randomize kontrollü araştırmalar,
- Biyobelirteç temelli anti-aging analizleri (telomer uzunluğu, epigenetik yaşlanma saatleri),
- Hasta güvenliği ve advers etki kayıtlarının sistematik değerlendirilmesi

alan yazına önemli katkılar sağlayacaktır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

7.1. Sonuç

Bu kitap, ozon temelli uygulamaların Türkiye'de güzellik, wellness ve tamamlayıcı tıp ekseninde hibrit bir konumda yer aldığını göstermektedir. Literatür, ozonun kontrollü dozlarda uygulandığında oksidatif hormesis mekanizması üzerinden biyolojik yanıt oluşturabildiğini ve belirli klinik alanlarda (özellikle yara iyileşmesi ve enfeksiyon kontrolü gibi) destekleyici kullanım potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymaktadır (Bocci, 2011; Sagai & Bocci, 2011).

Buna karşılık, estetik ve anti-aging bağlamındaki uygulamaların önemli bir kısmı, biyokimyasal mekanizma düzeyindeki verilerin klinik sonuçlara genellenmesi üzerine inşa edilmiştir. Yüksek kanıt düzeyine sahip, uzun dönemli ve geniş örneklemli randomize kontrollü çalışmaların sınırlı olması, sektörel söylem ile bilimsel kanıt arasındaki mesafenin temel nedenidir (Elvis & Ekta, 2011; Smith vd., 2017).

Türkiye bağlamında ise düzenleyici çerçeve açık olmakla birlikte, uygulama alanında medikal müdahale ile wellness hizmeti arasındaki sınırın her zaman net biçimde korunamadığı görülmektedir. Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği (GETAT) ozon uygulamalarını hekim yetkisi kapsamında tanımlamaktadır (T.C. Resmî Gazete, 2014). Bu durum, terapötik iddia içeren her uygulamanın tıbbi sorumluluk alanına girdiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca literatürde ozonun inhalasyon yoluyla akciğerler için toksik olduğu açık biçimde vurgulanmaktadır

(Uysal & Schapira, 2003). Bu nedenle uygulama güvenliği, bu alanın en kritik bileşenidir.

Sonuç olarak, ozon terapisi biyokimyasal olarak rasyonel bir zemine sahip olmakla birlikte, estetik ve longevity bağlamındaki yaygın kullanımının daha güçlü klinik kanıtlarla desteklenmesi gerekmektedir. Türkiye'de sürdürülebilir ve güvenilir bir uygulama modeli için bilimsel kanıt, regülasyon ve sektörel pratik arasında yapısal bir uyum sağlanması zorunludur.

7.2. Öneriler

Aşağıdaki öneriler, kitabın bulguları ve tartışma bölümlerinden türetilmiştir. Her bir öneri, ilgili paydaşların sorumluluk alanlarına göre sınıflandırılmıştır.

Tablo 7.1 *Ozon Uygulamalarına Yönelik Öneriler ve Sorumlu Paydaşlar*

Öneri Alanı	**Spesifik Öneri**	**Sorumlu Paydaşlar**
Klinik Araştırma ve Kanıt Üretimi	Estetik ve anti-aging indikasyonlarda çok merkezli, randomize kontrollü klinik çalışmalar yapılmalıdır.	TÜBİTAK, üniversiteler, Sağlık Bakanlığı
	Mitokondriyal biyobelirteçler, oksidatif stres parametreleri ve inflamasyon göstergeleri gibi objektif ölçütler kullanılmalıdır.	Akademisyenler, klinik araştırmacılar
	Türkiye merkezli klinik veri üretimi artırılmalıdır.	Üniversiteler, özel hastaneler, TÜBİTAK
Standardizasyon ve Protokol Geliştirme	Uygulama dozları, seans süreleri ve güvenlik parametreleri için ulusal standart protokoller oluşturulmalıdır.	Sağlık Bakanlığı, ISCO3, tıbbi dernekler
	Wellness merkezlerinde kullanılan cihazların teknik güvenlik sertifikasyon süreçleri netleştirilmelidir.	Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı, TÜBİTAK

Öneri Alanı	Spesifik Öneri	Sorumlu Paydaşlar
Düzenleyici Netlik ve Denetim	Terapötik iddia ile kozmetik iddia arasındaki ayrım uygulama rehberleriyle açıklaştırılmalıdır.	Sağlık Bakanlığı, Türk Tabipleri Birliği
	Yetkisiz invaziv uygulamaların önlenmesi için denetim mekanizmaları güçlendirilmelidir.	İl sağlık müdürlükleri, tüketici dernekleri
Güvenlik Protokolleri	Ozon saunası ve lokal uygulamalarda ortam havası ölçümü, sızdırmaz sistem kullanımı ve etkin havalandırma zorunlu hale getirilmelidir.	İş Sağlığı ve Güvenliği birimleri, işletmeler
	Uygulama merkezlerinde advers etki kayıt sistemi oluşturulmalıdır.	Sağlık Bakanlığı, uygulayıcılar
Sağlık Turizmi Stratejisi ile Entegrasyon	Ozon uygulamaları, Türkiye'nin sağlık turizmi stratejisine entegre edilirken bilimsel kanıt ve hasta güvenliği önceliklendirilmelidir.	USHAŞ, Kültür ve Turizm Bakanlığı
	Uluslararası akreditasyon standartlarına (ISCO3 Madrid Deklarasyonu) uyum teşvik edilmelidir (ISCO3, 2015).	Özel hastaneler, klinikler, Sağlık Bakanlığı

7.3. Genel Değerlendirme

Ozon temelli uygulamalar Türkiye'de büyüyen bir sektör dinamiğine sahiptir. Ancak bu büyümenin kalıcı ve uluslararası düzeyde güvenilir olabilmesi, **kanıt temelli yaklaşım** ile **düzenleyici uyumun** güçlendirilmesine bağlıdır. Ozonun potansiyel faydaları ile riskleri arasındaki denge, ancak bilimsel araştırmalar, standart protokoller ve etkili denetim mekanizmaları ile sağlanabilir. Bu kitap, ozon terapisinin ne bir "mucize" ne de "tamamen etkisiz" olduğunu; doğru dozda, doğru endikasyonda ve doğru ellerde **değerli bir biyolojik uyarıcı** olabileceğini ortaya koymayı amaçlamıştır.

EK 1: REJENERATİF OZON TERAPİSİ TERİMLER SÖZLÜĞÜ

A

Adaptif Kapasite (Adaptive Capacity) – Bir organizmanın veya sistemin çevresel stres faktörlerine ve biyolojik zorluklara karşı uyum sağlama, hayatta kalma ve işlevselliğini sürdürme yeteneğidir. Ozon bağlamında: Ozon, kontrollü düşük dozda bir stres sinyali göndererek hücrelerin adaptif kapasitesini genişletir ve gelecekteki daha büyük streslere karşı hazırlıklı hale gelmelerini sağlar (Bocci, 2011; Sagai & Bocci, 2011).

Aktivasyon (Activation) – Bir biyolojik sürecin, enzimin veya sinyal yolunun belirli bir uyaranla harekete geçirilmesidir. Ozon bağlamında: Özellikle Nrf2 gen yolunun aktivasyonu yoluyla vücudun kendi savunma ve onarım mekanizmalarının uyandırılmasını ifade eder (Re vd., 2014).

Allotrop (Allotrope) – Aynı element atomlarının farklı geometrik düzenlenişlerle oluşturduğu farklı formlardır. Ozon bağlamında: Ozon (O_3), soluduğumuz oksijenin (O_2) kararsız ve yüksek enerjili bir allotropudur. Bu allotropik fark, ozona medikal gücünü veren temel özelliktir (Greenwood & Earnshaw, 1997).

Anti-Aging – Yaşlanma sürecinin biyolojik etkilerini yavaşlatmayı ve yaşa bağlı fonksiyonel kayıpları minimize etmeyi amaçlayan proaktif yaklaşımdır. Ozon bağlamında: Doku oksijenlenmesinin maksimize edilmesi, ATP üretiminin artırılması ve kronik inflamasyonun (inflammaging) baskılanması yoluyla biyolojik yaşın kronolojik yaştan daha genç tutulması sürecini ifade eder (Sagai & Bocci, 2011).

Antioksidan (Antioxidant) – Hücrelere zarar veren serbest radikalleri nötralize ederek oksidatif stresi önleyen veya yavaşlatan moleküllerdir. Ozon bağlamında: Ozon terapisi, vücuda dışarıdan antioksidan takviyesi yapmaz; bunun yerine vücudun kendi

enzimatik (SOD, katalaz, GPx) ve enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemlerini Nrf2 yoluyla uyarır (Sagai & Bocci, 2011).

Apoptoz (Apoptosis) – Vücudun, görevini tamamlamış, hasarlı veya kanserleşme eğilimi gösteren hücreleri kendi isteğiyle yok etme sürecidir (programlı hücre ölümü). Ozon bağlamında: Düşük doz ozon, sağlıklı hücreleri korurken; antioksidan sistemi çökmüş kanser hücrelerinde veya aşırı hasarlı hücrelerde apoptozu hızlandırabilir (Bocci, 2011).

ATP Sentezi (ATP Synthesis) – Hücrenin ana enerji birimi olan Adenozin Trifosfat'ın (ATP), mitokondrilerde besin ve oksijen kullanılarak üretilmesi sürecidir. Ozon bağlamında: Ozon terapisi, mitokondriyal solunum zinciri enzimlerinin aktivitesini dolaylı olarak artırarak ATP sentezini hızlandırabilir ve hücresel enerji seviyesini yükseltebilir (Bocci, 2011; Sagai & Bocci, 2011).

B

Biradikal (Biradical) – Bir molekül içerisinde, eşleşmemiş iki elektrona sahip olan yapıdır. Ozon bağlamında: Ozon (O_3), moleküler yapısı gereği bir biradikal gibi davranabilir. Bu özellik, ozonun biyolojik sıvılarla saniyeler içinde reaksiyona girmesini sağlayan temel kimyasal karakterdir (Atkins & de Paula, 2014).

Biyoyararlanım (Bioavailability) – Uygulanan bir maddenin vücut tarafından emilip hedef dokularda kullanılabilir hale gelen kısmıdır. Ozon bağlamında: Ozon terapisi, mikrosirkülasyonu iyileştirerek ve hücresel metabolizmayı uyararak, hem vücudun kendi ürettiği moleküllerin hem de dışarıdan alınan takviyelerin (vitaminler, mineraller) biyoyararlanımını artırabilir (Bocci, 2011).

Biyolojik Yaşlanma (Biological Aging) – Takvim yaşından bağımsız olarak, hücrelerin, dokuların ve organların yapısal ve işlevsel olarak yıpranma hızıdır. Ozon bağlamında: Ozon terapisi gibi anti-aging yaklaşımlar, biyolojik saati (epigenetik saat) yavaşlatmayı ve hücresel canlılığın korunmasını hedefler (López-Otín vd., 2013; Sagai & Bocci, 2011).

Biyolojik Temelli Yaklaşımlar (Biological-Based Approaches) – Hastalığı sadece dışarıdan müdahale ile baskılamayı değil, vücudun kendi iç dinamiklerini, biyokimyasal yollarını ve onarım mekanizmalarını kullanarak iyileşmeyi hedefleyen tıp felsefesidir. Ozon bağlamında: Ozon, vücuda yabancı sentetik bir molekül dayatmak yerine, vücudun kendi kendini onarma kapasitesini aktive eder (Bocci, 2011).

Biyomanyetik Denge (Biomagnetic Balance) – Organizmanın hücresel düzeydeki elektromanyetik alanlarının ve iyonik dengesinin optimal seviyede olmasıdır. Ozon bağlamında: Ozon ve oksijenin manyetik özellikleri (paramanyetizma/diyamanyetizma) nedeniyle, ozon uygulamalarının hücresel elektromanyetik dengeyi etkileyebileceği öne sürülmektedir (Becker, 1985). *Not: Bu alandaki bilimsel kanıtlar sınırlıdır.*

Biyo-fotonlar (Biophotons) – Canlı hücrelerin yaydığı, çıplak gözle görülmeyen zayıf ışık dalgalarıdır. Ozon bağlamında: Bazı teorik modellerde, ozonun hücresel uyarılma enerjisini artırarak biyo-foton salınımını normalleştirebileceği öne sürülmüştür. Ancak bu konuda deneysel kanıtlar sınırlıdır (Bischof, 2005).

Biyo-oksidatif Pencere (Bio-oxidative Window) – Bir tedavinin hem etkili olduğu hem de güvenli (toksik olmayan) kaldığı doz aralığıdır. Ozon bağlamında: Ozonun vücudun antioksidan kapasitesini aşmadan onu uyarmayı başardığı terapötik doz aralığını ifade eder (Bocci, 2011; ISCO3, 2015).

Biohacking – Biyolojik verimliliği artırmak, vücudun "işletim sistemini" optimize etmek ve yaşlanma sürecini bilinçli bir şekilde yönetmek amacıyla yapılan stratejik müdahalelerin bütünüdür. Ozon bağlamında: Ozon terapisi, hücresel enerji üretimini (ATP) artırması, Nrf2 mekanizmasını tetiklemesi ve doku rejenerasyonunu hızlandırması nedeniyle bazı biohackerlar

tarafından kullanılmaktadır (Asprey, 2014). *Not: Bu kullanım bilimsel kanıttan çok kişisel deneyimlere dayanır.*

Bohr Etkisi (Bohr Effect) – Kandaki karbondioksit konsantrasyonu veya pH değişimine bağlı olarak, hemoglobinin oksijene olan ilgisinin azalması ve oksijeni dokulara bırakma eğiliminin artmasıdır. Ozon bağlamında: Ozon, eritrositlerde 2,3-DPG seviyesini artırarak Bohr etkisini optimize eder ve oksijenin dokulara bırakılmasını kolaylaştırır (Bocci, 2011).

C

Cihaz Kalibrasyonu (Device Calibration) – Bir ölçme cihazının gösterdiği değerlerin, doğruluğu bilinen bir referans standartla karşılaştırılması ve doğrulanması işlemidir. Ozon bağlamında: Ozon jeneratörlerinin düzenli kalibrasyonu, uygulanan dozun ekranda görünen doz ile aynı olmasını garanti eder. Bu, dar terapötik pencere nedeniyle güvenlik açısından kritiktir (ISCO3, 2015).

D

Detoksifikasyon (Detoxification) – Vücudun dışarıdan aldığı veya içeride ürettiği zararlı maddeleri (toksinler, ağır metaller, metabolik atıklar) nötralize edip dışarı atma sürecidir. Ozon bağlamında: Ozon, karaciğerde detoks süreçlerinde rol oynayan glutatyon üretimini Nrf2 yoluyla uyarır ve kan akışkanlığını artırarak toksinlerin atılmasını kolaylaştırabilir (Sagai & Bocci, 2011). *Not: "Detoks" kavramı tıbben kesin tanımlı olmayıp, pazarlama terimi olarak da kullanılmaktadır.*

Diyamanyetik (Diamagnetic) – Bir maddenin dış bir manyetik alan tarafından zayıfça itilme özelliğidir. Ozon bağlamında: Ozon (O_3) molekülü diyamanyetik bir karakter sergiler. Bu fiziksel özellik, ozonun manyetik alan terapileriyle (PEMF) kombine edildiğinde olası etkileşimleri açıklamada kullanılır (Atkins & de Paula, 2014).

Doz-Yanıt Eğrisi (Dose-Response Curve) – Ozonun uygulama dozu ile vücutta oluşturduğu biyolojik etki arasındaki doğrusal olmayan ilişkidir. Ozon bağlamında: Düşük dozda uyarıcı (hormetik), orta dozda dengeleyici (modülatör), yüksek dozda toksik etki gösterir (Calabrese, 2014).

E

EBOO (Extracorporeal Blood Ozonation and Oxygenation) – Ozon terapisinin en ileri ve yoğun uygulama yöntemidir. Kanın vücut dışında bir devrede sürekli akışla ozonlandığı ve oksijenlendiği bir prosedürdür. Özellikle ağır viral yüklerde, kronik inflamasyonda ve derin detoks gereksinimlerinde deneysel olarak kullanılmaktadır (Bocci, 2011). *Not: Bu yöntem invazivdir ve yüksek risk taşır; sadece deneyimli merkezlerde uygulanmalıdır.*

Epigenetik Modifikasyon (Epigenetic Modification) – DNA dizilimini değiştirmeden, genlerin çalışma biçimini (hangi genin aktif, hangisinin sessiz olacağını) çevresel faktörlerle etkileme sürecidir. Ozon bağlamında: Ozonun Nrf2 yolu üzerinden antioksidan genleri aktive etmesi, bir epigenetik düzenleme örneği olarak kabul edilebilir (Re vd., 2014).

Eritrosit Deformabilitesi (Erythrocyte Deformability) – Alyuvarların (eritrositlerin), kendi çaplarından çok daha dar olan kılcal damarlardan geçebilmek için esneme, uzama ve şekil değiştirme kabiliyetidir. Ozon bağlamında: Ozon, eritrositlerde 2,3-DPG ve ATP seviyelerini artırarak hücre zarının esnekliğini artırır ve böylece mikrosirkülasyonu iyileştirir (Bocci, 2011).

Ekstrasellüler Matriks (Extracellular Matrix - ECM) – Hücreleri çevreleyen, onlara destek sağlayan ve besin/atık alışverişinin gerçekleştiği karmaşık ağ yapısıdır. Ozon bağlamında: Ozonun doku oksijenlenmesini artırarak ve enzimatik temizliği tetikleyerek ekstrasellüler matriksteki toksin birikimini azaltabileceği öne sürülmektedir (Bocci, 2011).

Enzim Ekspresyonu (Enzyme Expression) – Hücrenin genetik bilgisini kullanarak belirli bir enzimi üretme sürecidir. Ozon bağlamında: Ozon, Nrf2/ARE yoluyla antioksidan enzimlerin (SOD, katalaz, GPx) gen ekspresyonunu artırır (Sagai & Bocci, 2011).

F

Farmakolojik Yaklaşım (Pharmacological Approach) – Bir maddenin canlı organizma üzerindeki etkilerini, etki mekanizmalarını ve vücutla olan etkileşimini inceleyen bilimsel disiplindir. Ozon bağlamında: Ozon, doğrudan klasik anlamda bir ilaç olmasa da, doz-yanıt ilişkisine dayanan farmakolojik prensiplerle uygulanan bir ajandır (Bocci, 2011).

Fenomenolojik Yaklaşım (Phenomenological Approach) – Olayları veya deneyimleri doğrudan yaşayan kişinin bakış açısıyla anlamaya çalışan felsefi yaklaşımdır. Ozon bağlamında: Hastanın ozon sonrası hissettiği vitalite artışı, enerji ve iyilik hali gibi öznel deneyimler, objektif laboratuvar verileri kadar değerlidir (Smith vd., 2017).

Fotoliz (Photolysis) – Moleküllerin ışık enerjisi (fotonlar) etkisiyle parçalanması veya biyolojik aktivitesinin değiştirilmesi sürecidir. Ozon bağlamında: Ozon tedavisinin ultraviyole kan ışınlaması (UBI) ile kombine edildiği protokollerde, fotolizin patojenlerin yok edilmesine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (Smith vd., 2017).

Fibroblast Aktivasyonu (Fibroblast Activation) – Fibroblastlar, bağ dokusunun ana hücreleridir ve kolajen, elastin ile hyaluronik asit üretiminden sorumludur. Ozon bağlamında: Ozon, doku oksijenlenmesini artırarak fibroblastları aktive edebilir ve ciltte kolajen sentezini destekleyebilir (Sagai & Bocci, 2011).

G

Gen Ekspresyonu (Gene Expression) – Genlerde saklı olan bilginin, hücre tarafından işlenerek işlevsel bir proteine veya enzime

dönüştürülmesi sürecidir. Ozon bağlamında: Ozon, hücreye gönderdiği düşük dozlu oksidatif sinyalle koruyucu genleri (Nrf2, ARE) aktive eder (Re vd., 2014).

Glutatyon (Glutathione – GSH) – Hücre içinde sentezlenen, üç amino asitten (glisin, glutamat, sistein) oluşan ve "vücudun ana antioksidanı" olarak bilinen moleküldür. Ozon bağlamında: Ozon, Nrf2 yolağını uyararak hücrelerin daha fazla glutatyon üretmesini sağlar (Sagai & Bocci, 2011).

H

Hibrit (Hybrid) Yaklaşım – Farklı türlerin veya yöntemlerin bir araya getirilerek daha güçlü bir sonuç elde edilmesidir. Ozon bağlamında: Ozon terapisinin tek başına değil, IV vitaminler, lazer veya manyetik alan terapileri ile kombine edilmesi (Smith vd., 2017).

Holistik (Holistic) Yaklaşım – Bireyi fiziksel, biyokimyasal ve psikolojik yönleriyle bir bütün olarak ele alan sağlık felsefesidir. Ozon bağlamında: Ozon, organizmayı parçalar üzerinden değil, sistemler arası entegrasyon üzerinden iyileştirmeyi hedefler (Bocci, 2011).

Hormesis / Hormetik Etki (Hormetic Effect) – Bir maddenin düşük dozlarda biyolojik sistemler üzerinde uyarıcı ve faydalı etkiler yaratırken, yüksek dozlarda toksik etkiler yaratması durumudur. Ozon bağlamında: Ozonun terapötik etkisinin temel mekanizmasıdır (Calabrese, 2014; Sagai & Bocci, 2011).

Hücresel Performans (Cellular Performance) – Bir hücrenin temel yaşam fonksiyonlarını (enerji üretimi, sinyal iletimi, atık yönetimi, onarım) ne kadar verimli ve hızlı gerçekleştirdiğinin ölçüsüdür. Ozon bağlamında: Ozon terapisi, mitokondriyal enerji üretimini ve redoks dengesini optimize ederek hücresel performansı artırabilir (Bocci, 2011).

Hücresel Resiliens (Cellular Resilience) – Hücrelerin stres, hasar ve yaşlanma faktörlerine karşı gösterdiği esneklik; kendini

hızla toparlama yeteneğidir. Ozon bağlamında: Ozonun yarattığı hormetik stres, hücrelerin gelecekteki daha ağır streslere karşı dirençli hale gelmesini sağlar (Sagai & Bocci, 2011).

İ / I

İmmünomodülasyon (Immunomodulation) – Bağışıklık sisteminin yanıtını dengeleme ve optimize etme sürecidir. Ozon bağlamında: Ozon, zayıf bağışıklığı uyarır, aşırı aktif bağışıklığı sakinleştirir (Bocci, 2011).

İnsüflasyon (Insufflation) – Medikal bir gazın vücut boşluklarına kontrollü bir şekilde verilmesi yöntemidir. Ozon bağlamında: Rektal, vajinal veya kulak yoluyla ozon uygulaması (Bocci, 2011).

İnterfaz (Interface) – İki farklı fazın (örneğin gaz ve sıvı) birbiriyle temas ettiği sınır yüzeyidir. Ozon bağlamında: Ozon gazı ile kan plazmasının temas ettiği yüzey; tedavinin biyokimyasal reaksiyonlarının başladığı noktadır (Bocci, 2011).

J

Janus Etkisi (Janus Effect) – Bir maddenin doza bağlı olarak hem şifa hem de zarar verebilme potansiyelidir. Ozon bağlamında: Ozon, düşük/orta dozda terapötik, yüksek dozda toksiktir (Bocci, 2004).

K

Katalaz (Catalase) – Hidrojen peroksiti su ve oksijene ayrıştıran antioksidan enzimdir. Ozon bağlamında: Ozon, katalaz ekspresyonunu Nrf2 yoluyla artırır (Sagai & Bocci, 2011).

Kolajen Sentezi (Collagen Synthesis) – Cildin gerginliğini, esnekliğini ve dayanıklılığını sağlayan temel yapısal proteinin (kolajen) vücut tarafından üretilme sürecidir. Ozon bağlamında: Ozon, mikrosirkülasyonu iyileştirerek ve fibroblastları aktive ederek kolajen sentezini destekleyebilir (Sagai & Bocci, 2011).

Kozmetik Odaklı Semptomatik Yaklaşımlar (Cosmetic-Oriented Symptomatic Approaches) – Sorunun kökenine inmek yerine, sadece dışarıdan görünen belirtiyi geçici olarak örtmeye veya düzeltmeye odaklanan yüzeysel yöntemlerdir. Ozon bağlamında: Ozon, "içten dışa" (inside-out) bir yaklaşım sunar; cilt lekesine lazerle müdahale etmek yerine karaciğer detoksunu ve kanı temizlemeyi hedefler (Bocci, 2011).

L

Lewis Formülü (Lewis Structure) – Bir moleküldeki atomların birbirlerine nasıl bağlandığını ve elektronların dağılımını gösteren yapıdır. Ozon bağlamında: Ozonun dipolar (iki kutuplu) Lewis yapısı, yüksek reaktivitesini açıklar (Greenwood & Earnshaw, 1997).

Lipoliz (Lipolysis) – Yağ hücrelerinin (adipositlerin) parçalanarak enerjiye dönüştürülmesi veya vücuttan atılması sürecidir. Ozon bağlamında: Lokal ozon uygulamalarının yağ dokusu üzerinde lipolitik etkisi olabileceği öne sürülmektedir; ancak klinik kanıt sınırlıdır (Elvis & Ekta, 2011).

Lipid Peroksidasyonu (Lipid Peroxidation) – Ozonun, kan plazmasındaki çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) ile girdiği kontrollü oksidasyon sürecidir. Ozon bağlamında: Bu süreç sonucu oluşan lipid oksidasyon ürünleri (LOP'lar), ozonun sistemik etkilerinin temel habercileridir (Bocci, 2011).

Longevity (Sağlıklı Yaşam Süresi) – Sadece takvim yaşını uzatmak değil, yaşamın "sağlıklı, aktif ve fonksiyonel" geçen kısmını (healthspan) maksimize etme vizyonudur. Ozon bağlamında: Ozon, kronik inflamasyonu (inflammaging) baskılayarak ve antioksidan kapasiteyi artırarak longevity hedeflerine katkıda bulunabilir (Sagai & Bocci, 2011). *Not: Bu alanda doğrudan klinik kanıt sınırlıdır.*

M

Majör Otohemoterapi (Major Autohemotherapy – MAH) – Ozon terapisinin en yaygın sistemik uygulama yöntemidir. Hastadan alınan 50-100 mL kanın ozonla karıştırılıp geri verilmesi işlemidir (Bocci, 2011).

Medikal Estetik (Medical Aesthetics) – Sağlık ve güzelliği bilimsel yöntemlerle birleştiren, cerrahi olmayan ancak tıbbi temellere dayanan gençleşme ve onarım uygulamaları alanıdır. Ozon bağlamında: Ozon, selülit, akne, yara izi ve cilt yenileme tedavilerinde kullanılmaktadır (Sagai & Bocci, 2011).

Mental Sağlık (Mental Health) – Duygusal, psikolojik ve sosyal refahın bütünüdür. Ozon bağlamında: Ozonun serebral kan akışını artırarak zihinsel netlik (beyin sisi) üzerinde olumlu etkileri olabileceği bildirilmiştir (Smith vd., 2017).

Metabolik Denge (Metabolic Balance) – Vücuttaki tüm kimyasal süreçlerin (yapım ve yıkım), hormonal dengenin ve enerji kullanımının uyum içinde olması durumudur. Ozon bağlamında: Ozon, hücrenin glikoz kullanımını optimize ederek ve yağ asidi oksidasyonunu düzenleyerek metabolik dengeye katkıda bulunabilir (Elvis & Ekta, 2011).

Mitokondriyal Fonksiyon (Mitochondrial Function) – Hücrelerin "enerji santralleri" olan mitokondrilerin, besinleri ve oksijeni kullanarak ATP üretme verimliliğidir. Ozon bağlamında: Ozon, mitokondriyal biyogenezi (PGC-1α yoluyla) ve oksidatif fosforilasyon verimliliğini artırabilir (Sagai & Bocci, 2011).

Minör Otohemoterapi (Minor Autohemotherapy) – Hastadan alınan 3-5 mL kanın ozonla karıştırılıp kas içine enjekte edilmesidir. Spesifik olmayan immün uyarı amacıyla kullanılır (Bocci, 2011).

Mikrosirkülasyon (Microcirculation) – Kanın, vücudun en küçük damarları olan kılcal damarlar (kapiller) içindeki dolaşımıdır.

Ozon bağlamında: Ozon, eritrosit deformabilitesini artırarak mikrosirkülasyonu iyileştirir (Bocci, 2011).

N

Nrf2 (Nuclear Factor Erythroid 2–Related Factor 2) – Hücrenin oksidatif strese karşı ana savunma mekanizmasını kontrol eden transkripsiyon faktörüdür. Ozon bağlamında: Ozonun terapötik etkilerinin merkezinde Nrf2 aktivasyonu yer alır (Sagai & Bocci, 2011; Re vd., 2014).

Nitrik Oksit (Nitric Oxide – NO) – Damar endoteli tarafından üretilen, vazodilatasyonu sağlayan bir gazdır. Ozon bağlamında: Ozon, endotel hücrelerini uyararak NO üretimini artırabilir (Bocci, 2011).

O / Ö

Oksidatif Stres (Oxidative Stress) – Vücuttaki serbest radikallerin miktarı ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin bozulmasıdır. Ozon bağlamında: Ozon terapisi, kontrollü bir oksidatif stres oluşturarak vücudun adaptif yanıtını tetikler (Sagai & Bocci, 2011).

Oksidatif Hazır Bulunuşluk (Oxidative Readiness) – Hücrenin, dışarıdan gelecek ani bir oksidatif saldırıya karşı savunma sistemlerini tetikte tutma durumudur. Ozon bağlamında: Düzenli ozon uygulamaları, hücreleri sürekli "antrenmanlı" tutar (Bocci, 2011).

Otofaji (Autophagy) – Hücrenin kendi içindeki hasarlı proteinleri ve organelleri parçalayıp geri dönüştürdüğü bir "hücresel temizlik" sürecidir. Ozon bağlamında: Ozonun oluşturduğu hafif stres, otofaji mekanizmasını tetikleyebilir (Sies, 2017).

Oksihemoglobin Disosiyasyonu (Oxyhemoglobin Dissociation) – Oksijenin hemoglobin molekülünden ayrılıp dokulara geçme sürecidir. Ozon bağlamında: Ozon, 2,3-DPG artışıyla disosiyasyon eğrisini sağa kaydırır (Bocci, 2011).

Orbital Yapı (Orbital Structure) – Elektronların molekül içindeki enerji düzeylerini ve uzaysal dağılımlarını tanımlayan kuantum mekaniksel yapıdır. Ozon bağlamında: Ozonun delokalize elektronları, yüksek reaktivitesinin temelidir (Atkins & de Paula, 2014).

Ozonoidler (Ozonides) – Ozonun doymamış yağ asitleri ile reaksiyonu sonucu oluşan, biyolojik olarak aktif ve kararlı lipid oksidasyon ürünleridir (LOP'lar). Ozonun sistemik etkilerinden sorumlu temel moleküllerdir (Bocci, 2011).

Ozonize Yağlar (Ozonated Oils) – Bitkisel yağların (örneğin zeytinyağı) ozon gazına maruz bırakılmasıyla elde edilen topikal ürünlerdir. Antimikrobiyal ve yara iyileştirici etkileri olduğu bildirilmiştir (Elvis & Ekta, 2011).

Optimizasyon (Optimization) – Biyolojik süreçlerin en verimli ve dengeli çalışma düzeyine getirilmesidir. Ozon bağlamında: Ozon, kan akışkanlığını, mitokondriyal ATP üretimini ve bağışıklık yanıtını optimize eder (Bocci, 2011).

P

Paradigma Değişimi (Paradigm Shift) – Bir disiplindeki yerleşik düşünce kalıplarının kökten değişmesidir. Ozon bağlamında: Hastalık yönetiminden sağlık optimizasyonuna geçiş (Bocci, 2011).

Periferik Oksijenizasyon (Peripheral Oxygenation) – Oksijenin kan yoluyla vücudun en uç noktalarına ulaştırılması ve kullanılmasıdır. Ozon bağlamında: Ozon, Bohr etkisi üzerinden periferik oksijenizasyonu artırır (Bocci, 2011).

Paramanyetik (Paramagnetic) – Bir maddenin dış bir manyetik alan tarafından çekilme özelliğidir. Oksijen paramanyetiktir. Ozon bağlamında: Oksijenin manyetik özelliği, hemoglobin etkileşiminde rol oynar (Atkins & de Paula, 2014).

PEMF (Pulsed Electromagnetic Field Therapy) – Vücuda belirli frekanslarda elektromanyetik dalgalar verilerek hücresel

voltajın düzenlenmesi yöntemidir. Ozon bağlamında: Ozon ile PEMF kombine edilerek sinerjik etki hedeflenebilir (Smith vd., 2017).

Perfüzyon (Perfusion) – Bir organın veya dokunun kan damarları aracılığıyla besin ve oksijenle yıkanma sürecidir. Ozon bağlamında: Ozon, vazodilatasyon ve kan akışkanlığını artırarak doku perfüzyonunu iyileştirir (Bocci, 2011).

R

Randomize Kontrollü Çalışmalar (Randomized Controlled Trials – RCT) – Ozon terapisinin etkinliğini değerlendiren altın standart araştırma yöntemidir. Ozon bağlamında: Mevcut RCT sayısı sınırlıdır (Smith vd., 2017).

Reaktivite (Reactivity) – Bir maddenin başka maddelerle kimyasal tepkimeye girme eğilimidir. Ozon bağlamında: Ozon yüksek reaktiftir; bu nedenle kısa ömürlüdür ve ikincil haberciler üzerinden etki eder (Bocci, 2011).

Rejenerasyon (Regeneration) – Hasar görmüş dokuların vücut tarafından yeniden onarılması ve işlevsel hale getirilmesi sürecidir. Ozon bağlamında: Ozon, büyüme faktörlerini uyararak ve kök hücre aktivasyonunu destekleyerek rejenerasyonu hızlandırabilir (Sagai & Bocci, 2011).

Reoloji (Rheology) – Maddelerin, özellikle kan gibi sıvıların akış ve deformasyon özelliklerini inceleyen bilim dalıdır. Ozon bağlamında: Ozon, eritrosit esnekliğini artırarak kanın reolojisini iyileştirir (Bocci, 2011).

Rezonans (Resonance) – Bir moleküldeki elektronların belirli atomlar arasında sabit kalmayıp, molekül geneline yayılarak oluşturduğu dinamik denge durumudur. Ozon bağlamında: Ozon sürekli rezonans halindedir (Greenwood & Earnshaw, 1997).

Rezonans Hibriti (Resonance Hybrid) – Bir molekülün gerçek yapısının, tek bir çizimle gösterilemeyip birkaç farklı yapının ortalaması olması durumudur. Ozon bağlamında: Ozonun kararsız

ama kontrol edilebilir doğasının sırrıdır (Greenwood & Earnshaw, 1997).

ROS (Reactive Oxygen Species / Reaktif Oksijen Türleri) – Hücre metabolizması sırasında oluşan yüksek enerjili moleküllerdir (serbest radikaller). Ozon bağlamında: Ozon, biyolojik sıvılarda kontrollü ROS oluşturur (Halliwell & Gutteridge, 2015).

S

Serebral Oksijenasyon (Cerebral Oxygenation) – Beyin dokusuna ulaşan ve nöronlar tarafından kullanılan oksijen miktarıdır. Ozon bağlamında: Ozon, eritrosit deformabilitesini artırarak serebral oksijenasyonu iyileştirebilir (Bocci, 2011).

Sinerji (Synergy) – İki veya daha fazla ajanın birleşerek, tek başlarına yapabileceklerinden çok daha büyük bir etki yaratmasıdır. Ozon bağlamında: Ozonun C vitamini veya diğer antioksidanlarla kombinasyonu (Smith vd., 2017).

Selülit Tedavisi (Cellulite Treatment) – Cilt altındaki yağ dokusunun düzensizleşmesi ve lenfatik dolaşımın bozulmasıyla oluşan görünümün iyileştirilmesidir. Ozon bağlamında: Ozonun selülit tedavisinde etkinliğine dair klinik kanıt sınırlıdır (Elvis & Ekta, 2011).

Sinyal Transdüksiyonu (Signal Transduction) – Bir hücrenin dışından gelen sinyalin, hücre içi moleküler olaylar aracılığıyla spesifik bir yanıta dönüşme sürecidir. Ozon bağlamında: Ozonun oluşturduğu LOP'lar, hücre zarındaki reseptörler aracılığıyla sinyal transdüksiyonunu başlatır (Bocci, 2011).

Sistemik Homeostaz (Systemic Homeostasis) – Vücudun tüm iç dengelerini (sıcaklık, pH, şeker oranı, hormonlar) sabit tutma yeteneğidir. Ozon bağlamında: Ozon, bozulan dengeleri "reset" ederek sistemik homeostazı yeniden tesis edebilir (Sies, 2017).

Sitokin Regülasyonu (Cytokine Regulation) – Hücrelerin haberleşmesini sağlayan sitokin proteinlerinin üretim ve salınım

süreçlerinin kontrol edilmesidir. Ozon bağlamında: Ozon, pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinler arasındaki dengeyi optimize eder (Smith vd., 2017).

Süperoksit Dismutaz (Superoxide Dismutase – SOD) – Süperoksit radikalini hidrojen peroksite dönüştüren antioksidan enzimdir. Ozon bağlamında: Ozon, SOD ekspresyonunu artırır (Sagai & Bocci, 2011).

Sinyalizasyon (Signaling) – Hücrelerin çevreden gelen uyarıları algılayıp uygun yanıt vermesini sağlayan haberleşme ağıdır. Ozon bağlamında: Ozon, bir sinyal molekülü gibi davranır (Bocci, 2011).

T

Terapötik (Therapeutic) – Bir hastalığı tedavi etme, semptomları hafifletme veya genel sağlığı iyileştirme gücüne sahip olan anlamındadır. Ozon bağlamında: Ozonun terapötik etkisi doğru doz aralığına bağlıdır (Bocci, 2011).

Terapötik Aralık (Therapeutic Window) – Bir maddenin tedavi edici etkisinin başladığı alt sınır ile toksik etkisinin başladığı üst sınır arasındaki güvenli bölgedir. Ozon bağlamında: Ozon terapisi için bu aralık dardır (10-40 µg/mL) (Bocci, 2011).

Tetikleyici (Trigger) Mekanizması – Hareketsiz duran bir sürecin, belirli bir anahtar hamle ile başlatılmasıdır. Ozon bağlamında: Ozon bir tetikleyicidir; kısa süreli etkisi uzun süreli biyolojik yanıtları başlatır (Bocci, 2011).

Trombosit Agregasyonu (Platelet Aggregation) – Kan pulcuklarının (trombositlerin) birbirine yapışarak pıhtı oluşturma sürecidir. Ozon bağlamında: Ozon, NO salınımını artırarak trombosit agregasyonunu azaltabilir (Bocci, 2011).

Transdermal (Transdermal) – Aktif maddelerin deri bariyerini geçerek dolaşıma veya dokulara nüfuz etmesi yöntemidir. Ozon bağlamında: Ozon saunası transdermal uygulamaya örnektir. Ancak sistemik etkinliği kanıtlanmamıştır (Elvis & Ekta, 2011).

Topikal Uygulama (Topical Application) – Bir maddenin doğrudan deri yüzeyine uygulanmasıdır. Ozon bağlamında: Ozonlu yağlar, ozonlu kremler topikal uygulamalardır (Elvis & Ekta, 2011).

U / Ü

Uyumsal Yanıt (Adaptive Response) – Organizmanın değişen çevre şartlarına veya stres faktörlerine karşı geliştirdiği hayatta kalma stratejisidir. Ozon bağlamında: Ozonun tetiklediği hormetik yanıt, bir uyumsal yanıttır (Calabrese, 2014).

V / W

Vaskülarizasyon (Vascularization) – Bir dokuda yeni damar ağlarının oluşması ve kanlanmanın artmasıdır. Ozon bağlamında: Ozonun anjiyogenezi destekleyerek vaskülarizasyonu artırabileceği öne sürülmüştür (Sagai & Bocci, 2011).

Vasküler Endotel (Vascular Endothelium) – Damarların iç yüzeyini kaplayan hücre tabakasıdır. Ozon bağlamında: Ozon, endotel hücrelerinin fonksiyonlarını iyileştirir (Bocci, 2011).

Vitalite (Vitality) – Bireyin fiziksel ve zihinsel açıdan sahip olduğu yaşam enerjisinin bütünüdür. Ozon bağlamında: Ozon, mitokondriyal ATP üretimini artırarak vitaliteyi yükseltebilir (Sagai & Bocci, 2011).

Wellness (Bütünsel Esenlik) – Kişinin fiziksel, zihinsel ve ruhsal açıdan tam bir iyilik hali içinde olmasıdır. Ozon bağlamında: Ozon terapisi, wellness yaklaşımlarının bir parçası olarak kullanılmaktadır (Global Wellness Institute, 2023).

Y

Yaşam Kalitesi (Quality of Life) – Kişinin sağlığından, enerjisinden ve sosyal hayatından aldığı toplam tatmin düzeyidir. Ozon bağlamında: Ozonun yaşam kalitesini artırdığına dair bazı çalışmalar bulunmaktadır (Smith vd., 2017).

Z

Zihinsel Berraklık (Mental Clarity) – "Beyin sisi" (brain fog) durumunun ortadan kalkması, odaklanma yeteneğinin artmasıdır. Ozon bağlamında: Ozon, serebral oksijenasyonu artırarak zihinsel berraklığı destekleyebilir (Smith vd., 2017).

Ek 2: Türkiye Sağlık Turizmi Verileri (2019-2024)

Tablo E.1. *Türkiye'de Sağlık Turizmi Kapsamında Yabancı Ziyaretçi Sayısı ve Elde Edilen Gelir (2019–2024)*

Yıl	**Yabancı Hasta Sayısı (uluslararası sağlık hizmeti için gelen)**	**Sağlık Turizmi Geliri (USD)**
2019	756.926	1.459.132.000
2020	435.691	1.371.189.000
2021	729.592	2.016.262.000
2022	1.381.807	2.206.750.000
2023	1.538.643	3.006.092.000
2024	1.506.442	3.022.957.000

Kaynak: Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre derlenmiş sağlık turizmi istatistikleri, Uluslararası Sağlık Hizmetleri A.Ş. (USHAŞ, 2024).

EK 3: UYGULAMA PROTOKOL ÖZETLERİ (ÖRNEK)

Bu bölümde, Türkiye'de ve dünyada yaygın olarak kullanılan ozon uygulama yöntemlerine ilişkin **örnek protokol özetleri** sunulmaktadır. Protokoller, Uluslararası Ozon Terapisi Bilimsel Komitesi (ISCO3) Madrid Deklarasyonu (2015), Bocci (2011) ve Sağlık Bakanlığı Ozon Uygulama Kılavuzu (2014) temel alınarak hazırlanmıştır.

1. Majör Otohemoterapi (MAH)

Tanım: Hastadan alınan 50-100 mL venöz kanın, steril bir torbada eşit hacimde ozon-oksijen karışımı ile ozonize edildikten sonra hastaya geri verilmesi işlemidir.

Endikasyonlar (örnek): Periferik arter hastalığı, kronik yara iyileşmesi, kronik yorgunluk sendromu, immünomodülasyon.

Kontrendikasyonlar (mutlak): Gebelik, G6PD eksikliği (favizm), trombositopeni, kontrolsüz hipertiroidi, ozon gazının solunması.

Örnek Protokol:

Parametre	Değer / Açıklama
Kan hacmi	50-100 mL
Ozon konsantrasyonu	10-40 µg/mL (genellikle 20-30 µg/mL ile başlanır)
Ozon-oksijen karışımı hacmi	Kan hacmine eşit (1:1)
Uygulama sıklığı	Haftada 2-3 seans (akut), haftada 1-2 seans (kronik), ayda 1-2 seans (idame)
Seans süresi	Toplam 20-30 dakika (kan alımı + ozonizasyon + geri verme)
Tedavi kürü	6-12 seans (endikasyona göre)

Kaynak: *Bocci (2011); ISCO3 (2015).*

2. Minör Otohemoterapi (MOH)

Tanım: Hastadan alınan 3-5 mL venöz kanın, eşit hacimde ozon-oksijen karışımı ile ozonize edilerek kas içine (genellikle gluteal bölge) enjekte edilmesidir.

Endikasyonlar (örnek): Alerjik durumlar, sık tekrarlayan enfeksiyonlar, immün yetmezlik, akne vulgaris (immünomodülasyon amaçlı).

Örnek Protokol:

Parametre	Değer / Açıklama
Kan hacmi	3-5 mL
Ozon konsantrasyonu	10-20 µg/mL
Ozon-oksijen karışımı hacmi	Kan hacmine eşit (1:1)
Uygulama sıklığı	Haftada 1 kez (akut), 2-4 haftada 1 kez (idame)
Tedavi kürü	4-8 seans

Kaynak: *Bocci (2011); Elvis & Ekta (2011).*

3. Rektal İnsüflasyon

Tanım: Ozon-oksijen karışımının, ince bir kateter aracılığıyla rektal yoldan verilmesidir. Sistemik etki elde etmek için invaziv olmayan bir yöntemdir.

Endikasyonlar (örnek): Kronik inflamatuvar bağırsak hastalıkları (Crohn, ülseratif kolit), kronik yorgunluk, detoks desteği, damar yolu açılamayan hastalarda sistemik ozon tedavisi.

Örnek Protokol:

Parametre	Değer / Açıklama
Ozon konsantrasyonu	15-30 µg/mL
Gaz hacmi	100-200 mL
Uygulama sıklığı	Haftada 2-3 seans (akut), haftada 1-2 seans (kronik)
Seans süresi	1-2 dakika (gaz verilmesi) + 15-20 dakika yatış (tutulum)
Tedavi kürü	10-20 seans

Kaynak: *Bocci (2011); ISCO3 (2015).*

4. Lokal Torbalama (Bagging)

Tanım: Vücudun belirli bir bölgesinin (ekstremite, yara bölgesi) kapalı bir torba içine alınarak ozon-oksijen karışımına maruz bırakılmasıdır.

Endikasyonlar (örnek): Kronik yara iyileşmesi (diyabetik ayak, bası yarası), enfekte yaralar, lokal dolaşım bozuklukları, selülit (estetik amaçlı, kanıt düzeyi düşük).

Örnek Protokol:

Parametre	Değer / Açıklama
Ozon konsantrasyonu	20-60 µg/mL (yara tipine göre değişir)
Maruziyet süresi	10-20 dakika
Uygulama sıklığı	Haftada 2-5 kez (akut yara), haftada 1-2 kez (idame)
Tedavi kürü	Endikasyona göre değişir

Kaynak: *Elvis & Ekta (2011); Smith vd. (2017).*

5. Ozon Saunası (Transdermal Ozon)

Tanım: Kişinin başı dışarıda kalacak şekilde kapalı bir kabin içinde, sıcak buhar (genellikle 40-45°C) eşliğinde ozon-oksijen karışımına maruz bırakılmasıdır.

Endikasyonlar (wellness, kanıt düzeyi düşük): Detoks desteği, rahatlama, cilt canlandırma, metabolizma aktivasyonu.

Uyarı: Transdermal ozonun sistemik etkinliğine dair yüksek kanıt düzeyli klinik çalışma bulunmamaktadır. Terapötik iddia içermemelidir (Bocci, 2011).

Örnek Protokol (wellness amaçlı):

Parametre	**Değer / Açıklama**
Ozon konsantrasyonu	5-15 µg/mL (düşük)
Buhar sıcaklığı	40-45°C
Seans süresi	10-30 dakika
Uygulama sıklığı	Haftada 1-2 kez
Tedavi kürü	6-12 seans

Kaynak: *Bocci (2011); sektörel uygulamalar.*

6. Ozonlanmış Yağlar (Topikal)

Tanım: Bitkisel yağların (zeytinyağı, ayçiçek yağı vb.) ozon gazı ile doyurulması sonucu elde edilen, ozonidler ve peroksitler içeren topikal ürünlerdir.

Endikasyonlar (örnek): Akne vulgaris, mantar enfeksiyonları (tinea pedis, onikomikoz), yara iyileşmesi (bası yaraları, küçük kesiler), herpes simpleks, cilt kuruluğu ve bakımı.

Örnek Protokol (kullanım):

Parametre	Değer / Açıklama
Ürün formu	Ozonlanmış zeytinyağı / krem (ozonid konsantrasyonu değişken)
Uygulama	Etkilen bölgeye günde 1-2 kez ince tabaka halinde sürülür
Tedavi süresi	Endikasyona göre (ör. akne için 4-8 hafta)
Saklama	Serin ve karanlık ortamda, kapalı kapta

Kaynak: *Elvis & Ekta (2011); Smith vd. (2017).*

7. Ozonlu Su ve Ozon Buharı (Estetik Amaçlı)

Tanım: Ozon gazının su içinde çözülmesiyle elde edilen ozonlu suyun cilt temizliğinde kullanılması veya ozon buharının yüze uygulanmasıdır.

Endikasyonlar (estetik, kanıt düzeyi çok düşük): Cilt temizliği, gözenek açma, hafif akne, rahatlama.

Örnek Protokol:

Parametre	Değer / Açıklama
Ozon konsantrasyonu (suda)	1-5 µg/mL (çözünürlük sınırlıdır)
Uygulama süresi	5-10 dakika
Uygulama sıklığı	Haftada 1-2 kez

Kaynak: *Sektörel uygulamalar; bilimsel kanıt düzeyi düşüktür.*

Genel Güvenlik Notları

1. **Ozon gazı solunmamalıdır.** Tüm uygulamalarda kapalı sistem kullanılmalı ve ortam havalandırılmalıdır (WHO, 2005).

2. **Mutlak kontrendikasyonlar:** Gebelik, G6PD eksikliği (favizm), trombositopeni, kontrolsüz hipertiroidi, ozon alerjisi (nadir), akut miyokard enfarktüsü, alkol zehirlenmesi (Bocci, 2011).
3. **Göreceli kontrendikasyonlar:** İleri yaş, ciddi anemi, antikoagülan kullanımı, otoimmün hastalıklar (hekim değerlendirmesi ile) (Elvis & Ekta, 2011).
4. **Advers etkiler:** Doz aşımında yorgunluk, baş ağrısı, lokal irritasyon; çok nadir pnömotoraks (yanlış enjeksiyon tekniği). Tüm advers etkiler kaydedilmelidir (Smith vd., 2017).

Uyarı: Bu protokoller yalnızca **eğitim ve referans amaçlıdır**. Gerçek hasta uygulamaları mutlaka sertifikalı bir hekim tarafından, kişiye özel değerlendirme sonrasında ve uygun tıbbi donanım altında yapılmalıdır.

KAYNAKÇASI

Asprey, D. (2014). The bulletproof diet. Rodale Books.

Atkins, P., & de Paula, J. (2014). Physical chemistry (10th ed.). Oxford University Press.

Becker, R. O. (1985). The body electric: Electromagnetism and the foundation of life. William Morrow.

Bischof, M. (2005). Biophotons: The light in our cells. Kobrin & Wassermann. (Orijinal Almanca basım: Biophotonen: Das Licht in unseren Zellen).

Bocci, V. (2004). Ozone as Janus: This controversial gas can be either toxic or medically useful. Mediators of Inflammation, 13(1), 3–11. https://doi.org/10.1080/096293506200019708

Bocci, V. (2011). Ozone: A new medical drug (2nd ed.). Springer.

Bocci, A. V. (2006). Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. Archives of Medical Research, 37(4), 425–435. https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2005.08.006

Bocci, V. A., Borrelli, E., Travagli, V., & Zanardi, I. (2009). The ozone paradox: Ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. Medicinal Research Reviews, 29(4), 646–682. https://doi.org/10.1002/med.20150

Bowen, G. A. (2009). Document analysis as a qualitative research method. Qualitative Research Journal, 9(2), 27–40.

Brasseur, G. P., & Solomon, S. (2005). Aeronomy of the middle atmosphere (3rd ed.).Springer.

Calabrese, E. J. (2014). Hormesis: A fundamental concept in biology. Toxicology and Applied Pharmacology, 272(1), 16–21. https://doi.org/10.1016/j.taap.2014.03.008

Chapman, S. (1930). A theory of upper-atmospheric ozone. Memoirs of the Royal Meteorological Society, 3, 103–125.

Creswell, J. W., & Creswell, J. D. (2018). Research design: Qualitative, quantitative, and mixed methods approaches (5th ed.). SAGE Publications.

Doğan, B., & Yılmaz, D. (2025). Transition to green cosmetics: An analysis on plastic waste, certification, and ethical consumption. In Y. Tahtalı, İ. Demir & L. Bayyurt (Eds.), Current approaches in applied statistics I. Özgür Yayınları. https://doi.org/10.58830/ozgur.pub862.c3487

Elvis, A. M., & Ekta, J. S. (2011). Ozone therapy: A clinical review. Journal of Natural Science, Biology and Medicine, 2(1), 66–70. https://doi.org/10.4103/0976-9668.82319

Global Wellness Institute. (2023). Global wellness economy report. Greenwood, N. N., & Earnshaw, A. (1997). Chemistry of the elements (2nd ed.). Butterworth-Heinemann.

Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2015). Textbook of medical physiology (13th ed.). Elsevier.

Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. C. (2015). Free radicals in biology and medicine (5th ed.).

Oxford University Press. International Scientific Committee of Ozone Therapy (ISCO3). (2015). Madrid Declaration on Ozone Therapy (2nd ed.).

López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. Cell, 153(6), 1194–1217. https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039

Merriam, S. B., & Tisdell, E. J. (2016). Qualitative research: A guide to design and implementation (4th ed.). Jossey-Bass.

Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2017). Lehninger principles of biochemistry (7th ed.). W.H. Freeman.

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM). (2011). Levels of evidence. https://www.cebm.ox.ac.uk/

Özler, M., Öter, Ş., & Korkmaz, A. (2009). Ozon gazının tıbbi amaçlı kullanılması. TAF Preventive Medicine Bulletin, 8(1), 59–64.

Re, L., Martínez-Sánchez, G., Bordicchia, M., Malcangi, G., Pocognoli, A., Morales-Segura,

M. A., Rothchild, J., & Rojas, A. (2014). Is ozone pre-conditioning effect linked to Nrf2/EpRE activation pathway in vivo? A preliminary result. European Journal of Pharmacology, 742, 158–163. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.08.029

Rice, R. G., Netzer, A., & Robson, C. M. (1997). Handbook of ozone technology and applications. Ann Arbor Science.

Rubin, M. B. (2001). The history of ozone: The Schönbein period, 1839–1868. Bulletin for the History of Chemistry, 26(1), 40–56.

Sagai, M., & Bocci, V. (2011). Mechanisms of action involved in ozone therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? Medical Gas Research, 1(1), Makale 29. https://doi.org/10.1186/2045-9912-1-29

Sağlık Bakanlığı. (2014). Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları yönetmeliği uygulama rehberi. T.C. Sağlık Bakanlığı Yayınları.

Seizinger, R. (2015). History of ozone in medicine. Independent Publishing.

Sies, H. (2017). Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress. Redox Biology, 11, 613–619. https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.12.035

Smith, N. L., Wilson, A. L., Gandhi, J., Vatsia, S., & Khan, S. A. (2017). Ozone therapy: An overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. Medical Gas Research, 7(3), 212–219. https://doi.org/10.4103/2045-9912.215752

Somer, P., & Vatanoğlu-Lutz, E. E. (2017). Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği'nin hukuki ve etik açıdan değerlendirilmesi. Anadolu Kliniği, 22(1), 58–64.

T.C. Resmî Gazete. (2014, 27 Ekim). Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları yönetmeliği (Sayı: 29158). https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/10/20141027-3.htm

T.C. Sağlık Bakanlığı. (2025). Sağlık turizmi verileri. Uluslararası Sağlık Hizmetleri A.Ş. (USHAŞ). https://www.ushas.gov.tr/saglik-turizmi-verileri/

TÜİK. (2025). Sağlık turizmi istatistikleri. Türkiye İstatistik Kurumu. Uluslararası Sağlık Hizmetleri A.Ş. (USHAŞ). (2024). Türkiye sağlık turizmi verileri raporu. https://www.ushas.gov.tr/saglik-turizmi-verileri/

Uysal, N., & Schapira, R. M. (2003). Effects of ozone on lung function and lung diseases. Current Opinion in Pulmonary Medicine, 9(2), 144–150.

Valacchi, G., & Fortino, V. (2019). Ozone therapy: A clinical review. Journal of Cellular Physiology, 234(8), 12210–12219. https://doi.org/10.1002/jcp.27923

World Health Organization (WHO). (2005). Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide: Global update 2005. WHO Press.

Yılmaz, D. (2025). Doğal ve organik kozmetik ürünlerde tüketici algısı: Toplumsal cinsiyet ve medya etkisi bağlamında nitel bir inceleme. Pazarlama ve Pazarlama Araştırmaları Dergisi, 18(3), 637–674. https://izlik.org/JA84CU22RH

Yılmaz, D., & Yıldırım Dal, T. (2025). Doğal ve organik kozmetik ürünler: Tüketici eğilimleri ve düzenleyici çerçeve. Balkan 13th International Conference on Social Sciences Proceeding Book (pp. 242–248). Skopje. ISBN: 978-625-5962-64-5.

Yılmaz, D. (2026). Kozmetik ürün içeriklerinin deri fizyolojisi üzerindeki etkileri: Sistematik bir derleme ve meta-analiz.

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 11(2), (Baskıda).

Yıldırım Dal, T., & Yılmaz, D. (2025). Sustainable beauty concept: A conceptual review through environmental, social, and economic dimensions. In Y. Tahtalı, İ. Demir, & L. Bayyurt (Eds.), Current approaches in applied statistics I. Özgür Yayınları. https://doi.org/10.58830/ozgur.pub862.c3495

Teşekkür

Bu kitabın hazırlanmasında akademik rehberliği ve teşvik edici desteğiyle yolumu aydınlatan **Dr. Öğr. Üyesi Dursun YILMAZ**'a; ozon teknolojileri konusundaki teknik tecrübelerini ve sektörel birikimini benimle paylaşan **Ercan ŞENER**'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Onlar olmasaydı, bu kitap bugün elinizde olmazdı.

Ayrıca, hayatımın her aşamasında yanımda olan aileme ve bu süreçte sabır gösteren tüm mesai arkadaşlarıma şükranlarımı borç bilirim.

Öğr. Gör. Beyhan DOĞAN

Ardahan, 2026