



Orijinal Araştırma

Lomber Disk Hernisine Bağlı Bel Ağrısında Geçirilmiş Spinal Cerrahinin Intradiskal O₂-O₃ Tedavisinin Sonuçları Üzerine Olan Etkisi

Mustafa Kılıç,¹ Tülay Erçalık²

¹Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Lomber disk hernisine (LDH) bağlı bel ağrısında, geçirilmiş spinal cerrahinin intradiskal O₂-O₃ (ozon-oksijen) tedavisi sonuçları üzerine olan etkisini araştırmak.

Yöntem: LDH bağlı bel ağrısı nedeni ile intradiskal O₂-O₃ tedavisi uygulanan hastalar, hastane kayıtlarından retrospektif olarak tarandı. Hasta homojenizasyonu sağlamak için L4-5 ve L5-S1 intervertebral disklerine uygulama yapılmış hastalardan enjeksiyon öncesi ve enjeksiyondan 1 ay sonraki verilerine ulaşılabilen ve 1. yılını doldurmuş olan hastalar çalışmaya dahil edildi. 1. yılını doldurmuş olan hastalardan verileri eksik olanlar telefon ile ulaşılarak kontrolleri yapıldı. Bu hastalardan enjeksiyon seviyesi ile önceki geçirilmiş cerrahi seviyesi aynı olan hastalar grup 1 (n=30) olarak, hiç cerrahi geçirmemiş hastalar ise grup 2 (n=43) olarak tanımlandı. Ağrı, vizüel analog scale (VAS) disabilite, Oswestry disabilite indeksi (ODI) ile ölçülmüştü.

Bulgular: Grupların enjeksiyon öncesi VAS ve Oswestry ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.719 p=0.108). Grup 1'in enjeksiyon sonrası 1. ay ve 1. yıl VAS ve Oswestry ortalamaları Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. İzlemede her iki gurubunda kendi içindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlıydı (hepsi için p<0.001). Grupların 1. ay ve 1. yıl VAS değerlendirmelerinde enjeksiyon öncesine göre ağrısında (VAS) %50 ve üzeri azalma saptanma oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.213 p=0.347).

Sonuç: Bu çalışmada spinal cerrahi geçirmiş olmanın intradiskal O₂-O₃ tedavisi sonuçları üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Cerrahi geçirmemiş olan hastalardaki başarı oranları daha iyi olmakla birlikte spinal cerrahi geçirmiş hastalarda da oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Anahtar sözcükler: Bel ağrısı; intradiskal ozon tedavisi; perkütan diskolizis

Atıf için yazım şekli: "Kılıç M, Erçalık T. The Effect of Lumbar Spinal Surgery History on Intradiscal O₂-O₃ Treatment Results in Patients with Lumbar Disk Herniation. Med Bull Sisli Etfal Hosp 2019;53(2):148-153".

Bel ağrısı, küresel hastalık yükü 2010 çalışmasına göre büyük katkıda bulunan en sık hastalıklar arasında 6. sıradadır. Bununla beraber disabilite yaşanan yıl sayısına göre global disabilitenin en önemli sebebidir.^[1] 2012'de yayınlanan bir derlemeye göre yaşam boyu bel ağrısı prevalansı %38.9'dur.^[2] Lumbosakral radikülopatinin yaşam boyu prevalansı ise %3-5'dir.^[3] Hastaların çoğunluğu tedavisiz veya

konservatif tedaviler ile iyileşmekte iken, %37-54 hasta 1 yıl sonra hala ağrılı olabilmektedir.^[4] Bel ağrısının yaygın nedenlerinden birisi dejeneratif disk hastalığına bağlı lomber disk hernisidir (LDH). LDH ya bağlı bel ağrılarında standart konservatif tedavilere yanıt vermeyen hastalarda açık cerrahiye önlemek veya geciktirmek için minimal invaziv yöntemler uygulanabilmektedir. Bu yöntemlerden biri olan İntradiskal

Yazışma Adresi: Mustafa Kılıç, MD. Sisli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin Cerrahisi Bölümü, İstanbul, Turkey

Telefon: +90 532 625 63 22 **E-posta:** kilicnrs@gmail.com

Başvuru Tarihi: 31.05.2018 **Kabul Tarihi:** 11.06.2018 **Online Yayınlanma Tarihi:** 08.07.2019

©Telif hakkı 2019 Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni - Çevrimiçi erişim www.sislietfaltip.org

OPEN ACCESS This is an open access article under the CC BY-NC license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).



ozon tedavisi 1990'lı yıllarda kullanılmaya başlanmış, klinik etkinliği, düşük yan etki oranları ve düşük maliyeti nedeni ile giderek artan oranlarda uygulanmıştır.^[5] Ozon normalde atmosferde bulunan güçlü oksitleyici bir gazdır. Çok sayıda çalışmada uygun dozlarda kullanıldığında güvenli olduğu gösterilmiştir.^[6] Antienflamatuvar, analjezik, antiseptik özelliklere sahip ozon gazının intradiskal uygulamada ana etkisi nukleus pulposusdaki glikozaminoglikan zincirlerini kırarak su tutulmasını azaltması, disk dehidratasyonu ile herniye kısmın hacminin azaltılmasıdır.^[7] Böylece bası etkisinin azalması ve semptomların rahatlaması söz konusudur. Bir diğer etki mekanizması ise antienflamatuvar özelliği sayesinde sinir kökü etrafında oluşan enflamasyonu azaltmasıdır. İntradiskal Ozon uygulaması ozon -oksijen (O₂-O₃) karışımı şeklinde, nontoksik dozlarda (1-40 mg/ml) güvenle uygulanmaktadır. Uygulama BT veya Floroskopi eşliğinde yapılmakta, birçok yazar tarafından periganglionik steroid ve lokal anestezi ile kombine uygulama önerilmektedir.^[6] İntradiskal ozon tedavisi uygulamasının hangi hasta grubunda daha iyi sonuçlar verebileceğine ilişkin literatürde yapılmış sınırlı sayıda çalışma vardır, bu retrospektif araştırmada LDH bağlı radiküler bel ağrısı sebebi ile intradiskal ozon uygulaması yapılmış olan 73 hastanın verileri retrospektif olarak incelenerek daha önce spinal cerrahi geçirmiş hastalar ile geçirmemiş hastalar arasındaki klinik etkinliğin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

2016 Haziran-2017 Nisan tarihleri arasında intradiskal O₂-O₃ tedavisi yapılmış olan hastaların verileri hastane kayıtlarından ve hasta dosyalarından tarandı. Hasta homojenizasyonu sağlamak için L4-5 ve L5-S1 intrvertebral disklerine uygulama yapılmış hastalardan enjeksiyon öncesi ve enjeksiyondan 1 ay sonraki verilerine ulaşılabilen ve 1. yılını doldurmuş olan hastalar çalışmaya dahil edildi. 1. yılını doldurmuş olan hastalardan hastane kayıtları olmayanlar telefon ile aranarak kontrole çağrıldı. Bu hastalardan enjeksiyon seviyesi ile önceki geçirilmiş cerrahi seviyesi aynı olan hastalar grup 1 olarak, hiç cerrahi geçirmemiş hastalar ise grup 2 olarak tanımlandı. Farklı seviyeden cerrahi geçirmiş olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

İntradiskal ozon uygulaması için hasta seçim kriterleri:

1. Daha önce uygulanmış olan konservatif tedavilere yanıt vermemiş ve en az 3 aydır radiküler ağrısı olması
2. Anamnez, klinik muayene ve lomber MRI bulgularına göre klinik ile ilişkili dejeneratif diskopatisi saptanması
3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) bulgusu olarak protrüzyon düzeyinde diskopatisi olmak
4. Vizüel Analog Skala (VAS) ağrı skoru 4 ten büyük olması

Dışlama Kriterleri

G6PDH eksikliği, Gebe olanlar, kanama diatezi, sistemik enfeksiyon, motor defisit, kalsifiye disk, MRI bulgusu olarak bulging, ekstrüzyon, sekestrasyon olması idi.

Tüm hastalardan işlem öncesi yazılı olarak enjeksiyonu, fayda ve komplikasyonlarını anlatan aydınlatılmış onam alındı.

Prosedür

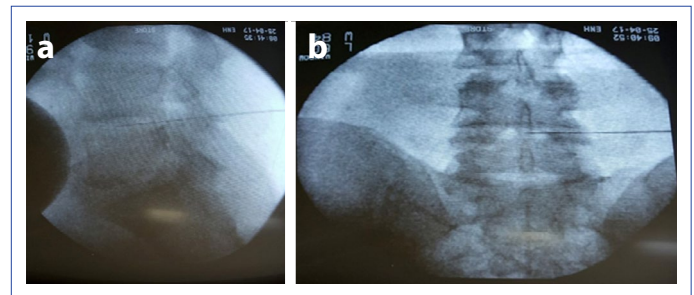
İşlemler operasyon odasında steril şartlar altında, vital bulguların takibi için hasta moniterize edilerek uygulandı. Görüntüleme PHILIPS marka BV Pulsera/ref. 718095 model floroskopi cihazı ile yapıldı. Hasta prone pozisyonda yatırıldı, karnının altına yastık konularak lomber lordoz düzleştirildi. Uygulama bölgesi asepsi antisepti kurallarına uygun olarak temizlendi. Floroskopi ile ilgili seviye saptandıktan sonra, ipsilateral yaklaşımla 22 gauge 20 cm (obez hastalarda 20 gauge) spinal iğne ile orta hattın 10 cm lateralinden yaklaşık 30-45 derece açı ile floroskopik ap-lateral kontroller ile posterolateral yaklaşımla disk içine ulaşıldı. Ozon jeneratörü olarak Turkozone- Blueozon marka cihaz kullanıldı. 40 mg/ml O₃ içeren şekilde 10 ml O₂-O₃ karışımı intradiskal olarak uygulandı, ayrıca foraminal bölgeye 1cc metilprednizolon 1 cc %0.05 bupivakain karışımı enjekte edildi (Şekil 1). Tüm uygulamalar deneyimli bir beyin cerrahı tarafından uygulandı. İşlem sonrası hastalar 1 saat gözlem altında tutulduktan sonra, 3 gün istirahat ve antibiyoterapi verilerek taburcu edildi.

Değerlendirme Parametreleri

Hastane kayıtlarından hastaların demografik verileri, enjeksiyon öncesi ve 1 ay kontrollerdeki ağrı ve dizabilite skorları tarandı. Ağrı, vizüel analog scale (VAS) dizabilite, Oswestry dizabilite indeksi (ODI) ile ölçülmüştü. 1. Yıl kontrolleri yine aynı skalalarla yapıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart



Şekil 1. Chiba iğnesinin lateral (a) ve antero-posterior (b) floroskopik görüntüleri.

sapma, minimum, maksimum, median olarak verildi. Sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağlamadığından bağımsız iki grup karşılaştırmaları Mann Whitney U testi ile yapıldı. Bağımsız gruplarda oranlar Ki Kare Analizi ile karşılaştırıldı. Gruplarda bağımlı grup karşılaştırmaları sayısal değişkenlerin farkları normal dağılım koşulunu sağlamadığından Friedman testi ile analiz edildi. Alt grup analizler Wilcoxon testi ile yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

2016 Haziran-2017 Nisan tarihleri arasında L4-5 veya L5-S1 intradiskal ozon tedavisi yapılmış olan ve verilerine ulaşılabilen 119 hasta kaydı mevcuttu. Bu hastalardan 15 tanesinde farklı seviyeden geçirilmiş bel cerrahisi öyküsü vardı, kalan 104 hasta telefon ile arandı. 17 hastanın ozon uygulaması sonrasında spinal cerrahi veya diğer girişimsel yöntemler (epidural steroid enjeksiyonu, intradiskal uygulama vb) uygulandığı öğrenildi. Kalan 87 hastadan 14 hastanın 1 yıl verisine ulaşamadı. 1. ay ve 1. Yıl verileri elde edilebilen 73 hastanın 30 tanesinde aynı seviyeden geçirilmiş cerrahi öyküsü vardı bu hastalar grup 1 olarak tanımlandı. Cerrahi öyküsü olmayan 43 hasta ise grup 2 olarak tanımlandı (Şekil 2).

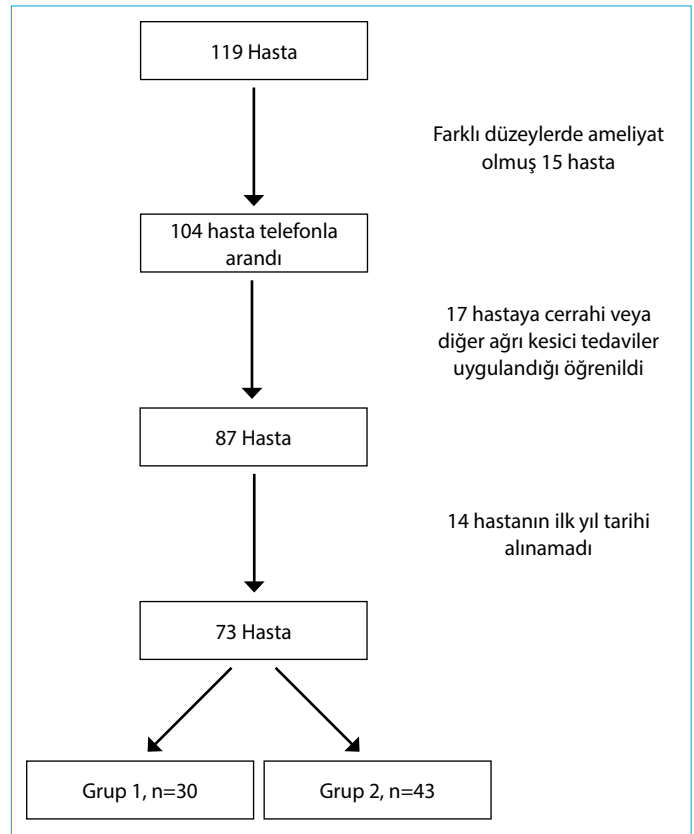
Grup 1'in yaş ortalaması, kadın cinsiyet oranı Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p < 0.001$ $p = 0.037$). Grupların seviye oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.983$). Grup 2'nin ağrılı dönem süresi grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p = 0.043$) (Tablo 1).

Grupların enjeksiyon öncesi VAS ve Oswestry ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p = 0.719$ $p = 0.108$). Grup 1'in enjeksiyon sonrası 1. ay ve 1. yıl VAS ve Oswestry ortalamaları Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p = 0.024$ $p = 0.014$ $p = 0.003$ $p = 0.009$). İzlemede her iki gurubunda kendi içindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlıydı (hepsi için $p < 0.001$) (Şekil 3). Tüm değişimlerdeki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (VAS Grup 2 1. ay ve 1. yıl $p = 0.004$. Oswestry Grup 1 1. ay ve 1. yıl $p = 0.003$ diğer tüm karşılaştırmalar $p < 0.001$) (Tablo 2).

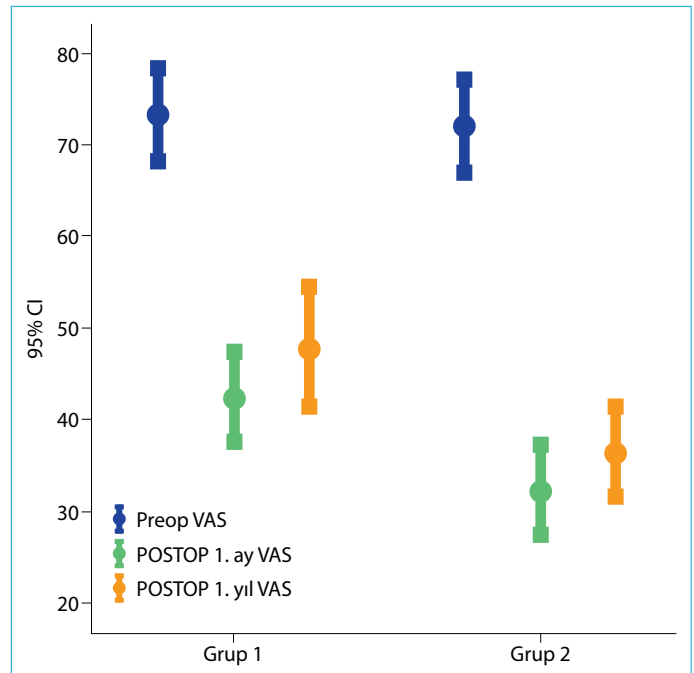
Grupların 1. ay ve 1. yıl VAS değerlendirmelerinde enjeksiyon öncesine göre ağrısında (VAS) %50 ve üzeri azalma saptanmadı ($p = 0.213$ $p = 0.347$) (Tablo 3).

Tartışma

LDH bağlı ağrı tedavisinde minimal invaziv perkutan dekompresyon teknikleri kısa süreli hasta hospitalizasyonu gerektirmesi, düşük yan etki oranları ve majör cerrahi sonrası ağrının tekrarlama oranının en sık sebebi olan post-operatif skar oluşumu riskini ortadan kaldırdığı için artan oranlarda tercih edilmektedir. Perkutan kimyasal dekompresyon



Şekil 2. Çalışma diyagramı.



Şekil 3. VAS skor değişimleri.

tekniklerinden birisi olan intradiskal O_2-O_3 tedavisi yüksek başarı oranları ile uygulanmakta olan bir yöntemdir. Daha az invaziv oluşu, alerjik anafatik riskinin olmaması ve iyi bir

Tablo 1. Hastaların tanımlayıcı özellikleri

	Grup 1	Grup 2	
Yaş, Ort.±SD (Min-Maks)	50.7±12.5 (27-78)	40.8±5.2 (30-54)	<0.001
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	10 (33.3)	25 (58.1)	0.037
Kadın	20 (66.7)	18 (41.9)	
Seviye, n (%)			
L4-5	21 (70.0)	30 (69.8)	0.983
L5-S1	9 (30.0)	13 (30.2)	
Ağrılı Dönem, Ort.±SD (Min-Maks)	6.0±3.3 (3-18)	8.3±5.2 (3-24)	0.043
Ameliyat Üzerinden Geçen Zaman, Ort.±SD (Min-Maks)	31.4±27.9 (5-112)		

Ort: ortalama; SD: standard deviation.

Tablo 2. Grupların VAS ve Oswestry skorları

	Grup 1			Grup 2			P
	Ort.±SD	Min-Maks	Median	Ort.±SD	Min-Maks	Median	
VAS							
Preop	73.3±14.0	50-100	75	72.1±15.0	50-100	70	0.719
Postop 1.Ay	42.3±15.5	10-70	40	32.3±15.9	0-60	40	0.024
Postop 1. Yıl	48.0±17.9	10-80	50	36.3±15.4	0-60	40	0.014
p		<0.001			<0.001		
Oswestry							
Preop	64.0±15.4	40-90	70	57.9±16.6	20-90	60	0.108
Postop 1.Ay	40.3±18.1	10-80	40	28.1±12.2	0-50	30	0.003
Postop 1. Yıl	43.3±18.3	10-80	40	32.3±12.5	0-60	30	0.009

SD: standard deviation; VAS: Visual analog scale.

Tablo 3. %50 ve üzeri VAS zalması olan hasta oranları

	Grup 1		Grup 2		P
	n	%	n	%	
VAS 1.ay değişim					
<%50	17	56.7	18	41.9	0.213
≥%50	13	43.3	25	58.1	
VAS 1.yıl değişim					
<%50	18	60.0	21	48.8	0.347
≥%50	12	40.0	22	51.2	

VAS: Visual analog scale.

antiseptik olmasından dolayı enfeksiyon riskinin çok düşük olması avantajlardır. Bu retrospektif araştırmada intradiskal O₂-O₃ tedavisi yapılmış olan hastalar değerlendirildi ve önceki geçirilmiş cerrahinin sonuçlar üzerine olan etkisi araştırıldı. Bulgularımız her iki grup içinde intradiskal O₂-O₃ tedavisin etkili olduğu yönünde olmakla birlikte, cerrahi geçirmemiş olan hastalarda sonuçlar daha iyiydi.

Lomber disk hernisine bağlı radiküler ağrının mekanizmasının hem mekanik hem de biyokimyasal etkenlerle oluş-

tuğu bilinmektedir.^[4] İntradiskal ozon uygulamasının LDH ya bağlı bel ağrısındaki etkinliğinin, hem mekanik basıyı azaltarak hem de biyokimyasal döngülere etki ederek gerçekleştiği düşünülmektedir. Bunlar Ozon ile enflamatuvar prostaglandin kaskadının kesintiye uğratılması, artmış O₂ konsantrasyonu ile doku hipoksisinin önlenmesi, fibroblastik hücrelerin aktivasyonu ile hasar görmüş diskin onarılması ve en önemlisi diskin su tutmasını engelleyerek disk hacmini azaltması ile mekanik basıyı azaltmasıdır.^[6]

Literatüre bakıldığında intradiskal ozon uygulaması ile kısa ve uzun dönemde başarılı sonuçlar bildiren birçok çalışma mevcuttur.^[8-11] Yapılan çalışmalarda başarı oranları %65 ile %85 oranında değişmektedir.^[9, 12, 13] Bu fark büyük oranda alınan hasta grupları, uygulama teknikleri, kullanılan sonuç ölçütleri ve istatistiksel farklılıklar gibi farklı çalışma dizaynlarından kaynaklanmaktadır. Etkinliğin değerlendirildiği çalışmalarda intradiskal ozon tedavisi için hasta seçimine yön verebilecek bazı veriler de elde edilmekle birlikte, hangi hasta grubunun bu tedavi için ideal hasta grubu olduğunu saptamak amaçlı çalışmalar kısıtlıdır. Oder ve ark 621 hastayı içeren retrospektif değerlendirmelerinde: MRI bulguları ile dejeneratif değişikliklerin varlığı, geçirilmiş cerrahi, yaş cinsiyet gibi birçok özellik ile başarı oranları arasındaki ilişki incelenmiş, 50 yaş altı hastalarda daha iyi sonuçlar, cerrahi geçirmiş hastalarda yetersiz yanıt elde etmişlerdir.^[14] Literatürde önceki geçirilmiş spinal cerrahinin O₂-O₃ tedavisine olan etkisini değerlendiren başka bir araştırmaya rastlanılmamıştır. Oderin araştırmasında ise birçok faktör analiz edildiğinden, spinal cerrahi ayrıntılandırılmamıştır. Biz çalışmamızda yalnızca L4-5 ve L5-S1 seviyelerinden yapılan enjeksiyonları ve aynı seviyeden geçirilmiş önceki cerrahi öyküsü olan hastaları dahil ettik ve homojen bir grup oluşturmaya çalıştık. Mevcut literatürle uyumlu şekilde spinal cerrahi geçirmemiş hastalarda intradiskal ozon uygulaması sonrası VAS oranlarını daha düşük bulduk. Bununla birlikte her iki grupta da anlamlı ağrı azalması vardı ve %50 ve üzeri ağrı azalması olan hasta oranları farkı anlamlı değildi. Cerrahi geçirmiş olan grupta yaş ortalamasının da daha yüksek olduğu düşünülürse, önceki cerrahi öyküsü ile birlikte değerlendirildiğinde daha dejenere ve ağırlı bir disk söz konusu olabilir. Ve bu nedenle daha az fayda görülebileceği öngörülebilir. Bizim bulgularımız geçirilmiş cerrahinin sonuçlar üzerinde etkisi olsa da bu hastalarda da oldukça tatminkar bir ağrı azalması olduğunu, intradiskal O₂-O₃ uygulamasının bu hastalarda da etkili olduğunu göstermiştir. Literatürde sonuçlar üzerinde etkili olabilecek bir diğer faktör olarak herniye disk materyalinin boyutu değerlendirilmiştir. Bir araştırmada disk morfolojinin başarı üzerine etkisi araştırılmış^[15] ekstrüde veya protrüzyona oranla en iyi sonuçların bulging derecesindeki disklerde olduğunu saptamıştır. Biz çalışmamızda sadece protrüde diskleri aldığımız için bu değerlendirilmeyi yapamadık, bu faktör bundan sonraki çalışmalarda araştırılması gereken önemli bir durumdur, çünkü etkinliğin değerlendirildiği birçok çalışmada bu ayırım yapılmamıştır.^[8, 11, 16]

Ozon uygulamasının genel prosedürel komplikasyon oranı %0.1'dir.^[5] İki meta-analiz güvenli ve etkin olduğunu belirlemiştir.^[4, 5] Lomber diskopatilerdeki uygulamalara bağlı komplikasyonlar olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir.^[17-20] Ozon gazının kendisinin antiseptik özelliğinden dolayı

enfeksiyon oldukça nadirdir, muhtemelen asepsi antisepsi koşullarına yeterince dikkat edilmemesi sonucu iyatrojenik olarak literatürde bir spondilodiskit olgusu bir de fetal septisemi bildirilmiştir.^[21, 22] Bizim çalışmamızda herhangi bir majör komplikasyon gözlenmedi.

Araştırmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur, en önemli kısıtlılık retrospektif olması nedeni ile verilerine ulaşılabilen hasta sayısının az oluşu ve takip süresinin nispeten kısa oluşudur. Bildiğimiz kadarı ile spinal cerrahi geçirmiş olan hastalardaki etkinliği kontrollü olarak değerlendiren ilk çalışmadır, bu çalışmamızın güçlü yanısıdır.

Sonuç

Lomber dejeneratif diskopatiye bağlı bel ağrısında konservatif tedavi yetersiz kaldığında perkütan teknikler cerrahi öncesi denenmesi gereken tedavi yöntemleridir. Bu tekniklerden birisi olan intradiskal O₂-O₃ tedavisi artan oranlarda başarı ile uygulanmaktadır. Hangi hastalarda sonuçların daha iyi olacağına ilişkin literatürde sınırlı veri vardır. Bu çalışmada spinal cerrahi geçirmiş olan sonuçlar üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Cerrahi geçirmemiş olan hastalardaki sonuçlar daha iyi olmakla birlikte spinal cerrahi geçirmiş hastalarda da oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bundan sonraki araştırmalar için, hasta seçimine yön verebilecek diğer faktörlerin de ele alındığı prospektif kontrollü uzun dönem takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Açıklamalar

Etik Komite Onayı: Çalışma Yerel Etik Kurul tarafından onaylandı.

Hakemli: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Bildirilmemiştir.

Yazarlık Katkıları: Konsept – T.E.; Tasarım – T.E.; Kontrol – M.K.; Materyal – M.K.; Veri toplama ve/veya işleme – M.K.; Analiz ve/veya yorumlama – T.E.; Kaynak taraması – M.K.; Yazan – M.K.; Kritik revizyon – T.E.

Kaynaklar

1. Buchbinder R, Blyth FM, March LM, Brooks P, Woolf AD, Hoy DG. Placing the global burden of low back pain in context. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013;27:575–89.
2. Hoy D, Bain C, Williams G, March L, Brooks P, Blyth F, et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum* 2012;64:2028–37.
3. Tarulli AW, Raynor EM. Lumbosacral radiculopathy. *Neurol Clin* 2007;25:387–405.
4. Magalhaes FN, Dotta L, Sasse A, Teixeira MJ, Fonoff ET. Ozone therapy as a treatment for low back pain secondary to herniated disc: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Physician* 2012;15:E115–29.
5. Stepan J, Meaders T, Muto M, Murphy KJ. A metaanalysis of the

- effectiveness and safety of ozone treatments for herniated lumbar discs. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21:534–48.
6. Giurazza F, Guarnieri G, Murphy KJ, Muto M. Intradiscal O2O3: Rationale, Injection Technique, Short- and Long-term Outcomes for the Treatment of Low Back Pain Due to Disc Herniation. *Can Assoc Radiol J* 2017;68:171–7.
 7. Murphy K, Elias G, Steppan J, Boxley C, Balagurunathan K, Victor X, et al. Percutaneous Treatment of Herniated Lumbar Discs with Ozone: Investigation of the Mechanisms of Action. *J Vasc Interv Radiol* 2016;27:1242–50.
 8. Muto M, Ambrosanio G, Guarnieri G, Capobianco E, Piccolo G, Annunziata G, et al. Low back pain and sciatica: treatment with intradiscal-intraforaminal O(2)-O (3) injection. Our experience. *Radiol Med* 2008;113:695–706.
 9. Gallucci M, Limbucci N, Zugaro L, Barile A, Stavroulis E, Ricci A, et al. Sciatica: treatment with intradiscal and intraforaminal injections of steroid and oxygen-ozone versus steroid only. *Radiology* 2007;242:907–13.
 10. Buric J, Rigobello L, Hooper D. Five and ten year follow-up on intradiscal ozone injection for disc herniation. *Int J Spine Surg* 2014;8.
 11. Zhang Y, Ma Y, Jiang J, Ding T, Wang J. Treatment of the lumbar disc herniation with intradiscal and intraforaminal injection of oxygen-ozone. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2013;26:317–22.
 12. Muto M, Andreula C, Leonardi M. Treatment of herniated lumbar disc by intradiscal and intraforaminal oxygen-ozone (O2-O3) injection. *J Neuroradiol* 2004;31:183–9.
 13. Paoloni M, Di Sante L, Cacchio A, Apuzzo D, Marotta S, Razzano M, et al. Intramuscular oxygen-ozone therapy in the treatment of acute back pain with lumbar disc herniation: a multicenter, randomized, double-blind, clinical trial of active and simulated lumbar paravertebral injection. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009;34:1337–44.
 14. Oder B, Loewe M, Reisegger M, Lang W, Ilias W, Thurnher SA. CT-guided ozone/steroid therapy for the treatment of degenerative spinal disease-effect of age, gender, disc pathology and multi-segmental changes. *Neuroradiology* 2008;50:777–85.
 15. Ozcan S, Muz A, Yildiz Altun A, Onal SA. Intradiscal ozone therapy for lumbar disc herniation. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2018;64:52–5.
 16. Lo Giudice G, Valdi F, Gismondi M, Prosdocimo G, de Belvis V. Acute bilateral vitreo-retinal hemorrhages following oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. *Am J Ophthalmol* 2004;138:175–7.
 17. Devetag Chalaupka F, Caneve G, Mauri M, Zaiotti G. Thunderclap headache caused by minimally invasive medical procedures: description of 2 cases. *Headache* 2007;47:293–5.
 18. Ginanneschi F, Cervelli C, Milani P, Rossi A. Ventral and dorsal root injury after oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. *Surg Neurol* 2006;66:619–20.
 19. Corea F, Amici S, Murgia N, Tambasco N. A case of vertebrasilar stroke during oxygen-ozone therapy. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2004;13:259–61.
 20. Vanni D, Galzio R, Kazakova A, Pantalone A, Sparvieri A, Salini V, et al. Intraforaminal ozone therapy and particular side effects: preliminary results and early warning. *Acta Neurochir (Wien)* 2016;158:991–3.
 21. Gazzeri R, Galarza M, Neroni M, Esposito S, Alfieri A. Fulminating septicemia secondary to oxygen-ozone therapy for lumbar disc herniation: case report. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007;32:E121–3.