

Bölüm 6

OZON TEDAVİSİ VE ORAL CERRAHİDE KULLANIMI

Şeyma BAYAZIT¹

1. GİRİŞ

Ozon(O₃); atmosferin stratosfer tabakasında 3 oksijen atomunun kendiliğinden bir araya gelmesi ile oluşan moleküldür (1). O₃ gazı, zararlı UV ışınlarını süzerek hayati önemi olan işleve sahiptir. O₃ gazı renksiz ve keskin kokuludur. Sıcaklık ve basınç durumunda kararsız dinamik bir durum sergiler. Örneğin sıcaklığın arttığı durumlarda yarılanma ömrü kısalır. Sıvı veya katı halde patlayıcıdır (2) O₃ gazı, tehlikeli olmasına rağmen araştırmacılar tarafından teröpatik etki gösterdiği düşünülmektedir. Bu nedenle ozon terapisi 1930 yılından beri alternatif veya tamamlayıcı tedavi olarak kullanılmaktadır (3).

2. OZON TEDAVİSİNİN TARİHÇESİ

O₃ tedavisinin uygulamaları 1800 yıllara kadar dayanmaktadır. 1896'da Nikola Tesla, ilk O₃ jeneratör patentini alarak 'Tesla Ozon Şirketi'ni kurmuştur (2). Hassas tıbbi O₃ jeneratörler sayesinde araştırmacılar O₃'ün etki mekanizmasını ve olası yan etkilerini klinik deneyler ile değerlendirmeye başlamıştır. 1900 yılların savaş döneminde hekimler, mevcut tıbbi kaynaklar doğrultusunda O₃'ün antibakteriyel özelliklerini kullanarak enfekte yaralar üzerinde topikal olarak uygulamışlardır. Bunun yanında araştırmacılar O₃'ün hemodinamik ve antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğunu keşfetmişlerdir (4). Yine o dönemlerde HIV pandemisi nedeniyle Kanadalı yetkililer tarafından izin verilerek yapılan in vitro çalışmada O₃'ün vücut dışı örneklerini dezenfekte etmede etkili bulunmuştur (5). 1950'li yıllarda O₃ gazını tıbbi laboratuvar ve diş hekimliği alanlarında kullanımı gerçekleştirilmiştir (6). Ancak ozon tedavisinin nasıl etki ettiği ve toksisite durumları yeterince bilinmediği için doza bağımlı olarak Avrupada ozon terapistleri tarafından ampirik bir şekilde uygulanmaya devam etmiştir. Bu durumun sebebi olarak maliyet, klinik çalışma yapılmasının zorlukları, ekipman eksikliği, yanlış

¹ Araştırma Görevlisi , Adıyaman Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş Çene Cerrahisi AD, uzmsymbyzt@gmail.com

uygulama gibi faktörler etkili olmuştur. Son 20 yıla yakın yapılan temel ve klinik düzeydeki bilimsel kanıtlara dayalı yapılan kapsamlı çalışmalar aracılığıyla ozon tedavisi birçok alanda kullanılabilir hale gelmiştir (7). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan 'Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği'ne göre O3 tedavisi ilk kez ele alınmıştır. Uygulama merkezleri olarak üniversite ve eğitim araştırma hastaneleri, uygulama üniteleri olarak kamu ve özel sağlık kuruluşları görev almaktadır (8).

3. O3 TEDAVİSİNİN ETKİ MEKANİZMASI

Antimikrobiyal etkisi: O3 dezenfektan olarak kullanılan güçlü antimikrobiyal ajandır. Bakteriler ve mantarlar üzerinde hücre membran ve zarfının bütünlüğünü bozarak, çoğalmalarını engelleyerek etki gösterir. Virüslerin viral kapsidine zarar verir ve hücreye giriş temasını bozarak çoğalmalarını engeller. Ayrıca virüs istilasına karşı hücrelerin savunma mekanizmalarını duyarlı hale getirir (2).

Bağışıklık sistemi aktivasyonu: O3 gazı immünomodülatör etki gösterir. İnterferon (IFN), tümör nekroz faktör (TNF), interlökin (IL) üretimini artırır. Lenfositleri uyararak humoral bağışıklığı aktive eder. Ayrıca makrofajların fonksiyonunu artırır ve fagositoza duyarlı hale gelmesine neden olur (2,9). Ancak yüksek doz O3 immün sistemi baskılar (1).

Antienflamatuar ve aneljezik etkisi: O3, ağrı ve enflamasyonun azaltılmasında rol oynayan interlökin, lökotrien ve prostoglandin gibi faktörlerinin sentezlenmesine yardımcı olur. Ayrıca enfekte alanın asiditesinin fazla olması ve O3'ün bazik yapıda olması kimya kuralları gereği O3'ün enfekte bölgeye kaymasına neden olur (9).

Biyosentetik ve biyoenerjik etkisi: O3 gazı güçlü bir antioksidan etkiye sahiptir. Sağlıklı insan vücudunda serbest radikalleri yok eden katalaz, süperoksit dismutaz, hidrolaz gibi enzimler ve vitamin C, E, beta- karoten, selenyum, metionin gibi antioksidan gıdalar olduğu için O3 gazı vücut hücreleri ve organlarına zarar vermez. Hastalıklı ve kanser hücreleri gibi koruyucu özelliğini kaybetmiş hücreler üzerinde etki gösterir. Hücrelerdeki ribozom ve mitokondri miktarını artırır, protein sentez mekanizmalarını aktive eder. Böylece hücre ve organların işlevsel aktivitesini ve yenilenme potansiyelini artırır (9). Dezenfeksiyon, granülasyon dokusunun uyarılması, detoksifikasyon etkisi gösterir (8). Bir diğer etki mekanizması ise O3'lanmış kanda VEGF, TGF- β , PDGF gibi büyüme faktörlerinin salınımını artırarak doku iyileşmesine katkıda bulunmasıdır (10).

Oksijen metabolizması üzerinde etkisi: O₃ gazı kan hücrelerine pozitif etki ederek oksijen metabolizması ve hücrel enerji sirkülasyonunu artırmaktadır. Oksijen (O₂) metabolizmasının artması ile ozon peroksit oluşturur. Böylece ozon peroksit ile bağlanan hemoglobin sayesinde dokuların oksijenlenmesi artar (1). Diğer bir durum ise O₃-O₂ karışımı eritrositlerin membranı üzerinde etkileşim göstererek membran yüzeyinde ATPaz inhibisyonuna neden olmaktadır. Kan akışını artıran bu durum adezyonu önlemekte ve kılcal damarların esnemesini sağlamaktadır (11). Bu sayede O₃ hipoksik dokuların oksijenlenmesini ve iskemik alanların neoanjiogenezi artırır.

İnsan solunum mekanizması üzerinde etkisi: O₃ maruziyeti ortalama vital kapasitede önemli oranda azalmaya neden olur. Hava yolu direncini artırır. Aktif ve durgun pulmoner kompliyans değiştirmez. Solunum oranı önemli ölçüde artırır ve tidal volüm azaltır (2).

Antitümoral etkisi: Tümörün invaziv ve metastaz derecesine bağlı olarak hipoksiye neden olan faktör 1-A (HIF1A), O₃ gazı tarafından inhibe olmaktadır. Bu durum sayesinde kanser hücrelerinin direnci azalarak kemoterapinin etkinliği artmaktadır. Daha düşük dozlarda etkili kemoterapi uygulanabilmekte ve olumsuz kemoterapinin birçok etkilerine karşı koruyuculuk sağlamaktadır (8).

Diğer hücre ve organlar üzerinde etkileri: O₃, lökositler üzerinde etki ederek immün sistemi uyarır. Trombositlere etki ederek büyüme faktörlerinin salınmasını sağlar. Endotel hücrelerinden nitroz oksit salgısını artırır. Organlar üzerinde antioksidan enzim miktarını artırır. Kemik iliği hücrelerini etkileyerek oksidatif strese dirençli eritrosit yapımını ve kök hücre aktivasyonunu artırır (1).

4. O₃ GAZININ ELDE EDİLMESİ

Tıbbi kullanıma uygun olması için O₃ jeneratörleri ile yüksek voltajda O₂ molekülünün yapısındaki çift bağ bozulur. Bir O₂ atomu serbest kalır. Serbest kalan bu atom ile diğer O₂ molekülünün birleşmesi ile O₃ gazı oluşur (1,8). Diğer O₃ gazı elde etme sistemleri soğuk plazma sistemi ve ultraviyole O₃ jeneratörleridir (8).

5. O₃ TEDAVİSİNİN UYGULANMA DOZLARI VE YÖNTEMLERİ

5.1. Uygulanma Dozları

O₃ gazının teröpotik olmayan, teröpotik ve toksik olan konsantrasyonları vardır. Teröpotik olan O₃ konsantrasyonu 5- 60 µg/ml arasında olarak kabul edilmiştir. Bu değer aralığı etki mekanizmasına göre düşük, orta, yüksek konsantrasyon olarak üçe ayrılır.

- Düşük konsantrasyon (5-20 µg/ml); immün sistemin etkilendiği hastalarda immünomodülatör etki sağlar.
- Orta konsantrasyon (20-30 µg/ml); antioksidan enzimler ve immün sistemi uyarak bağışıklık sistemi üzerinde etki gösterir. Kronik sistemik hastalıklarda, nörodejeneratif ve solunum yolu hastalıklarında, hematolojik ve vasküler hastalıklarda faydalıdır.
- Yüksek konsantrasyon (30-60 µg/ml); enfeksiyöz ve ülser olmuştur yaralarda, eklem hastalıklarında, alerjik ve sistemik enflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılır (8).

Diş hekimliğinde dezenfeksiyon, kanal tedavisi, periodontal tedavi sırasında kullanılması gereken maksimum O3 konsantrasyonu 0.01 ppm'dir (12).

5.2. Uygulama Yöntemleri:

Tıbbi amaçlı O3 kullanımı sistemik ve lokal yollarla uygulanabilmektedir. En sık uygulanan yöntemler majör otohemoterapi, minör otohemoterapi, rektal insüflasyondur (13). Diğerleri ise intravenöz, intraarteryal, intramuskuler, intradiskal, intraartiküler, periartiküler, intraperitoneal, intralezyonel, transkütanöz, dental, oral, nazal, aurikular, O3'lenmiş ürünler şeklinde uygulamalardır (7).

O3 gaz hali uygulamaları: O2- O3 gaz karışımı kullanılarak ulaşılamayan ülser yaralar, fistüller, radyasyon hasarları ve kronik hastalıklar için kullanılan yöntemlerden oluşur (10).

Major otohemoterapi işlemi: Hastadan intravenöz yolla 100-150 ml alınan kanın steril koşullarda kapalı ve basıncı alınmış bir düzenekte O2-O3 karışımı ile etkileşime sokulur. 5-10 dakika sonrasında hasta kanı kontrollü bir şekilde tekrar transfüze edilir (13). Tedavi genellikle haftada iki kez olmak üzere 10-12 seans uygulanmaktadır. Arteryal dolaşım bozuklukları, görme ve duyma sirkülasyonu bozuklukları, virüs nedenli hastalıklar, kronik enflamatuvar hastalıklar, kanser ve immün yetmezlik durumlarında kullanılan bir yöntemdir (14).

Minör otohemoterapi işlemi: Hastadan intravenöz olarak 2-10 ml alınan kanın aynı miktarda 10-20 µg/ml konsantrasyonluk O2-O3 karışımı ile etkileşime sokulur. Oluşturulan karışım intramuskuler olarak vücuda geri verilir (13). Akne vulgaris, alerji, immün sistem aktifleyici, kanser tedavilerinde adjuvan olarak kullanılır (14).

Rektal/vajinal uygulama: Damarsal zorlukları olan yetişkinler ve çocuklarda tercih edilmektedir (10).

Enjeksiyon uygulamaları: Kas ve iskelet sistemi ağrıları, eklem yaralanmaları ve hastalıkları durumunda intrakütanöz, intraartiküler, periartiküler, intramus-

kuler enjeksiyon şeklinde uygulanır (10,14). Dış hekimliğinde alveol soketlere intraosseoz ve subgingival olarak; inferior alveolar sinir bölgesi, pterygoid boşluk ve kas triger tetik noktalarına intramuskuler enjeksiyon şeklinde de uygulanmaktadır (15).

Lokal O3 uygulamaları: O3'lenmiş su, zeytin yağı ve kremlerin cilde uygulanarak ciltte oksijen ve oksijen radikaline dönüşmesiyle etki göstermektedir. Yanık, yara ve yüzeysel cilt enfeksiyonlarında sıklıkla uygulanmaktadır (16). O3'ün güçlü oksidasyonu olduğu için suda oksijenden 10 kat daha fazla çözünür (12). Bu nedenle dış hekimliğinde genellikle O3'lenmiş su dış eti iltihabı, stomatit, dış eti çekilmeleri, oral kandida lezyonları, pulpa dokusunun temizlenmesi, protez ve kron temizlenmesi, dış eti kanamalarında hemostatik etki amacıyla tercih edilmektedir. O3'lenmiş zeytinyağı ve kremler raf ömrü daha uzundur ve genellikle dermatolojide kullanılan zararsız uygulamalardır (10,12).

5.3 Ozonun Kullanım Prensipleri

- O3 gazı, O2 ile belirli oranlarda karıştırılarak kullanılmalı, saf olarak kullanılmamalıdır. Bu oran en az %95'i O2 ise, en fazla %5'i O3 şeklinde olmalıdır.
- O3 reaktif özellikte olduğu için karışıma normal atmosfer havası girmemelidir. Çünkü toksik olan nitrojendioksit gazı oluşur.
- O3 her zaman taze hazırlanmalı ve bekletilmeden uygulanmalıdır.
- O3 direkt damar içerisine verilmemelidir. Kan ile iyice karıştıktan sonra verilmelidir. Aksi halde emboli riski oluşturmaktadır.
- Tedavi sırasında O3 gazına dayanıklı olan malzemeler tercih edilmelidir (8).
- O3 gazı güçlü bir antioksidan olduğu için artık O3 gazının temizlenmesi, hassas olan doku ve organları etkileme riski dolayısıyla temkinli olunmalıdır.
- Dental tedaviler için kullanılan O3 dozaj seviyeleri teröpatik düzeyi aşmamalıdır (12).

6. O3 TEDAVİSİNİN YAN ETKİLERİ VE TOKSİSİTESİ

O3 tedavisine bağlı sık görülen yan etkiler üst solunum yolu tahrişi, öksürük, nefes darlığı, rinit, baş ağrısı, mide bulantısı, kusmaya sebep olur. O3 tedavisinin komplikasyonları ise çok nadir olmakla beraber uygulama yöntemleri ve doza bağlı olarak kan damarı şişmesi, kalp ve dolaşım sorunları, hava embolisine neden olabilir (9).

O3 gazının direkt olarak solunması akciğer ve diğer organlar için toksik reaksiyon oluşturabilmektedir. Toksikite gelişmesi durumunda hasta sırtüstü pozisyo-

na yatırılmalıdır. Hastaya nemli O2 solutulmalıdır. Vitamin E, Vitamin C, N-asetilsisteinler ile tedavi edilmelidir (9).

7. O3 TEDAVİSİNİN MEDİKAL KULLANIM ALANLARI

O3 tedavisi güçlü antimikrobiyal aktivitesi, güçlü oksitleyici ajan olması, analjezik ve immün sistemi uyarıcı etkisi nedeniyle tıp ve diş hekimliği alanında kullanımı önemli bir yer edinmiştir (17). O3'ün kullanıldığı durumlar:

Enfeksiyöz hastalıklar: Ülsere yaralar, yanıklar, anaerobik enfeksiyonlar, kandidal hastalıklar, osteomyelit, sinüzit, apse, akne, fistül, yatak yarası, gingivitis, stomatitis, periodontitis, antibiyotiklere direnç gelişen iyileşmeyen yaralar (10)

İmmün sistem hastalıkları: Kemoterapi ve radyoterapi gören kanser hastalarında, viral hastalıklar, romatolojik hastalıklar gibi immün sistemi baskılayan ve bozan durumlar (18)

Damarsal bozukluklar: Serebral ve kalp damar bozuklukları, kardiyak infarktüs, alt ekstremitte iskemilerinde, dolaşım sisteminin etkilendiği otoimmün hastalıklar ve diabetik gangren gibi durumlar (19)

Kas ve iskelet sistemi patolojileri: Tendon ve ligament hasarlanmaları, miyofasial ağrı, fibromiyalji, osteoartrit, romatoid artrit, disk hernileri gibi akut ve kronik eklem hastalıkları (20)

Odontolojik ve non-odontolojik sebepler: Diş çürüklerinin önlenmesi ve tedavisi, dişlerin remineralizasyonu, diş beyazlatma, diş hassasiyeti, endodontik tedavi, doku rejenarasyonu, ağız kokusu, periodontal cep dezenfeksiyonu, oral lezyonlar, temporomandibular bozukluklar (17)

Diğer: Allerji, serebral skleroz, menapoz, kistitis, hepatit, herpes, hiperkolesteromi, parkinson, muköz kolit, radyasyon skarları, spondilit, tromboflebit gibi hastalıklar ve estetik amaçlı (10)

7.1. O3 Tedavisinin Kontrendike Olduğu Durumlar

- Gebelik
- Hipertroidizm
- Kanama bozukluğu
- Kontrol altında olmayan kardiovasküler hastalıkları
- Anjiotensin enzim (ACE) inhibitörü tedavileri
- Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği
- O3'e duyarlı astım hastaları
- Şiddetli anemi

- Miyasteni
- Akut alkol zehirlenmesi
- O3 alerjisi olan hastalarda kontrendikedir (9,16).

8. ORAL CERRAHİDE O3 TEDAVİSİNİN KULLANIM ALANLARI

Ameliyathane Ortamı Sterilizasyonu ve Dezenfeksiyonu: O3 gazı geçmişte antimikrobiyal etkisi nedeniyle dezenfektan olarak kullanılmıştır (21). Hunt ve ark. (22) çalışmasında güçlü antiseptik ajan olan O3'ün sulu formunun sodyum hipoklorit, hidrojen peroksit, klorheksidin diglukonat ve gazlı ozondan daha az toksisite göstermiştir. Bu nedenle sulu ozonun ameliyathane ortamı sterilizasyonu ve dezenfeksiyonu için kullanımı öngörülmüştür (22).

Diş çekimleri ve komplikasyonları: Diş çekimleri sonrası ağrı, şişlik, enflamasyon gibi komplikasyonlar meydana gelmektedir. Bu komplikasyonların önlenmesi için kortikosteroid ve non-steroid antiinflamatuvar ilaç kullanımları, ilaç dışı yöntemler, buz kompresyon, kriyoterapi, düşük doz lazer tedavisi uygulamaları yapılmaktadır. Son zamanlarda O3 tedavisi bu tedaviler arasında yer almaya başlamıştır. Gömülü yirmi yaş dişlerinde yüksek frekanslı ozon jeneratörü ile oluşturulan O3, masseter kas tetik noktasına uygulanarak ağrı iletimi azaltmaktadır (23). Bu durum, O3 gazının inflamatuvar ve ağrının azaltılmasında rolü olan lökotrien, interlökinler ve prostoglandin gibi biyolojik aktif maddelerin sentezlenmesine, iltihaplı dokunun damarlanmasına, hücrelerin enerji ve kan dolaşımının antioksidan savunma sistemine yardımcı olduğunu göstermektedir (24).

Dişin çekilmesinden sonra meydana gelen bir diğer komplikasyon alveolar osteitistir (kuru soket, dry soket). Çekim sonrası kan pıhtısının oluşmaması sonucu meydana gelen bu tablo tekrarlayan şiddetli ağrılar ile karakterizedir. Soketin enfeksiyondan korunması için antimikrobiyal tedavi ve çeşitli oral hijyen tedavileri uygulanmaktadır. O3 gazının yara iyileşmesi ve epitelizasyonu destekleyen biyosentetik ve biyoaktif etkilerinden dolayı alveolit tedavisinde kullanımı önerilmektedir (25).

İltihabi lezyonlar: O3 tedavisi osteomyelit, loj abseleri ve inflamatuvar lezyonlar gibi durumlar karşısında doğrudan antibakteriyel ve antiseptik, gelişmiş doku perfüzyonu ve oksijenasyonu, antiinflamatuvar ve yara iyileşmesini destekleme gibi etkiler gösterebilir. Ratların femur kemikleri üzerinde oluşturulan osteomyelit modelinde ozon tedavisinin antioksidan mekanizmaları güçlendirdiği, osteomyelitinin neden olduğu zararlı biyokimyasal ve histopatolojik etkileri azalttığı bulunmuştur (26). Kronik mandibular osteomyelitlerde ozon uygulanması doğal

ve hücrel bağışıklık sistemi hızla normale çevirmiş ve klinik iyileşme seyrini hızlandırmıştır (27). Baş ve boyun bölgesinde görülen dirençli osteomyelitlerde antibakteriyel, cerrahi ve hiperbarik oksijen tedavileri yanında destekleyici olarak uygulandığında faydalı olmuştur (28). Bu bilgiler doğrultusunda O3 tedavisi, dirençli enflamatuvar lezyonlarında cerrahi tedavi durumlarında alternatif bir tedavi olarak düşünülmektedir.

TME disfonksiyonları: TME bozukluklarının patogenezinde oksidatif stresin önemli rol oynadığı kabul edilmektedir. Oksidatif stres sonrası dokularda serbest radikaller birikir. Bu serbest radikaller TME patogenezinde rol oynayan TNF- α , İL-1 β , IL-6, IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırır. O3 gazı serbest radikallerin temizlenmesini ve nötralize edilmesini sağlar. Hastalığın ilerlemesini kontrol eder ve hasarlı dokuların onarımı için ortam oluşturur. ATP üretimin artırarak dokulara O2 dağılımını ve hücrelerin O2 kullanımını artırır. Bu nedenle eklem içi düzensizliklerinin tedavisinde O2-O3 karışımının eklem içi enjeksiyon şeklinde uygulaması faydalı bulunmuştur (29). TME bozukluklara bağlı oluşan ağrılarda non-invaziv yöntemle yüksek frekanslı biyooksidatif O3 uygulaması ilaç tedavilerinin yerine kullanılabilir hale gelmiştir (15). Buna ek olarak biyooksidatif O3 tedavisinin TME bozukluklarının bulgularından olan kas ağrıları ve mandibular disfonksiyonlarında okluzal splint tedavilerine göre daha hızlı ve konforlu olduğu düşünülmektedir (30). TME disfonksiyonlarında O3 tedavisinin genel kabul görmesi için daha çok çalışmaya gerek duyulmaktadır.

Kemik iyileşmesi ve greftleme işlemleri: Kemik kaybı çeşitli cerrahi prosedürler, travmalar, patolojilere bağlı olarak meydana gelebilmektedir. Kemik yapım ve onarım işlemi gen sentezi, protein sentezi, çok sayıda hücrelerin biyolojik reaksiyonlardan oluşan karmaşık bir süreçtir. Kemik yapım ve onarımı için greftleme, fibrin, membran, bifosfanat, hiperbarik oksijen tedavisi, düşük seviyeli lazer tedavisi gibi çeşitli uygulamalar yapılmaktadır (31). Ototogreftler ve allogreftler kemik kaybı kusurlarını kapatmak için sık tercih edilmektedir. Ancak otogreftlemede hesap edilemeyen kemik kaybının meydana gelmesi, allogreftlemede ise bulaşıcı hastalık ve immün reaksiyon oluşma riski kullanımı sınırlandıran dezavantajlardır. Kemik kaybı durumlarında uygulanan antioksidanlar tek başına kemik kaybını önleyememektedir. Bu nedenle greftleme işlemi sonrasında antioksidanlar kemik kaybını önlemede daha etkilidir (32). Son zamanlarda O3'ün antioksidan ve hücre enerji metabolizması üzerinde etkisi göz önüne alınarak O3 tedavisi kemik onarımı işlemleri sırasında kullanımı önerilmektedir (31). O3'lü su ile yapılan osteotomilerde işlem sonrası enfeksiyöz komplikasyonları azalt-

maktadır (33). Çene kırıklarında lokal uygulanan O3'lü su osteogenezi artırmakta ve post travmatik enfeksiyöz komplikasyonları önlemektedir (34).

Yumuşak doku lezyonları: O3 uygulamalarının bakterisidal, virüsidal, fungisidal gibi çok yönlü yararlı etkileri nedeniyle deri ve mukozal enfeksiyonları, patolojik süreçlerin tedavi maddesi olarak kullanılmaktadır. Dermotolojide herpes zoster, abse, mikrobiyal cilt hastalıkları, egzema, ürtiker, sedef hastalığı, alerjik hastalıkları, yara ve ülser iyileşmesi gibi cilt hastalığı tedavilerinde O3'ün hidrotterapi, yağ ve otohemoterapi şeklinde uygulamaları kullanılmaktadır (35). O3 eritrosit, lökosit, trombosit, endotelial hücreler gibi kan bileşenleri ile etkileşime girer. O2 metabolizması ve hücre enerjisini uyarır. Antioksidan savunma sistemini güçlendirir. Dokuların kan dolaşımını artırır. Dolayısıyla yara ve ülser iyileşmesini artırır (11). Ağız ve çevre doku bölgesi premalign lezyonlara, ülser ve aftlara, lökoplaki, liken planus, herpes, kandida gibi lezyonlara ev sahipliği yapmaktadır. Oral cerrahi alanına da giren bu lezyonların tedavilerinde mukozal dokunun kanlanmasının bol olması nedeniyle O3 tedavisi önerilmektedir (17,35,36). Al-Omiri ve ark. (37) çalışmasında rekürrent aftöz ülser tedavisinde O3 uygulamasının yara boyutlarını küçültüp yara iyileşmesini hızlandırdığı bulmuşlardır (37).

Sert doku lezyonları: Oral cerrahi alanında sert doku lezyonları genellikle kemik dokunun kanlanmaması sonrası meydana gelen avasküler nekrozlardır. Nekroz durumlarında vaskülerize kemik dokusunun artırılması istenilmektedir. Bu nedenle sekestrektomi yapılarak bölgenin iyi kanlanması ve onarımı gerçekleştirilmektedir. Sekstektomi ile birlikte veya alternatif olarak O3 tedavisi yapılmaktadır. O3 tedavisi de kan hücreleri ve hemoglobinin konsantrasyonunu artırarak mononükleer fagositik sistemi ve endojen antioksidan sistemini uyararak kanlanması az olan çene kemiklerinde onarımı ve kanlanmayı aktive edici etki göstermektedir. Ayrıca kalsiyum, fosfor, demir metabolizmalarını da uyararak kemik dokunun iyileşmesine katkıda bulunmaktadır. 2007 yılında yapılan bir çalışmada çene osteonekrozu olan hastaların diş çekimlerinde O3 tedavisi uygulanarak başarılı sonuçlar elde edilmiştir (38). Yüksek doz radyoterapi sonrası ağız içi osteoradyonekroz gelişmiş enfekte kemiklerde O3 lokal uygulaması yara bölgesinde hiperemi ve iyileşme sağlanmıştır (33).

Nörolojik ve orofasial ağrılar: O3 hiperaljezi ve nöropatik ağrı gibi nörolojik bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadır (39). O3 antiokside edicidir ve antioksidan yanıt faktörlerini aktive eden nükleer faktörle ilişkili eritroid faktör 2 (Nfr2)'nin aktivasyonunu arttırmaktadır. O3 ve Nfr2 arasında bu moleküler ilişki sayesinde O3 nörodejenaratif durumlarda kullanılmıştır. O3 tedavisini nörodejenaratif bir patolojinin erken bir aşamasında uygulamak daha doğrudur (40).

Mental sinir yaralanması oluşturulan bir hayvan çalışmasında ozon ve fotobiyo-modülasyon tedavileri etkilerinin daha iyi iyileşme sağladığı bulunmuştur (41). Oral cerrahide meydana gelen sinir yaralanmaları, buna bağlı oluşan parali ve ağrı durumlarında O3 tedavisi uygulamaları önerilmektedir (42).

İmplant tedavileri: O3'ün kanlanma, antioksidan enzimler, büyüme faktörlerini arttırdığı, bağışıklık sistemini uyararak yara iyileşmesini sağladığı ve kemik iyileşmesini teşvik ettiği bilinmektedir (43). Dental implant uygulamalarında O3'ün gösterdiği bu etkiler implant stabilitesi için istenilen durumlardır. IR Karaca ve ark. çalışmasında uzun süreli lokal O3 uygulamasının immediate yüklemeye yapılan implantların stabilitesini arttırdığı bulunmuştur. Diğer bir çalışmada O3 tedavisinin implant yapılan hastalarda meydana gelen ağrı ve enflamasyonun azalttığı ve daha hızlı doku iyileşmesini sağladığı bulundu (45). Dental implantların yapılmasından sonra meydana gelen bir diğer komplikasyon peri-implant hastalıklarıdır. Peri implant hastalıkları, mikrobiyal biyofilme cevap olarak implantları çevreleyen dokularda görülen enflamatuvar durumlardır. O3'ün uygulanacak implant üzerinde dekontaminasyon etkisi ve peri-implant hastalıklar üzerinde antienflamatuvar etki göstermesi implant başarısını arttırmaktadır (46,47).

Avülsiyon ve reimplantasyon: Avülse olmuş bir dişin nekroze olan pulpası endodontik olarak tedavi edilebilirken, kök yüzeyine yapışık periodontal ligamanlardaki nekroz kök rezorbsiyonuna ve sonuç olarak diş kaybına neden olmaktadır. Avülse dişler diş ortam ve mikroorganizmalara maruz kaldığı için periodontal ligamanlara zarar görmemesi için replantasyondan önce irrigasyonu önerilmektedir. O3 tedavisi dezenfektan ve yara iyileşmesini hızlandırdığı bilinmektedir. Ebensberger ve ark. (48) avülse dişlerin ozonlu su ile irrigasyonunun yapılmasının periodontal ligamanlara zarar vermediğini bulmuşlardır. Reimplantasyon yapılan başka bir çalışmada çekilen üçüncü molar dişlerin irrigasyonunda O3'lü su ve izotonik serum karşılaştırılmış, ozonlu su uygulanan dişlerde periodontal fibroblast ve sementeblost proliferasyonunda çok az fark bulunmuştur (33).

9. SONUÇ

O3 tedavisi, alternatif bir tedavi olarak kabul edilmekte ve son yıllarda kullanımı giderek artmaktadır. Bu durum oral cerrahi alanında birçok vakalarda kullanımının önünü açmıştır. Literatürde bildirilen O3 tedavileri de göz önüne alınarak O3 tedavisinin etkinliği ve prognozu önem arz etmektedir. O3 tedavisinin etki mekanizması iyi bilinmesi ve doğru kullanım teknikleri kullanılması sayesinde oral cerrahi ve diş hekimliği alanında çeşitli endikasyonlarda kullanım kolaylığı sağlayabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ayrancı F, Ömezli MM, Torul D, Kahveci K, Akpınar H. Ozonun Oral Cerrahide Kullanımı. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2020; 11(1):112-119
2. Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: A clinical review. *Journal of natural science, biology, and medicine*. 2011;2(1):66-70. doi.org/10.4103/2F0976-9668.82319
3. Tunç SK, Alpaslan Yaylı NZ, Bayar T. Dentoalveolar cerrahide ozon tedavisi. *Uluslararası Dış Hekimliği Bilimleri Dergisi*. 2018;2(5):57-63. doi.org/10.21306/jids.2018.120
4. Stoker G. Ozone In Chronic Middle-Ear Deafness. *The Lancet*. 1902;160(4131):187-1188. doi.org/10.1016/s0140-6736(01)45068-9
5. Wells KH, Latino J, Gavalchin J, Poiesz BJ. Inactivation of human immunodeficiency virus type 1 by ozone in vitro. *Blood*. 1991;78(7):1882-90. doi.org/10.1182/blood.V78.7.1882.1882
6. Viebahn-Haensler R. *Ozonun tıpta kullanımı*. (Andrew L, Çev. Ed.). (4. Baskı). İstanbul: Yelken Basım; 2006
7. Bocci, Velio Alvaro. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Archives of medical research*. 2006;37(4):425-435. doi.org/10.1016/j.arcmed.2005.08.006
8. Kavaklı A, Aksu F. Ozon Tedavisi. *Fırat Tıp Dergisi*. 2021;26(4):183-189
9. Kumar A, Bhagawati S, Tyagi P, Kumar P. Current interpretations and scientific rationale of the ozone usage in dentistry: A systematic review of literature. *European Journal of General Dentistry*, 2014;3(03):175-180. doi.org/10.4103/2278-9626.141658
10. Rakovsky S, Gennady Z. Application of ozone in medicine. *Chemistry and Chemical Technology*. 2009;3(3):237-248
11. Erdemci F, Gunaydin Y, Sencimen M, Bassorgun I, Ozler M, Oter S, Gulsels A, Günel A, Sezgin S, Bayar GR, Dogan N, Gider IK. Histomorphometric evaluation of the effect of systemic and topical ozone on alveolar bone healing following tooth extraction in rats. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2014;43(6):777-783. doi.org/10.1016/j.ijom.2013.12.007
12. Sen S, Sen S. Ozone therapy a new vista in dentistry: integrated review. *Medical gas research*. 2020;10(4):189-192. doi.org/10.4103/2045-9912.304226
13. Di Paolo N, Bocci V, Gaggiotti E. Ozone therapy. *The International journal of artificial organs*. 2004;27(3):168-175. doi.org/10.1177%2F039139880402700303
14. Viebahn-Hänsler R, Olga Sonia LF, Ziad F. Ozone in medicine: the low-dose ozone concept guidelines and treatment strategies. *Ozone: science & engineering*. 2012;34(6):408-424. doi.org/10.1080/01919512.2012.717847
15. Doğan M, Doğan DÖ, Düger C, Kol İÖ, Akpınar A, Mutaf B, Akar T. Effects of high-frequency bio-oxidative ozone therapy in temporomandibular disorder-related pain. *Medical principles and practice*. 2014;23(6):507-510. doi.org/10.1159/000365355
16. İkizek M, Uzuntarla Y. Medikal ozon tedavisi ve COVID-19. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*. 2020;7(4):304-310
17. Mostafa B, Zakaria M. Evaluation of combined topical ozone and steroid therapy in management of oral lichen planus. *Open access Macedonian journal of medical sciences*. 2018;6(5): 879-884. doi.org/10.3889%2F0amjms.2018.219
18. Smith NL, Wilson AL, Gandhi J, Vatsia S, Khan SA. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Medical gas research*. 2017;7(3):212-219. doi.org/10.4103/2045-9912.215752
19. Shaoyi H, Weiting C, Jingzhao X, Zhongbin L, Di Y, Ji Y, Shuiqi C. Effects of ozone autohemotherapy on blood VEGF, TGF- β and PDGF levels after fingerreplantation. *Annals of Palliative Medicine*. 2020;9(5):3332-3339. doi.org/10.21037/apm-20-1467
20. Niu T, Lv C, Yi G, Tang H, Gong C, Niu S. Therapeutic effect of medical ozone on lumbar disc herniation. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2018;24:1962-1969. doi.org/10.12659%2FMMSM.903243

21. Kazancıoğlu HO, Kurklu E, Ezirganlı S. Effects of ozone therapy on pain, swelling, and trismus following third molar surgery. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2014;43(5):644-648. doi.org/10.1016/j.ijom.2013.11.006
22. Huth KC, Jakob FM, Saugel B, Cappello C, Paschos E, Hollweck R, Hickel R, Brand K. Effect of ozone on oral cells compared with established antimicrobials. *European journal of oral sciences*. 2006;114(5):435-440. doi.org/10.1111/j.1600-0722.2006.00390.x
23. Kazancıoğlu HO, Ezirganlı S, Demirtas N. Comparison of the influence of ozone and laser therapies on pain, swelling, and trismus following impacted third-molar surgery. *Lasers in medical science*. 2014;29(4):1313-1319. doi.org/10.1007/s10103-013-1300-y
24. Ahmedi J, Ahmedi E, Sejfića O, Agani Z, Hamiti V. Efficiency of gaseous ozone in reducing the development of dry socket following surgical third molar extraction. *European journal of dentistry*. 2016;10(03):381-385. doi.org/10.4103%2F1305-7456.184168
25. Khan AR, Abid J. Management of dry socket using ozone gel vs. alvogyl prospective clinical trial. *International Dental Journal of Students Research*. 2015;3:29-33. doi.org/10.1155%2F2020%2F9038629
26. Bilge A, Öztürk Ö, Adalı Y, Üstebay S. Could ozone treatment be a promising alternative for osteomyelitis? An experimental study. *Acta ortopedica brasileira*. 2018;26:67-71. doi.org/10.1590/1413-785220182601179926
27. Agapov VS, Shulakov VV, Fomchenkov NA. Ozone therapy of chronic mandibular osteomyelitis. *Stomatologiya*. 2001;80(5):14-17. PMID: 11696944.
28. Steinbart H, Schulz S, Mutters R. Evaluation of Ozonated Oxygen in an Experimental Animal Model of Osteomyelitis as a Further Treatment Option for Skull-base Osteomyelitis. *European Archives of Oto-rhino-laryngology*, 1999;256(3):153-157. doi.org/10.1007/s004050050130
29. Daif ET. Eklem içi ozon gazı enjeksiyonunun temporomandibuler eklem için düzensizliğinin yönetiminde rolü. *Odu Tıp Dergisi/Odu Medical Journal*. 2012;113(6):e10-4.
30. Celakil T, Muric A, Gokcen Roehlig B, Evlioglu G, Keskin H. Effect of high-frequency bio-oxidative ozone therapy for masticatory muscle pain: a double-blind randomised clinical trial. *Journal Oral Rehabilitation*. 2017;44(6):442-451. doi: 10.1111/joor.12506: 28301687.
31. Alan H, Vardi N, Özgür C, Hüseyin A, Yolcu Ü, Dogan DO. Comparison of the effects of low-level laser therapy and ozone therapy on bone healing. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2015;26(5):e396-e400. doi.org/10.1097/SCS.0000000000001871
32. Laçın N, İzol BS, Özkorkmaz EG, Deveci B, Deveci E. Effects of alloplastic graft material combined with a topical ozone application on calvarial bone defects in rats. *Folia Morphologica*. 2020;79(3):528-547. Doi: 10.5603/FM.a2019.0101
33. Stübinger S, Sader R, Filippi A. The use of ozone in dentistry and maxillofacial surgery: a review. *Quintessence international*. 2006;37:353-59
34. Homutinnikova N, Durnovo E. The Effect of Ozone on the Lipid Peroxidation Processes in Case of Mandible Fractures. In: *Nizhny Novgorod State Medical Academy (1999)*, Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Russia. (pp. 1-42)
35. Zeng J, Lu J. Mechanisms of action involved in ozone-therapy in skin diseases. *International immunopharmacology*. 2018;56:235-241. doi.org/10.1016/j.intimp.2018.01.040
36. Khatri I, Moger G, Kumar NA. Evaluation of effect of topical ozone therapy on salivary Candidal carriage in oral candidiasis. *Indian Journal of Dental Research*. 2015;26(2):158. doi.org/10.4103/0970-9290.159146
37. Al-Omiri MK , Alhijawi M , AlZarae BK, AbulHassan RS, Lynch E. Ozone Treatment Of Recurrent Aphthous :A Double Blinded Study. *Scientific Reports*. 2016;6:1-7. doi.org/10.1038/srep27772
38. Agrillo A, Ungari C, Filiaci F, Priore P, Iannetti G. Ozone therapy in the treatment of avascular bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2007;18(5):1071-1075. doi.org/10.1097/scs.0b013e31857261f

39. Rowen RJ, Robins H. Ozone therapy for complex regional pain syndrome: review and case report. *Current pain and headache reports*. 2019;23(6):1-5. doi.org/10.1007/s11916-019-0776-y
40. Masan J, Sramka M, Rabarova D. The possibilities of using the effects of ozone therapy in neurology. *Neuroendocrinol. Letter*. 2021;42:13-21
41. Boğaç P, Erkmen E. Ozon uygulaması ve oral cerrahideki yeri: Derleme. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*. 2019;10(4):519-525. doi.org/10.18663/tjcl.596942
42. Yucesoy T, Kutuk N, Canpolat DG, Alkan A. Comparison of ozone and photo-biomodulation therapies on mental nerve injury in rats. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2017;75(11):2323-2332. doi.org/10.1016/j.joms.2017.04.016
43. Yücesoy T, Seker ED, Cenkci E, Yay A, Alkan A. Histologic and Biomechanical Evaluation of Osseointegrated Miniscrew Implants Treated with Ozone Therapy and Photobiomodulation at Different Loading Times. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2019;34(6):1337-1345. doi.org/10.11607/jomi.7601
44. Karaca IR, Ergun G, Oztur DN. Is lowlevel laser therapy and gaseous ozone application effective on osseointegration of immediately loaded implants?. *Nigerian journal of clinical practice*. 2018;21(6):703-710. doi.org/10.4103/njcp.njcp_82_17
45. Shekhar A, Srivastava S, Bhati LK, Chaturvedi A, Singh S, Agarwal B, Arora K. An evaluation of the effect of ozone therapy on tissues surrounding dental implants. *International Immunopharmacology*. 2021;96(107588):1567-5769. doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107588
46. Isler SC, Unsal B, Soysal F, Ozcan G, Peker E, Karaca IR. The effects of ozone therapy as an adjunct to the surgical treatment of peri-implantitis. *Journal of periodontal & implant science*. 2018;48(3):136-151. doi.org/10.5051%2Fjpis.2018.48.3.136
47. McKenna, Daniel F, Ali Borzabadi-Farahani, and Edward Lynch. The effect of subgingival ozone and/or hydrogen peroxide on the development of peri-implant mucositis: a double-blind randomized controlled trial. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2013;28(6):1483-1489. doi.org/10.11607/jomi.3168
48. Ebensberger U, Pohl Y, Filippi A. PCNA expression of cementoblasts and fibroblasts on the root surface after extraoral rinsing for decontamination. *Dental Traumatology*. 2002;18(5):262-266. doi.org/10.1034/j.1600-9657.2002.00087.x