

Dermatolojide Ozon Tedavisi

Uz. Dr. Zekayi KUTLUBAY*, Uz. Dr. Burhan ENGİN*, Prof. Dr. Server SERDAROĞLU*, Prof. Dr. Yalçın TÜZÜN*

* İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Dermatolojide Ozon Tedavisi

Ozon üç oksijen atomundan oluşan renksiz, keskin kokulu doğal bir gazdır. Ozon, stratosfer tabakasında zararlı ultraviyole ışınları süzücü rolüyle hayati önem taşır. Ozon tedavisi belirli bir miktarda ozon/oksijen karışımının vücut boşluklarına ya da dolaşım sistemine uygulanması olarak özetlenebilir. Ozon/oksijen gaz karışımı intravenöz, intramuskuler, intraartiküler, intraplevral, intrarektal ve intradiskal uygulanabildiği gibi topikal de uygulanabilir. Ozon antioksidandır ve bağışıklık sistemini aktive eder. Ozon uygulaması esnasında oksidatif stres ve lipid oksidasyonu sonucu oluşan hidrojen peroksit ikincil haberci gibi davranarak ozon tedavisinin biyolojik etkilerine aracılık eder. Ozonun deri üzerindeki etkilerini inceleyen klinik çalışmalar; dozaj, uygulama süresi ve dokunun antioksidan kapasitesine bağlı olarak ozonun ya toksik ya da güvenli olabileceğini göstermişlerdir. Ozon uygulamalarının amacı dolaşımı arttırmanın yanında birçok hastalıkta bozulmuş olan organik fonksiyonların yeniden canlandırılmasına yardımcı olmaktır. Bu etkinin IFN- β indüksiyonu, süperoksit dismutaz aktivasyonu, TGF- β indüksiyonu ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ozon tedavisini uygulayanlar başarılı sonuçlar elde ettiklerini iddia etmektedirler, ancak bu teknik FDA gibi ciddi kuruluşlar tarafından henüz onaylanmamıştır. Bu yazının amacı ozonun dermatolojideki etkileri hakkında son gelişme ve literatür bilgilerini özetlemektir.

Anahtar Kelimeler: Ozon, Ozon Tedavisi, Dermatoloji

ABSTRACT

Ozone Treatment in Dermatology

Ozone is a colorless and sharp odorous natural gas composed of three oxygen atoms. Ozone is vital in stratosphere by absorbing harmful ultraviolet radiation. Ozone therapy may be summarized as administering a particular amount of ozone/oxygen mixture into body cavities or circulation. Ozone/oxygen gas mixture can be applied via intravenous, intramuscular, intraarticular, intrapleural, intrarectal and intradiscal as well as topically. Ozone is an antioxidant and activates immune system. During this period, hydrogen peroxide produced by oxidative stress and lipid oxidations mediates the biological effects of ozone therapy by acting as a second messenger. Clinical studies on the effects of ozone on the skin have shown that ozone can be either toxic, or safe, depending upon its dosage, length of exposure and the antioxidant capacity of the tissue exposed. The aim of applications of ozone is activating the circulation and besides regenerating the altered organic functions during many illnesses. These effects are thought to be mediated by induction of IFN- β , activation of superoxide dismutase and induction of TGF- β . The authors applying ozone therapy claim that they have got great results, however this technique has not been approved by serious institutions like FDA. The aim of this manuscript is to summarize the recent literature and advances on the effect of ozone in dermatology.

Key Words: Ozone, Ozone Therapy, Dermatology

Ozon (O₃) üç oksijen atomundan oluşan gaz halinde bir moleküldür. Oksijen molekülünün (O₂) kararlı haline karşın, ozon, kararsız bir moleküldür. Ozon gazı Alman kimyacı *Christian Friedrich Schönbein* tarafından 1839 yılında keşfedilmiştir. Oda sıcaklığında renksiz ve keskin kokulu bir gazdır (fırtınalı havalardan sonra, yüksek yerlerde veya deniz kıyısında hissedilir). İsmi Yunanca "koklamak" manasına gelen "ozein"den gelir. Çok güçlü okside ve etkili dezenfekte etme özelliği sayesinde, halen dünya çapında içme suyu sağlayan arıtma tesislerinde yaygın olarak kullanılır. Keşfinden sonraki ilk yıllarda dezenfeksiyon amacıyla kullanılmıştır. 1860 yılında Monako şehrinin su arıtma tesisinde dezenfeksiyon amacıyla ozon kullanılmaya başlanmıştır. Ozonun bu dezenfekte edici etkisi güçlü okside edici özelliğinden kaynaklanmaktadır. Sadece virüs ve bakterileri öldürmekle kalmaz tüm mikroorganizmalar ve toksinlerini de okside edebilir. Ozon ayrıca fenoller, pestisidleri, deterjanları, kimyasal atıkları ve aromatik bileşikler de etkili

şekilde nötralize edebilir (1,2). Ozon kimyasal yapısı itibarıyla radikal özelliği taşımamakla birlikte, florin ve persülfattan sonra, bilinen üçüncü en güçlü oksidan maddedir (3). Stabil olmayan kimyasal yapısı nedeniyle ozon güçlü bir oksidasyon aracıdır. İlaveten gıda maddelerinin konservasyonunda, ağartıcı olarak ve zararlı maddelerin parçalanmasında kullanılır. Ozon aynı zamanda pek çok gelişmiş ülkede bir hava kirliliği kriteri olarak kullanılır (1,4).

Normal havada düşük miktarda ozon mevcuttur. Ham maddesi oksijen olan ozon depolanamayan stoklama imkânı olmayan tek gazdır. Ozonun stoklanamamasının sebebi bulunduğu ortamın sıcaklığı ile doğru orantıda ozon gazı bir süre sonra ham maddesi olan oksijene hiçbir uygulamaya maruz kalmadan dönmektedir (5). Bu nedenle uygulamalarda ozon jeneratörleri gereklidir. *Nikola Tesla* 1896'da ABD'de ilk ozon jeneratörünün patentini almıştır. Ozon ultraviyole ışınları ile veya

oksijen atomlarının üzerine uygulanan kuvvetli elektriksiz akım ile oluşturulur (6).

Gökyüzünün mavi renkte görünmesi bu gaz sayesinde olmaktadır. Sıvı halde lacivert renge dönüşen ozon gazı, dünyayı güneşten gelen morötesi radyasyona karşı korumaktadır. Ozon özellikle atmosferin üst tabakalarında oldukça bol bulunan bir moleküldür. Atmosferdeki ozonun %90'ına yakını, yer yüzeyinden yaklaşık 20–50 km yüksekte bulunan stratosfer tabakası içinde yer alır. Atmosferin üst katmanlarında UV ışınları, alt katmanlarında yıldırım çakması sonucu oluşan elektrik arkının oksijeni parçalaması ile oluşan ozon, havanın temizlenmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Ozon tabakası özellikle 290-320 nm aralığındaki ultraviyole ışınları absorbe eder (7).

Normal şartlarda havadaki konsantrasyonu 0.02 ppm dir. 100 ppm üzeri toksik dozdur. Akciğer ve gözler ozonun toksik etkisine en hassas organlardır. Gözdeki irritasyonu ve akciğere etkileri konsantrasyon, sıcaklık, nem ve maruz kalınan süreye bağlı olarak değişir. Düşük konsantrasyonda ozon inhalasyonu, boğazda irritasyon ve buna bağlı öksürüğe; yüksek konsantrasyonlardaki inhalasyon ise akciğer ödeme neden olabilir (1).

Ozonun kabul edilen ilk tıbbi kullanımı Birinci Dünya Savaşı sırasında Alman askerlerinin gangren ve benzeri ciddi yaralanmalarını tedavi eden Dr. *Albert Wolff*'a dayanır. Bilimsel bir toplantıda ozonun tedavi edici bir ajan olarak gündeme alındığı ilk önemli organizasyon ise 1935 yılında Berlin'de toplanan 59. Alman Cerrahi Birliği (59th Meeting of the German Surgical Society) toplantısı olup, burada Dr. *Erwin Payr* "Cerrahi'de Ozon Uygulamaları" başlığı altında kendi vakalarından oluşan derleme türünde bir sunum yapmıştır. Bu tarihten sonra 80'li yıllara kadar, ozon tedavisini münferit olarak uygulayan çeşitli hekimler ve araştırmacılar bulunmaktadır. 1980'li yıllardan itibaren ise tıbbi amaçla ozon kullanımına yönelik gerek bilimsel çalışmalar, gerekse vaka serileri literatürde artmaya başlamıştır (1).

Ozon tedavisi belirli bir miktarda oksijen/ozon karışımının vücut boşluklarına ya da dolaşım sistemine uygulanmasıdır; bu karışım intravenöz, intramusküler, intraartiküler, intraplevral, intrarektal ve intradiskal uygulanabildiği gibi topikal de uygulanabilir (3). Ozon tedavisinin klasik uygulaması haline gelmiş olan yöntem 1974 yılında *Wolff* tarafından tarif edilmiştir. Bu yöntemde; bir miktar kan (50–270 ml) vücut dışına alınarak, ozona dayanıklı bir şişede 5-10 dakika oksijen/ozon karışımıyla temas ettikten sonra tekrar aynı kişiye geri verilir (ototransfüzyon). Bu uygulama şekli majör otohemoterapi (HT) olarak adlandırılmaktadır.

Etki Mekanizması

Ozon tedavisi bir paradoks tedavidir. Ozon reaktif bir molekül olduğu için tıbbi amaçlı kullanımında dikkat edilmesi gereken bazı durumlar vardır: Ozon, hiçbir zaman saf olarak verilmemelidir, belli oranda oksijenle karıştırmak gereklidir. Bu karışımda

oksijen %95'den az ozon %5'ten fazla olmamalıdır. Normal atmosfer havasının bu karışıma girmesi engellenmelidir. Çünkü ozonun reaktif özelliğinden dolayı hava ile teması sonucu toksik bir gaz olan nitrojen dioksit (N_2O_2) oluşabilmektedir. Ayrıca emboliye sebep olmaması için ozon, gaz olarak damar içerisine verilmemelidir. Tüm işlemler sırasında ozona dayanıklı malzemenin (paslanmaz çelik, nötral cam ve teflon) kullanılması gerekmektedir (3).

Ozon'un öne sürülen etki mekanizmaları:

1. Glutatyon, katalaz, superoksit dismutaz gibi, serbest radikal-lerin eliminasyonunda etkili olan enzimleri aktive eder.

2. Glikolizi aktive eder, böylece:

a.Oksijenin hemoglobinden ayrılmasını sağlar, yani doku oksijenizasyonunu artırır.

b.Metabolik detoksifikasyonda çok önemli bir rolü olan acetyl coenzyme-A'nın oluşumunu artırır.

c.Mitokondriyal transport sistemini aktive ederek tüm hücrelerin metabolizmasını artırır ve bu sayede mutajenik değişimlere karşı hücre savunmasını güçlendirir.

d.Eritrositlerin esnekliğini, kanın akışkanlığını ve arteriyel oksijen basıncını (PO_2) artırır. Eritrositlerdeki rulo formasyonunu azaltır.

3. Düşük dozlarda lökositöz ve fagositozu indükleyerek immün sistemi stimüle eder. Ancak yüksek dozlarda immün sistemi inhibe eder.

4. Retikulo-endotelyal sistemi stimüle ederek dokuların tamir mekanizmasını destekler.

5. Güçlü germisid aktivitesi vardır ve birçok patojen mikroorganizmanın hücre duvarını parçalayabilir. Bu sayede enterovirüsler, koliform bakteriler, *Staphylococcus aureus* ve *Aeromonas hydrophilia* infeksiyonlarında etkindir.

6. Sirküler plazmid DNA' yı açarak bakteriyel proliferasyonu azaltır.

7. Fungisit etkilidir, candida büyümesini inhibe eder (6,8,9).

Ozon, diğer gazlar (O_2 , CO_2) gibi suda çözünür. Ozon oksijene göre 1,6 kat daha yoğun ve suda çözünürlüğü 10 kat daha fazla olan bir moleküldür. Biyolojik sıvılarda ise ozon oksijenden farklı olarak hızlıca biyomoleküller ile reaksiyona girer. Dolayısı ile HT sırasında uygulanan ozon/oksijen karışımındaki ozon affinite sırasıyla çoklu doymamış yağ asitleriyle, antioksidanlarla ve sistein gibi sülfhidril (SH) grubu taşıyan tiyol bileşikleriyle reaksiyona girer. Ozonun miktarına bağlı olarak karbonhidratlar, proteinler (dolayısıyla da enzimler), DNA ve RNA da bu reaksi-

yondan etkilenebilir. Tüm bu bileşikler ozon karşısında elektron donörü gibi davranarak oksitlenirler. Sonuçta süperoksit (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hipoklorik asit (HC_1O) gibi reaktif oksijen türevleri (ROT) oluşur. Bu reaksiyonlardan en önemlisi doymamış yağ asitlerinin oksidasyonudur.

İnsan kanı *ex vivo* olarak ozon/oksijen karışımı ile karşılaştığında; oksijen Henry Kanunu gereği çözünür ve kan içerisindeki ortalama oksijen basıncını 350-400 mmHg'a çıkarır. Ozon sıvılarda oksijenden yaklaşık 10 kat daha kolay çözünür; ancak Henry Kanunu'na uymaz. Uymamasının nedeni biyolojik ortamlarda saniyeler içerisinde moleküler oksijen ve oksijen radikaline dönüşmesidir. Bu nedenle kan plazmasında hiç ozon bulunmaz. Pratik olarak vücuda ozon verilemez denilebilir.

Ozonun tedavi etkinliğine aracılık eden iki ana molekül grubu tanımlanmıştır. Bunlardan bir tanesi hidrojen peroksit (H_2O_2) ikincisi ise okside lipid ürünleridir (LOPs). Hidrojen peroksit en önemli hücresel ikinci habercilerden bir tanesidir. Ozon tedavisi esnasında *ex vivo* olarak, ozonun plazma ile reaksiyonu sonucu oluşur. LOPs ise ozonun plazmadaki çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) başta olmak üzere askorbik asit, ürik asit, sistein ve indirgenmiş glutatyonun (GSH) thiol yapılarındaki -SH grupları ile ve nihayet albumin ile reaksiyona girmesi sonucu oluşur.

Ozonun biyolojik etkilerinin ortaya çıkması için serbest radikallerin varlığı önemlidir. Serbest radikaller, çeşitli patolojik süreçlerin gerek başlatıcısı, gerek ara basamaklarda işe karışabilen, gerekse sonucunda ortaya çıkabilen reaktif maddelerdir. Bunlar, organizmada aerobik solunum sırasında mitokondride ve fagositlerde solunum patlaması gibi çeşitli fizyolojik durumlarda da oluşabilmektedir (10). Aerobik canlılar serbest radikallerin toksik etkilerinden korunmak için antioksidan sistemler geliştirmişlerdir.

Ozonun biyolojik etkilerini açıklamak için yapılan çalışmalarda daha çok HT tedavisi model alınmıştır (11). HT esnasında uygulanan ozon/oksijen karışımındaki ozon plazmada hızla çözünür. Daha önce bahsedildiği gibi sıvılardaki çözünürlüğü fazla olan ozonun bir kısmı plazmada bulunan antioksidanlar ile reaksiyona girerek bunların miktarlarını azaltır. Bu anlık olaylar sırasında çeşitli ROT de oluşabilmektedir. Bu radikallerin yarı ömrü çok kısa olduğu için, daha kan hastaya geri verilemeden, yani ototransfüzyondan önce bunlar ortadan kalkarak yerlerini lipid oksidasyon ürünlerine bırakırlar. Bu ürünler, eritrosit membranlarının oksidasyonu ile ortaya çıkar. Eritrosit membranındaki doymamış yağ asitleri oksidasyona çok duyarlıdır. Bu reaksiyonlar sırasında ortaya çıkan hidrojen peroksit, molekül yapısı itibariyle radikal olmayan oksitleyici bir moleküldür (1,3).

Eritrositlerde ozon hücre çeperinin fosfolipidleri ile reaksiyona girer. Bunun reolojik bir etkisi vardır ve ayrıca 2-3 difosfogliseratın sentezini stimüle eder, bu madde hemoglobinin strüktürünü modifiye eder ve böylece oksijenin açığa çıkmasına yol açar ve

hastalıklı dokuda trofik etkiyi destekler. Endotelial hücrelerde ozon, nitroksidin (NO) sentezine, açığa çıkmasına ve endojen bir vazodilatasyona yol açar. Kanda ozon interaksiyonunun direkt sonucu periferik dokuda daha iyi bir oksijen beslenmesidir (ötrofik etki). Bunun dışında metabolik asitlerin azalmasına yol açar. İmmün stimülasyon yoluyla immün kompetan hücreler ve medyatörler aktive edilir. İnterferonlar (IFN- β), interlökinler (IL-1), tümör nekroz faktörü (TNF- α), granülosit-makrofaj, koloni stimulan faktör (GM-CSF), transforme edici büyüme faktörü (TGF- β) serbest kalır.

Yüksek düzeyde oluşan süper oksitler kolaylıkla tüm biyomolekülleri oksitleyerek hücre sel lipid, protein ve DNA'da önemli hasarlara neden olabilir. Bu hasar ortamdaki demir (Fe^{++}) iyonu ile H_2O_2 'nin reaksiyona girmesi sonucu ortaya çıkan hidrosil iyonundan kaynaklanır ki son derece toksik bir radikaldır. İkincisi süperoksit radikalının nitrik oksit ile birleşmesi sonucu oluşan peroksinitrittir ki tüm makromolekülleri hasarlayabilir. Bu nedenle ozondan beklenen yararın tamamen doz bağımlı olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle ozonun daima terapötik aralıkta kullanılması ve hücre içine ulaşmasına izin verilmemesi gerekir. Terapötik aralıktaki ozon (10-80 $\mu g/mL$) kan plazması ile temasından sonraki dakikalar içerisinde ortamdaki tamamen kaybolur ve reaksiyonlar kan reinfüze edilmeden tamamen sona erer.

Hidrojen peroksitin ozonun tedavi edici etkinliklerinin en azından bir kısmından sorumlu ikincil habercisi gibi davrandığı kabul edilmektedir. İlk etkilerinden biri eritrositlerde 2,3-difosfogliserat düzeyini artırma yoluyla hemoglobin-oksijen ayrışma eğrisinin sağa kaymasına ve böylece oksijenin dokulara daha kolay bırakılmasına neden olmasıdır. Plazmada konsantrasyonu artan hidrojen peroksit kolayca hücrelerin içine diffüze olarak; lökosit ve endotelial hücrelerde çeşitli interferon, interlökin ve transforme edici büyüme faktörü (TGF) yapımını da artıran uyarıları tetikler (1,11).

HT tedavisi yapılmadan önce kanın antikoagülan verilerek hazırlanması gerekir. Çünkü ozon doza bağlı olarak trombosit fonksiyonlarının artışına neden olmaktadır. Trombosit fonksiyonlarındaki artışın bazı yararlı sonuçları da olmaktadır. Aktive olmuş trombositler içlerinde bulunan büyüme faktörlerini salarak iskemi ve ülserli hastalarda iyileşmeye olumlu katkı sağlar (12).

Plazmanın sahip olduğu geniş antioksidan kapasite ve eritrositlerdeki antioksidan enzimler nedeniyle, kan ozon toksitesine karşı en dirençli dokudur. HT uygulaması sırasında tedavinin etkinliğini kanın toplam antioksidan gücü belirlemektedir. Kanın antioksidan kapasitesi düşük, ozonun konsantrasyonu fazla olursa şiddetli membran oksidasyonu sonucu eritrositler hemolize olur, tam tersi olduğunda ise ozondan beklenen ROT ve hidrojen peroksit yanıtı yeterli olmayabilir ve arzulanan terapötik etki görülemeyebilir. Ozon uygulamaları sonucunda oluşması beklenen ROT ve lipid oksidasyon ürünlerinin terapötik etki gösterebilmesi için belli bir konsantrasyonda

olması gerekir (3). *Bocci ve Carlo*, yaptıkları çalışmada değişik dozlarda (20,40,60,80 µg/ml) ozon uygulanmış kanlarda dozla doğru orantılı olarak glutasyon ve total antioksidan seviyesinde azalma, lipid peroksidasyonu ve okside glutasyon düzeyinde artma olduğunu göstermiş, uygulamanın 20 dakika sonrasında ise antioksidan düzeylerinin eski haline döndüğünü tespit etmişlerdir (13).

Yapılan çalışmalarda ozonun terapötik konsantrasyonu 10-80 µg/ml olarak belirlenmiştir. Bu ozon konsantrasyonu *Rice-Evans*'ın tarif ettiği total antioksidan kapasiteyi %25'den fazla düşürmediği gibi azalan antioksidanlar 20 dakika sonra eski haline gelmektedir. (1,14).

Ozonun diğer bir uygulama şekli olan minör hemoterapide ise hastadan alınan 5 ml kan ile aynı miktarda 80-100 µl/ml konsantrasyonundaki oksijen/ozon karışımı bir dakika inkübe edilir. Bu süre zarfında ozonunun, yine aynı şekilde kanda önce çözünüp sonra da biyolojik moleküller ile reaksiyona girmesi beklenir. Sonrasında bu kan, gluteus kasına yavaşça enjekte edilir. Bu uygulama sonrasında kas içine enjekte edilen kanın doku derinliklerine ilerlerken pıhtılaşmasına rağmen hastalardan çok azı hafif şişme ve ağrıdan yakınmaktadır. Bu işlem esnasında anesteziye gerek yoktur. Tartışmalı olmakla birlikte, bu uygulamanın immünmodülatuar bir etkisinin olduğu iddia edilmekte ve etki mekanizması şu şekilde açıklanmaktadır: Enjeksiyon yerinde hafif derecede steril inflamasyon meydana gelmekte, bölgeye nötrofil ve monositler gelerek denatüre proteinleri ve parçalanmış eritrositleri fagosite etmektedir. Eğer kan içinde HCV, HBV ve HIV gibi virüsler var ise ozon tarafından inaktive edilip parçalanmış bu virüs atıkları bölgeye gelen bu immün hücreler tarafından ortadan kaldırılır (1).

Ozon uygulamaları yara iyileşmesi, yaşa bağlı maküler dejenerasyon, iskemik, basit diş ve ağız infeksiyonlarından hepatitlere kadar uzanan geniş bir aralıktaki çeşitli infeksiyon hastalıklarında yapılan vaka analiz çalışmalarında olumlu etkiler göstermiştir. *Martinez-Sanchez* ve arkadaşları diyabetik ayak gelişmiş hastalarda yaptıkları çalışmada ozon tedavisinin etkinliğini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada ozon tedavisi uygulanan hastalarda antibiyotik tedavisi alanlara göre yara iyileşmesi hızlanmış, hastanede kalma süreleri kısalmış, glisemi düzeyleri daha iyi kontrol edilebilmiş ve antioksidan enzim düzeyleri artmış olarak bulunmuştur (15).

Endikasyonlar

Ozon tedavisi hiçbir zaman hastalara verilen ilaçların kesilmesini veya tedavinin değiştirilmesini gerektirmez. Ozon tedavisi organizmanın antioksidan ve antiinflamatuvar savunma sistemlerini destekleyen, dokulara oksijenin daha kolay bırakılmasını sağlayan fizyolojik altyapıya yönelik bir destek tedavisidir.

• Özellikle diyabetik ülser olmak üzere tüm zor iyileşen ülserlerin tedavisinde

- o Diyabetik ayak
- o Ulkus kruris
- o Dekubitus ülserleri
- o İltihabi barsak hastalıkları (Crohn, ülseratif kolit, proktit)
- o Yanıklar
- o Bakteri ve mantar infeksiyonları
- o Vasküler oklüzyona bağlı özellikle bacaklarda ortaya çıkan ülserler

• Virüslere bağlı hastalıklar

- o Viral hepatitler (hepatit B ve C)
- o Herpes ve Papillomavirus infeksiyonları
- o Çok sık gribal infeksiyon geçirme

• Geriatrik şikayetlerde

- o Kronik yorgunluk, halsizlik, genel vücut ağrısı
- o Egzersiz yaparken ortaya çıkan yorgunluk ve bacaklarda dolaşım bozukluğuna bağlı ortaya çıkan ağrı ve ödem
- o Eklem hasarının azaltılmasına yardımcı olarak
- o Yaşa bağlı maküler dejenerasyonda

• Cinsel fonksiyonların desteklenmesi

- o Diyabetin erken evrelerindeki ereksiyon kaybının tedavisinde
- o Depresyon ve duygu durum bozukluklarına bağlı cinsel isteksizliklerin ve ereksiyon sorunlarının giderilmesinde

• Otoimmün hastalıklarda non-spesifik immunmodülasyon amacıyla

- o Romatoid artrit, multipl skleroz, SLE, Behçet hastalığı gibi hastalıklarda yardımcı tedavi olarak

• Kalp yetmezliği olan hastalarda non-spesifik immunmodülasyon (minor AHT) ve antioksidan sistemi desteklemek (major AHT) amacı ile

• Vasküler bozukluklar ve damar endotel hasarına bağlı durumlarda

- o Diyabet hastalarında damarların hasarlanması sonucu ortaya çıkan dolaşım bozuklukları ve doku hasarının (göz, böbrek, sinir) azaltılmasında
- o Fibromiyaljide ortaya çıkan bölgesel dolaşım bozukluğunun giderilmesinde
- o Özellikle sigara içimine bağlı dolaşım bozukluklarının giderilmesinde

• Kronik inflamasyon ile seyreden solunum sistemi hastalıklarında

- o Astım
- o Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

• Kronik yorgunluk sendromu, depresyon ve duygu-durum bozukluklarına bağlı ikincil şikayetlerde vücudun savunma sis-

temlerinin desteklenmesi amacı ile.

- Kanser tedavisinde kullanılan kemoterapi ve radyoterapinin etkinliğini artırmak ve savunma sistemini desteklemek amacı ile.
- Alzheimer, Parkinsonizm, trigeminal nevralsi, migren ve senil demans gibi yaşa bağlı hastalıkların tedavisinde yardımcı olarak ve şikâyetlerin azaltılması ve genel iyilik halinin sağlanması amacı ile.
- Oral mukoza hastalıklarında: Gingivitis, periodontitis, aftöz stomatit, erozif liken planus, oral kandidoz, herpetik gingivostomatit, diş çürüğü, kanal tedavileri, kavite dezenfeksiyonunda başarı ile kullanılmaktadır. (4,5,16).

Ozon Tedavisi Uygulama Yöntemleri

Ozon tedavisinin uluslararası kabul görmüş on civarında uygulama şekli bulunmaktadır:

1- Majör otohemoterapi: En sık tercih edilen uygulama yöntemidir. Hastanın damarından alınan bir miktar kanın (50-270ml) ozona dayanıklı şişe içinde uygun ozon/oksijen karışımı (ozon en çok %5, oksijen en az %95) ile muamele edildikten sonra aynı damardan geri verilmesi esasına dayanır. Tüm tedavilerin temel uygulama yöntemidir. Çoğunlukla planlanan ozon tedavisi protokollerinde yer alır (16).

2- Minör otohemoterapi: Hastadan alınan bir miktar kanın (5-10 ml) ozona dayanıklı enjektör içerisinde uygun ozon/oksijen karışımı (ozon en çok %5, oksijen en az %95) ile muamele edildikten sonra kas içine uygulanması esasına dayanır. Non-spesifik immunomodülasyon için önerilen temel uygulama şeklidir. *Marfella* ve arkadaşlarının yaptığı çoğu diyabet, hipertansiyon ve koroner arter hastası olan ve bozulmuş periferik kan akımından dolayı iyileşmeyen yaralara sahip 151 hastanın dâhil edildiği randomize, plasebo kontrollü bir klinik çalışmanın sonuçlarına göre, 22 hafta boyunca, haftada bir kez yapılan minör ozon tedavisi belirgin tedavi edici özellik göstermiştir. Tedavi kriteri olarak lezyon çapındaki küçülme ve kapanmaların yanında dokuda transkütan parsiyel oksijen basıncı artışı ve yara iyileşmesini geciktirdiği bilinen TNF-alfa düzeyleri değerlendirmeye alınmıştır. Uygulanan tedavi ile her iki kriterde de anlamlı düzelmeler gözlenmiştir (17).

3-Rektal insuflasyon: Uygun ozon/oksijen karışımı (ozon en çok %5, oksijen en az %95) ile üretilmiş gazın anüs yolu ile rektum içerisine verilmesi esasına dayanır. Kulağa hoş gelmemekle birlikte etkin, ucuz ve kolay uygulanabilir bir tedavi yöntemidir. Damar yolu açmanın zor olduğu bazı vakalarda (ileri düzey diyabet, kanser tedavisi görenler vb.) majör otohemoterapinin güçlü alternatifidir. Bazı vakalarda direkt gaz yerine ozonize serum fizyolojik uygulaması tek başına veya gaz uygulamasından önce tedavi etkinliğini artırır. Ülseratif kolit, proktit, anal fistül ve anal fissür tedavisinde kullanılır.

4-Vajinal insuflasyon: Uygun ozon/oksijen karışımı (ozon en çok %5, oksijen en az %95) ile üretilmiş gazın vajina içerisine verilmesi esasına dayanır. Tecrübeli hekimler tarafından uygulanması kolay ve etkin bir yöntemdir. Benzer uygulama ozonize serum fizyolojik ile de yapılabilir.

5-Lokal uygulamalar: Uygun ozon/oksijen karışımı (ozon en çok %5, oksijen en az %95) ile üretilmiş gazın kas, eklem, disk, tetik noktalar, tendon, deri içine veya vücut boşluklarına uygulanması esasına dayanır.

6-Topikal uygulamalar: Uygun ozon/oksijen karışımı (ozon en çok %5, oksijen en az %95) ile üretilmiş gazın veya ozonlu sıvıların (su, yağ) cilt üzerine doğrudan uygulanması esasına dayanır. Ozonlu serum fizyolojik güçlü ve etkin bir antiseptiktir.

7-Torbalama: Özellikle ekstremitelerdeki infeksiyon, ülser ve lokal deri lezyonlarında uygulanan etkin bir yöntemdir. Deri ısılatıldıktan sonra özel dizayn edilmiş bir torba ile lezyonun olduğu bölge çevrelenir. Torbanın gaz karışımını torba içine veren ve gazı emen giriş ve çıkışları bulunur. Torbalama tedavisi boyunca gaz giriş ve çıkışı aynı hızda devam eder.

8-Diğer uygulamalar: Sinüzit, otit vb. vakalarda da lokal uygulamalar yapılmaktadır. Ozon sauna daha çok kozmetik amaçlarla kullanılan ancak özel bir cihaz isteyen uygulama şeklidir. Deri lezyonlarında etkinliği bilinmekle beraber, zayıflamadaki yeri tartışmalıdır (4).

Ozonun Deri Üzerine Etkileri

Ozonun deriyle kronik teması sağlığa zararlı olabilir. Yapılan çalışmalar, stratum korneumun antioksidan kapasitesinde progressif bir azalma olduğunu göstermiştir. Proliferatif ve proinflatuar doku cevabında belirgin artış olduğu saptanmıştır. Diğer taraftan, ozonun çok iyi bilinen dezenfektan ve oksijen sağlayıcı etkisi de incelenmiştir. İki yaklaşım tarif edilmiştir. Birincisi vücudun yarısını kaplayan kabinlerdir. Bu yöntem kronik ekstremitte iskemisi olanlarda yararlıdır. İkinci yaklaşım bir takım deri infeksiyonlarının tedavisinde ya ozonun deriye direkt ya da ozonlanmış zeytin yağının topikal uygulanmasıdır (diyabetik ülser, yanık, cerrahi yaralar, abse ve radyodermatit). Artmış oksijenizasyondan kaynaklanan temizleyici etki ve artmış bir iyileşme potansiyeli saptanmıştır (7).

Kim ve ark. yaptıkları bir çalışmada domuzlarda oluşturulan akut kutanöz yara iyileşmesinde topikal uygulanan ozonlanmış yağın, kontrol gruplarına göre belirgin bir fark yarattığını tespit etmişlerdir. Ayrıca trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) seviyelerinde anlamlı artışlar saptanmıştır (18).

Deri oksidatif strese karşı bir takım antioksidanlar sayesinde korunur. Bunlar enzimatik antioksidanlar (glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve katalaz) ve enzimatik olmayan düşük

molekül ağırlıklı antioksidanlar (vitamin E, vitamin C, glutatyon, ürikasit ve ubikinol) olarak ikiye ayrılır (19). Son zamanlarda stratum korneumda alfa ve gama tokoferol, askorbat, ürat ve glutatyonun mevcudiyeti gösterilmiştir. Epidermis dermise nazaran daha az antioksidan içerir. Lipofilik fazda alfa tokoferol, hidrofilik fazda ise vitamin C ve glutatyon en yoğun bulunan antioksidanlardır (7).

Ozonun toksik etkilerini genellikle serbest radikaller üstünden gösterildiği anlaşılmıştır. Oksidasyon ürünlerinin oluşumunun vitamin E ve vitamin C gibi antioksidanlar tarafından engellendiği bilinmektedir. Hücre membranları ve onların lipidleri ozon için potansiyel hedeflerdir. Stratum korneum oksidatif hasar için ana hedefdir. Fareler üzerinde yapılan bir deneysel çalışmada iki saat boyunca 10 µg dozunda uygulanan tek yüksek doz ozonun topikal uygulanan E vitaminini büyük ölçüde tükettiği tespit edilmiştir (20). Ozon, tokoferol ve askorbatı önemli oranda harcar. Ozonun biyomoleküllerle direkt reaksiyona girdiği ve hücrelere penetre olmadığı bilinmektedir bu yüzden ozon çoğunlukla stratum korneumla reaksiyona girer. Bu hipotez fareler üzerinde yapılan ve stratum korneumun antioksidan kapasitesinin azalması ve artmış oksidatif stresin bir göstergesi olan lipid peroksidasyon ürünlerindeki artış ile desteklenmiştir (7).

Ozon stratum korneumda lipid ve protein oksidasyon ürünlerinin oluşumunu arttırır. Ozonun kütanöz dokular üzerindeki etkisini değerlendirmek için tüysüz farelere altı gün boyunca günlük 6 saat 0.8 µg dozunda ozon uygulanmıştır. Proinflamatuvar bir gösterge olan siklooksijenaz-2 seviyesinde artma saptanmıştır. Bu artış ozonun deri inflamasyonunda rol oynayabileceğini göstermektedir. Ayrıca ısı şok proteini 32 (HSP) düzeyinde artış ozon kaynaklı stresin hassas göstergesidir. Ozona en fazla ve en erken cevap veren HSP 27'dir. HSP'leri hücre proliferasyonu, apoptoz ve inflamatuvar cevapta rol oynadığı için ozon aracılı HSP indüksiyonu normal deri fizyolojisini etkileyebilir. Üstelik ozon uygulandıktan sonra metalloproteinaz-9 seviyesinde artış saptanmıştır. Metalloproteinazlar bazal membranın degradasyonu ile ilişkilidir; yara iyileşmesi ve tümör gelişiminde önemli rol oynarlar (21).

Ozon aynı zamanda hücre farklılaşmasını da etkileyebilir. Deri dokusunda ozondan sonra keratin 10 üretiminde artış saptanmıştır. Keratin 10 iyi diferansiye suprabazal keratinositlerde üretilen bir keratindir. Ozon kaynaklı keratin 10 artışı; ozonun keratinosit proliferasyonu ve diferansiyasyonu uyardığını gösterir. Ozon etkilerini, transkripsiyon faktörü NF-κB'nin aktivasyonunu indükleyerek yapar. NF-κB aracılı reaksiyonlar; viral replikasyon, otoimmün hastalıklar, tümör geniz, apoptozis ve inflamatuvar cevapta rol oynarlar. Bu bulgular ozonun sayısız proinflamatuvar ve inflammatuar süreçte etkin olduğunun göstergesidir (7,22).

Boyun ve baş bölgesi dışarıda kalacak şekilde ozon-oksijen gaz karışımına kısmi vücut maruziyeti, sıcaklığı 40 °C' ye ayarlı yoğun su buharı veren "ozon sauna" denen kabinlerle sağlanır.

Kabin içinde kalınan süre tahmini 15-20 dakikadır. Ozon saunaya giren bütün hastalar, sonraki birkaç gün içinde kendilerini iyi hissettiklerini ifade etmişlerdir. Bu teknik kronik ekstremitte iskemisi olan hastalarda işe yarar (7).

Kararsız yapısına rağmen, ozon molekülü zeytin yağı gibi bir doymamış yağ asidinin çift bağları arasında ozonid olarak stabilize edilebilir. Sonuç olarak ozonlanmış zeytin yağı 4 °C'de 2 yıl stabil kalabilir. Böyle bir ürün topikal kullanım için idealdir. Ozonlanmış yağ şimdilerde topikal olarak savaş yaraları, anaerobik infeksiyonlar, Herpes infeksiyonları (tip I ve II), trofik ülserler, radyodermatit, yanık, selülit, abse, anal fissür, dekubitüs ülseri, fistül, fungal hastalıklar, furonkülozis, gingivitis ve vulvovaginit tedavisinde kullanılabilir. Yukarıdaki saydıklarımıza ilaveten anekdotal verilere dayanarak aşağıdaki dermatolojik hastalıklarda topikal ozon tedavisi uygulanabilir veya denenebilir: Ekzemalar, psoriasis vulgaris, liken planus, nörodermatit, iyileşmeyen yaralar, bakteriyel infeksiyonlar, zona, aft, akne, ulkus kruris, verukular, saçlı deri hastalıkları ve hematoma sayılabilir (1,7).

Topikal ozon uygulaması için kullanılan cihaz değişik cam sondaları ve emisyon yoğunluğunun ayarlanması için bir regülatör içerir (Resim.1). Bu sondaların iki boş hacimden meydana gelen iç kısmında elektrotlar arasında argon ve neon gaz karışımı bulunur. Uygulanan elektrik akımı bir elektriksel alan oluşturur. Uygulama başlığı ve hastanın yarası arasında mevcut olan oksijenin radikallerine ayrışması gerçekleşir. Radikaller bölünmemiş olan molekül oksijenle reaksiyona girer ve ozon oluşur. O halde ozon oluşması direkt olarak sonda kafası ve hastanın yarası arasında gerçekleşir (Resim.2). Dokunun oksijen saturasyonu artar ve lezyonda ATP aktivasyonu başlar. Aynı zamanda antibakteriyel etki de meydana gelir. Tedavi aralığı günlük veya haftada 2-3 kez şeklindedir.



Resim 1. Anabilim dalımızda kullanılan ozonterapi cihazı

Ayrıca lokal okside edici etki dezenfektan bir özellik gösterir. Metabolik, immün modülatuar, ötrofik ve antimikrobiyal etkiler nedeniyle diğer tıbbi endikasyonlarda da kullanılır.

Genel olarak ozon tedavisinde görülen yan etkilerin; allerjik reaksiyonlar, emboliler ve infeksiyonlar olduğu bildirilmektedir. Bunlar genellikle sistemik uygulamalarda görülmüştür. Topikal uygulamada sözü edilecek tek negatif etki yaralarda meydana

gelen hafif düzeyde irritasyonlardır. Hastaların bir kısmı gazın verilmesini yara bölgesinde hoş bulmamışlardır. Bu hastalarda yara yüzeyi ile sonda arasına steril bir kompres konulabilir.



Resim 2. Ulkus krurisli bir hastaya yapılan topikal ozon tedavisi.

Diyabetik Ayakta Ozon tedavisi

Diyabetik ayağın tedavisinde başarılı olmak için bozulmuş damar yapısının, oksidatif stresin ve organizmada ortaya çıkan düşük dereceli inflamatuvar sürecin önemszenmesi gerekir. Yara bakımı altın standarttır; debridman ve infeksiyöz dokuların temizlenmesi tedavinin etkinliğinde ana unsurlardır. Ozon tedavisi endojen enzimatik antioksidan sistemi destekleyerek oksidatif stresi azaltır, düşük dereceli inflamatuvar süreci sınırlar. Diyabetli hastalarda yapılan klinik çalışmalarda kan şekeri regülasyonuna da büyük katkıları olduğu gösterilmiştir. Dezenfektan etkisi topikal olarak uygulanan pek çok yara bakım ürününden daha üstündür. Yan etkisinin olmaması ve ülkemizdeki diyabetik ayak maliyetlerini yaklaşık beşte bire indirmesi, hem hastanın hem de hekimin lehine sonuçlar doğurmaktadır.

Ozon tedavisinin yara bakımı ile birlikte yapılması yaşamsal önem taşır. Yara bakımında kullanılan ozonlu su bilinen en güçlü mikrop öldürücülerden bir tanesidir. Uygun aralıklarla kullanılan ozonlu su, yaradaki mikropları hızla öldürür. Yeni mikroorganizma yerleşmesine engel olmak için yapılan en güçlü uygulamalardan bir tanesi eski yara temizlendikten sonra uygulanacak ozonlu zeytinyağı preparatlarıdır. Ozonlu yağ, yavaş ancak uzun süren bir ozon kaynağı olarak yara üzerinde kalır ve yavaş bir şekilde ozon salarak mikropların üremesini güçlü bir şekilde önler.

Diyabetik ayak vakalarında uygulanan major otohemoterapi seanslarının en büyük destekçisi eş zamanlı olarak yapılan torbalama tedavisidir. Bu tedavide diyabetik yaranın olduğu bölge ozon uygulamaları için özel dizayn edilmiş bir torbanın içine alınır. Daha sonra bu torbanın içine ozon/oksijen gaz karışımı verilir. Bu sayede yara yüzeyi ve yara çevresindeki dokularda rejenerasyon hızlanır. Bu yöntem bazı vakalarda tek başına

yanarın kapanması için yeterlidir. Major otohemoterapi, ozonlu su ve torbalama yöntemlerinin uygun şekilde kombinasyonu amputasyonların önemli bir kısmını önleyebilir (4).

Ozon tedavisi organizmada bir oksidatif şoka neden olarak hücre içi enzimatik antioksidan savunma sistemini güçlü bir şekilde destekler. Ozon tedavisi bir çeşit aşılama olarak kabul edilebilir.

Ekzema

Kosheleva ve ark. farklı tiplerde ve yaygınlıkta ekzeması olan 108 hastaya ozon tedavisi uygulamışlar. Tedavi sonrası hastaların %90'ında tam bir iyilik sağlanmış, semptomlar kaybolmuştur. %67 vakada, tedaviden sonraki 6. ayda klinik remisyona devam etmiştir.

Buruli Ülseri

Mycobacterium ulcerans tarafından oluşturulan tropikal nekrotizan şiddetli bir infeksiyondur. Izzo tarafından yayınlanan bir bildiriye *Buruli* ülseri olan hastalarda ozon tedavisi değişik yollarla uygulanmıştır. Sonuçlar yüz güldürücüdür. Tedaviler sırasında 30 µg/ml konsantrasyonunda ozonlanmış sudan da faydalanılmıştır (23).

Selülit Tedavisi

Selülitin giderilmesinde ozon tedavisinden uzun zamandır yararlanılmaktadır. *Srrito* yaptığı bir çalışmada selülit yakınması ile gelen hastalara 5 µg/ml dozunda, 5 cm aralıklarla her noktaya 10 ml gaz karışımını haftada bir ya da iki kez olmak üzere, 10-20 mm derinliğe toplam 10 seans uygulamıştır. Bu tedavi sonucunda, hastalarda selülit görünümünde belirgin iyileşme ve deride sıkılaşıma görüldüğünü bildirmiştir (24).

Yan Etkiler ve Kontrendikasyonlar

Ozon tedavisinin yan etkisi yok denecek kadar azdır. Şimdiye kadar bildirilen yan etkiler uygulama hatalarına bağlı lokal komplikasyonlardır. Bazı durumlarda ozon terapisi uygulanması sakıncalı olabilir. Bu durumlar: Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği, özellikle erken dönem olmak üzere hamilelik, anjiyotensin çevirici enzim (ACE) inhibitörü tedavisi görenler, hipertiroidi, kanama bozukluğu, kronik pankreatit, yeni geçirilmiş kalp krizi, kontrol altına alınamayan kardiyovasküler hastalıklar ve ozona reaksiyon gösteren astım hastaları olarak sıralanabilir (5,12).

Halen ozon tedavisinin etki mekanizmasının bir çok yönden açıklanmaya ihtiyacı vardır. Tüm dünyada devam eden deneysel ve klinik ozon tedavisi çalışmalarının, yakın gelecekte mekanizmanın daha ayrıntılı olarak açıklanmasına katkıda bulunacağına inanıyoruz.

Kaynaklar

1. Özler M, Öter Ş, Korkmaz A. Ozon Gazının Tıbbi Amaçlı Kullanılması. TAF Prev Med Bull 2009; 8:59-64.
2. Bocci V. Ozone as Janus: this controversial gas can be either toxic or medically useful. Mediators Inflamm. 2004; 13:3-11.
3. Bocci V. Scientific and medical aspects of ozone therapy. state of the art. Archives of Medical Research. 2006; 37:425-435.
4. www.medikalozon.com
5. Babacan A. Ozon, Ozonterapi ve Klinik Kullanımı. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008; 28:245-247.
6. Özmen S, Demir HY, Yavuzer R, Latifoğlu O. Alternatif estetik uygulamalar II: Karboksiterapi ve oksiterapi. Türk Plast Rekonstr Est Cer Derg 2006; 14:29-34.
7. Valacchi G, Fortino V, Bocci V. The dual action of ozone on the skin. Br J Dermatol. 2005; 153:1096-1100.
8. Bocci V, Borrelli E, Travagli V, Zanardi I. The ozone paradox: Ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. Med Res Rev 2009; 29:646-682.
9. Geweely NSI. Antifungal activity of ozonized olive oil (Oleozone). Int. J. Agri. Biol. 2006; 8:670-675.
10. Trachootham D, Lu W, Ogasawara MA, Nilsa RD, Huang P. Redox regulation of cell survival. Antioxid Redox Signal. 2008; 10:1343-1374.
11. Valacchi G, Bocci V. Studies on the biological effects of ozone: Release of factors from ozonated human platelets. Mediators Inflamm. 1999; 8:205-209.
12. Di Paolo N, Gaggiotti E, Galli F. Extracorporeal blood oxygenation and ozonation: clinical and biological implications of ozone therapy. Redox Rep. 2005; 10:121-130.
13. Bocci V, Aldinucci C. Biochemical modifications induced in human blood by oxygenation-ozonation. J Biochem Mol Toxicol. 2006; 20:133-138.
14. Rice-Evans C, Miller NJ. Total antioxidant status in plasma and body fluids. Methods Enzymol. 1994; 234:279-293.
15. Martínez-Sánchez G, Al-Dalain SM, Menéndez S, ve ark. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. Eur J Pharmacol. 2005; 523:151-161.
16. Bocci V. Is it true that ozone is always toxic? The end of a dogma. Toxicology and applied pharmacology. 2006; 216:493-504.
17. Marfella R, Luongo C, Coppola A, ve ark. Use of a non-specific immunomodulation therapy as a therapeutic vasculogenesis strategy in no-option critical limb ischemia patients. Atherosclerosis. 2010; 208: 473-479.
18. Kim HS, Noh SU, Han YW, Kim KM, Kang H, Kim HO, Park YM. Therapeutic Effects of Topical Application of Ozone on Acute Cutaneous Wound Healing J Korean Med Sci 2009; 24: 368-374.
19. Packer L, Valacchi G. Antioxidants and the response of skin to oxidative stress: vitamin E as a key indicator. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 2002; 15:282-90.
20. Thiele JJ, Traber MG, Tsang K et al. In vivo exposure to ozone depletes vitamins C and E and induces lipid peroxidation in epidermal layers of murine skin. Free Radic Biol Med 1997; 23:385-391.
21. Valacchi G, Pagnin E, Corbacho AM et al. In vivo ozone exposure induces antioxidant / stress-related responses in murine lung and skin. Free Radic Biol Med 2004; 36:673-681.
22. Valacchi G, van der Vliet A, Schock BC et al. Ozone exposure activates oxidative stress responses in murine skin. Toxicology 2002; 179:163-170.
23. Izzo A, Bertolotti A. Oxygen-Ozone Therapy:a Hope Turns into RealityII part. International Journal of Ozone Therapy 2007; 6:43-48.
24. Sırto MA. Oxygen-Ozone Therapy for Local Adipose Deposits and Oedematous Fibrosclerotic Panniculopathy. Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia 2006; 5:37-39.