





Veteriner Nörolojide Ozonun Kullanım Alanları

Utilization Areas of Ozone in Veterinary Neurology

 Kürşad YİĞİTARSLAN,^a
 Candemir ÖZCAN,^a
 Ümran AKIN ÖZCAN,^a
 Şefika ERCAN^a

^aCerrahi AD,
Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
Veteriner Fakültesi,
Burdur

Received: 27.04.2018
 Received in revised form: 24.05.2018
 Accepted: 31.05.2018
 Available online: 31.08.2018

Correspondence:
 Kürşad YİĞİTARSLAN
 Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
 Veteriner Fakültesi,
 Cerrahi AD, Burdur,
 TÜRKİYE/TURKEY
 kyigitarslan@mehmetakif.edu.tr

ÖZET Avrupa, Çin, Japonya, Hindistan ve Afrika'da kronik ağrılarda antioksidan, antiinflamatuvar ve analjezik etkisinden dolayı yaygın olarak kullanılan ozon, nörolojik hastalıklarda gittikçe önem kazanan bir tedavi yöntemi hâline gelmektedir. Beyinde oksijen kaynağının tükenmesi ve venöz yetmezlik ile birlikte seyretmesi ciddi dejeneratif nörolojik hastalıklarla ilişkilendirilmektedir. Bu sebeple beyindeki oksijen kapasitesini yükseltmek ve kronik oksidatif stresi azaltmak amacıyla da kullanılmaktadır. Ayrıca; sitokrom-c-oksidadaz enzim değerindeki düşüklük nörolojik hastalıklarda oksidatif stres artışına sebep olmaktadır. Majör otohemoterapiden bir saat sonra bu enzimin artış gösterdiği bildirilmekte ve ozon uygulamasının yangısal ve dejeneratif nörolojik hastalıkların tedavisinde çok kullanışlı olabileceği ifade edilmektedir. Bu çalışmada, ozonun veteriner nörolojide kullanım alanları ve etki mekanizmaları hakkındaki bilgilerin ele alınması ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Veteriner cerrahi; nöroloji; ozon terapi.

ABSTRACT Ozone, which is widely used in Europe, China, Japan, India and Africa due to its antioxidant, antiinflammatory and analgesic effects in chronic pain, is becoming an increasingly important treatment method in neurological diseases. Depletion of oxygen supply in the brain and accompanying with venous insufficiency are associated with severe degenerative neurological diseases. For this reason, it is also used to increase oxygen capacity and reduce chronic oxidative stress. Also, the low level of cytochrome c-oxidase enzyme causes an increase in oxidative stress in neurological diseases. It has been reported that this enzyme increases after an hour of major autohemotherapy and that ozone administration may be very useful in the treatment of inflammatory and degenerative neurological diseases. In this review, information on ozone veterinary neurological uses and mechanisms of action were discussed.

Keywords: Veterinary surgery; neurology; ozone therapy.

A dı Yunancada koku yayan anlamına gelen “ozein” kelimesinden türetilmiş ozon (O₃), çembersel üç oksijen atomundan oluşan, kararlı, depolanamayan, çok açık mavi renkli, keskin kokulu ve havadan daha ağır bir gazdır.^{1,2} Florin ve persülfattan sonra en kuvvetli üçüncü oksidandır. Atmosferde bulunan ozonun %90'ına yakın bir kısmı yer yüzeyinden yaklaşık 20-50 km yükseklikte bulunan stratosfer tabakası içinde yer alır iken; kalan %10'luk kısmı ise 10-15 km arasındaki troposfer tabakası içinde bulunmaktadır.² Medikal amaçla kullanmak üzere özel jeneratörlerde saf oksijenin yüksek voltaj farkından geçmesi sonucu “tıbbi ozon” elde edilmektedir. Jeneratörden çıkan bu gazın sadece %3 ile %5'i ozondan oluşur iken; geriye kalan kısım ise oksijenden oluşmaktadır.³

Ozon lökosit ve endotel hücrelerinde interferon (IFN- α , - β , - γ), interlökin (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8), tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) ve büyüme faktörlerinin yapımına [Trombosit kaynaklı büyüme faktörü, dönüştürücü büyüme faktörü beta 1 (transforming growth factor beta-1 "TGF- β 1") gibi] sebep olmaktadır. Ozon tedavisi bu etkilerinden dolayı yangısal sürecin yoğun olduğu ve bağışıklık sisteminin tetiklendiği fizyopatolojik durumlarda tedavi amacıyla kullanılabilir. ⁴ İntervertebral disklerde ise asıl terapötik etkisini fıtıklaşmış disklerde küçülmeye sebep olarak göstermektedir. ⁵

Bu çalışmada, ozonun veteriner nörolojide kullanım alanları ve etki mekanizmaları hakkındaki bilgilerin ele alınması amaçlanmıştır.

ORGANİK ORTAMLARDA OZON KİMYASI

Kuru ortamda etki gösteremeyen ozon; su, plazma, lenf, serum ya da idrarda çözünerek reaksiyona girecek bir biyomolekül bulunduğu bu molekülü oksitlerken; reaksiyon sonucunda da ortama oldukça reaktif oksijen vermektedir. Vücuda ozon vermek pratikte mümkün olmadığından, ozonun tedavi etkinliğinin ortaya çıkmasına aracılık eden iki ana molekül grubu tanımlanmıştır. Bunlardan ilki olan hidrojen peroksit (H₂O₂) en önemli hücresel ikincil habercilerden biridir ve ozon tedavisi sırasında ozonun plazma ile reaksiyonu sonucu oluşmaktadır. İkincisi ise ozonun plazmadaki çoklu doymamış yağ asitleri başta olmak üzere; askorbik asit, ürik asit gibi antioksidanlar, sistein gibi-SH grupları içeren tiyol bileşikleri, redükte glutatyon [glutathione (GSH)] ve albüminle reaksiyona girmesi sonucu oluşan lipid oksidasyon ürünleri (LOP) dir. ⁶ Ozonun biyolojik etkilerinin ortaya çıkması için kritik bir öneme sahip olan serbest radikaller, çeşitli patolojik süreçlerin başlatıcısı olarak görev alabilmesinin yanı sıra, ara basamaklarda işe karışabilen ya da sonucunda ortaya çıkabilen reaktif maddelerdir. ⁷ Oksijen radikali olarak kabul edemeyeceğimiz H₂O₂ aslında ikincil haberci olarak pek çok biyolojik ve tedavi edici etkilere aracı olmaktadır. ⁸ Etkilerinden ilki; eritrositlerde 2,3-difosfogliserat [2,3-diphosphoglycerate (2,3-DPG)] düzeyini artırarak hemoglobin-oksijen ayrışma eğrisinin sağa

kaymasına ve bu sayede de oksijenin dokulara daha kolay bırakılmasına neden olmasıdır. Plazmada konsantrasyonu artan H₂O₂ kolayca hücrelerin içine girerek lökosit ve endotel hücrelerdeki IFN, IL ve TGF yapımını da artıran uyarıları tetikleyerek ikincil etkisini oluşturmaktadır. ²

KLİNİK UYGULAMALARDA OZONUN ETKİ MEKANİZMASI

Ozon lokal ve sistemik uygulamada farklı etki mekanizmalarına sahiptir. Lokal etkiler ozonun direkt antimikrobiyal ve yara iyileştirici özelliklerinden kaynaklanır iken; sistemik etkiler eritrosit, lökosit gibi çeşitli hücrelerin aktivasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. ⁹

Ozonun vücuda verilen kontrollü oksidatif stres olduğunu söylemek mümkündür. ¹⁰ Etki mekanizması, uygulama biçimine göre değişiklik göstermektedir. Günümüzde en sık kullanılan ozon tedavi yöntemi, hastanın kendi kanının belirli konsantrasyonlarda ozona maruz bırakıldıktan sonra geri verilmesi esasına dayanmaktadır. Ozon gazı plazmada hızlı bir şekilde çözünmekte ve kan hücrelerinin zarlarındaki doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girip onları oksitlemektedir. Aynı zamanda, başta H₂O₂ olmak üzere pek çok reaktif oksijen türleri (ROS) meydana getirmektedir. ROS plazmada aşırı derecede hızlı oluşmakta ve ortamdaki antioksidan kapasitesini %5-25 kadar azaltmaktadır. ¹¹ Ancak; bu etki geçicidir ve 15-20 dk içerisinde bir toparlanma olmaktadır. ¹² Bu arada bir miktar H₂O₂ hücre içine girmiş ve birçok metabolik reaksiyonu tetiklemeye başlamıştır. Hücre içine giren H₂O₂ antioksidanlar tarafından hızlı bir şekilde etkisiz hâle getirilmektedir. ¹³ Buraya kadar anlatılan reaksiyon, kan vücuda geri verilmeden önce olup bitmektedir. ROS çok kararlı değildir ve vücuda verilmeden önce bozulmaya başlamaktadır. LOP daha karardır, ancak o da kana verildiğinde hemen seyrelmektedir. Aynı zamanda safra ve idrarla bir kısmı dışarıya atılmaktadır. Geri kalanlar ise GSH-transferaz ve aldehit dehidrogenaz sistemleri ile metabolize edilmektedir. Geriye kalan mikromolar konsantrasyondaki bu maddeler, vücutta devam eden bir oksidatif stresin haberci molekülleri olarak vücuda yayılmaktadır. ¹⁴ Bunun

sonucunda vücuttaki süperoksit dismutaz (SOD), GSH-peroksidaz, GSH-redüktaz ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin üretimi artmaktadır. Ayrıca; LOP oksidatif stres proteinlerini de tetiklemektedir. Hemoksijenaz-1 (HO-1) bunlardan biridir.¹⁵ Bocci, ozon tedavisini yukarıda belirtilen fizyolojik ve biyokimyasal tepkimeler nedeni ile “tedavi edici şok” olarak adlandırılmaktadır.¹⁶

Ozon, dokulardaki oksijen basıncını ve kandaki oksijen dolaşımını artırmaktadır. Bu hücre metabolizma değişikliği aerobik işlemlerin aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır. Tekrarlayan düşük dozlu ozon uygulamasının etkilediği enzimler; SOD, katalazlar, dehidrogenazlar ve glutasyon peroksidazlardır. Bunlar, organizmaları serbest radikallerin etkilerine karşı koruyan kompleks enzimatik sistemlerin bir parçasıdır. Aynı zamanda ozon, eritrositlerin oksijen dolaşımını artırmalarını sağlaması nedeni ile, dolaşımla ilgili bozuklukların tedavilerinde kullanılmaktadır.¹⁷ Ozon, inflamasyonlu doku metabolizmasında oksijenasyonu artırarak ve lokal inflamasyonu azaltarak iyileşmeyi sağlamaktadır. Eritrositlerin hücre zarı yapısını değiştirerek ve negatif yüklerinin artmasına neden olarak elastikiyet kazanmalarını sağlamak ve kapiller geçiş hızını artırmaktadır. Kanın dokulara oksijen bırakma yeteneğini sağlayan 2,3-DPG miktarında artış meydana gelmektedir. Bu da oksijenin inflamasyonlu dokuya geri dönmesine imkân tanımaktadır.^{18,19} Ozon, azot oksit gibi vazodilatörlerin salgılanmasına neden olarak, küçük atardamarların ve küçük damarların genişlemesine sebep olmaktadır.^{17,18} Kan dolaşımını artırmak, anjiyogenezi aktive etmek ve oksijen metabolizmasını uyarmak ozonun diğer önemli etkileri arasında yer almaktadır.²⁰

NÖROLOJİK HASTALIKLARDA OZON

Bel ve siyatik ağrılarının tedavisinde cerrahi operasyon olmaksızın perkütan tedavi prosedürleri ile ilgilenmektedir. Perkütan ozon tedavisinin intervertebral disk fitiklerinde çok avantajlı olduğu ve cerrahi tedaviye alternatif bir yöntem olabileceği ifade edilmektedir.²¹ Tek sefer uygulamanın dahi terapötik etki gösterdiği ve tekrarlayan uygulamalarda analjezik tolerans

görülmeyeceği ifade edilmektedir.²² Sitokin analizlerinde de ozonla tedavi edilen disklerde IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α seviyelerinde kontrol grubuna göre kıyaslandığında artış olduğu gözlenmiştir.⁵ Küçük hacimlerde (1-3 mL gaz) uygulanmadığı takdirde ve dikkatli bir şekilde uygulanmadığı durumlarda baş ağrısı başta olmak üzere vomitus ve dispne gibi komplikasyonlara sebep olabileceği vurgulanmaktadır.²³

Beyindeki kan dolaşımının ve oksijen seviyesinin insanlarda multipl sklerozun ilerlemesi ve semptomlarının görülmesinde rol oynadığı bilinmektedir. Ozon haftada üç kez uygulandığında, beyindeki kan akışını %15 oranında artırmakta ve antiinflamatuvar etkisinden dolayı özellikle multipl skleroz gibi kronik otoimmün hastalıkların tedavisinde etkili olmaktadır. Aynı zamanda ROS'nin kronik artışının mitokondrilerin metabolik aktivitesinin azalmasında etkili olduğu ifade edilmektedir.^{24,25}

Nöroloji alanında cerrahi ve minimal invaziv (perkütan) olmak üzere çeşitli tedavi yöntemleri ve konservatif metotlar bildirilmiştir. Ozonun intervertebral disk üzerinde analjezik ve antiinflamatuvar etkili olduğu, ayrıca nükleus pulpozustaki proteoglikanlar üzerinde oksidan bir etkiye sahip olduğu ifade edilmektedir. Tedavide amaç, fitiklaşmış intervertebral diskin sinirler üzerine yaptığı basıyı ortadan kaldırmaktır.²⁶ Bel-boyun ağrılarının azaltma ve diskte küçülme sağlamak amacıyla birkaç farklı şekilde vücuda verilme yöntemi tanımlanmaktadır. Ozonun direkt olarak intervertebral disk içerisine uygulanması tekniğine “ozon nükleolizis” veya “ozon diskektomi”, diskin çevresine uygulanması metoduna ise “diskosan” yöntemi denilmektedir.²⁷ İntervertebral disk çevresine uygulamak için paravertebral enjeksiyon yapılmaktadır. Paravertebral olarak, omurganın 2 cm lateralinden infiltrasyon uygulanmaktadır. Tedavi ilk iki hafta boyunca, haftada iki kez yapılmakta ve klinik iyileşme başladıktan sonra, dört-altı hafta gibi bir süre boyunca haftada bir kez ve ardından her 15 günde bir uygulama olacak şekilde 20 seans uygulanabilmektedir. Proteoglikan yapısında değişiklikler meydana getirme, antioksidan-

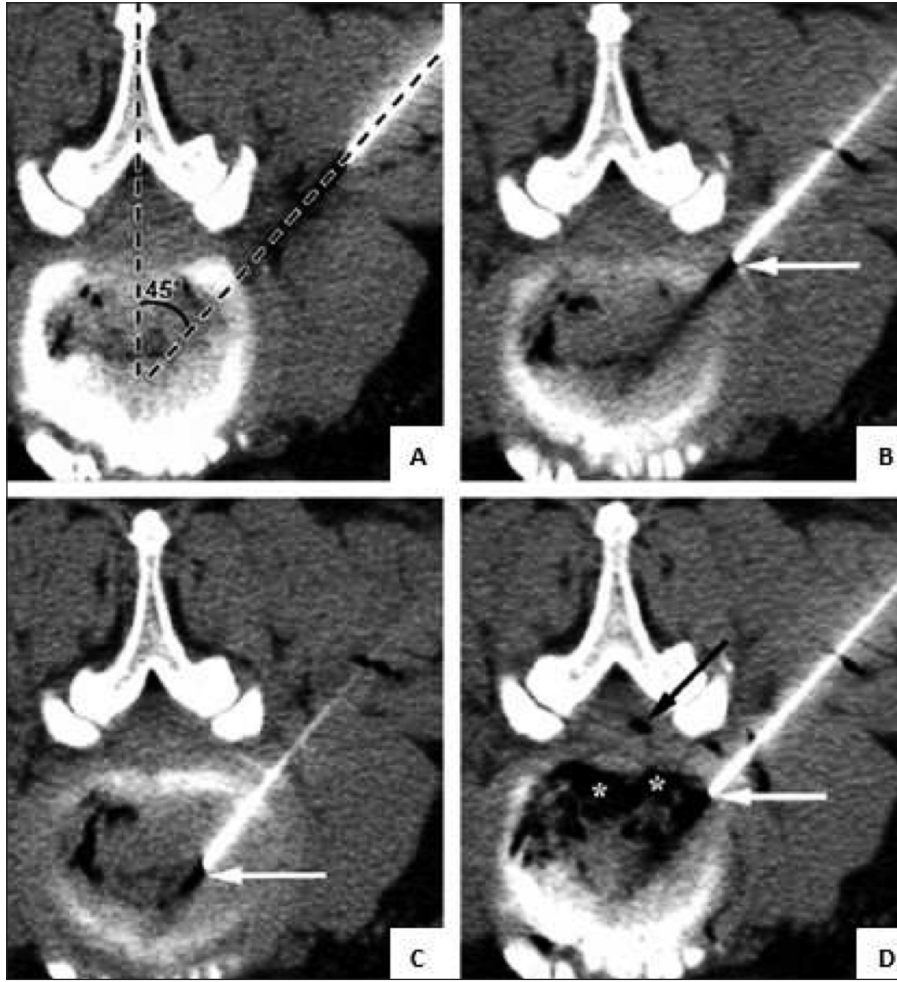
antiinflamatuvar etki sağlama ve lokal biyokimyasal etki sağlama (oksijenizasyon, vazodilatasyon, lokal asidozun düzelmesi) olası etki mekanizmalarıdır.²⁸ Disk içine uygulama, kimyasal diskektomi olarak da tanımlanan güvenilir bir uygulama şeklidir. Radyolojik görüntüleme, floroskopik kontrol ya da bilgisayarlı tomografi (BT) eşliğinde yapılabilmektedir (Şekil 1A-D). On dk'lık tek seans uygulamanın yeterli olduğu ifade edilen bu yöntem tek başına uygulanabildiği gibi, steroid ve anestezi gibi kombinasyonlarla birlikte uygulanarak %60-90 oranında klinik başarının sağlandığı bildirilmektedir.²¹

İntervertebral diskin içerisine verildiğinde suda çözünen ozon, dönüştüğü H₂O₂ ve hidroksil radikalleri ile nükleus pulpozusun yapısındaki karbonhidrat, aminoasit, proteoglikan ve glikozaminoglikanlar ile reaksiyona girerek dejenerasyon sağlamaktadır. Hidrolitik ürünlerin ve suyun geri emilimi sonrasında intervertebral diskte dehidrasyon meydana gelmekte ve küçülme sağlamaktadır (Şekil 2A-D).³⁰

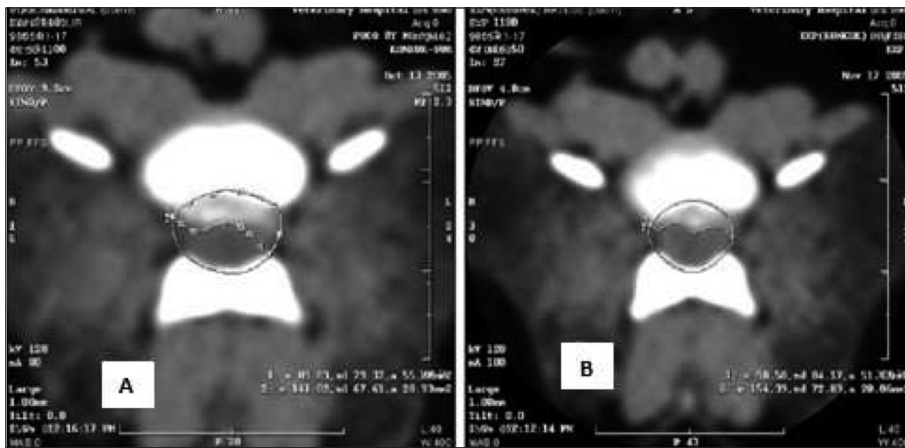
Bu işlemten sonra intervertebral disk materyalinin sinir köklerine yaptığı bası ortadan kalkarak insanlarda ağrı bulgularının kaybolmasını sağladığı ve bu etkinin görüldüğü en uygun dozun 27 µg/mL olduğu ifade edilmektedir.^{31,32} %3 oranında ozon-oksijen karışımının nükleus pulpozusta dejeneratif etkiye sahip olduğu ve çok fazla orandaki ozonun intervertebral disk hücrelerine zarar verebildiği vurgulanmaktadır. %2 oranında ozon-oksijen karışımının antiinflamatuvar yanıtı en yüksek düzeyde tetiklediği görülmüş ve intervertebral disk fitiklerindeki en uygun ozon-oksijen karışım oranı olduğu rapor edilmiştir.⁵ İntervertebral diskteki küçülmenin, kan damarları üzerine olan baskıdan dolayı meydana gelen venöz durgunlukta da iyileşmeyi aktive ettiği ve mikrosirkülasyonu tekrar sağladığı bildirilmektedir.³³ Söz konusu işlem ameliyathane ortamında ve görüntüleme cihazları eşliğinde yapılmaktadır.²¹ Yüksek fayda/maliyet ve düşük komplikasyon oranına sahip minimal invaziv bir yöntemdir.³⁴

Yarış atlarında, genellikle yumuşak doku ya da kemik dokuda meydana gelen yaralanmalardan dolayı ortaya çıkan sırt ve bel ağrılarında sıklıkla

rastlanmaktadır.³⁵ Vigliani ve ark., lumbal ağrı semptomları teşhis ettikleri 30 atın tedavisinde 30 µg/mL dozunda, 15 mL oksijen-ozon karışımını interspinal ve paravertebral seviyeden kas içi olarak enjekte etmişlerdir.³⁶ Ağrı semptomlarının neredeyse kaybolduğunu teşhis ettikleri bu çalışmada, lumbal ağrılarda ozon terapisinin nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara alternatif bir tedavi metodu olabileceğinin altını çizmişlerdir. Han ve ark., floroskopi eşliğinde torakolumbal intervertebral disk fitıklı köpeklerde, 30 µg/mL dozunda ve 1,5-2 µL hacminde ozon gazının disk içine enjeksiyonunun etkinliğini araştırmışlar ve beş hafta sonunda yaptıkları ölçümlerde disk hacminin tüm köpeklerde belirgin oranda azaldığını rapor etmişlerdir.³⁰ Ayrıca; düşük maliyetli ve iyi tolere edilebilir bu yöntemin intervertebral diskte meydana getirdiği küçülme derecesinin intervertebral disk kalsifikasyonunun genişliği ile ilişkili olabileceği; daha geniş kalsifikasyona sahip intervertebral disklerde yeterli küçülmeyi yapamayabileceği ifade edilmektedir. İntervertebral diskin fitikleşmiş bölümünün hacminin küçülmeyle herhangi bir ilişkisinin olmadığı belirtilmektedir. Son yıllarda insanlarda da bel ağrılarında başarıyla kullanıldığı bildirilmektedir. Uygulamalardan sonra bel ağrılarında azalma olduğu ve yaşam kalitelerinde önemli bir artış sağlandığı ifade edilmektedir.³⁷ Stagni ve ark., bu yöntem ile disk içine 4 mL, periganglionik bölgeye ise 8 mL civarında ve 27 µg/mL dozunda ozon enjekte ettiklerini ve %74,3 oranında başarı sağladıklarını bildirmişlerdir.³⁴ Muto ve Avella, bel ağrısı ve siyatik ağrısından şikâyetçi 93 hastanın tedavisinde 30 µg/mL dozunda 2 mL ozonu disk içine ve 8 mL ozonu da intraforaminal ve epidural boşluğa enjekte ederek tomografik olarak küçük subligamentar fitik ya da protrüzyon saptadıkları 45 hastada, beş-altı gün sonunda klinik iyileşme gözlemlendiğini bildirmişlerdir.²⁶ İzleyen altı ay içerisinde de semptomların yeniden ortaya çıkmadığı belirtilmiştir. Xu ve ark. ise siyatik ve bel ağrısı ile birlikte lumbal intervertebral disk fitiği teşhisi koydukları 187 hastaya bir, iki ve dört haftalık uygulamalar yapmışlar ve MacNab (intervertebral disk fitiğinin derecelendirme sistemi) sınıflandırmasına göre sonuçları değerlendirmişler;



ŞEKİL 1: İntradiskal ozon enjeksiyonunun aşamaları 45° açı yapılarak bölgeye girilir (A, B). Aynı açı ile iğne ilerletilir ve intervertebral disk içerisine girerek ozon/oksijen karışımı bu bölgeye enjekte edilir (C, D).²⁹



ŞEKİL 2: İntradiskal ozon enjeksiyonu öncesi diskin floroskopik görüntüsü (A), enjeksiyon sonrası intervertebral diskte meydana gelen küçülmenin floroskopik görüntüsü (B).³⁰

sırasıyla %82,52, %85,25 ve %95,65 oranında başarı elde edildiğini rapor etmişlerdir.³⁸

Travmatik sinir yaralanmalarında oksidatif stresten dolayı rejenerasyon ve iyileşme süreci bozulmakta; ayrıca travmadan sonra sinir iletimi ve mikro dolaşım engellenmektedir. Ortaya çıkan yangı ve iskemi medikal tedavilerle iyileştirilebilmekte ve antioksidanların bu süreçte serbest oksijen radikallerinin etkilerini hafifletmede önemli bir rol üstlendiği bilinmektedir. Ozon, güçlü oksidan etkisi ile yangı bulgularını azaltmakta ve doku oksijenizasyonunu sağlamakta; ayrıca vaskularizasyonun yeniden tesis edilmesinde de aktif rol oynamaktadır.³⁹ Ozon tedavisinin travmatik sinir hasarında iyileşmeye olumlu etki gösterebileceği rapor edilmektedir.⁴⁰ Ayrıca, travmatik sinir hasarında sıklıkla kullanılan metilprednizolon gibi steroidlerin, perifer sinir rejenerasyonunda ozon ile birlikte kullanıldığında sinerjik bir etki sağladığı bildirilmektedir.³¹ Zambello ve ark., medikal tedaviye yanıt vermeyen ve bel ağrısı şikâyeti ile kliniğine gelen 351 hastayı iki gruba ayırarak; bir grubu intervertebral bölgeye steroid enjeksiyonu, diğer grubu da paravertebral kaslara ozon enjeksiyonu ile tedavi ettikten sonra, MacNab sınıflandırması ile sonuçları değerlendirmişler ve steroid kullandıkları grubun %47,3, ozon kullandıkları grubun ise %77,1 oranında başarı sağladığını vurgulamışlardır.⁴¹ Bonetti ve ark. ise bu alandaki benzer çalışmaları modifiye ederek akut veya kronik bel ağrısı ve siyatik sinir ağrısı şikâyeti ile kliniğe gelen 306 hastayı iki grup altında incelemişlerdir.⁴² Grupları da kendi içlerinde iki gruba ayırarak intervertebral disk kaynaklı veya intervertebral diskten kaynaklanmayan ağrı grubu olarak oluşturmuşlar ve bir gruba ozon, diğer gruba da steroid uygulamışlardır. Ozon uygulanan grupta intervertebral disk kaynaklı ağrılarda %74,4, intervertebral diskten kaynaklanmayan ağrılarda ise %75,8 oranında başarı elde ettiklerini, diğer grupta ise sırasıyla %57,5 ve %62,8 oranında başarı sağladıklarını bildirmişlerdir. Galluci ve ark. ise intraforaminal bölge ve disk içine steroid ile kombine şekilde kullandığı ozonun sadece steroid kullanımına göre tedavide daha başarılı olduğunu ve %74 oranında iyileşme sağlandığını ifade etmişlerdir.²⁹

SONUÇ

Ozonun intervertebral disk fıtıklı ve lumbal ağrılı hayvanlarda kullanımı ile elde edilen başarılı sonuçların insanlardaki ile paralellik gösterdiği görülmektedir. Bu maliyeti düşük ama bir o kadar da etkili olan minimal invaziv yöntemin, steroidler ile kombinasyonu sayesinde sinerjistik etki elde edilmekte ve klinik bulgularda da hızlı bir iyileşme sağlanmaktadır. Bu sayede disk fıtıklı hastalarda sıklıkla tercih edilen invaziv yöntemlerin ilk akla gelen tedavi yöntemi olmaktan çıktığı ve minimal invaziv yöntemlerin tedavilerde daha fazla tercih edildiği gözlenmektedir. Ozon veteriner nöroloji alanında oldukça sınırlı bir kullanıma sahiptir. İnsanlarda yapılan çalışmalardan elde edilen başarılı sonuçlar neticesinde, ozonun veteriner hekimler tarafından da kullanımının yaygınlaşması; ayrıca veteriner nöroloji alanındaki çalışmaların artış göstererek yeni verilerin ortaya konulabilmesi ve veteriner hekimlerin farklı ırk hayvanlardaki doz kriterlerini belirleyebildikleri çalışmaların ortaya çıkması amaçlanmaktadır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Kürşad Yiğitarıslan; **Tasarım:** Kürşad Yiğitarıslan; **Denetleme/Danışmanlık:** Kürşad Yiğitarıslan, Candemir Özcan, Ümran Akın Özcan, Şefika Ercan; **Kaynak Taraması:** Kürşad Yiğitarıslan, Candemir Özcan; **Makalenin Yazımı:** Kürşad Yiğitarıslan, Candemir Özcan, Ümran Akın Özcan, Şefika Ercan; **Eleştirel İnceleme:** Kürşad Yiğitarıslan.

KAYNAKLAR

- Beck EG, Wasser G, Viebahn-Hansler R. The current status of ozone therapy-empirical developments and basic research. *Forsch Komplementarmed* 1989;5(2):61-75.
- Özler M, Öter Ş, Korkmaz A. [The use of ozone gas for medical purposes]. *TAF Prev Med Bull* 2009;8(1):59-64.
- Bocci VA. Tropospheric ozone toxicity vs. usefulness of ozone therapy. *Arch Med Res* 2007;38(2):265-7.
- Sujatha B, Manoj Kumar MG, Pratap Gowd MJ, Vardhan R. Ozone therapy-a paradigm shift in dentistry. *An Open Access Peer Reviewed E. J Health Sci* 2013;2(3):1-10.
- 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(8):1242-50.e3.
- Kutlubay Z, Engin B, Serdaroğlu S, Tüzün Y. [Ozone treatment in dermatology]. *Dermatoz* 2010;1(4):209-16.
- Trachootham D, Lu W, Ogasawara MA, Nilsa RD, Huang P. Redox regulation of cell survival. *Antioxid Redox Signal* 2008;10(8):1343-74.
- Bocci V, Aldinucci C, Bianchi L. The use of hydrogen peroxide as a medical drug. *Riv Ital Ossigeno Ozonoterapia* 2005;4:30-9.
- Viebahn-Hänsler R, León Fernández OS, Fahmy Z. Ozone in medicine: the low-dose ozone concept-guidelines and treatment strategies. *Ozone Sci Eng* 2012;34(6):408-24.
- Uysal N, Schapira RM. Effects of ozone on lung function and lung diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9(2):144-50.
- Rice-Evans C, Miller NJ. Total antioxidant status in plasma and body fluids. *Methods Enzymol* 1994;234:279-93.
- Mendiratta S, Qu ZC, May JM. Erythrocyte ascorbate recycling: antioxidant effects in blood. *Free Radic Biol Med* 1998;24(5):789-97.
- Antunes F, Cadenas E. Estimation of H₂O₂ gradients across biomembranes. *FEBS Lett* 2000;475(2):121-6.
- Dianzani MU. 4-hydroxynonenal and cell signalling. *Free Radic Res* 1998;28(6):553-60.
- Snyder SH, Barañano DE. Heme oxygenase: a font of multiple messengers. *Neuropsychopharmacology* 2001;25(3):294-8.
- Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Arch Med Res* 2006;37(4):425-35.
- Seidler V, Linetskiy I, Hubáľková H, Stanková H, Smucler R, Mazánek J. Ozone and its usage in general medicine and dentistry. A review article. *Prague Med Rep* 2008;109(1):5-13.
- Gupta G, Mansi B. Ozone therapy in periodontics. *J Med Life* 2012;5(1):59-67.
- Srikanth A, Sathish M, Sri Harsha AV. Application of ozone in the treatment of periodontal disease. *J Pharm Bioallied Sci* 2013;5(Suppl 1):S89-94.
- Babacan A. [Ozone, ozonotherapy and clinical applications]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28(6):245-7.
- Korkut Y, Ayada C, Toru U. [Ozone therapy and its effects cervical-lumbar disc herniation]. *Ankara Med J* 2015;15(3):161-8.
- Lu L, Pan C, Chen L, Hu L, Wang C, Han Y, et al. AMPK activation by peri-sciatic nerve administration of ozone attenuates CCl₄-induced neuropathic pain in rats. *J Mol Cell Biol* 2017;9(2):132-43.
- Bocci V, Borrelli E, Zanardi I, Travagli V. The usefulness of ozone treatment in spinal pain. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:2677-85.
- Clavo B, Catalá L, Pérez JL, Rodríguez V, Robaina F. Ozone therapy on cerebral blood flow: a preliminary report. *Evid Based Complement Alternat Med* 2004;1(3):315-9.
- Molunari F, Simonetti V, Franzini M, Pandolfi S, Vaiano F, Valdenassi L, et al. Ozone autohemotherapy induces long-term cerebral metabolic changes in multiple sclerosis patients. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2014;27(3):379-89.
- Muto M, Avella F. Percutaneous treatment of herniated lumbar disc by intradiscal oxygen-ozone injection. *Interv Neuroradiol* 1998;4(4):279-86.
- Zhang J, Guan M, Xie C, Luo X, Zhang Q, Xue Y. Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers. *Oxid Med Cell Longev* 2014;2014:273475.
- Borrelli E. Mechanism of action of oxygen ozone therapy in the treatment of disc herniation and lowback pain. *Acta Neurochir Suppl* 2011;108:123-5.
- 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(3):907-13.
- Han HJ, Kim JY, Jang HY, Lee B, Yoon JH, Jang SK, et al. Fluoroscopic-guided intradiscal oxygen-ozone injection therapy for thoracolumbar intervertebral disc herniations in dogs. *In Vivo* 2007;21(4):609-13.
- Andrés-Cano P, Vela T, Cano C, García G, Vera JC, Andrés-García JA. Cervical spondylodiscitis after oxygen-ozone therapy for treatment of a cervical disc herniation: a case report and review of the literature. *HSS J* 2016;12(3):278-83.
- Iliakis E, Valadakis V, Vynios DH, Tsiganos CP, Agapitos E. Rationalization of the activity of medical ozone on intervertebral disc: a histological and biochemical study. *Riv Neuroradiol* 2001;14(1):23-30.
- Suguro T, Oegema TR Jr, Bradford DS. The effects of chymopapain on prolapsed human intervertebral disc. A clinical and correlative histochemical study. *Clin Orthop Relat Res* 1986;213:223-31.
- Stagni S, de Santis F, Cirillo L, Dall'olio M, Princiotta C, Simonetti L, et al. A minimally invasive treatment for lumbar disc herniation: DiscoGel® chemonucleolysis in patients unresponsive to chemonucleolysis with oxygen-ozone. *Interv Neuroradiol* 2012;18(1):97-104.
- Bhatt J, Bhat AR, Dhama K, Amarpal. An overview of ozone therapy in equine-an emerging healthcare solution. *JEBAS* 2016;4:203-10.
- Vigliani A, Bonipertie E, Scudo E. Paravertebral O₂-O₃ treatment in mechanical lumbar pain in riding horses. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2005;4:64-9.
- Apuzzo D, Giotti C, Pasqualetti P, Ferrazza P, Soldati P, Zucco GM. An observational retrospective/horizontal study to compare oxygen-ozone therapy and/or global postural re-education in complicated chronic low back pain. *Funct Neurol* 2014;29(1):31-9.
- Xu L, Li ZL, He XF, Xiang DC, Ma J, Hong CJ, et al. Evaluation of the clinical curative effect of an O(2)-O(3) mixture to treat lumbar disc herniation with different treatment sessions. *Interv Neuroradiol* 2009;15(2):159-63.
- Ozturk O, Tezcan AH, Adali Y, Yıldırım CH, Aksoy O, Yagmurdur H, et al. Effect of ozone and methylprednisolone treatment following crush type sciatic nerve injury. *Acta Cir Bras* 2016;31(11):730-5.
- Ozbay I, Itai I, Kucur C, Akcılar R, Deger A, Aktas S, et al. Effects of ozone therapy on facial nerve regeneration. *Braz J Otorhinolaryngol* 2017;83(2):168-75.
- Zambello A, Fara B, Tabaracci G, Bianchi M. Epidural steroid injection vs paravertebral O₂O₃ infiltration for symptomatic herniated disc refractory to conventional treatment: a prospective randomized study. *Rivista di Neuroradiologia* 2006;5(2):123-7.
- Bonetti M, Zambello A, Leonardi M, Princiotta C. Herniated disks unchanged over time: size reduced after oxygen-ozone therapy. *Interv Neuroradiol* 2016;22(4):466-72.