

Veteriner Doğum ve Jinekolojide Ozon Tedavisi

Ozone Treatment in Veterinary Gynecology and Obstetrics: Review

Firdevs ÖNYAY,^a
İbrahim KÜÇÜKASLAN,^b
Serhan Serhat AY,^a
Murat FINDIK^a

^aDoğum ve Jinekoloji AD,
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Veteriner Fakültesi,
Samsun

^bDoğum ve Jinekoloji AD,
Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi,
Diyarbakır

Geliş Tarihi/Received: 15.07.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 04.01.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:
Serhan Serhat AY
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Veteriner Fakültesi,
Doğum ve Jinekoloji AD, Samsun,
TÜRKİYE/TURKEY
serhan.ay@omu.edu.tr

ÖZET Dezenfeksiyon ve medikal tedavi amacıyla XIX. yüzyılın ilk yarısında kullanılmaya başlanan ozon, üç oksijen atomu taşımaktadır. Etkisini antioksidatif, antimikrobiyal, immünstimulan ve anti-inflamatuar olarak göstermektedir. Bu tedavi yönteminde belirli miktarlarda karıştırılan ozon/oksijen karışımı, vücut boşluklarına ya da dolaşım sistemine damar içi, kas içi, eklem içi, deri üzeri, deri içi, rektal, inhalasyon, disk içi ve topikal olarak uygulanabilmektedir. Veteriner hekimlik alanında yara iyileşmesinden ortopedik hastalıklara kadar birçok vakada kullanılmaktadır. Veteriner jinekoloji alanında metrit, endometrit, retensiyon sekundinarum, ürovajina mastit gibi vakalarda denenmiştir. Uygulamalar sonucunda ozonun, metrit ve endometrit gibi uterus enfeksiyonlarını tedavi edebildiği, östrus görülme ve gebe kalma oranının arttığı, retensiyon sekundinarum vakalarında elle kurtarmaya göre daha etkili olduğu, ürovajina vakalarında doğum-gebe kalma aralığını kısalttığı, mastit olgularında somatik hücre sayısında azalmalara yol açabildiği ve ovariohisterektomi sonrasında uygulandığında etkili bir postoperatif analjezi sağladığı belirtilmektedir. Ancak, şimdiye kadar ozon uygulamalarının veteriner jinekoloji alanında daha sık olarak büyük hayvanda kullanıldığı, diğer alanlarda ise laboratuvar hayvanlarının da kullanılması nedeni ile ozon tedavisinin uygulandığı alan ve yapılan çalışmaların gün geçtikçe artacağı tahmin edilmektedir. Bu bağlamda sunulan bu çalışma, veteriner hekimlerin veteriner jinekoloji alanında ozon tedavisi hakkındaki bilgilerinin güncellenmesi amacıyla yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ozon; jinekoloji; veteriner; antibakteriyel ajanlar

ABSTRACT Ozone carries three oxygen molecules, has antimicrobial, immunostimulant and anti-inflammatory properties and has been used for disinfection and medical purposes from the first half of the 19th century. Aside from those, it creates an oxydative effect in the organism which activates antioxydant enzyme systems and is also known for its bactericide, virucide and fungicide properties. For this treatment, different concentrations ozone in oxygen can be introduced into body cavities or the circulatory system with intravenous, intramuscular, intraarticular, intradermal, dermal, rectal, inhalation, intradiscal or topical application. In veterinary gynecology, it has been tried in cases like metritis, endometritis, retentio secundunarium, urovagina and mastitis. After these trials, it has been concluded that ozone can treat uterine infections like metritis and endometritis, increased the incidence of estrus detections and pregnancy, was more effective in retentio secundunarium cases than manual handling, decreases the time between pregnancy and birth in urovagina cases, may decrease the somatic cell count in mastitis cases and has an adequate post-operative analgesic effect after ovariohysterectomies. The use of ozone in veterinary gynecology was mostly limited to large animals though laboratory animals were utilized in other fields so there is an estimated increase in both applications and studies concerning ozone in later years. Purpose of the compilation presented is to update the knowledge of veterinarians in veterinary gynecology field on the subject of ozone therapy.

Key Words: Ozone; gynecology; veterinary; anti-bacterial agents

doi: 10.5336/vetsci.2015-47260

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Vet Sci 2015;6(2):48-53

Günümüzde insan nüfusunun artması, insan beslenmesinde temel besin kaynağı olan hayvansal ürünlerin miktarının artırılmaya çalışılmasına yol açmıştır. Artan talebin karşılanmaya çalışılması, hayvanların fizyolojik sınırlarının zorlanmasına neden olmakta ve bunun sonucunda çeşitli sorunlarla karşılaşmaktadır. Bu sorunların bir kısmı bakım-besleme şartlarının düzeltilmesiyle iyileştirilebilirken, büyük bir kısmı ciddi tedaviler sonucunda giderilebilmektedir. Tedaviler sırasında kullanılan antibiyotiklerin et ve sütte kalıntı bırakması nedeni ile kullanıma sunulmaması ekonomik kayıplara neden olurken, antibiyotiklere karşı gelişen direnç uzun vadede antibiyotiklerin etki etmemesine neden olmaktadır. Bunun sonucunda hem insan hem de hayvan sağlığını tehdit eden birçok hastalığın tedavisi zorlaşmaya başlamıştır. Örneğin; yaklaşık 30 yıldır kullanımda olan oksitetrasiklinin sürekli kullanılması sonucu minimum inhibitör konsantrasyon (MİK; bakteri üremesinin durduğu en düşük yoğunluk) etkisi azalmıştır.¹

Tüm bu nedenler, günümüzde organik hayvancılığın desteklenmesine ve/veya kalıntı bırakmayan daha ekonomik ilaçlar ve ajanların geliştirilmesine ve uygulamaya konulmasına yol açmıştır. Veteriner hekimliği alanında akupunktur, homeopati, fitoterapi uygulamaları bu nedenle güncel yöntemler olarak yeniden uygulamaya girmiştir.

Ozon (O₃), laboratuvar ortamında ultraviyole (UV) ışınları, O₃ jeneratörleri ve yüksek enerjili oksijen elektrotları ya da havanın pasajlanması yoluyla elde edilen polimerize oksijen olarak tanımlanabilmektedir.² Yunanca koklamak anlamına gelen "ozein" sözcüğünden köken alan O₃, 150 yılı aşkın süredir dezenfeksiyon ve medikal hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.³⁻⁶ Önceleri içme suyu dezenfektanı olarak kullanılırken, 1856 yılında bakterisidal ve fungusidal etkili biyolojik dezenfektan olarak hastanelerde kullanılmaya başlanmıştır.² Antimikrobiyal özelliğinin keşfinden sonra da beşeri tıp ve diş hekimliğinde geniş etkili antimikrobiyal ajan olarak kullanıma girmiştir.⁷ Başlangıçta deriye doğrudan temas ettirilerek kullanılan O₃'ün günümüzde krem, köpük, sprey, ovül, gaz gibi pek çok formda kullanım seçenekleri bulunmaktadır.⁷

Veteriner hekimliği alanında ise O₃ tedavisine özellikle son 40 yıllık süreçte başvurulmaya başlanmıştır.⁸ Son yıllarda veteriner hekimliği alanında tekrar güncel olan O₃ tedavisinin kullanıldığı alan ve vakaların sayısı gün geçtikçe artmakta ve elde edilen sonuçlar uluslararası dergilerde yayımlanmaktadır. Bu çerçevede ülkemizde de O₃ tedavisi yöntemi gerek sahada çalışan veteriner hekimler gerekse akademisyenler arasında ilgi çekici konuma gelmiş, ancak elde edilen O₃ tedavisi sonuçları ile ilgili cevaplanması gereken sorular da mevcudiyetini sürdürmüştür.

Bu çalışma, veteriner hekimlere veteriner jinekoloji alanında konu hakkındaki güncel bilgileri sunabilmek amacıyla hazırlanmıştır.

OZONUN YAPISI VE ETKİ ŞEKLİ

Üç oksijen atomu taşıyan bir molekül olan O₃, stratosfer tabakasında güneşten gelen UV ışınlarını emer. Bu özelliğiyle yer kürenin biyolojik dengesinin devam etmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Renksiz ve kendine has karakteristik bir kokusu olan, oda sıcaklığında gaz hâlinde bulunan O₃ sabit yapılı bir gaz olmadığından kısa sürede oksijene dönüşmektedir.^{3,7} Medikal O₃ jeneratörleri kullanılarak mikrogram düzeyinde sentetik olarak ozon üretilebilmektedir.³

O₃ uygulamasının ardından organizmada 12 farklı etki olduğu bildirilmektedir. Bunlardan başlıcaları; hücre metabolizmasının aktive edilmesi, eritrosit metabolizmasının uyarılarak hemoglobinin oksijen taşıma kapasitesinin ve dolayısıyla dokulardaki oksijen miktarının artırılması, bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi ve serbest radikal seviyelerinin düşürülmesi şeklinde sıralanabilir.³ Aşağıda O₃'ün antioksidatif, antimikrobiyal, immünstimulan ve antiinflamatuvar özellikleri kısaca açıklanmıştır.

ANTIOKSIDATİF ÖZELLİĞİ

O₃, organizmada oksidatif bir etki oluşturarak, antioksidan enzim sistemlerini faaliyete geçirmektedir. Uygulamayı takiben kanda çözünen O₃, çoklu doymamış yağ asitleri, ürik asit, askorbik asit ve albumin gibi antioksidanlar ile hemen reaksiyona

girmektedir. Çok hızlı gelişen bu reaksiyonlar sırasında, O₃'ün tamamı nötralize edilmektedir. Başta hidrojen peroksit olmak üzere, reaktif oksijen radikalleri ve lipid oksidasyon ürünleri ortaya çıkmaktadır. Artan bu serbest radikallere karşı vücut savunmasını sağlayan antioksidan enzimlerin (süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz) aktivasyonu artırılmış olmaktadır. Böylelikle organizmanın hastalıklara karşı terapötik ve biyolojik yanıt oluşturmasını sağlayan endotelial, parankimal ve kan hücrelerinin aktivasyonu sağlanmaktadır.³

ANTİMİKROBİYAL ÖZELLİĞİ

O₃ sahip olduğu güçlü oksidasyon yeteneğinden dolayı bakterisid, virüs id ve fungus id olarak etki göstermektedir.⁹ Yapılan çalışmalar, antimikrobiyal etkisinin iodin ve klorinden daha güçlü olduğunu düşündürmektedir.¹⁰ O₃'e birkaç dakika maruz kalan bakteri, spor ve virüslerin inaktif hâle geldiği belirtilmektedir.¹¹ Ozon bu etkisini, sıvı ortamda meydana gelen hidrojen peroksit ve hücre zarındaki doymamış yağ asitleriyle etkileşimi sonucunda şekillenen lipid oksidasyon ürünleri aracılığı ile gerçekleştirmesinin yanı sıra, mikroorganizmanın hücre membranından geçip, nükleik asit çekirdeğinde protein kılıfına yayılarak ve virüsün nükleik asidine hasar vererek de göstermektedir.¹²

İMMÜNSTİMÜLAN ÖZELLİĞİ

O₃'ün eritrosit ve immün sistem hücrelerini harekete geçirmede önemli rolü olduğu bildirilmiştir.¹³ Eritrosit metabolizmasını uyararak, lizozim etkinliğini, immünglobulin (Ig) A ve servikal mukus miyeloperoksidaz seviyesini artırırken, IgG ve IgM seviyelerini azaltmaktadır. Lokal immün sistem faktörleri arasında sağladığı bu denge ile lokal immün sistem ve eritrosit metabolizması etkinliğini artırarak immün sistemi uyarmaktadır.¹³ Farelerde günde 20-24 saat, bir-üç gün süreyle, 0,3-0,8 ppm O₃ uygulaması sonrası lenfoid organlarda T-hücre sayısında önemli artış gözlenmiştir. Timüs hücrelerindeki bu artış B-hücreleriyle paralellik göstermiştir. O₃ uygulaması sırasında akciğerlerdeki B-hücre sayısında ve bronşiyal lenf dokusunda IgG

ve IgM sayılarında değişim gözlenmemiştir. Lenfoid organlardaki değişimlerin çoğu, T-hücre sayısı ve proliferasyonu ile paralellik göstermiştir.¹³

ANTIİNFLAMATUAR ÖZELLİĞİ

O₃'ün inhalasyon yoluyla uygulanmasından sonraki 3-24 saat içinde yangısal reaksiyonun başlamasında görevli nötrofillerin bölgeye göçü şekillenmekte ve fagositik etkinliklerinde artış ortaya çıkmaktadır.¹⁴ Ayrıca, O₃'ün doğal öldürücü [natural killer (NK)] hücrelerin sayısını azaltarak sitokin sekresyonu ve sitotoksik faaliyeti önleyebildiği belirlenmiştir.¹⁵ İnsanlarda yangısal mediyatörler ve bakteriyel endotoksinlerin yapımında görevli olan sitokin ve şemokinlerin erken dönem abortuslarda, implantasyon problemlerinde, subklinik endometriyal enfeksiyonlarda ve invitro fertilizasyon problemlerinde etkili oldukları belirtilmiştir.¹⁶ Bu durumlarda O₃'ün, uterus için irkiltici olmayan dezenfektan olarak kullanılmasından olumlu sonuçlar alındığı rapor edilmiştir.¹¹

■ OZON KULLANIMINDA DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN HUSUSLAR

Sağlıklı atlarda O₃ uygulamasının vücut ısısı, kalp atım frekansı, respirasyon frekansı, mukoza rengi, kapiller dolun zamanı ve kreatinin fosfokinaz (CPK) gibi parametrelerde değişiklik yapmadığı, serum gama-glutamilttransferaz (GGT) konsantrasyonunda ve plazma glukoz konsantrasyonunda azalmaya, fibrinojen düzeylerinde ise artmaya neden olduğu belirlenmiştir.⁸

Doz hesaplamasında dikkatli olunmalıdır; düşük dozları etkisiz kalırken, yüksek dozları toksikasyona yol açabilmektedir. Uygulamaya düşük dozlarda (her mL kan için 10 µg/mL gaz) başlanması ve konsantrasyonunu yavaş yavaş artırarak devam edilmesi herhangi bir akut ya da kronik toksite oluşturmadan başarılı sonuçlar elde edilmesini sağlamaktadır.^{3,17} Göz ve akciğer, O₃'e karşı oldukça hassas organlardır: Uzun süreli maruziyet sonucunda epifora, üst solunum yolları irritasyonu, bronkokonstrüksiyon, rinit, öksürük, baş ağrısı ve kusma gibi yan etkiler şekillenebilmektedir. Böyle

durumlarda oksijen, askorbik asit, E vitamini ve n-asetilsistein uygulanabilir. Gebelik, hipertiroidizm, şiddetli anemi ve aktif hemoraji olgularında O₃ uygulanmamalıdır.³

VETERİNER DOĞUM VE JİNEKOLOJİDE OZON TEDAVİSİ

O₃, endometrit, metrit, mastit, ürovajina, retensiyon sekondinarum ve güç doğum sonrasında olmak üzere çeşitli vakalarda olgunun şiddetini azaltmak veya tedavi etmek amacıyla kullanılmıştır.^{7,11,12,18-20}

UTERUS ENFEKSİYONLARINDA OZON TEDAVİSİ

Dişi reproduktif sistemde anatomik bariyerler ve uterusun immünolojik savunma mekanizması uterus lümeninin steril kalmasını sağlamakta ve üreme yeteneğinin devamında önemli rol oynamaktadır.^{21,22} Ancak, doğum sürecinde uterus bakterilerle kontamine olmaktadır.^{22,23} Uterus kontraksiyonları ve savunma mekanizmasının önemli rol oynadığı bu kontaminasyonun eliminasyonu aşamasındaki aksamalar akut septik metritten, subklinik endometrite kadar çeşitli uterus enfeksiyonlarının gelişmesine, dolayısıyla infertiliteye, steriliteye ve hatta hayvanın hayatını kaybetmesine neden olabilmektedir. Henüz çok sayıda olmamasına rağmen, O₃'ün bu süreçteki tedavi ve koruyucu etkisi araştırılmış ve çeşitli sonuçlar elde edilmiştir.^{11,12,19,24,25} Vücut ısısı >40°C olan, retensiyon sekondinarum bulunan, güç doğum geçirmiş, çeşitli reproduktif problemleri olan, puerperal mastitli ve somatik hücre sayısı 200.000 hücre/mL olan ineklere postpartum 6 ve 24. saatlerde 20 mL/inek dozunda köpük veya sünger formunda uterus içi yolla O₃ uygulanmasının, tekrar östrus gösterme ve gebe kalma süresiyle gebelik indeksini önemli düzeyde düşürdüğü belirlenmiştir.¹¹

Profilaksi amacıyla ineklere postpartum 24-48 saat sonra O₃'ün uterus içi ovül (altı adet, Ripromed Ovül) ve sprey (5 saniye süreyle Riger Sprey) formunda uygulamasında sprey formundaki uygulamanın doğum-gebe kalma aralığını kısalttığı, konsepsiyon oranını artırdığı, ovül formundaki O₃'ün uterusu yeterince dağılmadığı belirlenmiştir.¹⁹

O₃'ün köpük formu ineklerde uterus içi yolla metrit ve endometrit tedavisi amacıyla da kullanılmıştır.¹² Bu çalışmada tanı konulduğunda, bir kez, 5 saniye süreyle yapılan uygulamaların doğum-gebe kalma aralığını kontrol grubuna (125,02 gün) göre metritlerde kısalttığı (120,45 gün), endometritlerde uzattığı (133,50 gün); doğum-ilk tohumlama aralığını endometrit ve metrit olgularında kontrol grubuna göre kısaltmadığı (sırasıyla 106,86; 102,77 ve 92,86 gün); gebelik indeksini (sırasıyla 1,9; 1,86 ve 2,21) düşürdüğü gözlenmiştir.¹²

Polat ve ark., subklinik endometritli ineklerde her ikisi de köpük formunda olan O₃ ve rifaksiminin uterus içi uygulamasını karşılaştırdıkları çalışma sonucunda, O₃'ün tedavi edici özelliğinin rifaksimin ile benzer olduğunu ve yan etkisinin olmaması, kalıntı bırakmaması gibi nedenlerden dolayı bu tip olgularda ozon tedavisinin antibiyotik tedavisine alternatif olabileceğini bildirmişlerdir.²⁵

RETENSİYON SEKUNDİNARUMDA OZON TEDAVİSİ

Ekonomik kayıplara neden olan, multifaktöriyel etiolojisi nedeni ile tedavi ve korunmasında problem olan retensiyon sekondinarum vakalarında O₃ tedavisi denenmiştir.²⁶ Bu amaçla postpartum 24-36. saatlerde retensiyon sekondinarumlu ineklere O₃ sprey ve ovül formunda uterus içi olarak uygulanan bir çalışmada, doğum-gebe kalma aralığı sprey formu uygulanan grupta 91-127 gün aralığında, ovül formu uygulanan grupta 90-127 gün aralığında, kontrol grubunda ise 120-133 gün aralığında belirlenmiştir. Gebelik oranları ise yukarıdaki sırasıyla %56,4; %53,5 ve %47,2 olarak bulunmuştur. Anılan çalışmada, retensiyon sekondinarum tedavisinde O₃'ün sprey ve ovül formunda uygulamasının aynı performansı gösterdiği, ancak elle kurtarma ve parenteral antibiyotik uygulamasına göre daha etkili olduğu kanaatine varılmıştır.²⁰

ÜROVAJİNA VAKALARINDA OZON TEDAVİSİ

Kısraclarda önemli infertilite nedenleri arasında sayılan ürovajina, son yıllarda ineklerde de sorun olmaya başlamasına rağmen üzerine henüz çok fazla çalışma yapılmamıştır. Ürovajinanın ineklerdeki

tedavisi konservatif ve cerrahi yolla olmaktadır.²⁷ Tedavi için kısıraklarda yapılan üretral ekstansiyon gibi operasyonların modifikasyonları uygulanmasına rağmen kısıraklarda elde edilen başarı yakalanamamaktadır. Dolayısıyla yeni tedavi yöntemleri arayışına girilmektedir.²⁸

Ürovajinalı ineklerin üç gruba (Grup A: 100 mL %0,9 NaCl'den 50 mL uterusu, 50 mL vajinaya; Grup B: 100 mL %0,9 NaCl içinde çözündürülmüş 5 g streptomisinden 50 mL uterusu, 50 mL vajinaya; Grup C: Riger Spray DM®'den 10 mL uterusu, 10 mL vajinaya) ayrılarak gerçekleştirilen bir çalışmada, transrektal masajla uterus ve vajinadaki idrar boşaldıktan 10 dakika sonra uterus ve vajina içi uygulamalara başlanmıştır. Bu uygulamalardan 10 dakika sonra da suni tohumlama yapılmıştır. Çalışmada, O₃ uygulamasının doğum-gebe kalma aralığını (sırasıyla 95; 89 ve 79 gün), gebelik başına düşen tohumlama sayısını (sırasıyla 2,38; 1,84 ve 1,63) ve kesime sevk edilen inek sayısını azalttığı ortaya konulmuştur.⁷

MASTIT VAKALARINDA OZON TEDAVİSİ

Ogata ve ark., ineklerde akut mastit tedavisinde meme içi O₃ uygulamasını antibiyotik (kanamisin ve benzil penisilin prokain ya da sefazolin) uygulamasıyla karşılaştırmışlardır.² O₃ meme içine portatif oksijen tankı ile (500 mg/saat) uygulanmıştır. Tedavi sonrası Kaliforniya Mastit Test (CMT), elektro kondüktivimetre ve somatik hücre sayısı (SHS)'na göre yapılan değerlendirmelerde, O₃ uygulamasında %60 (9/15) başarı elde edildiği belirlenmiştir. Çalışma sonucunda akut mastit olgularında O₃ kullanılmasının sütte kalıntı bırakmadığı, uygulamanın riskli olmadığı, maliyetinin uygun ve güvenli olduğu sonucuna varılmıştır.

Akut koliform mastitli ineklerde tedavi amacıyla sistemik antibiyotik (sefazolin; 5 mg/kg; aminobenzil penisilin 8 mg/kg; kanamisin 10 mg/kg veya enrofloksasin 5 mg/kg'den biri kullanılmıştır), meme irrigasyonu (serum fizyolojik ve O₃'lü su) ve kombine tedavi (sistemik antibiyotik ve meme irrigasyonu) uygulanmıştır.²⁹ O₃'lü su, O₃ üreten bir cihazın 0,8 mg/L konsantrasyonunda O₃'lü su üretecek şekilde ayarlanmasıyla elde edilmiştir. O₃'lü

su stabil olmayan yapısı nedeni ile üretiminden hemen sonra kullanılmıştır. Meme irrigasyonu yapılan hayvanlarda 30. günde iyileşme oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak iki farklı irrigasyon solüsyonu (serum fizyolojik ve O₃'lü su) arasında fark saptanmamıştır. Sonuç olarak, O₃ gazının antimikrobiyal etkisi, endotoksin salınımını uyarmaması ve immünoisitlerin sitotoksik etkisinde down-regülasyona yol açması nedeni ile akut koliform mastit olgularında O₃'lü suyun meme irrigasyonu olarak kullanılabilmesi kanaatine varılmıştır.

Kronik mastitli ineklerde SHS'ye göre yapılan üç uygulama (SHS: 50-100x10⁴/mL; 100-300x10⁴/mL ve >300x10⁴/mL) ve bir kontrol grubunun bulunduğu çalışmada, meme içi olarak kontrol grubuna norfloksasin pomat, uygulama gruplarına ise 10 mL O₃ içeren pomat günde iki kez üç gün süreyle uygulanmıştır. Çalışmada tedaviden yedi gün sonra SHS 50-100x10⁴/mL ve >300x10⁴/mL olan gruplarda, SHS'de önemli oranda düşme gözlenmiş, ancak bu düşme kontrol grubuyla karşılaştırıldığında önemsiz bulunmuştur. Sonuç olarak, kronik mastitlerde meme içi O₃'lü pomat uygulamasının etkili olabileceği kanaatine varılmıştır.⁵

OVARYOHİSTEREKTOMİ SONRASI ANALJEZİK OLARAK OZON KULLANIMI

Analjezik ajanların çoğu gastrointestinal sistem bozuklukları, akut tübüler nefroz, hemaglütinasyon bozuklukları gibi yan etkilere sahiptir.³⁰ Bu tip yan etkileri olmayan O₃'ün analjezik etkinliği, köpeklerde ovaryohisterektomi sonrasında rektal (300 µg/köpek) veya akupunktur noktalarından (15 µg/nokta; Sp6, St36, Liv3, LIV14, GB34) deri içi uygulanarak meloksikam ile karşılaştırılmıştır. Sedasyondan 10 dakika sonra yapılan uygulamalarda her üç grupta ağrı skalasında önemli bir değişim gözlenmemiştir. Ancak O₃ uygulanan gruplarda postoperatif 24. saatte önemli bir analjezi elde edilmiştir. Elde edilen bu veriler doğrultusunda, ağrı yönetimi konusunda O₃ uygulamasının yan etkileri olmadan kullanılacak güvenli bir yöntem olduğu ileri sürülmüştür.⁸

SONUÇ

Veteriner hekimliği alanında yara iyileşmesinden mastit tedavisine kadar birçok alanda O₃ tedavisi denenmiş olmasına rağmen, yapılan çalışma sayısı ve kullanılan hayvan türünün henüz çok fazla olmadığı görülmüştür. Veteriner doğum ve jinekoloji alanında yapılan çalışmalarda çoğunlukla ineklerin kullanıldığı belirlenmiştir. Bu sahada O₃ kullanıla-

rak gerçekleştirilen çalışmalarda şimdiye kadar olumlu ve gelecek vaadeden sonuçlar elde edilmiş olup, hiçbir çalışmada O₃ uygulamasına bağlı şekillenen komplikasyon bildirilmemektedir. Tüm bu olumlu bildirimlere rağmen O₃ uygulamalarının çalışıldığı konu ve hayvan türü sayısının artırılması, kısa ve uzun süreli etkilerinin moleküler, immüno- lojik ve histolojik bulgular eşliğinde ayrıntılı olarak ortaya konulması gerektiği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Gautier-Bouchardon AV, Ferré S, Le Grand D, Paoli A, Gay E, Poumarat F. Overall decrease in the susceptibility of mycoplasma bovis to antimicrobials over the past 30 years in France. *PLoS One* 2014;9(2):e87672.
- Ogata A, Nagahata H. Intramammary application of ozone therapy to acute clinical mastitis in dairy cows. *J Vet Med Sci* 2000;62(7):681-6.
- Güzel Ö, Yıldar E, Erdikmen DO. [Medical ozone and its use in veterinary surgery]. *İstanbul Üniv Vet Fak Derg* 2011;37(2):177-84.
- Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: a clinical review. *J Nat Sci Biol Med* 2011;2(1):66-70.
- Liu J, Wang Z, Xie Z, Ma W. A therapeutic effect of ozonated oil on bovine mastitis. *J Vet Clin* 2005;22(4):318-21.
- Nogales CG, Ferrari PH, Kantorovich EO, Lage-Marques JL. Ozone therapy in medicine and dentistry. *J Contemp Dent Pract* 2008; 9(4):1-9.
- Zobel R, Tkaličić S, Stoković I, Pipal I, Buić V. Efficacy of ozone as a novel treatment option for urovagina in dairy cows. *Reprod Domest Anim* 2012;47(2):293-8.
- Teixeira LR, Luna SP, Taffarel MO, Lima AF, Sousa NR, Joaquim JG, et al. Comparison of intrarectal ozone, ozone administered in acupoints and meloxicam for postoperative analgesia in bitches undergoing ovariohysterectomy. *Vet J* 2013;197(3):794-9.
- Khatri I, Moger G, Kumar AN. Evaluation of effect of topical ozone therapy on salivary candidal carriage in oral candidiasis. *Indian J Dent Res* 2015;26(2):158-62.
- Sauza YM, Fontes B, Martins OJ, Sannomiya P, Brito GS, Younes RN, et al. Evaluation of the effects of ozone therapy in the treatment of intra-abdominal infection in rats. *Clinics* 2010;65(2):195-202.
- Zobel R, Martinec R, Ivanovic D, Rosic N, Stancic Z, Zerjav I, et al. Intrauterine ozone administration for improving fertility rate in Simmental cattle. *Vet Arhiv* 2014;84(1):1-8.
- Djuricic D, Lipar M, Samardzija M. Ozone treatment of metritis and endometritis in Holstein cows. *Vet Arhiv* 2014;84(2):103-10.
- Jakab GJ, Spannhake EW, Canning BJ, Kleeburger SR, Gilmour MI. The effects of ozone on immune function. *Environ Health Persp* 1995;103(2):77-89.
- Li I, Tighe RM, Feng F, Ledford JG, Hollingsworth JW. Genes of innate immunity and the biological response to inhaled ozone. *J Biochem Mol Toxic* 2013;27(1):3-16.
- Kucuksezer UC, Zekiroglu E, Kasapoglu P, Adin-Cinar S, Aktas-Cetin E, Deniz G. A stimulatory role of ozone exposure on human natural killer cells. *Immunol Invest* 2014;43(1): 1-12.
- Romero R, Espinazo J, Mazor M. Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? *Fertil Steril* 2004;82(4):779-804.
- Bocci AV. Scientific and medical aspects of ozone therapy. *State of the Art. Arch Med Res* 2006;37(4):425-35.
- Han HJ, Kim JY, Jang HY, Lee B, Yoon JH, Jang KS, et al. Fluoroscopic-guided intradiscal oxygen-ozone injection therapy for toracolumbal intervertebral disc herniations in dogs. *In Vivo* 2007;21:609-14.
- Djuricic D, Vince S, Ablondi M, Dobranic T, Samardzija M. Effect of preventive intrauterine application on reproductive efficiency in Holstein cows. *Reprod Domest Anim* 2012; 47(1):87-91.
- Djuricic D, Vince S, Ablondi M, Dobranic T, Samardzija M. Intrauterine ozone treatment of retained fetal membrane in Simmental cows. *Anim Reprod Sci* 2012;134(3-4):119-24.
- Azawi OI. Postpartum uterine infection in cattle. *Anim Reprod Sci* 2008;105(3-4):187-208.
- Singha J, Murray RD, Mshelias G, Woldehewet Z. The immune status of the bovine uterus during the peripartum period. *Vet J* 2008; 175(3):301-9.
- Sheldon MI, Williams EJ, Miller AN, Nash DM, Herath S. Uterine diseases in cattle after parturition. *Vet J* 2008;176(1):115-21.
- Sheldon MI, Lewis GS, LeBlanc S, Gilbert RO. Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology* 2006;65(8):1516-30.
- Polat B, Cengiz M, Çolak A, Cannazik O. [Comparison of intrauterine ozone and rifaximine treatment in cows with subclinical endometritis]. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2015;21(5):773-6.
- Peter AT. Retained fetal membranes. In: Hopper RM, ed. *Bovine Reproduction*. 1st ed. USA: John Wiley & Sons; 2014. p.431-9.
- Prado TM, Schumacher J, Hayden SS, Donnell RL, Rohrbach BW. Evaluation of a modified surgical technique to correct urine pooling in cows. *Theriogenology* 2007;67(9): 1512-7.
- Ay SS, Fındık M. [The causes and treatment options of urovagina in cows]. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi* 2011;82(1):63-8.
- Shinozuka Y, Hirata H, Ishibashi I, Okawa Y, Kasuga A, Takagi M, et al. Therapeutic efficacy of mammary irrigation regimen in dairy cattle diagnosed with acute coliform mastitis. *Vet Med Sci* 2009;71(3):269-73.
- Gupta RK, Bruehl S, Burns JW, Buvanendran A, Chont M, Schuster E, et al. Relationship between endogenous opioid function and opioid analgesic adverse effects. *Reg Anesth Pain Med* 2014;39(3):219-24.