



**T.C.
SİİRT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

PET HAYVANLARINDA OZON VE HİPERBARİK OKSİJEN TERAPİSİ

Araştırma Görevlisi Sevdet KILIÇ

DOKTORA SEMİNERİ (VETERİNER)

CERRAHİ ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Mustafa Barış AKGÜL

Siirt-2025

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ.....	6
2.OZONUN VÜCUT İÇERİSİNDEKİ MEKANİZMASI VE OZON ETKİNLİK ALANLARI.....	8
2.1. Ozonun Antimikrobiyal, Antiviral ve Antifungal Etkisi.....	9
2.2. Ozonun İmmünstimulan Etkisi.....	9
2.3. Ozonun Aneljezik ve Antienflamatuvar etkisi.....	10
2.4. Ozonun Detoksifikasyon Etkisi.....	10
3.TIBBİ OZON UYGULAMA YÖNTEMLERİ.....	11
3.1. Major Otohemoterapi.....	11
3.2. Minör Otohemoterapi.....	11
3.3. Rektal İnsüflasyon.....	11
3.4. Lezyon İçi Gaz Enjeksiyonu.....	12
3.5. Ozon Torbalama.....	13
4.VETERİNER CERRAHİDE OZON TERAPİSİNİN UYGULAMA ALANLARI.....	13
4.1. Yara İyileşmesinde Kullanımı.....	13
4.2. Kas-iskelet Sistemi Bozuklukları.....	14
4.3. Onkoloji.....	15
4.4. Diş Hekimliği.....	16
5.HİPERBARİK OKSİJEN TERAPİSİ (HBOT).....	16
6.HİPERBARİK OKSİJEN TERAPİSİNİN FİZYOLOJİK FAYDALARI.....	17
6.1. Plazma Oksijen Taşınması.....	17
6.2. Doku Hiperoksisi.....	17

6.3. Barometrik Etkiler.....	18
6.4. İmmünomodülasyon.....	18
6.5. Oksidatif Stresin Giderilmesi.....	18
7.HİPERBARİK OKSİJEN TERAPİSİNİN KOMPLİKASYONLARI.....	18
8.HİPERBARİK OKSİJEN TERAPİSİNİN KLİNİK UYGULAMASI.....	20
9.HİPERBARİK OKSİJEN TERAPİSİNİN ETKİ MEKANİZMALARI.....	20
9.1. Gaz Kabarcığı Azalması.....	20
9.2. Geliştirilmiş Oksijenasyon.....	21
9.3. Antimikrobiyal Aktivite.....	22
9.4. Enflamasyon ve Bağışıklık Modülasyonu.....	23
9.5. Anjiyogenez.....	24
10.VETERİNER CERRAHİDE HİPERBARİK OKSİJEN TERAPİSİNİN UYGULAMA ALANLARI.....	24
10.1. Zehirli/enfekte Isırık Yaraları.....	25
10.2. Kronik ve Nekrotizan Yaralar.....	25
10.3. Greft Sağkalımı.....	26
10.4. Mekanik Travma ve Hemorajik Şok.....	27
11.HİPERBARİK OKSİJEN TERAPİSİ UYGULAMA YÖNTEMİ.....	28
12.KAYNAKLAR.....	31

SİMGELER VE KISALTMALAR

CAT	:	Katalaz
GSH-Px	:	Glutasyon Peroksidaz
H.B.O.T	:	Hiperbarik Oksijen Terapisi
N.A.D.H	:	Nikotinamid Adenin Dinükleotit
ATP	:	Adenozin trifosfat
H₂O₂	:	Hidrojen Peroksit
IG	:	İmmünglobulin
µG	:	Mikrogram
ML	:	Mililitre
I.C.P	:	İntrakranial Basınç
F.C.E	:	Fibrokartilajinöz Emboli
B.A.R	:	Basınç
CO₂	:	Karbondioksit
O₃	:	Ozon
P.U.F.A	:	Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
SOD	:	Süperoksit Dismutaz
UV	:	Ultraviyole
A.T.ATP		
H₂O₂	:	

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1.** Medikal ozon jeneratörü.....7
- Şekil 2.** Medikal ozon uygulamasının organizmada oluşturduğu biyolojik etkiler.....9
- Şekil 3.** Sağ ön ekstremitenin distalinde ülser olan bir köpeğin ozon torbalama yöntemi ile tedavi edilmesi13
- Şekil 4.** (A) 5 yaşında dişi dachshund, 2 yaşından beri iyileşmeyen osteomyelit ve göz çevresinde kronik yara şikayeti ile geldi. HBOT 15 gün boyunca uygulandı. Her hiperbarik oksijen tedavisi 2 BAR basınca ulaşmak için 15 dakika, 2 BAR'da 1 saat ve normal atmosfer basıncına (1 BAR) dönmek için 15 dakika sürdü. (B) Cerrahi onarım ve 15 bir saatlik HBOT seansından sonra, doku iyileşmesi gözlemlendi ve hastada enfeksiyon ve ağrı belirtileri kayboldu. (C) 2 yaşında erkek Labrador retriever, yılan sokması reaksiyonundan kaynaklanan tamamen kapalı hava yoluyla geldi. (D) Trakeostomi ve 2 BAR'da tek seferlik, 1 saat HBOT'sinin ardından hastanın hava yolu açıldı ve yangı ve şişkinlik azaldı. (E) 6 yaşındaki boksör, nekrotizan pankreatit için plazma transfüzyonu sonrası ameliyat sonrası ödemle geldi. (F) Tek tıbbi müdahale olarak HBOT'nin 1 saatinden sonra, yüz şişliğinde hemen azalma gözlemlendi.....28
- Şekil 5.** Sınıf C Hiperbarik oksijen odasına iki farklı hastanın yerleştirilmesi.....30

1. GİRİŞ

Ozon (O₃), doğada oksijen molekülünün (O₂) yüksek enerjili akımına ve ultraviyole (UV) ışınlarına maruz kalması sonucunda serbest kalan oksijen atomlarının başka bir oksijen molekülüne bağlanmasıyla oluşmuştur (Bocci 2006a, Güzel ve ark. 2011). Ozon molekülü ilk kez 1840 yılında Alman kimyager Christian Friedrich Schönbein tarafından keşfedilmiş ve adı, Yunanca'da "koklamak" anlamına gelen "ozein" kelimesinden türetilmiştir. Ozon, oda sıcaklığında gaz halinde bulunan, renksiz ve kendine özgü kokuya sahip bir moleküldür. 20 ile 40 °C arasında yaklaşık 140 dakika ömre sahipken, 0 ile -50 °C arasında ömrü 3 aya kadar uzayabilmektedir. Ozonu oda sıcaklığında ömrünün oldukça kısa olması, kullanımındaki en büyük dezavantajlardan biridir (Güzel ve ark. 2011, Peteoacă ve ark. 2020). Ozon, dünyanın atmosferinde yer alan ve stratosfer tabakasındaki en önemli gazlardan biri olarak, güneşten gelen zararlı UV ışınlarının absorbe edilmesiyle ekosistemlerin sürdürülebilirliği ve canlı yaşamının devamlılığı üzerinde önemli bir rol oynamaktadır (Bocci 2006b, Güzel ve ark. 2011). Doğal ozonun oluşabilmesi için yüksek enerji ve elektriksel akım gereklidir. Bu koşullar laboratuvar ortamında sağlandığında, yapay olarak ozon üretimi kolaylıkla gerçekleştirilebilmektedir. Bu amaçla kullanılan medikal ozon jeneratörleri sayesinde, tedavi ve dezenfeksiyon gibi uygulamalar için mikrogram düzeyde ozon üretimi yapılabilmektedir (Nogales ve ark. 2008). Ozon terapisi veteriner hekimliğinde son yıllarda profesyonel olarak kullanılmaya başlanmış olmakla birlikte, beşeri hekimlikte 100 yıldan fazla bir süredir kullanılmaktadır. Yüksek oksidatif kapasitesi sayesinde ozon; bakterisit, virüsit ve fungusit özellikler göstermekte ve sağlık alanında yaklaşık 260 farklı patolojik durumun tedavisinde kullanılmaktadır. Ozon, saf oksijen ile belirli oranlarda (%0,05-5 O₃; %95-99,95 O₂) karıştırılarak hazırlanmakta ve bu karışım, çeşitli uygulama yöntemleriyle tedavi amaçlı kullanılmaktadır (Madej ve ark. 2007). Hastaya uygulanan ozon terapisi sonrası, organizmada 12 farklı biyolojik

değişimin meydana geldiği bildirilmektedir. Bu değişiklikler arasında; bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi, serbest radikal seviyelerinin azaltılması, hücre metabolizmasının aktivasyonu ve eritrosit metabolizmasının uyarılmasıyla hemoglobinin oksijen taşıma kapasitesinin artırılması ve böylece dokulara oksijen taşınmasının artırılması gibi değişiklikler sağlanmaktadır (Li ve ark. 2007, Nogales ve ark. 2008). Tıbbi ozon, medikal oksijen jeneratörleri (Şekil 1) aracılığıyla yüksek elektrik akımı uygulanarak elde edilir. Elde edilen gaz karışımı, %5 ozon, %95 oksijen moleküllerinden oluşmaktadır. Elde edilen tıbbi ozon bitkisel yağlar, su, serum fizyolojik, plazma ve oksijen içinde çözünebilir özelliğine sahiptir. Oksijene kıyasla daha kararsız bir yapıya sahip olması sayesinde, metabolizmada daha hızlı bir biyolojik yanıt oluşturma potansiyeline sahiptir (Güzel ve ark. 2011). Organizmaya giren ozon, oksidatif bir etki oluşturarak öncelikle antioksidan enzim sistemlerini aktive etmektedir. Bunu takiben ozonun kanda çözünmesiyle askorbik asit, ürik asit, çoklu doymamış yağ asitleri ve albümin gibi antioksidanlar ile hemen reaksiyona girerek tamamı nötralize olur. 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 (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktivasyonu artırılması sağlanmaktadır. Böylelikle organizmanın hastalıklara karşı teröpatik ve biyolojik cevap oluşturmalarını sağlayan endotelial, parankimal ve kan hücreleri aktive edilmektedir (Bocci 2006a, Li ve ark. 2007).

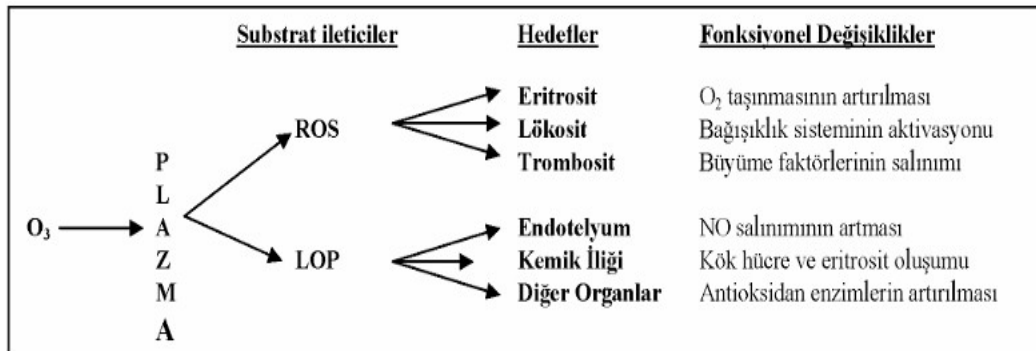


Şekil 1. Medikal ozon jeneratörü.

2. OZONUN VÜCUT İÇERİSİNDEKİ MEKANİZMASI VE OZON ETKİNLİK ALANLARI

Ozon diğer tüm gazlar gibi fiziksel olarak suda ve kan plazmasında, hücre dışı sıvılarda, cilt ve solunum yolu sıvılarında, bağırsak ve vajinanın mukoza zarlarını kaplayan ince su tabakası gibi vücut sıvılarında çözünmektedir (Bocci 2005). Ozon vücuda girdiğinde ve oksijene dönüştüğünde, enerjinin bir kısmını vücuda verir, bir kısmı ise emilir ve reaktif oksijen türlerini oluşturarak hücreleri uyarır (Inal ve ark. 2011). Yüksek oksidatif potansiyele sahip olan ozon, biyolojik sıvılar, proteinler, karbonhidratlar ve özellikle çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA'lar) gibi hücrenel bileşenlerde bulunan çeşitli moleküllerle, başta antioksidanlar olmak üzere, hızlı ve doğrudan reaksiyona girerek serbest atomik oksijen (O) açığa çıkarır. Oluşan bu atomik oksijen son derece reaktif olup, biyokimyasal süreçlerde oksidatif modifikasyonlara yol açarak hücrenel yanıtları tetikler (Bocci 2010). Ozon ayrıca virüs, bakterisit ve kötü huylu hücrelerin yok edilmesi gibi özelliklere sahiptir (Onyango 2023). Ozon tedavisi sırasında oluşan hidrojen peroksit (H₂O₂), radikal olmayan bir oksidan niteliği taşır ve oksidatif stres ile lipid oksidasyonu süreçlerinin önemli bir ürünüdür. Hücrenel ortamda

ikinci haberci olarak işlev görerek, çeşitli biyolojik ve terapötik etkilerin tetiklenmesinde anahtar rol oynar. Bu özelliği sayesinde, ozonun hücresel düzeyde meydana getirdiği biyolojik yanıtların oluşumunda temel araçlardan biri olarak görev yapmaktadır (Inal ve ark. 2011). Ozon tedavisine tekrarlanan maruziyet, antioksidan sistemi uyararak oksidatif strese karşı dirence yol açmaktadır. Ozon tedavisi sırasında, transmembran oksijen akışı uyarılır ve süperoksit dismutaz (SOD) aktive edilir, bu da vücudu fazla süperoksit üretimiyle ilgili süreçlerden korumaktadır. Bu işlemler sonucunda vücutta iyileştirici özelliklere sahip peroksidazlar ve katalazlar oluşmaktadır. Ayrıca mitokondriyal solunum zincirinde oksijen kullanımı da artmaktadır (Madej ve ark. 2007). Ozon tedavisinde, kırmızı kan hücrelerinde glikoliz oranını artmakta ve dokulara iletilen oksijen miktarında artışa yol açan 2,3-DPG'yi uyarmaktadır. Ozon, Krebs döngüsünde pirüvatın oksidatif karboksilasyonunu artırarak ATP üretimini uyarmakta ve ayrıca NADH'yi önemli ölçüde azaltarak sitokrom C'nin oksidasyonunu desteklemektedir. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz (CAT) ve SOD gibi serbest radikal temizleyiciler ve hücre duvarı koruyucuları olarak hareket eden enzimlerin üretimini artırmaktadır (Di Mauro ve ark. 2019, Travagli ve Iorio 2023). Ozon, küçük kılcal damarlardaki kırmızı kan hücrelerinin kümelenmesini azaltır veya ortadan kaldırır, kırmızı kan hücrelerinin esnekliğini geri kazandırarak kan akışını ve oksijen taşıma kapasitesini iyileştirir, doku oksijenasyonu arteriyel kısmi basınç arttıkça ve kan viskozitesi azaldıkça iyileşir. Ozon ayrıca atardamarlardaki plağı okside ederek bozunma ürünlerini temizler ve kan damarlarını dekonjesyona uğratar (Şekil 2) (Helal 2014).



Şekil 2. Medikal ozon uygulamasının organizmada oluşturduğu biyolojik etkiler (Bocci 2006a, Güzel ve ark. 2011).

2.1. Ozonun Antimikrobiyal, Antiviral ve Antifungal Etkisi

Yapılan çalışmalarda ozona birkaç dakika maruz kalan bakterilerin hücre yapılarında değişimler meydana geldiği bildirilmiş ve bu değişimlerin; bakterilerin sitoplazmik membran yapılarını bozduğu, hücre duvarının yırtılmasını sağladığı ve mikroorganizmaların geçirgenliğinin bozulduğu bildirilmiştir. Ozon, bu etkisini hücre zarı içerisinde yer alan doymamış yağ asitleri ve sıvı ortamda oluşan H₂O₂ ile etkileşimi sonucunda lipid oksidasyon ürünleri sayesinde gerçekleştirmektedir (Zobel ve ark. 2014). Bakterilerin yüzey yapıları negatif yüklüdür ve bir bakterinin canlılığını devam ettirebilmesi için bu negatif yüzey alanının korunması gerekmektedir. Zeta potansiyeline sahip olan ozon, bakteri hücre duvarının yüzeyindeki elektrokimyasal alanı bozarak elektronegatiflik alanı bozduğu tespit edilmiştir (Feng ve ark. 2018). Yapılan bir diğer çalışmada mantarların hücre duvarlarının disülfid bağlarından oluştuğu difüzyon yoluyla beslendikleri bildirilmiş, ozonun bu disülfid bağlarının kesintiye uğrattığı tespit edilmiştir. Ozonun virüsler üzerinde olan etkinlikleri araştırıldığında ise oksitleyici etkisi sayesinde virüslerin kapsid yapısını, genetik materyallerini ve bütünlüğünü bozarak virüslerin üremesini durdurduğu tespit edilmiştir (Wolf ve ark. 2018, De Souza ve ark. 2021).

2.2. Ozonun İmmünstimulan Etkisi

Ozonun immün ve eritrosit sistem hücreleri üzerinde aktivasyon sağladığı bildirilmektedir. Eritrositlerin metabolizmasını uyararak servikal mukus miyeloperoksidaz, lizozim etkinliğini ve immünglobulin (Ig) A seviyesini artırmakla beraber IgG ve IgM seviyelerini ise azaltmaktadır. Lokal immün sistemde sağlanan bu denge sayesinde eritrosit metabolizması ve lokal immün sistem etkinliği artmakta ve immün sistem uyarılmaktadır (Jakab ve ark. 1995). Ayrıca hücre içerisine giren ozon H₂O₂ molekülünden oksijen üretmektedir. Hücre içerisinde açığa çıkan oksijen molekülü lökositlere bağlanabilme özelliğine sahiptir ve nötrofillerin fagositik aktivasyonunu artırdığı tespit edilmiştir (Bocci ve ark. 2011).

2.3. Ozonun Antienflamatuar ve Analjezik Etkisi

Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, kaspaz-1, kaspaz-8 ve kaspaz-12 genlerin proenflamatuar ve proapoptotik mekanizmaları aktive ederek ağrıyı artırmada

önemli bir rol oynadığı ortaya konulmuştur. Bununla birlikte, deri altı uygulanan tek doz ozon tedavisi, bu genlerin yapısında değişim sağladığı ve bu ağrıları ciddi oranda azalttığı tespit edilmiştir (Fuccio ve ark. 2009). Ayrıca allopeptit olarak bilinen albimünolizinin oksidasyonunu sağladığı ortaya konmuş bu durumun ise hasarlı dokulardaki sinir uçlarının duysunu azalttığı ortaya konmuştur. Yapılan bir diğer çalışmada inhalasyon şeklinde uygulanan ozonun 3-24 saat boyunca yangısal rekasyonları aktif hale gelmesinden sorumlu nötrofillerin bölgeye göç etmesini ve fogositik aktivitelerini arttırdığı tespit edilmiş aynı zamanda ozonun doğal öldürücü hücrelerin sayısını azaltarak sitokinlerin aktivitelerini ve salınımı azalttığı ortaya konmuştur (Romero 2004).

2.4. Ozonun Detoksifikasyon Etkisi

Ozon, sistemik olarak uygulandığında, kan dolaşımına dağılarak kanın çeşitli bileşenleriyle reaksiyona girer. Bu bileşenler doymamış yağ asitleri, proteinler ve karbonhidratlardır. Oluşan bu reaksiyonlar sonucunda ana ürün olarak hidrojen peroksit (H₂O₂), yan ürün olarak ise reaktif oksijen türleri ve lipid oksidasyon ürünleri ortaya çıkmaktadır. Ozon varlığında serbest hale gelen bu ürünler özellikle kırmızı kan hücreleri başta olmak üzere tüm kan hücrelerine yayılmaktadır. Ana ürün olarak ortaya çıkan H₂O₂ hücreler arası boşlukta küçük bir yer kaplamasına rağmen toksisiteye neden olmadan antioksidan özelliği sayesinde hücrenin terapötik etkilerinde sorumlu yapılarda çeşitli biyolojik değişimler meydana getirmektedir (Bocci 2006a).

3. TIBBİ OZON UYGULAMA YÖNTEMLERİ

3.1. Major Otohemoterapi

Bu tedavi yöntemi, hastadan alınan kanın uygun miktarda ozonlanarak hastaya tekrar intravenöz olarak verilmesi şeklinde uygulanmaktadır. Bu tedavi yönteminde hastanın vücut ağırlığı oranlanan ozon miktarına karşılık miktarda antikoagulanlı tüpe kan alınmaktadır. Alınan kan örneğine eşit hacimlerde her mililitrede 10-80mg/ml doz ozon olacak şekilde medikal ozon karıştırılmaktadır. Yaklaşık 15 dakika boyunca karıştırılan ve homojen hale gelen kan hastaya tekrar intravenöz olarak verilmektedir. Kedi ve köpeklerde bu doz 10-40 µg/ml şeklinde hesaplanmaktadır. Major otohemoterapi uygulaması arteriyel dolaşım bozuklukları, enfeksiyonlar, kanser

hastalarına ek tedavi, eklem iltihapları, romatizmal hastalıklar ve bağışıklık sistemini artırıcı durumlarda endike olarak uygulanabilmektedir (Bocci 2002, Lu ve ark. 2010). Kedi ve köpeklerde major otohemoterapi uygulaması için 1-1.5 ml/kg venöz kan örneği alınarak, düşük (10-20 µg/ mL), orta (20-30 µg/ mL) ve yüksek (30-35 µg/mL) hacimlerde ozonlanarak tekrar hastaya intravenöz yolla verilebilmektedir (Borrelli 2012).

3.2. Minör Otohemoterapi

Bu tedavi yöntemi evcil hayvanlarda sıklıkla kullanılan ozon tedavi yöntemlerinden biridir. Bu uygulamada hastadan alınan 3-5 ml kanın ozon konsantrasyonu 40–80 µg/ml olacak şekilde ozonlanması ve bekletilmeden hastaya intramüsküler olarak verilmesi şeklinde yapılmaktadır. Bu yöntem alerjiler, akne, furunküloz ve adjuvan kanser tedavileri için endikedir (Bocci 2002).

3.3. Rektal İnsüflasyon

Rektal ozon insüflasyonu (RI-Ozon), ozon tedavisinin uygulanmasında en eski sistemik ve lokal yöntemlerden biri olarak kabul edilir. İnvaziv olmayan, basit, ucuz ve neredeyse hiç yan etkisi olmayan bir yöntemdir (Beck ve ark. 1998). RI-ozon, standartlaştırılmış klinik protokollerle klinik öncesi ve klinik çalışmalarda terapötik başarı göstermiştir. Hayvan çalışmaları ve kapsamlı bir deneysel çalışmaya dayanarak, RI-ozonun hepatik iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruma sağladığı ve deneysel bir karaciğer ve böbrek iskemi-reperfüzyon modelinde endojen antioksidan sistemleri uyararak veya koruyarak reaktif oksijen türlerini azalttığı gösterilmiştir. Ozon ürünlerinin bağırsak duvarlarından kan dolaşımına geçtiği öne sürülmüş ve böylece kanın, ozon emiliminden sonra yan ürünlerini ve çeşitli biyomoleküllerle reaksiyonlarını tüm sistemlerden uzaklaştırdığı tespit edilmiştir. Bu prosedür ağrısızdır ve genellikle canlılık ve esenlik hissinde artışla sonuçlanır (Beck ve ark. 1998, Aamer ve ark. 2023). Arteriyel dolaşım bozuklukları, kalp hastalığı, genel bağışıklık aktivasyonu, adjuvan kanser tedavisi ve hepatit A, B ve C'yi tedavi etmek için

kullanılmaktadır. Hayvanlarda genellikle 20-30 cm'lik polietilen kateter kullanılarak bağırsak ve sistemik enfeksiyonlar için uygulanır. Hayvanın büyüklüğüne bağlı olarak, gaz hacmi 25 ile 600 ml arasında ve ozon konsantrasyonu 20 ile 35 µg/ml arasında değişebilir (Bocci 2002, Teixeira ve ark. 2013). Yapılan bir çalışmada ovariohisterektomi geçiren iki grup köpekte, ozonun analjezik etkisini değerlendirmek için RI-ozon ve akupunktur noktalarına ozon enjeksiyonları yapılmış ve postoperatif analjezi sağlamada meloksikam kadar etkili olduğunu tespit edilmiştir. Bu uygulama yönteminde, jeneratör ile 30 µg/ml konsantrasyonda bir oksijen-ozon karışımı üretecek şekilde ayarlanmalıdır ve karışım uygulamadan hemen önce hazırlanmalıdır. 10 ml'lik bir enjektör, 3 yollu bir musluğa bağlanarak rektuma bir üretra kateteri yerleştirilmeli ve ardından yaklaşık 30 saniye boyunca ozon uygulaması yapılmalıdır. Üretra kateteri rektumdan çıkarıldıktan sonra anüs yaklaşık 60 saniye boyunca hafifçe kapatılmalıdır (Teixeira ve ark. 2013).

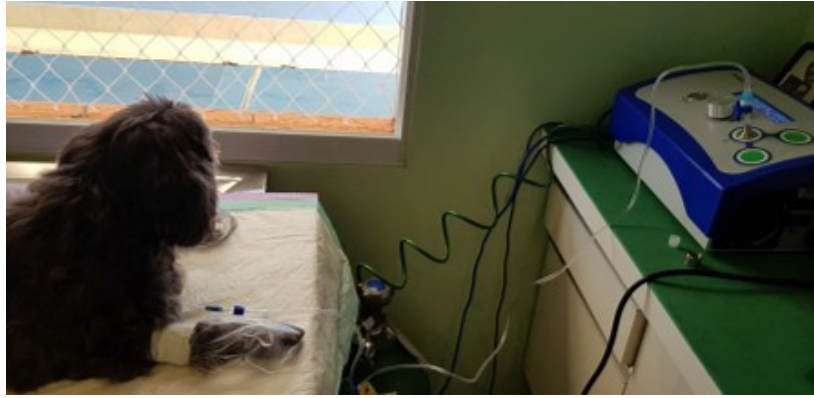
3.4. Lezyon İçi Gaz Enjeksiyonu

Bu uygulama yönteminde, başlangıçta lezyona (örneğin apseler, yüzeysel tümörler, osteomyelit ve kistler) yüksek konsantrasyonlarda ozon (60–80 µg/ml) verilmeli, ardından konsantrasyonlar kademeli olarak azaltılmalıdır (40–10 µg/ml). Dışardan görünen yaralar (örneğin dekubitus, kronik yaralar, ülserler, mikozlar vb.) ozonlu su ile yıkanabilir, daha sonra yaralara polietilen bir torba sayesinde ozonlama işlemine devam edilmelidir (Aamer ve ark. 2023). Yaraya verilmesi gereken ozon miktarı yaranın büyüklüğüne ve enfeksiyon durumuna bağlı olarak 15–20 dakika boyunca 60 ila 20 µg/ml arasında değişebilir. Enfeksiyon tamamen temizlenene kadar uygulamaya her gün devam edilmelidir. Bu yöntem gangrenli dokular, iyileşmeye yanaşmayan dekübit yaralar, diyabetik ayak ülserleri, enfekte olmuş ve iyileşmesi yavaş olan tüm yaralar için endikedir. Ayrıca ekstremitelerin ve lokal deri lezyonlarının tedavisinde de kullanılmaktadır (Fathi ve ark. 2012).

3.5. Ozon Torbalama

Ozon torbalama, veteriner hekimliğinde yaralar ve iltihaplı deri enfeksiyonları, ülserler ve deri hastalıkları için yaygın olarak kullanılır. O₂-O₃ karışımı, silikon veya polipropilen gibi ozona dayanıklı bir torbaya pompalanmakta ve daha sonra tedavi

edilecek bölgenin etrafına yerleştirilmektedir. Ancak ozonun lezyon bölgesine nüfuz etmesini kolaylaştırmak için yara bölgesinin önceden damıtılmış suyla nemlendirilmesi gerekmektedir. O₂-O₃ karışımı, torba dolana kadar bir vakum sistemiyle şişirilmelidir (Jyotsana ve ark. 2016). Tedavi edilecek yara gazla çevrili olacak şekilde ve 20 ile 30 dakika boyunca bekletilmesi gerekmektedir (Şekil 3). Genellikle kullanılan konsantrasyon düşük dozda 15-30 µg/ml, orta dozda 30-40 µg/ml ve yüksek dozda 40-70 µg/ml verilmelidir (Sumida ve Matera 2019).



Şekil 3. Sağ ön ekstremitenin distalinde ülser olan bir köpeğin ozon torbalama yöntemi ile tedavisi (Jyotsana ve ark. 2016).

4. VETERİNER CERRAHİDE OZON TERAPİSİNİN UYGULAMA ALANLARI

4.1. Yara İyileşmesinde Kullanımı

Yara iyileşmesinde ozon terapisinin kullanımı sürekli olarak güncellenen ve tedavi etkinliği yüksek olan yöntemlerden biridir. Özellikle son yıllarda ozon, yara iyileşmesi için potansiyel bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Bununla ilgili özellikle beşeri hekimlikte çok fazla çalışma yapılmış ve elde edilen sonuçlar oldukça başarılı olarak değerlendirilmiştir. Veteriner hekimliğinde ozonun yara iyileşmesindeki etkinliği ile ilgili çok fazla çalışma konusu olarak değerlendirilmemiş olsa da klinik pratikte çok daha fazla kullanıldığı düşünülmektedir (Sumida ve Matera 2019). Yara iyileşmesinde ozon, genellikle torbalama tekniği veya perilezyonel infiltrasyon yöntemi ile ozonlu tuzlu su lavajı (ozon hidroterapi) ve ozonlu yağlar veya kremler şeklinde kullanılmaktadır. Ozon yara iyileşmesinin farklı evrelerinde rol oynamaktadır. İlk önce kontaminasyonu ortadan kaldırmaya yardımcı olmakta ardından içerisindeki oksijen molekülünü serbest bırakarak sağlıklı granülasyon dokusunun oluşumunu ve sonraki

epitelizasyona yol açan fibroblastik proliferasyonu aktive etmektedir (Zeng 2018). Ozonun yara iyileşmesi üzerindeki etkinliğini göstermek için kobaylar üzerinde yapılan bir çalışmada, ozonlu yağın topikal olarak kullanılmasının yara iyileşme hızını oldukça artırdığı tespit edilmiş, yapılan başka bir çalışmada ise ozonun iyileştirici etkisinin susam yağı içerisinde daha fazla arttığı ortaya konmuştur (Kim ve ark. 2009).

4.2. Kas-iskelet Sistemi Bozuklukları

Ozon tedavisinin kas ve iskelet sistemi bozukluklarında; büyük hayvan ortopedik hastalıklar ayrı, küçük hayvan ortopedik hastalıklar ayrı olmak üzere iki farklı veri seti üzerinde çalışmalar yürütülmüştür. Ozon tedavisi kas ve iskelet sistemi hastalıklarında genel olarak osteoartrit, kas bozuklukları, disk fitiği, sinir hasarı ve osteomyelit gibi kronik ağrılara neden olan hastalıkların iyileştirilmesinde kullanılmaktadır (Seyam ve ark. 2018). Ozon tedavisinin ortopedik uygulamalarda çok fazla alanda kullanılması, çok sayıda önemli çalışma yapılmasına ve literatüre yayın kazandırılmasını sağlamıştır. Yapılan bir çalışmada, omurga kas ağrısı olan dört atta ozon infiltrasyonu uygulanmış ve olumlu sonuçlar elde edildiği ortaya konmuştur (Peteoacă ve ark. 2020). Yapılan bir diğer çalışmada kronik laminitis vakası olan bir atta, ozon peritendinöz ve intrarektal olarak uygulamasının ardından klinik belirtilerin ciddi oranda azaldığı tespit edilmiştir (Flores-Colin ve Gayon-Amaro 2019). İntervertebral disk fitiği olan köpeklerde, fitiklaşmış diskin üzerine direkt olarak ozon uygulanmış ve diskin küçülmesine, dekompresyonuna ve daha sonra hayvanda yürüyüşün iyileşmiş olduğu tespit edilmiştir (Jang 2009). Ozon tedavisinde köpekler üzerinde iki farklı çalışma yapılmış ve ilk gruba osteoarthritis tanısı, ikinci gruba ise omurga yaralanmaları nedeniyle ağrı ve aksama gibi klinik belirtiler olduğu tespit edilmiştir. Her iki gruba ozon infiltrasyon şeklinde uygulanmış ve klinik olarak belirgin iyileşmeler tespit edilmiştir (Scrollavezza 2019). Atlarda yapılan bir çalışmada ozonun eklem içi uygulamasının güvenli olup olmadığını tespit etmek için, iki farklı gruba farklı konsantrasyonlarda eklem içi ozon uygulaması yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda eklem bileşenlerinin fiziksel muayenesi, ultrasonografik muayene ve sinoviyal sıvı analizi yapılmış ve eklemde kıkırdak hasarı veya başka bir patoloji tespit edilmemiş sonuç olarak ise ozonun eklem içi uygulamalarının güvenli olduğu kabul edilmiştir (Vendruscol ve ark. 2018). Aynı hipotez sıçanlar üzerinde yapılan bir histopatolojik çalışmada doğrulanmıştır (Peteoacă

ve ark. 2020). Sıçanlar üzerinde yapılan ikinci bir çalışmada, romatoid artritli deneklerde ozonun eklem içi uygulanmasından sonra çeşitli tümör nekroz faktörlerinin seviyesi ölçülmüş ve 40 µg/mL'lik bir konsantrasyonda ozonun eklem iltihabını baskıladığı tespit edilmiştir (Chen ve ark. 2013). Başka bir yakın tarihli çalışmada ise ezilme yaralanmasından sonra siyatik sinir rejenerasyonunda ozon ve metilprednizolonun birleşik etkisi ile iyi sonuçlar elde edildiği gözlemlenmiştir. Ozonun sıçanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarında indüklenen osteomiyelitli sıçanlar üzerinde terapötik ve önleyici etkisi deneysel olarak tespit edilmiştir. Ayrıca ozon tedavisiyle ilişkili olarak kemik rejenerasyonu ve tendon iyileşmesi değerlendirmiş ve olumlu sonuçlar ortaya çıktığı belirtilmiştir (Ozdemir ve ark. 2013).

4.3. Onkoloji

Ozon, bu alanda genellikle destekleyici tedavi olarak kullanılmaktadır. Ozonun kanser hücreleri üzerindeki etkinliklerini ortaya koymak için hayvan modelleri üzerinde deneysel çalışmalar yapılmıştır (Clavo ve ark. 2018). Yapılan bir çalışmada Ozonun Ehrlich asitli tümör hücreleri ile aşılınmış fareler üzerindeki etkisine dair iki klinik öncesi çalışma yapılmış ve çalışmalarda ozon bir gruba rektal insüflasyon yoluyla, diğerinde ise doğrudan periton boşluğuna uygulanmıştır. Sonuçlar, ozon konsantrasyonuna bağlı olarak değişkenlik göstermiş ve daha yüksek oranda ozon verilen fare grubunda daha az sayıda tümör hücresi ve daha az sayıda akciğer metastazı gözlemlenmiştir (Kızıltan ve ark. 2015). Tavşanlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada skuamöz hücreli karsinom metastazları indükledikten sonra ozonun intraperitoneal olarak uygulanması yapılmıştır. Ozonun kanser hücreleriyle doğrudan teması olmadığı için dolaylı bir etkiye sahip olduğunu düşünülmüş ve bağışıklık sisteminin uyarılmasının tümörün önemli ölçüde gerilemesinde etkili olabileceği düşünülmüştür (Schulz ve ark. 2008). Ozon ve radyoterapinin dil kanseri üzerindeki etkisini monoterapi veya kombinasyon halinde belirlemek için deneysel bir sıçan modeli kullanılmıştır. Ozon ve radyasyon tedavisinin birlikte kullanıldığı grupta sağkalım oranları, radyoterapinin tek başına veya ozon tedavisinin tek başına kullanıldığı gruba kıyasla daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (Dogan ve ark. 2018). Farklı kanser türüne sahip dört köpek üzerinde farklı ozon içeren tedavi protokolleri denenmiş ve parametreler nesnel olarak analiz edilmemiştir, ancak hastaların daha uzun yaşam

süresine ve yaşam kalitelerine sahip olduğu zamanla gözlemlenmiştir (Hernández ve ark. 1016).

4.4. Diş Hekimliği

Ozonun insan hekimliğinde, ağız boşluğu lavajı, periodontal hastalıklar, enfekte yara boşlukları, ülserler, yara iyileşmesi ve osseointegrasyon gibi alanlarda kullanılmaktadır (Ahmed ve ark. 2013). Bu kullanım alanlarının tamamı veteriner hekimliğinde de uygulanabilmektedir ancak veteriner diş hekimliğinde bu alanla ilgili çok az sayıda çalışma yayınlanmıştır. Sıçanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda ozonun periodontitis tedavisi veya tetrasiklinle lekelenmiş sıçan kesici dişlerinde diş beyazlatma maddesi olarak kullanılmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca tavşanlarda peri-implant lezyonlarda iyileşmeyi artırıcı olarak ozon kullanımı sonrasında da olumlu bir yanıt alındığı gözlemlenmiştir (Tessier ve ark. 2010, Sağlam ve ark. 2019).

5. HİPERBARİK OKSİJEN TERAPİSİ (HBOT)

Hiperbarik oksijen terapisi (HBOT), atmosfer basıncının üzerinde basınçlandırılmış bir bölmenin içine hapsedilen ve solunan oksijenin terapötik kullanımudur (Background ve ark. 2014). Deniz seviyesindeki mutlak hava basıncı 1 olarak kabul edilip hiperbarik oksijen terpisinde kullanılan basınç, deniz seviyesindeki atmosfer basıncının katları olarak ifade edilmektedir (Jain ve Jain 2017). 2 veya 3 hava basıncında yüzde yüz oksijen, arteriyel oksijen geriliminin 2.000 mm/Hg'yi aşmasına ve dokularda yaklaşık 400 mm/Hg'de oksijen gerilimine neden olabilmektedir. Bu basınçlarda, kandaki çözülmüş oksijen konsantrasyonu, hemoglobine bağlı oksijenin katkısı olmadan birçok dokunun ihtiyacı olan plazma oksijen seviyesini 60 mL/L seviyesine yaklaştırabilmektedir (Tibbles ve Edelsberg 1996, Jain ve jain 2017b). Yapılan çalışmalara göre tıp derneği hiperbarik oksijen terapisinin insanlar üzerinde yaklaşık 14 farklı patolojik durum için endikasyon alanı bulunduğunu belirtmiştir. Bu endikasyon alanları; hava veya gaz embolisi, karbonmonoksit zehirlenmesi, klostridial

miyozit ve miyonekroz, ezilme yaralanması veya diğer akut travma iskemisi, dekompresyon hastalığı, arteriyel yetersizlikler, şiddetli anemi, intrakraniyal apse, nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları, refrakter osteomyelit, gecikmiş radyasyon yaralanması, hasarlı cilt flepleri veya greftleri ve idiyopatik ani sensörinöral işitme kaybı olarak sıralanmaktadır (Weaver 2014). Yapılan bu çalışmaların Cochrane incelemeleri olduğu ve kanıta dayalı, önemli kaynaklar olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle, hiperbarik oksijen terapisinin çeşitli cerrahi ve tıbbi rahatsızlıklar için umut verici yardımcı bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Hiperbarik oksijen terapisinin beşeri hekimlikte yapılan ve olumlu sonuçlar alınan çalışmalar sayesinde veteriner hekimliğinde de çalışma alanı bulmuş ve klinik pratikte kullanımı daha yaygın hale gelmiştir. Yapılan çalışmalarda hiperbarik oksijen terapisinin fizyolojik faydaları için önerilen bazı mekanizmalar bulunmaktadır (Mahmić-Kaknjo ve ark. 2015, Bennett ve ark. 2018).

6. HİPERBARİK OKSİJEN TERAPİSİNİN FİZYOLOJİK FAYDALARI

6.1. Plazma Oksijen Taşınması

Tedavi sırasında hastaların kan plazmasında yüksek çözünmüş oksijen seviyesi, dokuların hemoglobine bağlı oksijen yerine plazmadaki oksijeni tercihi olarak kullanmasını sağlar ve bu da hipoksik stresi azaltmaya yardımcı olmaktadır. Bu özellikle şiddetli anemi ve karbonmonoksit zehirlenmesi tedavisinde ciddi bir avantaj sağlamaktadır (Leach ve ark. 1998).

6.2. Doku Hiperoksisi

Normal yara iyileşmesi, düzenli bir adım dizisi ile ilerlemektedir. Yara iyileşmesinin ana aşamaları, kontaminasyon ve enfeksiyonun kontrolü, bağlantılı doku matrisinin rejenerasyonu, neovaskülarizasyon, yara büzülmesi ve yüzey yenilemeyi içerir. Bu adımların çoğu, yeterli perfüzyon ve oksijen mevcudiyetine önemli derecede

bağlıdır. Hipoksi, anjiyogenez ve yara iyileşmesi için gerekli olan kollajen matrisinin oluşumunu engeller. Bu nedenle, HBOT'deki oksijen açısından zengin ortam, yara iyileşmesinde önemli derecede fayda sağlamaktadır (Weaver 2014, Birnie ve ark. 2018).

6.3. Barometrik Etkiler

Hiperbarik oksijen tedavisi, Boyle yasasına göre dekompresyon hastalığı ve arteriyel gaz embolisi tedavisinde fayda sağlamaktadır. Boyle yasasına göre, kapalı bir alandaki gaz hacmi, üzerine uygulanan basınçla ters orantılıdır. Bu nedenle; bu hastalıklarda tıkanıklığa neden olan damar içi kabarcıklar hiperbarik oksijen terapisi sırasında küçülür ve daha küçük damarlara doğru hareket eder. Bunun sonucu olarak da ekstrasvasküler doku hasarı azalmaktadır (Weaver 2014).

6.4. İmmünomodülasyon

Hiperbarik oksijen tedavisinin, daha önce hipoksik olan dokularda nötrofil aracılı bakterileri öldürmeyi geri kazandırarak ve reperfüzyon hasarında lökosit yapışmasını azaltarak bağışıklık sistemine fayda sağladığı bildirilmektedir. Bu, proteazların ve serbest radikallerin salınımını önlemektedir. Hiperbarik oksijen, bazı antibiyotik tedavileriyle sinerjiktir çünkü antibiyotiğin hücre duvarları boyunca oksijen taşınmasını iyileştirir ve hedef bakterilere daha iyi nüfuz etmesini sağlamaktadır (Tibbles ve Edelsberg 1996, Weaver 2014, 65).

6.5. Oksidatif Stresin Giderilmesi

İskemik şokta, hiperbarik oksijen tedavisinin oksijen içeriğini artırdığı, kan-beyin bariyerini stabilize ettiği, kafa içi basıncını düşürdüğü ve serebral ödemi hafiflettiği ortaya konmuştur. Hiperbarik oksijen tedavisinin, beyin kökenli nörotrofik faktör, glia kökenli nörotrofik faktör ve sinir büyüme faktörünün ekspresyonunu artırdığı; ayrıca nöron proliferasyonu ve restorasyonunu teşvik edebildiği bildirilmiştir (Ding ve ark. 2014).

7. HİPERBARİK OKSİJEN TERAPİSİNİN KOMPLİKASYONLARI

İnsanlarda hiperbarik oksijen terapisi sırasında bildirilen komplikasyonlar arasında geri dönüşümlü orta kulak barotravması, sinüs ağrısı, geri dönüşümlü optik semptomlar, miyop, pulmoner barotravma, oksijen toksisitesi, klostrofobi ve kusma

bulunmaktadır (Tibbles ve Edelsberg 1996, Leach ve ark. 1998). Hiperbarik oksijen terapisi sırasında beşeri hekimlikte oksijen toksisitesinin de çeşitli belirtileri görülebilmektedir. Bunlar arasında en çok görüleni reaktif oksijen türlerinin üretimi nedeniyle akciğer ve merkezi sinir sistemi toksisitesi olarak geçmektedir. Pulmoner ve merkezi sinir sistemi toksisitesinin gelişimi, kısmi basınca ve maruziyet süresine bağlı değişkenlik göstermekte ve akut ortamda, pulmoner toksisite alveolar ve interstisyel ödem ve alveolar hemorajiye, uzun vadeli toksisitede ise fibrozis ve amfizeme neden olduğu ortaya konmuştur (Jain 2009). Başka nedenler sonucu görülen merkezi sinir sistemi toksisitesi, mide bulantısı, diyafragmatik spazmlar, davranış değişiklikleri, baş dönmesi, yüz seğirmesi, görme alanında değişiklik, senkop ve nöbetler gibi çeşitli klinik belirtilerle ortaya çıkabilir. Ancak, hiperbarik oksijen terapisi ile ilişkili nöbetler nadirdir ve kalıcı beyin hasarına neden olduğu bildirilmemiştir (Tibbles ve Edelsberg 1996, Plafki ve ark. 2000). Hiperbarik oksijen terapisinin en önemli ve ölümcül bir komplikasyonu, basınçlı oksijenin odacıkta tutuşması nedeniyle hiperbarik oksijen odanın patlamasıdır. Hiperbarik oksijen tedavisi, beşeri hekimlik literatüründe, ön muayeneler, kontrendikasyonlar ve tedavi sırasında hastaların yakın takibiyle ilgili güvenlik yönergelerine uyulduğu sürece, kabul edilebilir bir komplikasyon oranına sahip olduğu bildirilmiştir (Plafki ve ark. 2000). İnsanlarda hiperbarik oksijen tedavisinin kontrendikasyonları arasında pnömotoraks, üst solunum yolu enfeksiyonları, karbondioksit tutulumu, amfizem, akciğer blebleri, gebelik, yakın zamanda geçirilmiş kulak ameliyatı ve şiddetli klostrofobi bulunur (Plafki ve ark. 2000, Weaver 2011). 1960'lardan bu yana, köpekler, domuzlar, kediler, çöl fareleri, sıçanlar ve tavşanlar dahil olmak üzere laboratuvar hayvanları üzerinde çeşitli deneysel çalışmalar yapılmış ve hiperbarik oksijen terapisinin çeşitli hastalık durumlarında çeşitli faydaları araştırılmıştır. Bu araştırma alanları arasında deri yaraları, sepsis, peritonit, omurilik yaralanması, nörolojik hastalık, anemi ve iskemik olaylar yer almaktadır. Yapılan bu çalışmalara sonucunda veterinerlik alanındaki literatürler, ders kitabı bölüm incelemeleri, yayınlanmış inceleme makaleleri, konferans bildirileri, küçük popülasyon çalışmaları, vaka raporları ve klinik çalışmalar incelenmiş ve başarılı sonuçlar elde edildiği aynı zamanda beşeri hekimlikte karşılaşılan komplikasyonlara nazaran daha az komplikasyonlar görüldüğü ortaya konmuştur (Devey 2005). Yapılan çalışmalarda Amerika Birleşik Devletleri'ndeki küçük hayvan hastanelerine bir dizi hiperbarik

oksijen odası yerleştirilmiştir. Hiperbarik oksijen odalarının nispeten yaygın kullanımına rağmen, kedilerde ve köpeklerde hiperbarik oksijen terapisinin güvenliği belgelenmemiştir (Birnie ve ark. 2018).

8. HİPERBARİK OKSİJEN TERAPİSİNİN KLİNİK UYGULAMASI

İlk olarak literatürde 1950'ler ve 1960'lara dayanan hayvanlarda (esas olarak sıçanlar ve köpekler) çeşitli koşullarda hiperbarik oksijen tedavisinin kullanımına ilişkin yayınlar bulunmaktadır. Bu yayınlarda çalışılan patolojiler arasında özellikle bağırsak tıkanıklığı, miyokard iskemisi, anafilaktik ve hipovolemik şok, şiddetli anemi ve anaerobik enfeksiyonlar yer almaktadır (Cross 1954, Smith ve Lawson 1958). Daha sonra literatürde immünomodülasyon, yara iyileşmesi, merkezi sinir sistemi yaralanması ve sepsiste kullanımı yer almaktadır (Rollins 2006). İlk yıllarda yapılan bir çalışmada, hiperbarik oksijen terapisinin fizyolojik etkilerinden bazılarını nasıl uygulandığını anlamak için gazların basınç altında nasıl davrandığını incelenmiş ve kısaca, bir gazın hacmi basınç arttıkça azalır (Boyle yasası); bir gazın çözünürlüğü, sıvıyla denge halindeki gazın basıncıyla orantılıdır (Henry yasası); ve difüzyon yarıçapı, konsantrasyon gradyanı arttıkça artar (Fick yasası). Bu ilkeler, gazların vücut dokuları ve sıvıları içindeki difüzyon hızını ve mesafesini belirlemektedir. Basıncadaki değişikliklerle oluşan gaz hacmi ve çözünürlük değişiklikleri, hiperbarik tedaviyle ilişkili olumsuz etkilerin başlıca nedenleridir. Bu da hiperbarik oksijenin etki mekanizmalarını ve klinik ortamda yararlı olabileceği bazı koşulları ve ayrıca kullanımına ilişkin endikasyonları ve kontrendikasyonlar hakkında fikir sahibi olmayı sağlamaktadır (Edwards 2010).

9. HİPERBARİK OKSİJEN TERAPİSİNİN ETKİ MEKANİZMALARI

Hiperbarik oksijen ortamında, basıncın etkileri ve gazların çözünürlük ve difüzyon özelliklerindeki değişiklikler, bu terapide görülen fizyolojik etkilerden birkaçına yol açmaktadır. Hiperbarik oksijen terapisinin fizyolojik etkileri arasında damar içi ve doku gaz kabarcığı azalması, iyileştirilmiş oksijenasyon, vazokonstriksiyon, artan antimikrobiyal aktivite, inflamasyonun modülasyonu, bağırsak fonksiyonu ve anjiyogenez bulunmaktadır (Edwards 2010).

9.1. Gaz kabarcığı azalması

Hiperbarik oksijen terapisinin dolaşımdaki ve dokulardaki gaz kabarcıklarını azaltmak için kullanılması, bu terapi yönteminin en eski uygulamalarından biridir. Hiperbarik oksijen terapisi, hava veya gaz embolisi tedavisinde yaygın olarak kabul görmüştür, çünkü artan basınç, gazın hacmini azaltmanın yanı sıra azot ve karbondioksit gibi gazların çözünürlüğünü artırarak hava veya gaz embolisinin emilmesine ve ortadan kaldırılmasına yardımcı olmaktadır (Denizaltı ve Hiperbarik Tıp Derneği. Hiperbarik Oksijen Komitesi ve Gesell 2008). Gaz embolisi, nöroşirürji veya anjiyografi gibi çeşitli cerrahi ve tanısal prosedürlerden sonra bir komplikasyon olarak görülebilmekte ve ayrıca dalgıçlarda dekompresyon hastalığının nedeni olabilmektedir (Muth ve Shank 2000). Domuzlar üzerinde yapılan prospektif deneysel bir çalışmada beyin hava embolisinin intrakraniyal basınç (ICP) ve beyin metabolizması üzerindeki zararlı etkilerini azalttığı, insan hekimliğinde yapılan retrospektif bir çalışmada ise geleneksel nazogastrik veya intestinal tüp dekompresyonu ile postoperatif paralitik ileus nedeniyle bağırsak halkalarında gaz birikiminin semptomlarını iyileştirmede faydalı olduğu belirlenmiştir (Ambiru ve ark. 2007).

9.2. Geliştirilmiş oksijenasyon

Hiperbarik oksijen terapisinin kan ve doku oksijen gerginlikleri üzerindeki etkilerini görmek için yapılan deneysel bir sıçan yarası çalışmasında kan ve dokudaki oksijen seviyelerinde ciddi oranda artış olduğu ortaya konmuştur (Rollins ve ark. 2006). Geliştirilmiş oksijenasyon, hiperbarik oksijen terapisinin karbonmonoksit toksisitesi ve karbonmonoksit zehirlenmesi sonucu oluşan yaralar gibi durumlarda birincil faydalı etkisini gösterdiği mekanizmadır. Hiperbarik oksijen terapisi karbonmonoksit toksisitesinin klinik tedavisi için yaygın olarak kabul görmüştür. Beşeri hekimlikte yapılan prospektif bir çalışmada karbonmonoksitin hemoglobinden ayrışmasını artırdığı ortaya konmuştur (Ambiru ve ark. 2007). Karboksihemoglobininin çözülmesine rağmen, bilişsel sekeller gibi serebral kortekste oluşmuş yaralanmalar meydana gelebilir. Yapılan deneysel sıçan çalışmalarında bu yaralanmalar bozulmuş enerji üretimi ve uzamış mitokondriyal oksidatif stres ile ilişkilidir (Brown ve Piantadosi

1992). İnsanlarda yapılan iki randomize kontrollü klinik çalışma, karbonmonoksit toksisitesinden sonra olumsuz bilişsel sonuçların tedavisi için hiperbarik oksijen terapisi, normobarik oksijen tedavisiyle karşılaştırdığında çelişkili sonuçlar ortaya konmuştur. Bir denemede hiperbarik oksijen terapisi sonucunda hiçbir fayda veya daha kötü sonuç göstermezken, daha yakın tarihli bir çalışmada hiperbarik oksijen terapisi yapılan grupta daha az sıklıkta olumsuz bilişsel sonuçlar olduğu gösterilmiştir (Scheinkestel ve ark. 2000, Weaver ve ark. 2002). Hiperbarik oksijen terapisinin hiperoksik etkileri, insanlarda arteriyel yetersizlik ve diyabetle ilişkili hipoksik yaraların iyileşmesini artırmak için kullanılmaktadır (Denizaltı ve Hiperbarik Tıp Derneği. Hiperbarik Oksijen Komitesi ve Gesell 2008). İnsan diyabetiklerinde yapılan prospektif bir klinik çalışmada, hiperbarik oksijen terapisi ile yara oksijeninin geriliminin iyileştirilmesi yoluyla kronik iyileşmeyen yaralarda kendiliğinden iyileşmenin başladığı ortaya konmuştur (Zamboni 1997). Hücre kültürü modellerinde, yara iyileşmesi için gereken mekanizmada, fibroblast uyarımı ve büyüme faktörlerinin üretiminin artması için gerekli olan kritik hiperoksi seviyesinin korunması ve böylece fibroblast proliferasyonunun artırılması gerekmektedir. Fibroblastlar, kollajen üretimi ve nihayetinde yara iyileşmesi ve güçlenmesi için önemlidir (Mashitori 2014). Yapılan bir çalışmada laboratuvar ortamında sıçanlar üzerinde tüplü pedikül flep modeli uygulanmış ve flep sağkalım yüzdesi hiperbarik oksijen terapisi ile flebin kan akışının en çok tehlikeye girdiği yer olan kenarlarının iyileşmiş olduğu ortaya konmuştur (Richards ve ark. 2003). Ancak atlar üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada, taze ve granülasyonlu yaralara uygulanan tam kalınlıktaki deri greftlerinin iyileşmesinin, hiperbarik oksijen terapisi tarafından olumsuz yönde etkilendiği belirlenmiştir. Bu da hiperbarik oksijen terapisinin hipoksik ve normal yaralarda değişken etkilerinin olduğunu düşündürmektedir (Holder 2008).

9.3. Antimikrobiyal Aktivite

Hiperbarik oksijen terapisi, endojen antimikrobiyal aktiviteyi çeşitli şekillerde artırmaktadır. Bu terapi yönteminde, lökositlerin oksidatif öldürme mekanizmaları açısından normal şekilde işlev görmesi için gerekli olan doku oksijen gerginliğini geri kazandırmaya yardımcı olmakta ve buna ek olarak, artan doku oksijen seviyelerinin çeşitli enfeksiyöz organizmalar üzerinde doğrudan bakteriyostatik veya bakterisidal

etkisi bulunmaktadır (Knighton ve ark. 1984, Zamboni 2003). Kobaylar üzerinde, deneysel olarak ve beşeri hekimlikte klostridial miyozitin üzerine yapılan çalışmaları sonucunda, hiperbarik oksijen terapisinin yüksek düzeyde antimikrobiyal etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Brummelkamp ve ark. 1961). Sıçanlarda deneysel olarak yapılan bir diğer çalışmada hiperbarik oksijen terapisinin aerobik bakteriyel enfeksiyonlarda antibakteriyel etkinliği olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca sıçanlar üzerinde *Escherichia coli* kaynaklı sepsiste hiperbarik oksijen terapisinin karaciğerin histopatolojik hasarını ve biyokimyasal düzensizliklerini ortadan kaldırmada antimikrobiyal tedaviye yararlı bir yardımcı olduğu tespit edilmiştir (Oter ve ark. 2005). Hiperbarik oksijen terapisinin beşeri hekimliğinde deneysel olarak yapılan bir klinik çalışmada ise nötrofillerin fagositik aktivitesini uyardığı gösterilmiş ve enfekte ayak yaraları olan diyabetik hastalar, yoğun insülin tedavisi, antimikrobiyaller ve cerrahi debridman dahil olmak üzere standart tedaviyle birlikte antimikrobiyallerle sinerjistik etkileri olduğu ortaya konmuştur (Top ve ark. 1993b).

9.4. Enflamasyon ve Bağışıklık Modülasyonu

Hiperbarik oksijen terapisinin nötrofil ve makrofaj hücrelerinin fonksiyonlarını artırdığı bildirilmiş, bu da reperfüzyon hasarı, enflamasyon ve bağışıklık sisteminin düşük olması nedeniyle ortaya çıkan hastalıklarda hiperbarik oksijen terapisinin etkinliğinin olduğunu ortaya koymaktadır. Yapılan deneysel çalışmalarda karbonmonoksit zehirlenmesi sonucu ksantin oksidaz oluşumunu inhibe ettiği ve bu da iskemi, reperfüzyon sırasında beyindeki lipid peroksidasyonunu azalttığı ortaya konmuştur (Thom 1993a). Hiperbarik oksijen terapisi ile nitroz oksit üretimindeki artışlar, hem nötrofil b2 integrininin işlevsel inhibisyonundan hem de endotel hücre içi yapışma molekülü-1 ekspresyonunun aşağı regülasyonu yoluyla, nötrofil yapışması ve sekestrasyonunun azalmasıyla ilişkilendirilmiş ve birkaç laboratuvar çalışmasında, nötrofil yapışmasının azalması, özellikle reperfüzyon fazı sırasında ROS (oksijen reaktif türleri) oluşumunu ve buna bağlı olarak inflamatuvar medyatörlerin üretimini azaltmaktadır (Thom 1993b). Sıçanlar üzerinde yapılan bir diğer deneysel çalışmada hiperbarik oksijen terapisinin akciğer, beyin ve bağırsak mukozası gibi çeşitli dokularda nötrofil sekestrasyonunun inflamasyonu azalttığı ortaya konmuştur (Edwards 2010). Felçli bir sıçan üzerinde yapılan deneysel çalışmada, hiperbarik oksijen terapisinin

serebral nötrofil birikimini, enfarktüs hacmini ve ipsilateral hemisferdeki reperfüzyon hasarını azalttığı ve nörolojik hastalığı iyileştirmiş olduğu tespit edilmiştir. Hiperbarik oksijen terapisi sayesinde mikrogliozisdeki (proenflamatuvar) azalmalar ve astrositozdaki (nöroprotektif) artışlar, enfarktüs hacmindeki bazı iyileştirmeleri olduğu, nötrofillerin endotele yapışmasını azaltarak, nötrofilin dokulara sızması sınırlanır. Azalmış nötrofil infiltrasyonu, kalıcı iskemik ve geçici iskemik olaylar da dahil olmak üzere çeşitli nörolojik hastalığın iyileştirilmesinde daha iyi sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (Yin ve ark. 2003). Hiperbarik oksijen terapisinin köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada, tedavi sırasında nötrofil göçünde ve ROS aktivitesinde meydana gelen değişiklikler sayesinde kardiyak arrest sonrası yapılan resüsitasyonda iyileştirilmiş nörolojik sonuçlar ve nöronal hasarı iyileştirdiği ortaya konmuştur (Rosenthal ve ark. 2003). Hiperbarik oksijen terapisinin antienflamatuvar etkilerine ek olarak başka immünomodülatör etkileri de bildirilmiştir. Hiperbarik oksijen terapisinin, otoimmün hastalıklarda yapılan deneysel çalışmalarda hastalığın şiddetini azalttığı ve majör histokompatibilite kompleks protein değişiklikleri yoluyla greft toleransını iyileştirdiği ortaya konmuştur (Chen ve ark. 2003).

9.5. Anjiyogenez

Hiperbarik oksijen terapisinin hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarında kan ve yaralı dokular arasında gerekli oksijen gradyanlarını oluşturarak anjiyogenezisi ve kan akışının artmasını (ortalama perfüzyonda %20'lik artış) teşvik ettiğini bildirilmiştir. Oksijen gradyanlarının, özellikle vasküler endotelial büyüme faktörü olmak üzere makrofaj kaynaklı büyüme faktörlerinin düzenlenmesi yoluyla yara iyileşmesi sırasında anjiyogenezde zorunlu olduğu gösterilmiş ve yeni damarlaşma ağları, fibroblastların ve iyileşme sürecini sürdüren epitel hücrelerinin göçünü kolaylaştırdığı için enfeksiyonla savaşmada ve yara onarımının sonraki aşamalarında önemlidir. Hiperbarik oksijen terapisi ile yanıklar, dermal yaralar, kemik iyileşmesi, kıkırdak ve deri greftler gibi çeşitli patolojilerde anjiyogenezisin artırılması sayesinde daha kısa sürede iyileşmeler olduğu ortaya konmuştur (Klemetti ve ark. 2005, Bilic ve ark. 2005).

10. VETERİNER CERRAHİDE HİPERBARİK OKSİJEN TERAPİSİNİN UYGULAMA ALANLARI

Veteriner hekimliğinde hiperbarik oksijen terapisi ile ilgili yapılan çalışmalar oldukça nadirdir; bu nedenle, uygulamalar ve protokoller büyük ölçüde beşeri hekimlikte ve deneysel çalışmalar sonucu elde edilen veriler ile klinik pratikte uygulanmaktadır. Hiperbarik oksijen terapisi, nekrotizan fasiit, termal yanıklar, ezilme yaralanmaları, karbonmonoksit zehirlenmesi, komplike yaraların iyileşmesi, gazlı gangren, intrakraniyal apse, hasarlı deri flepleri ve greftleri ve radyasyon yaralanması dahil olmak üzere travmatik, akut veya acil durumlarda ek tedavi olarak veterinerlik alanında başarıyla kullanılmaktadır. Ayrıca hiperbarik oksijen terapisi, akut beyin ve omurilik yaralanmaları, nöropraksik travma ve beyin travması sonrası durumlar, aort tromboembolizmaları ve fibrokartilajinöz emboliler için de insan ve hayvanlarda tedavi amacıyla kullanılmaktadır (Edwards 2010, Geiser 2016).

10.1. Zehirli/enfekte ısırık Yaraları

Veteriner hekimlikte, hiperbarik oksijen terapisinin özellikle önemli bir kullanım alanı, iyileşmesi güç veya nekrotizan ısırık yaralarının tedavisidir. Bir dizi çalışmada, hiperbarik oksijen terapisini takiben, zehirli ısırık yaralarında (örneğin hem örümcek hem de yılan ısırıkları) vaskülarizasyon ve epitelizasyonun, doku oksijeninin artmasının ve bakterilerin azalmasının sağlandığını tespit edilmiştir. Tavşanlar üzerinde yapılmış bir çalışmada, kahverengi keşiş zehri enjekte edilmiş tavşanlarda 60 dakikalık seanslar halinde 2 BAR'da 7 gün boyunca günlük veya günde iki kez tedavi edilmiştir. Tedaviler, ısırık ile klinik müdahalenin başlatılması arasındaki gecikme süresini simüle etmek için zehirlenmeden 3 gün sonra başlatılmıştır. Tedavi öncesi yaraların şişmiş, kırmızı ve iskemik olduğu gözlemlenmiştir. Bazı durumlarda, yaralarda döküntüler ve/veya deri ülseri oluşumu görülmüş ve günde iki kez hiperbarik oksijen alan tedavi grubunda, yaralardan çıkarılan dokunun histolojik değerlendirmesi sonucunda yeniden epitelizasyon olduğunu ortaya konmuştur. Ancak hem kontrol grubunda hem de günde sadece bir tedavi uygulanan grupta nekrotik boşluklar ve aşırı iltihaplanma olduğu gözlenmiş ve bu çalışma sonrasında, zehirli ısırık yaralarından sonra günde iki kez tedavi uygulamasının yara iyileşmesine faydalı olduğu ortaya konmuştur (Strain ve ark. 1991).

10.2. Kronik ve Nekrotizan Yaralar

Kronik yaralar, iyileşmeyi engelleyen aşırı bir inflamatuvar yanıt gösterebilmektedir. Hiperbarik oksijen terapisinin, sağlıklı doku gelişimi için daha elverişli bir ortam yaratmak amacıyla bu aşırı inflamatuvar yanıtın aşağı regülasyonunu uyarır ve vücudun bağışıklık yanıtının aracıları olan proinflamatuvar sitokinleri aşağı regüle ettiği ve anjiyogenezi, yeni kan damarlarının gelişimini uyararak bir sinyal molekülü olan vasküler endotel hücre büyüme faktörü (VEGF) gibi çeşitli büyüme faktörlerini yukarı regüle ettiği bildirilmiştir (Butler 1016, Thom 2009). Sağlıklı granülasyon dokusu, hiperbarik oksijen terapisini takiben yara sıvısındaki nitroz oksit seviyelerinin artmasıyla desteklenmektedir. Bu etki, anjiyogenezin olumlu etkileri, ılımlı inflamatuvar yanıtlar, azalmış ödem ve antimikrobiyal yanıtlar yoluyla hiperbarik oksijen terapisinin karmaşık yaralardaki diğer olumlu etkilerinden biridir. Örneğin, nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları, gangren ve diyabetik ayak ülserleri gibi sorunlu yaralarda iyileşmenin artırılması ihtiyacı, insanlarda hiperbarik oksijen terapisi için yaygın endikasyonlar arasında yer almaktadır. Bu endikasyonların arkasındaki mekanizma, nekrotizan veya enfekte dokuda ödem, lökosit yapışması, hipoksi ve metan birikiminin azaltılmasını içermektedir (Weaver 2014). Hiperbarik oksijen terapisi ayrıca enfekte dokudaki antibiyotik dağılımını da artırabilir, çünkü bazı antibiyotikler hücre zarları boyunca taşınmak için oksijene ihtiyaç duymaktadır. Memelilerde yapılan birkaç çalışma, ardışık hiperbarik oksijen terapilerinden sonra komplike yaralarda damarlaşma ve kan akışının iyileştiği gösterilmiştir. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, iyileşen yumuşak dokudaki kan akışını ölçmek için lazer doppler akış ölçümü (LDF) kullanılmış ve sadece tedaviler sırasında perfüzyonu artırmakla kalmamış, tedavinin kesilmesinden haftalar sonra da yüksek perfüzyon gözlemlenmiştir, bu da tedavilerin doku oksijenasyonunda kalıcı etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Hiperbarik oksijen terapisi komplike ve nekrotizan yara yönetiminin debrimanı, antibiyotikleri ve diğer standart bakım bileşenleriyle eş zamanlı bir tedavi olarak önerilmektedir (Klemetti ve ark. 2005).

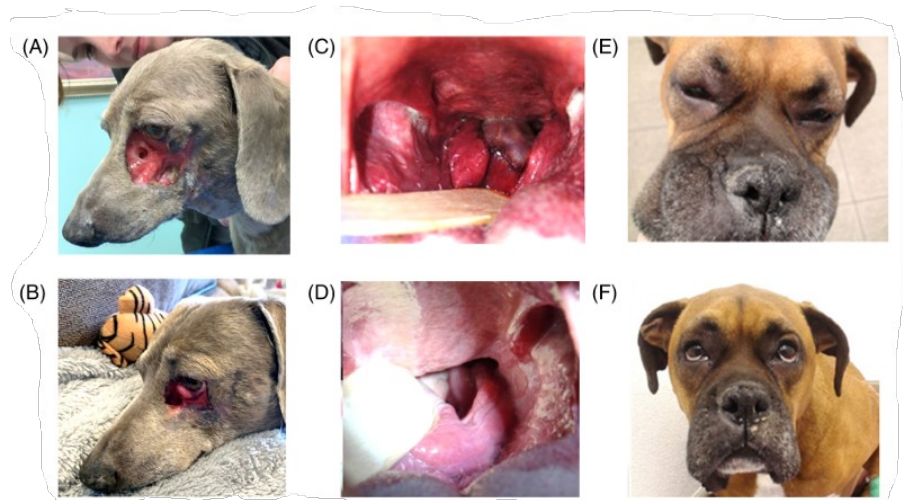
10.3. Greft Sağkalımı

Hiperbarik oksijen terapisi, deri ve kemik greftlemesi veya doku naklinin gerekli olduğu durumlarda yara iyileşmesinde özel bir etkinlik göstermektedir. Hiperbarik

oksijen terapisi hipoksiyi ve iskemi etkilerini azaltarak greft sağkalımı artırmakta daha sonra fibroblast fonksiyonunu güçlendirdiği ve kollajen sentezini artırdığı ortaya konmuştur. Hiperbarik oksijen terapisi hem köpeklerde hem de kedilerde yara greftlemesinde incelenmiş ve 12 yetişkin kedide ulnar defektler için kemik greftlemesi adlı yapılan bir çalışmada, 6 kedi 14 gün boyunca günde bir kez 90 dakika boyunca 2 BAR'da tedavi edilmiş, kontrol grubuna hiperbarik oksijen verilmemiştir. Hiperbarik oksijen terapisi yapılan grupta kemik oluşumun yüzdesinin kontrol grubuna kıyasla daha fazla artırdığı ortaya konmuştur (Kerwin ve ark. 2000).

10.4. Mekanik Travma ve Hemorajik Şok

Köpeklerde şiddetli mekanik travma ve hemorajik şokta hiperbarik oksijen terapisinin etkileri üzerine önemli çalışmalar yapılmıştır. 80 köpeğin olduğu bir çalışmada, 4 ile 50 dakikalık hiperbarik oksijen terapisi seanslarının hayatta kalma şansını artırdığı gösterilmiştir. Hemorajik ve travmatik şoku olan 56 köpek ile yapılan başka bir çalışmada hastalar 1 saat boyunca 2 BAR'da tedavi edilmiştir. Hiperbarik oksijen terapisi ile erken müdahalenin hayatta kalma şansını artırdığı, tedaviye kadar geçen sürenin ise hayatta kalmada önemli bir iyileşme göstermediği gösterilmiştir. Yapılan bu çalışmalarda hemorajik şoku olan hastalarda zamanında hiperbarik oksijen terapisinin yapılması bu tip hastalarda önemli olduğu bildirilmektedir (Şekil 4) (Magomedov 1990).



Şekil 4. (A) 5 yaşında dişi dachshund, 2 yaşından beri iyileşmeyen osteomyelit ve göz çevresinde kronik yara şikayeti ile geldi. 15 gün boyunca HBOT uygulandı. Her hiperbarik oksijen tedavisi 2 BAR basınca ulaşmak için 15 dakika, 2 BAR'da 1 saat ve

normal atmosfer basıncına (1 BAR) dönmek için 15 dakika sürdü. (B) Cerrahi onarım ve 15 bir saatlik HBOT seansından sonra, doku iyileşmesi gözlemlendi ve hastada enfeksiyon ve ağrı belirtileri kayboldu. (C) 2 yaşında erkek Labrador retriever, yılan sokması sonrasında alerjik reaksiyondan kaynaklanan tamamen kapalı hava yoluyla geldi. (D) Trakeostomi ve 2 BAR'da tek seferlik, 1 saat HBOT'sinin ardından hastanın hava yolu açıldı ve yangı ve şişkinlik azaldı. (E) 6 yaşındaki boxer, nekrotizan pankreatit için plazma transfüzyonu sonrası postoperatif ödemle geldi. (F) Tek tıbbi müdahale olarak 1 saatlik HBOT'nin sonra, yüz şişliğinde hemen azalma gözlemlendi (Levitan ve ark. 2021).

11. HİPERBARİK OKSİJEN TERAPİSİ UYGULAMA YÖNTEMİ

Hiperbarik oksijen terapisi, özellikle iskemi-reperfüzyon yaralanması ve komplike yara tedavilerinde standart tedavilere ek olarak uygulanmaktadır (Braswell ve Crowe 2012). Hayvanlarda hiperbarik oksijen terapisi uygulaması, hiperbarik oksijen ekipmanı ve güvenlik yönergelerine ilişkin bir bilgi birikimi gerektirmektedir. Bu tedavinin uygulaması çok zor bir prosedür olmasada, uyulması gereken birçok güvenlik ilkesi ve yönergesi bulunmaktadır. Ancak önemi yeterince vurgulanmadığında çeşitli problemler ortaya çıktığı bildirilmiştir (Lyman 2015). Çoğu hiperbarik oksijen terapisinde %100 oksijen kullanılmaktadır. Tedavi süresi ve seçilen basınç seviyesi (BAR), tedaviyi planlayan hekime göre değişkenlik göstermekle beraber asıl tedavi süresini belirleyen faktörler hiperbarik oksijen tesis bakım standartları, hastanın klinik durumu ve klinisyenin deneyimi dahil olmak üzere birden fazla faktöre dayalı olabilmektedir. Klinik değerlendirmeler arasında tıbbi geçmiş, mevcut hasta durumu, mevcut durumda kullanılan ilaçlar (örn. Narkotikler, kortikosteroidler, kemoterapiler) veya kafa karıştırıcı kısıtlamalar (pulmoner patolojiler, önemli hipotermi, şiddetli orta kulak hastalığı, nöbetlerle ilgili endişe, kritik izleme ve tedavilere devam etme ihtiyacı) yer alır. İlk tedavi planlarının değişen koşullara ve hastanın tedaviye yanıt verme durumuna göre revize edilmesi gerekmektedir. Tedavi planları normalde seçilmiş bir BAR, basınca ulaşma süresi, basınçta kalma süresi, normobarik basınca dönme süresi, hastalığın tanısı ve koşullara bağlı olarak 1 ile 30 tedavi arasında değişen bir başlangıç programı ile tedaviye başlanmalıdır (Shmalberg ve ark. 2015). Tedavi planları genellikle günde bir veya iki kez 50 ile 90 dakika arasında uygulanmalıdır. Yaygın tedavi basınçları ise genellikle 1,3 ile 2,8 BAR aralığındadır. Uygulanacak olan tedavinin sayısı ve sıklığı, hastalığın tanısına, hasta sahiplerin mali ve zaman kısıtlamalarına ve tesisin programına bağlı olarak büyük ölçüde değişkenlik gösterebilmektedir. Veteriner hastaları için belirlenen Sınıf C odaları (Şekil 5), Sınıf B

insan monoplace odalarının eşdeğeridir ve bu odalar hastanın cüssine bağlı olarak bazen iki hastanın aynı anda tedavi edilebileceği şekilde tasarlanmıştır. Bu, hastaya hiperbarik oksijen verilmesi için rahat ve kapalı bir ortam sağlamaktadır. Hastaların, tedavi sırasında odalardan rahatça izlenebilmesi için şeffaf akrilik yapıda duvarlar ile kapatılmış ve bir interkom sistemi sayesinde tedavi sırasında hasta için sakinleştirici olabilecek sözlü iletişime olanak tanımaktadır. Çoğu oda, oda gaz içeriği (O₂ ve CO₂ yüzdesi), nem ve oda içindeki sıcaklık hakkında sürekli bilgi veren dijital ekranlarla birlikte satışa sunulmaktadır. Ayrıca, oksijen akış hızının ayarlanması yoluyla CO₂ seviyesinin ayarlanmasına da olanak tanımaktadır. Bu özellik daha fazla CO₂ veren büyük cüsseli hastalar için oldukça önemlidir. Hiperbarik oksijen odalarında nem oranını korumak için bölmelere pasif nem eklenebilmektedir(örneğin su tepsileri, ıslak havlular). Hiperbarik oksijen odalarının bazı bölmeleri, Alman çoban köpekleri ve Newfoundlandlar gibi büyük ırk köpekleri barındırmak için yeterince büyüktür ve çoğu bölme, aynı tedavinin birden fazla hastaya uygulanacağı durumlarda birden fazla küçük hayvanı (ayrı akrilik bölmeler aracılığıyla) tedavi edilebilmektedir. Bazı bölmelerde tedavi sırasında intravenöz ilaçlar ve sıvılarında verilebileceği tarzda tasarlanmıştır (Nfpa 2019).



Şekil 5. Sınıf C Hiperbarik oksijen odasına iki farklı hastanın yerleştirilmesi (Levitan ve ark. 2021).

12. KAYNAKLAR

- Aamer H, Nour E, Refaie A, Youssef M, El-Ashker M, (2023). Current perspectives for the use of medical ozone in veterinary medicine. *CABI Reviews*.
- Ahmed J, Binnal A, Rajan B, Denny C, Shenoy N, (2013). Ozone applications in dentistry: an overview. *Journal of Experimental & Integrative Medicine*, 3(3).
- Ambiru S, Furuyama N, Aono M, Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Ochiai T, (2007). Karın cerrahisi ile ilişkili postoperatif paralitik ileus ve yapışkan bağırsak tıkanıklığının tedavisinde hiperbarik oksijen tedavisi: 626 hastada deneyim. *Hepato-gastroenteroloji*, 54 (79), 1925-1929.
- Background, Weaver LK, (2014). *Hyperbaric Oxygen Therapy Indications* 13th ed. North Palm Beach (FL): Best Publishing Company, p. 10–4.
- Bean JW, (1945). Artan basınçta oksijenin etkileri. *Fizyolojik İncelemeler*, 25 (1), 1-147.
- Beck EG, Wasser G, Viebahn-Hänsler R, (1998). The Current Status of Ozone Therapy. Empirical developments and basic research. Medicinal Society for the use of ozone in prevention and therapy. Review Article *Forsch Komplementärmed*.
- Bennett MH, Feldmeier J, Smee R, Milross C, (2018). Hyperbaric oxygenation for tumour sensitisation to radiotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4.
- Bilic I, Petri NM, Bezic J, Alfirevic D, Modun D, Capkun V, Bota B, (2005). Hiperbarik oksijen tedavisinin sıçanlarda deneysel yanık yarası iyileşmesi üzerindeki etkileri: randomize kontrollü bir çalışma. *Undersea Hyperb Med*, 32 (1), 1-9.

- Birnie GL, Fry DR, Best MP, (2018). Safety and tolerability of hyperbaric oxygen therapy in cats and dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 54(4), 188-194.
- Bocci V, (2002) Ozone therapy in veterinary medicine. In: *Oxygen-Ozone Therapy*. Springer. Dordrecht, pp. 337–339.
- Bocci V, (2005). *Ozone: A new medical drug*. 2nd edn. Springer Dordrecht Heidelberg, London New York, p. 9234-2.
- Bocci V, (2006a). Is it true that ozone is always toxic? The end of a dogma. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 216(3), 493-504.
- Bocci V, (2006b). Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Archives of Medical Research*, 37, 425-435.
- Bocci V, (2011). Ozon nasıl etki eder? Ozon toksisitesinden nasıl ve neden kaçınabiliriz? *OZON: Yeni Bir Tıbbi İlaç*, 17-26.
- Bocci V, Zanardi I, Travagli V, (2011). Oxygen/ozone as a medical gas mixture. A critical evaluation of the various methods clarifies positive and negative aspects. *Medical Gas Research*, 1, 1-9.
- Borrelli E, (2012). Effects of major ozonated autohemotherapy in the treatment of dry age related macular degeneration: a randomized controlled clinical study. *International Journal of Ophthalmology*, 5, 708-713.
- Braswell C, Crowe DT, (2012) *Hyperbaric oxygen therapy*. Compendium: Continuing Education for Veterinarians, 34, E1-E5.
- Brown SD, Piantadosi CA, (1992). Recovery of energy metabolism in rat brain after carbon monoxide hypoxia. *The Journal of Clinical Investigation*, 89(2), 666-672.
- Brummelkamp WH, Hogendijk J, Boerema I, (1961). Dokuları yüksek atmosfer basıncı altında oksijenle islatacak anaerobik enfeksiyonların (klostridial miyozit) tedavisi. *Cerrahi*, 49 (3), 299-302.
- Butler J, (2006) Effects of hyperbaric oxygen on inflammatory response to wound and trauma: possible mechanism of action. *Scientific World Journal*, 6, 425-441.
- Chen H, Yu B, Lu C, Lin Q, (2013). The effect of intra-articular injection of different concentrations of ozone on the level of TNF- α , TNF-R1, and TNF-R2 in rats with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*, 33, 1223-1227.
- Chen SY, Chen YC, Wang JK, Hsu HP, Ho PS, Chen YC, Sytwu HK, (2003). Erken hiperbarik oksijen tedavisi lupus'a yatkın otoimmün (NZB \times NZW) F1 farelerinde hastalığın şiddetini azaltır. *Klinik İmmünoloji*, 108 (2), 103-110.
- Clavo B, Santana-Rodríguez N, Llontop P, Gutiérrez D, Suárez G, López L, Rodríguez-Esparragón F, (2018). Ozone therapy as adjuvant for cancer treatment: is further research warranted?. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, (1), 7931849.
- Cross FS, (1954). Arttırılmış atmosfer basınçlarının ve %95 oksijen ve helyum-oksijen karışımlarının solunmasının bağırsak duvarının canlılığı ve kapalı devre tıkanıklıklarında gaz emilimi üzerindeki etkisi. *Cerrahi*, 36 (5), 1001-1026.
- De Souza A. K. L, Colares R. R, De Souza A. C. L, (2021). The main uses of ozone therapy in diseases of large animals: A review. *Research in Veterinary Science*, 136, 51-56.
- Denizaltı ve Hiperbarik Tıp Derneği. Hiperbarik Oksijen Komitesi ve Gesell LB, (2008). Hiperbarik oksijen tedavisi endikasyonları: hiperbarik oksijen tedavisi komitesi raporu. *Denizaltı ve Hiperbarik Tıp Derneği*, 31.
- Devey JJ. *Hyperbaric medicine*. In: Ettinger SJ, Feldman EC, (2005). eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6th ed. St. Louis: Elsevier; p. 550–2.
- Di Mauro R, Cantarella G, Bernardini R, Di Rosa M, Barbagallo I, Distefano A, Li Volti G, (2019). The biochemical and pharmacological properties of ozone: the smell of protection in acute and chronic

diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(3), 634.

Ding Z, Tong WC, Lu X., Peng HP, (2014). Hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: a review. *Interventional Neurology*, 2(4), 201-211.

Dogan R, Hafız AM, Kiziltan HS, Yenigun A, Buyukpinarbaslilili N, Eris AH, Ozturan O, (2018). Effectiveness of radiotherapy+ ozone on tumoral tissue and survival in tongue cancer rat model. *Auris Nasus Larynx*, 45(1), 128-134.

Edwards ML, (2010). Hiperbarik oksijen tedavisi. Bölüm 1: tarih ve ilkeler. *Veteriner Acil Durum ve Kritik Bakım Dergisi*, 20 (3), 284-288.

Edwards ML, (2010). Hiperbarik oksijen tedavisi. Bölüm 2: hastalıkta uygulama. *Veteriner Acil Durum ve Kritik Bakım Dergisi*, 20 (3), 289-297.

Fathi AM, Mawsouf MN, Viebahn-Hänsler R, (2012). Ozone therapy in diabetic foot and chronic, nonhealing wounds. *Ozone: Science & Engineering*, 34(6), 438-450.

Feng L, Zhang K, Gao M, Shi C, Ge C, Qu D, Han J, (2018). Inactivation of *Vibrio parahaemolyticus* by aqueous ozone. 1233-1246.

Flores-Colin E, Gayon-Amaro S.G, (2019). Ozonotherapy for equine laminitis. *Journal of Ozone Therapy*, 3(4), 16-17.

Fuccio C, Luongo C, Capodanno P, Giordano C, Scafuro M. A, Siniscalco D, Berrino L, (2009). A single subcutaneous injection of ozone prevents allodynia and decreases the over-expression of pro-inflammatory caspases in the orbito-frontal cortex of neuropathic mice. *European Journal of Pharmacology*, 603(1-3), 42-49.

Geiser DR, (2016). At rehabilitasyonunda hiperbarik oksijen tedavisi: hastalık üzerinde baskı oluşturma. *Veteriner Klinikleri: At Uygulaması*, 32 (1), 149-157.

Güzel Ö, Yıldar E, & Erdikmen D, (2011). Medikal ozon ve veteriner cerrahide kullanımı. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 37(2), 177-184.

Helal S, (2014) Oxygen therapy. *Egyptian Journal of Occupational Medicine*, 38(1), 111–123.

Hernández M, Malpica A, Alcalde R, (2016). Ozone Therapy as a coadjuvant treatment in veterinary oncology. Case reports. *Revista Española de Ozonoterapia*, 6(1), 231–236.

Holder TE, Schumacher J, Donnell RL, Rohrbach BW, Adair HSA, (2008). Atlarda taze ve granülasyonlu yaralara uygulanan tam kalınlıkta örgülü tabaka deri greftleri üzerinde hiperbarik oksijenin etkileri. *Amerikan Veterinerlik Araştırmaları Dergisi*, 69 (1), 144-147.

Inal M, Dokumacioglu A, Özcelik E, Ucar O, (2011). The effects of ozone therapy and coenzyme Q 10 combination on oxidative stress markers in healthy subjects. *Irish Journal of Medical Science*, 180, 703-707.

Jain KK, Jain KK, (2017). Physical, physiological, and biochemical aspects of hyperbaric oxygenation. *Textbook of Hyperbaric Medicine*, 11-22.

Jain KK, (2009). Oxygen Toxicity. ed. *Textbook of Hyperbaric Medicine*. 5th ed. Gottingen (Germany): Hogrefe and Huber; p.10–9.

Jain KK, (2004). HBO Terapisinin Endikasyonları, Kontrendikasyonları ve Komplikasyonları. W: *Hiperbarik Tıp Ders Kitabı*. 4. gözden geçirilmiş ve genişletilmiş baskı.

Jakab GJ, Spannhake EW, Canning BJ, Klee-Berger SR, Gilmour MI, (1995). The effects of ozone on immune function. *Environ Health Persp*, 103(2):77-89.

Jang HY, Lee JS, Lee BR, Kim KH, Jeong SW, (2009). A case of intradiscal oxygen-ozone injection therapy for cervical herniated intervertebral disc in a dog. *Journal of Veterinary Clinics*, 26(3), 273-275.

Jyotsana Bhatt JB, Bhat AR, Kuldeep Dhama KD, Amarpal A, (2016). An overview of ozone therapy in equine-an emerging healthcare solution. *EHIDZ*, p. 203-210.

Kerwin S, Lewis DD, Elkins AD, (2000) Effect of hyperbaric oxygen treatment on incorporation of an

autogenous cancellous bone graft in a non union diaphyseal ulnar defect in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 61, 691-698.

Kessler L, Bilbault P, Ortega FG, rasso C, Passemard R, Stephan D, Schneider F, (2003). Hiperbarik oksijenasyon iskemik olmayan kronik diyabetik ayak ülserlerinin iyileşme hızını hızlandırır: prospektif randomize bir çalışma. *Diyabet bakımı*, 26 (8), 2378-2382.

Kızıltan HŞ, Bayir AG, Yucesan G, Eris AH, İdin K, Karatoprak C, Aydin T, Akcakaya A, Mayadagli A, (2015). Medical ozone and radiotherapy in a peritoneal, Erlich-ascites, tumor cell model. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 21(2), 24–29.

Kim HS, Noh SU, Han YW, Kim KM, Kang H, Kim HO, Park YM, (2009). Therapeutic effects of topical application of ozone on acute cutaneous wound healing. *Journal of Korean Medical Science*, 24(3), 368.

Klemetti E, Rico-Vargas S, Mojon P, (2005). Kısa süreli hiperbarik oksijen tedavisinin sıçanlarda kan akışını etkilemesi: pilot gözlemler. *Laboratuvar Hayvanları*, 39 (1), 116-121.

Knighton DR, Halliday B, Hunt TK, (1984). Antibiyotik olarak oksijen: ilham edilen oksijenin enfeksiyon üzerindeki etkisi. *Cerrahi Arşivleri*, 119 (2), 199-204.

Leach RM, Rees PJ, Wilmschurst P, (1998). Hyperbaric oxygen therapy. *Bmj*, 317(7166), 1140-1143.

Levitan DM, Hitt M, Geiser DR, Lyman R, (2021). Küçük hayvan veterinerlik pratiğinde travmatik yaralanma ve yara bakımında hiperbarik oksijen tedavisinin gerekçesi. *Küçük Hayvan Uygulamaları Dergisi*, 62 (9), 719-729.

Li LJ, Yang YG, Zhang ZL, Nie SF, Li Z, Li F, Hua, HY, Hu YJ, Zhang HS, Guo YB, (2007). Protective effects of medical ozone combined with traditional Chinese medicine against chemically-induced hepatic injury in dogs. *World Journal Gastroenterology*, 13 (45), 5989-5994.

Lu W, Li Y. H, He X. F, (2010). Treatment of large lumbar disc herniation with percutaneous ozone injection via the posterior-lateral route and inner margin of the facet joint. *World Journal of Radiology*, 2(3), 109.

Lyman R, (2015). Veteriner hekimliğinde hiperbarik oksijen tedavisi - Güvenlik, eğitim ve kullanım zorlukları: Editöryal bir bakış açısı. *Denizaltı ve Hiperbarik Tıp: Denizaltı ve Hiperbarik Tıp Derneği Dergisi*, Inc, 42 (1), 7-8.

Madej P, Plewka A, Madej J. A, Nowak M, Plewka D, Franik G, Golka D, (2007). Ozonotherapy in an induced septic shock. I. Effect of ozonotherapy on rat organs in evaluation of free radical reactions and selected enzymatic systems. *Inflammation*, 30, 52-58.

Magomedov A, (1990) The effect of hyperbaric oxygenation on the central hemo dynamics and oxygen consumption in severe mechanical trauma. *Patologiches kaia Fiziologii i Èksperimental'naia Terapiia*, 2, 26-28.

Mahmić-Kaknjo M, Puljak L, Markotić F, Fidahić M, Muhamedagić L, Zakarija-Grković I, (2015). Cochrane and its prospects in Bosnia and Herzegovina: Relying on Cochrane Croatia. *Acta Medica Academica*, 44(1).

Mashitori H, Sakai H, Koibuchi N, Ohtake H, Tashiro T, Tamai K, Saotome K, (2004). Hiperbarik oksijenin sıçanlarda bağ iyileşme süreci üzerindeki etkisi. *Klinik Ortopedi ve İlgili Araştırmalar*, 423 , 268-274.

Muth CM, Shank ES, (2000). Gas embolism. *New England Journal of Medicine*, 342(7), 476-482.

NFPA, (2019). *Fire and Life Safety in Animal Housing Facilities Code*. Quincy, MA: NFPA. 46, 47.

Nogales CG, Ferrari PH, Kantorovich EO, Lage-Marques JL, (2008). Ozone therapy in medicine and dentistry. *J Contemp Dent Pract*, 9(4), 75-84.

Onyango AN, (2023). Endogenous ozone as a regular reactive oxygen species in (patho) physiology. *Advances in Redox Research*, 9, 100075.

Oter S, Edremitlioglu M, Korkmaz A, Coskun O, Kilic D, Kisa U, Bilgic H, (2005). Hiperbarik oksijen tedavisinin septik sıçanlarda karaciğer fonksiyonları, oksidatif durum ve histoloji üzerine etkileri. *Yoğun Bakım Tıbbı*, 31, 1262-1268.

- Ozdemir H, Toker H, Balcı H, Ozer H, (2013). Effect of ozone therapy on autogenous bone graft healing in calvarial defects: a histologic and histometric study in rats. *Journal of Periodontal Research*, 48(6), 722-726.
- Peralta C, Xaus C, Bartrons R, Leon OS, Gelpí E, Roselló-Catafau J, (2000). Effect of ozone treatment on reactive oxygen species and adenosine production during hepatic ischemia-reperfusion. *Free Radical Research*, 33(5), 595-605.
- Peteoacă A, Istrate A, Goanță AM, Ionascu I, Tănase A, (2020). The use of ozone therapy in veterinary medicine: a systematic review. *AgroLife Scientific Journal*, 9(2).
- Plafki C, Peters P, Almeling M, Welslau W, Busch R, (2000). Hiperbarik oksijen tedavisinin komplikasyonları ve yan etkileri. *Havacılık, Uzay ve Çevre Tıbbı*, 71 (2), 119-124.
- Richards L, Lineaweaver WC, Stile F, Zhang J, Zhang F, (2003). Hiperbarik oksijen tedavisinin bir sıçan modelinde tüplü pedikül flep sağkalımı üzerindeki etkisi. *Plastik Cerrahi Yıllıkları*, 50 (1), 51-56.
- Roeckl-Wiedmann I, Bennett M, Kranke P, (2005). Kronik yaraların tedavisinde hiperbarik oksijenin sistematik incelemesi. *Journal of British Surgery*, 92 (1), 24-32.
- Rollins MD, Gibson JJ, Hunt TK, Hopf HW, (2006). İyileşen yaralarda hiperbarik oksijen tedavisi sırasında yara oksijen seviyeleri. *Denizaltı ve Hiperbarik Tıp*, 33 (1), 17.
- Romero R, Espinoza J, Mazor M, (2004). Endometriyal enfeksiyon/iltihaplanma, tüp bebek tedavisinden sonra implantasyon başarısızlığımı, kendiliğinden düşükleri ve erken doğumları açıklayabilir mi?. *Doğurganlık ve Kısırlık*, 82 (4), 799-804.
- Rosenthal RE, Silbergleit R, Hof PR, (2003). Hyperbaric oxygen reduces neuronal death and improves neurological outcome after canine cardiac arrest. *Stroke*, 34(5):1311–1316.
- Saglam E, Alinca SB, Celik TZ, Hacısalihoglu UP, Dogan MA, (2019). Evaluation of the effect of topical and systemic ozone application in periodontitis: an experimental study in rats. *Journal of Applied Oral Science*, 28, e20190140.
- Scheinkestel CD, Bailey M, Myles PS, Jones K, Cooper DJ, Millar IL, Tuxen DV (2000). Akut karbon monoksit zehirlenmesi için hiperbarik veya normobarik oksijen: randomize kontrollü klinik bir çalışma. *Denizaltı ve Hiperbarik Tıp: Denizaltı ve Hiperbarik Tıp Derneği Dergisi, Inc*, 27 (3), 163-164.
- Schulz S, Häussler U, Mandic R, Heverhagen JT, Neubauer A, Dünne AA, Bette M, (2008). Treatment with ozone/oxygen-pneumoperitoneum results in complete remission of rabbit squamous cell carcinomas. *International Journal of Cancer*, 122(10), 2360-2367..
- Scrollavezza P, (2019). Use of ozone in bone pathologies of the dog. *Journal of Ozone Therapy*, 3(4), 57-57.
- Seyam O, Smith NL, Reid I, Gandhi J, Jiang W, Khan SA, (2018). Clinical utility of ozone therapy for musculoskeletal disorders. *Medical Gas Research*, 8(3), 103-110.
- Shmalberg J, Davies W, Lopez S, Shmalberg D, Zilbershtein J, (2015). Tek kişilik bir odada tedavi edilen köpeklerde rektal sıcaklık değişiklikleri ve oksijen toksisitesi. *Denizaltı ve Hiperbarik Tıp*, 42 (1).
- Smith G, Lawson DA, (1958). Deneysel koroner arter tıkanıklığı: basınç altında oksijen uygulamasının etkileri. *İskoç Tıp Dergisi*, 3 (8), 346-350.
- Strain GM, Snider TG, Tedford BL, Cohn GH, (1991). Tavşanlarda kahverengi keşiş örümceği (*Loxosceles reclusa*) zehirlenmesinde hiperbarik oksijenin etkileri. *Toxicon*, 29 (8), 989-996.
- Sumida JM, Matera JM (2019). Köpeklerde Servikal Ağrı İçin Farmakoakupunktur Olarak Ozon Tedavisi. 45. IVAS Veteriner Akupunktur Yıllık Kongresi Bildirileri, Wrocław, s.91.
- Teixeira L, Luna S, Taffarel M, Lima A, Sousa N, (2013) Comparison of intrarectal ozone, ozone administered in acupoints and meloxicam for postoperative analgesia in bitches undergoing ovariohysterectomy. *The Veterinary Journal*, 197(3), 794–799.
- Tessier J, Rodriguez PN, Lifshitz F, Friedman SM, Lanata EJ, (2010). The use of ozone to lighten teeth: An

experimental study. *Acta Odontologica Latinoamericana*, 23(2), 84-89.

Thom SR, (1993a). Karbon monoksit aracılı beyin oksidatif hasarında lökositler. *Toksikoloji ve Uygulamalı Farmakoloji*, 123 (2), 234-247.

Thom SR, (1993b). Sıçanlarda karbon monoksit aracılı beyin hasarında hiperbarik oksijen tarafından lökosit B2 integrinlerinin fonksiyonel inhibisyonu. *Toksikoloji ve Uygulamalı Farmakoloji*, 123 (2), 248-256.

Thom SR, (2009). Oksidatif stres hiperbarik oksijen tedavisinin temelini oluşturur. *Uygulamalı Fizyoloji Dergisi*, 106 (3), 988-995.

Tibbles PM, Edelsberg JS, (1996). Hyperbaric-oxygen therapy. *New England Journal of Medicine*, 334(25), 1642-1648.

Top C, Yildiz S, Öncül O, Qydedi T, Çevikbaş A, Soyogul UG, Çavuşlu Ş, (2007). Diyabetik ayak enfeksiyonlarının tedavisi sırasında nötrofillerin fagositik aktivitesi iyileşir. *Enfeksiyon dergisi*, 55 (4), 369-373.

Travagli V, Iorio EL, (2023). The biological and molecular action of ozone and its derivatives: state-of-the-art, enhanced scenarios, and quality insights. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(10), 8465.

Vendruscolo CDP, Moreira JJ, Seidel SRT, Fülber J, Neuenschwander HM, Bonagura G, Baccarin RYA, (2018). Effects of medical ozone upon healthy equine joints: Clinical and laboratorial aspects. *PloS one*, 13(5), e0197736.

Weaver L, (2014). Edition of the Hyperbaric Oxygen Therapy Indications, 13th Undersea and Hyperbaric Medical Society. USA, p. 280.

Weaver LK, (2011). Hyperbaric oxygen in the critically ill. *Critical Care Medicine*, 39(7), 1784-1791.

Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, Churchill S, Elliott CG, Clemmer TP, Morris, AH, (2002). Akut karbon monoksit zehirlenmesinde hiperbarik oksijen. *New England Tıp Dergisi*, 347 (14), 1057-1067.

Wolf C, Von Gunten U, Kohn T, (2018). Kinetics of inactivation of waterborne enteric viruses by ozone. *Environmental Science & Technology*, 52(4), 2170-2177.

Yin D, Zhou C, Kusaka I, Calvert JW, Parent AD, Nanda A, Zhang JH, (2003). Sıçan fokal serebral iskemik modelinde hiperbarik oksijen ile apoptozis inhibisyonu. *Beyin Kan Akışı ve Metabolizma Dergisi*, 23 (7), 855-864.

Zamboni WA, Browder LK, Martinez J, (2003). Hyperbaric oxygen and wound healing. *Clinics in Plastic Surgery*, 30(1), 67-75.

Zamboni WA, Wong HP, Stephenson LL, Pfeifer MA, (1997). Diyabetik yaralar için hiperbarik oksijenin değerlendirilmesi: prospektif bir çalışma. *Denizaltı ve Hiperbarik Tıp: Denizaltı ve Hiperbarik Tıp Derneği, Inc Dergisi*, 24 (3), 175-179.

Zeng J, Lu J, (2018). Mechanisms of action involved in ozone-therapy in skin diseases. *International Immunopharmacology*, 56, 235-241.

Zobel R, Martinec R, Ivanović D, Rošić N, Stančić Z, Žerjavić I, Smolec O, (2014). Intrauterine ozone administration for improving fertility rate in Simmental cattle. *Veterinarski arhiv*, 84(1), 1-8.