



LOKMAN HEKİM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
GELENEKSEL TAMAMLAYICI TIP ANA BİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

OZONLANMIŞ ZEYTİNYAĞININ RATLARDA
OLUŞTURULAN YARA ÜZERİNE ETKİSİ

Halime Meryem FIRAT YAZGAN

MART, 2023

**LOKMAN HEKİM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
GELENEKSEL TAMAMLAYICI TIP ANA BİLİM DALI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**OZONLANMIŞ ZEYTİNYAĞININ RATLARDA
OLUŞTURULAN YARA ÜZERİNE ETKİSİ**

Halime Meryem FIRAT YAZGAN

Danışman: Prof. Dr. Cemal ÇEVİK

MART, 2023

Onay Sayfası

Tez Başlığı : **Ozonlanmış Zeytinyağının Ratlarda Oluşturulan Yara Üzerine Etkisi**

Tezi Hazırlayan: **Halime Meryem FIRAT YAZGAN**

Tez Savunma Tarihi: **02.03.2023**

İmza

Üye (Jüri Başkanı): Prof. Dr. Didem Tuba AKÇALI

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Tıp Fakültesi,
Gazi Üniversitesi,

Bu tez, tarafımdan incelenmiş ve yüksek lisans tezi olarak uygun bulunmuştur /bulunmamıştır.

İmza

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Tayfun GÖKTAŞ

Fizyoloji Anabilim Dalı, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıp Fakültesi, Lokman Hekim
Üniversitesi,

Bu tez, tarafımdan incelenmiş ve yüksek lisans tezi olarak uygun bulunmuştur/bulunmamıştır.

İmza

Üye (Danışman): Prof. Dr. Cemal ÇEVİK

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıp Fakültesi, Lokman Hekim
Üniversitesi,

Bu tez, tarafımdan incelenmiş ve yüksek lisans tezi olarak uygun bulunmuştur/bulunmamıştır.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. Sulhiye YILDIZ

Enstitü Müdürü

Yayımlama ve Fikri Mülkiyet Hakları Beyanı

Yayımlama ve Fikri Mülkiyet Hakları Beyanı Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Lokman Hekim Üniversitesi'ne verdiğimi bildiririm.

Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

() Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir. (Bu seçenekte teziniz arama motorlarında indekslenebilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etmeniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirirse bile, teziniz arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir.)

() Tezimin/Raporumun tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını istemiyorum (İç kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) (Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.)

() Tezimin/Raporumun tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.

() Serbest Seçenek/Yazarın Seçimi

.../.../....

İmza

Halime Meryem FIRAT YAZGAN

Etik Beyan

LOKMAN HEKİM ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Bu belge ile tezdeki bütün bilgilerin akademik kurallara ve etik davranış ilkelerine uygun olarak toplanıp sunulduğunu beyan ederim. Bu kural ve ilkelerin gereği olarak, tez çalışmamda bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçları bilimsel etik kurallar gözeterek ifade ettiğimi ve kaynağını gösterdiğimi ayrıca beyan ederim (...../...../.....).

Halime Meryem FIRAT YAZGAN

İmza:

ÖZET
OZONLANMIŞ ZEYTİNYAĞININ RATLARDA
OLUŞTURULAN YARA ÜZERİNE ETKİSİ

Halime Meryem FIRAT YAZGAN

Yüksek Lisans Tezi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Geleneksel Tamamlayıcı Tıp Anabilim Dalı

Tez Danışmanı Prof. Dr. Cemal ÇEVİK

Ankara, Mart 2023,

Anadolu toprakları binlerce yıldır onlarca medeniyete ev sahipliği yapmıştır. Bu topraklarda edinilmiş eşsiz kadim bilgiler ışığında bitkilerle tedavi, hacamat, sülük tedavisi vb. tedaviler hekimler, lokman hekimler ve şifacılar vasıtasıyla uzun yıllardır yapılmaktadır. 2014 yılında “Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp (GETAT) Uygulamaları Yönetmeliği” resmi gazetede yayımlanmıştır. Bu yönetmelikte diğer tamamlayıcı tıp yöntemleri ile beraber ozon terapi de ayrıntılarıyla yer almaktadır.

Ozonun primer veya tamamlayıcı tedavi etkinliğini araştırmak amacıyla birçok çalışma yapılmış ve günümüzde de bu çalışmalar daha ayrıntılı yapılmaya devam edilmektedir. Son yıllarda ozonlanmış yağlar antibakteriyel etkinliğinden dolayı biyomedikal uygulamalarda her geçen gün daha fazla tercih edilmektedir. Bu tercihin önemli sebepleri arasında kişinin kendi kendine veya hasta yakını tarafından uygulanabilirliği sebebiyle kullanım kolaylığı gelmektedir. Ayrıca Ozon (O₃) her şeyden önce patojenleri ortadan kaldırır ve ardından oksijen (O₂) salarak fibroblastların çoğalmasını aktive eder. Bu nedenle keratinoblastların çoğalması ve ardışık iyileşme ile hücreler arası matrisin inşasını etkinleştirir.

Bu çalışmada ki amacımız; hekimler ve halk tarafından her türlü yarada yara yerinin çabuk iyileşmesi amacıyla uygulanan ozonlu zeytinyağının yara üzerinde ki etkisini incelemektir.

Çalışmada 8-10 haftalık, ağırlıkları 300-350g arasında değişen 21 adet sağlıklı ergin erkek wistar albino rat kullanıldı. Denekler 3 grup halinde rastgele ayrıldı. Yara yeri etik kurallara uygun olarak punch biyopsi aletiyle oluşturuldu.

Müdahale sonrasında günlük lokal uygulama şeklinde Grup I'e serum fizyolojik, Grup II'e zeytinyağı ve Grup III'e ozonlanmış zeytin yağı 14 gün boyunca her gün haricen uygulandı. Uygulama sırasında 0, 3, 10 ve 14. günlerde şeffaf milimetrik asetatlı kağıda S ölçülü marker kalemle çizim yapılarak yaranın milimetrik ölçümleri ve iyileşme oranları gelişimi takip edildi. Uygun İstatistik yöntemleri ile yaptığımız değerlendirme neticesinde Ozonlu zeytinyağı grubundaki deneklerdeki 0. gün (bazal) yara alanı $98.3 \pm 4.2 \text{ mm}^2$ iken, serum fizyolojik ve zeytinyağı gruplarında $96.3 \pm 6.7 \text{ mm}^2$ ve $102,3 \pm 2.9 \text{ mm}^2$ olarak ölçüldü.

Serum fizyolojik kullanılan grupta 7. gün ölçülen yara alanı, ozonlu zeytinyağı ve zeytinyağı grubundaki değerlerden anlamlı olarak daha küçüktü ($p=0,001$). Buna karşın, ozonlu zeytinyağı grubunda 14. gün ölçülen yara alanı değeri, serum fizyolojik ve zeytinyağı gruplarındaki yara alanlarına göre anlamlı olarak daha

düşüktü ($p=0,001$). Diğer zaman aralıklarında gruplar arasında grup*zaman etkileşimi ile anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Kullanılan farklı maddeler dikkate alınarak deney süresi sonunda yara iyileşmesine her maddenin rölatif etkisi belirlendiğinde, en düşük rölatif etkinin zeytinyağından ve en yüksek rölatif etkinin ozonlu zeytinyağından kaynaklandığı görüldü.

Anahtar kelimeler: Yara, Ozon Terapi, Ozonlu Zeytinyağı, Ozonlanmış Yağ



ABSTRACT
EFFECTS OF OZONATED OLIVE OILS ON WOUND CREATED
İN RATS

Halime Meryem FIRAT YAZGAN

Master's Thesis

Graduate School of Health Sciences

Department of Traditional Complementary Medicine

Thesis Advisor Prof. Dr. Cemal ÇEVİK

Ankara, March 2023,

Anatolian territories have been home to tens of civilizations for thousands of years. Therapies such as therapy with plants, cupping, hirudotherapy have been made by medical doctors, lokman physicians and healers in consideration of unique information obtained on these territories for long years. "The Regulation for Traditional and Complementary Medicine Practices" was published on the official gazette in 2014. Ozone therapy is also extendedly in this regulation with the other complementary medicine methods.

Many studies have been made in purpose of searching the efficiency of O₃ as primer and complementary therapy from that day to today, and these studies are continued to be made in more details today. In recent years, ozonated oils have been preferred much more in biomedical practices due to their antibacterial efficiencies. One of the important reasons for this preference is the ease of use on account of the practicability by a person on his/her own or patient's relative. Moreover, Ozone's (O₃) rational use seems to be divine because it primarily removes pathogens and then, activates the reproduction of fibroblasts by releasing oxygen (O₂) and therefore, it activates the formation of paracellular matrix with the reproduction of keratinoblasts and sequencing recovery.

Our research aims to analyze the effect of ozonated olive oil on wound which is administered on each kind of wounds by the doctors and people in order that the wound site can quickly recover.

21 healthy mature male wistar albino rats that they are 8-10-weeks and their weights range between 300-350 g were used in the research. The subjects were randomly separated into 3 groups. The site of wound was created by a punch biopsy device in accordance with the codes of conduct.

After the intervention, normal saline was applied to Group I, olive oil was applied to Group II and ozonated olive oil was applied to Group III daily as local practice externally everyday for 14 days. During the practice, millimetric measurements and recovery rate development were followed as the drawing was made with S-measured marker on transparent millimetric acetate paper on first, third, tenth and fourteenth days. While the wound site (basal) was measured as $98,3 \pm 4,2 \text{ mm}^2$ on zeroth day on the subject in the group of ozoniferous olive oil, it was measured as $96,3 \pm 6,7 \text{ mm}^2$ ve $102,3 \pm 2,9 \text{ mm}^2$ on the groups of normal saline and olive oil as a result of evaluation that we made it with the appropriate statistics methods.

The wound site measured on the normal saline-used group on seventh day was significantly smaller than the values on ozoniferous olive oil and olive oil groups ($p=0,001$). Nevertheless, the value of wound site measured on the group of ozoniferous olive oil on fourteenth day was significantly lower than the wound sites on the groups of normal saline and olive oil ($p=0,001$). Any significant difference with group*time interaction was not determined between the groups on the other intervals ($p>0,05$).

It was observed in consideration with the used different substances that the lowest relative effect arose from olive oil and the highest relative effect arose from ozoniferous olive oil when the relative effect of each substance on the recovery of wound was determined at the end of experiment period.

Key Words : Wound, Ozone Therapy, Ozoniferous Olive Oil, Ozonated Oil



TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitim süresi boyunca bilgilerini, tecrübesini ve desteğini esirgemeyen, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum danışman hocam Prof. Dr. Cemal ÇEVİK ' e,

Hayvan deneyi çalışmamı yapmam da bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ABD hocalarından Doç. Dr. Hüsamettin EKİCİ hocama ve çalışmalarda yardımcı olan laboratuvar çalışanı Murat İĞDE'ye,

Ozon yağı üretiminde desteklerini esirgemeyen Çankırı Özel Karatekin Hastanesi doktorlarından Op. Dr. Ahmet ALTINTAŞ hocama ve üretim konusunda destek olan hastane müdürü Mustafa DEMİR ve tekniker Murat YARDIMLI'ya,

Bugüne kadar sevgisini ve desteğini benden esirgemeyen biricik babam ve annem Adnan-Sabire FIRAT'a ve canımın canı kardeşlerime,

Her zaman her konuda hep destekçim olan, yanımda olan güç ve huzur veren sevgili eşim Kadir YAZGAN'a ve beni sabırla bekleyen bal lokması kızlarım Ahsen ve Ayşe Betül'e,

Ayrıca uzun zamandır beraber uyumla ve keyifle çalıştığım çalışma arkadaşlarım Harun GÜLYAZI ve Fatma ÇİTRAK a,

Teşekkürü bir borç bilirim. Saygılarımla.

Eczacı Halime Meryem FIRAT YAZGAN

Mart 2023

İÇİNDEKİLER

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
TEŞEKKÜR.....	x
İÇİNDEKİLER.....	xi
TABLolar LİSTESİ.....	xiii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xiv
RESİMLER LİSTESİ.....	xv
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	xvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Deri ve Derinin Yapısı.....	4
2.1.1. Derinin Tabakaları.....	4
2.1.1.1. Epidermis.....	5
2.1.1.2. Dermis.....	5
2.1.1.3. Hipodermis.....	5
2.2. Yara Tanımı	5
2.2.1. Yara İyileşmesi ve Evreleri.....	6
2.2.1.1. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler.....	6
2.2.2. Yaraların Sınıflandırılması.....	7
2.3. Ozon.....	8
2.3.1. Ozon Tanımı	8
2.3.2. Ozonun Tarihçesi.....	9
2.3.3. Ozonun Medikal Kullanımı.....	10
2.3.3.1. Medikal Ozonun Etki Mekanizması.....	10
2.3.3.2. Medikal Ozonun Uygulama Yöntemleri.....	12
2.3.3.2.1. Majör Otohemoterapi.....	12
2.3.3.2.2. Minör Otohemoterapi.....	13
2.3.3.2.3. Rektal İnsüflasyon.....	13
2.3.3.2.4. Vajinal İnsüflasyon.....	13
2.3.3.2.5. İntraartiküler Uygulama.....	13

2.3.3.2.6. Düşük Basıncılı Ozon Uygulaması	14
2.3.3.2.7. Ekstremitte Torbalama.....	14
2.3.3.2.8. Ozonize Su.....	14
2.3.3.2.9. Ozonize Yağlar.....	14
2.3.3.3. Medikal Ozonun Tedavisinin Yan Etkisi ve Kontrendikasyonları.....	15
2.3.4. Bitkisel Yağların Ozonlanması.....	15
2.4. Zeytin ve Zeytinyağı	17
2.4.1. Zeytinyağının Kimyasal Yapısı.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1. Hayvanlar Üzerinde Kullanılacak Materyal.....	19
3.2. Hayvan Materyali.....	19
3.3. Hayvan Deneyleleri.....	20
3.3.1. Hayvanların Deneye Hazırlanması.....	22
3.3.2. Zeytinyağı ve Ozonlu Zeytinyağının Uygulanması ve Yara Ölçümleri.....	24
4. BULGULAR.....	26
4.1. İstatistik Analiz.....	37
4.2. Bulgular.....	38
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47
KAYNAKÇA.....	48
EKLER.....	53
EK 1- HAYVAN DENEYİ ETİK KURUL ONAYI.....	53
EK 2- ÖZGEÇMİŞ.....	55

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1	Ozonun Medikal Kullanım Endikasyonları (Genel Bakış).....	15
Tablo 2	Deneme ve Kontrol Grupları.....	21
Tablo 3	Yara Alanı Ölçümlerinin Her Bir Gruptaki Farklı Zaman Dilimlerindeki Ölçüm Değerleri.....	38
Tablo 4	Yara Alanı Değişimlerinin Grup İçi Zamana Göre İkili Karşılaştırma Sonuçları.....	39
Tablo 5	Her Bir Gruptaki Yara Alanının Zaman İçindeki Değişiminin Grup*Zaman Etkileşimi İle Analizi.....	41

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1	Derinin Yapısı ve Tabakaları.....	4
Şekil 2	Oksijen Atomu, Oksijen Molekülü ve Ozon Molekülü.....	9
Şekil 3	UV Etkisiyle Ozon Oluşumu.....	9
Şekil 4	Ozon Tedavisinin Etkileri.....	12
Şekil 5	Criegee Reaksiyonu.....	16
Şekil 6	Yara İyileşmesinde Kullanılan Maddelerin Yara Alanı Üzerindeki Relatif Etkisinin Şekilsel Gösterimi.....	42



RESİMLER LİSTESİ

Resim 1	Zeytin Ağacı.....	17
Resim 2	Zeytin ve Zeytinyağı.....	18
Resim 3	Ozonladığımız Zeytinyağının Zamana Bağlı Renk Değişimi....	19
Resim 4	Hayvanların Barınma Odası.....	20
Resim 5	Grup 1 De Uygulanan Materyal: Serum Fizyolojik (SF).....	21
Resim 6	Grup 2 De Uygulanan Materyal: Zeytinyağı (ZY).....	22
Resim 7	Grup 3 De Uygulanan Materyal: Ozonlanmış Zeytinyağı (OZY).....	22
Resim 8	Sırt Bölgesi Tıraşlanmış Deney Hayvanı.....	23
Resim 9	Punch Biyopsi Aleti ile Yara Oluşturma İşlemi.....	24
Resim 10	Yaraların Asetatlı Kağıt Üzerine Aktarımı, Çizimi.....	25
Resim 11	Deney Fotoğrafları.....	26

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ACE	Anjio
ATP	Adenozintrifosfat
cm	Santimetre
ÇDYA	Çoklu Doymamış Yağ Asidi
DNA	Deoksiribonükleik Asit
g	Gram
H₂O₂	Hidrojen Peroksit
IFN-γ	İnterferron Gamma
IL-2	İnterlökin-2
IL-6	İnterlökin- 6
G6PD	Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz
kg	Kilogram
LOÜ	Lipir Oksidasyon Ürünleri
mg	Miligram
MAH	Majör Otohemoterapi
Max.	Maximum
MİH	Minör Otohemoterapi
Min.	Minimum
O₂	Oksijen Molekülü
O₃	Ozon Molekülü
OZY	Ozonlu Zeytinyağı
PRP	Platelet Rich Plasma
RNA	Reaktif Oksijen Ürünleri
SF	Serum Fizyolojik
ROT	Reaktif Oksijen Türevleri
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör Alfa
UV	Ultraviyole
ZY	Zeytinyağı

1. GİRİŞ

Yara; vücut yapılarının bütünlüğünün bozulması ile meydana gelen doku kayıplarına denir. İnsanoğlunun doğumuyla başlayan ölümüne kadar devam eden hayat yolculuğunun birçok safhasında, muhakkak yaralanma olarak isimlendirdiğimiz olayla karşılaşır. Yara, uygun tedaviyle veya kendi haline bırakıldığında fizyolojik bir düzen içerisinde ilerleyen olaylar ile kendiliğinden kapanır (Marks ve diğerleri, 1993).

Yara - yara iyileşmesi süreci insanoğlu kadar eskidir ve bir o kadarda ilgi çekici hemostaz ve inflamasyon, proliferatif ve olgunlaşma-yeniden yapılanma basamaklarını içeren olaylar bütünüdür. Yaranın iyileşme sürecine olan ilgi yüzyıllardır azalmadan devam etmiştir (Pekici, 2007; Aydın, 2006). Mezopotamya, eski Mısır, Hindistan, Yunanistan ve Roma gibi eski medeniyetlere ev sahipliği yapmış topraklarda deriye yönelik cerrahi girişimler yapıldığı bilinmektedir. İnsanların tarih öncesi dönemde deriden çeşitli sütün malzemeleri geçirdikleri ve yara yerine bir uygulama yaptıklarına ilişkin kanıtlar vardır (Adışen ve Aksakal, 2007).

Bitkilerle tedavi (fitoterapi) kadim bilgiler ışığında hem Anadolu topraklarında hem de eski uygarlıklarda şifaya aracılık etmiştir. Anadolu'da Lokman hekim olarak isimlendirilen şifacılar bitkilerin yaprak, çiçek, meyve, tohum, kabuk, kök gibi kısımlarından çay, şurup, macun, merhemler vb. şekilde ilaçlar hazırlamışlardır. Bu ürünlerin hazırlanmasında bitkilerden elde edilen yağlarda kullanılmıştır.

Son yıllarda doğal tıbbaya yönelik çok fazla araştırma yapılmaktadır. Yapılan araştırmalar neticesinde elde edilen bilgiler ışığında şifalı bitkiler ve onlardan elde edilen yağların kullanımı artmakta ve araştırılmaya devam etmektedir. Yara iyileşmesinde mikroskobun kullanılması ile beraber elde edilen verilerin yanında yara iyileşmesi üzerinde etkili biyolojik moleküllerin keşfiyle yara iyileşme mekanizması daha iyi anlaşılmış bu sayede yara iyileşmesine etkisi olan birçok lokal ve sistemik faktör belirlenmiştir (Adışen ve Aksakal, 2007; Deniz, 2010).

Sağlık alanında çok önemli bir yere sahip olan Zeytinyağının terapötik ve sağlık özellikleri binlerce yıldır bilinmektedir, öyle ki Hipokrat, akıl hastalıklarını iyileştirmek için ve ülserleri iyileştirmek için zeytinyağının kullanılmasını tavsiye etmiştir. Orta Çağ ve Rönesans döneminde zeytinyağı jinekolojik enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılmış ve kalp hastalığı, ateş ve hipertansiyon tedavisinde

yararlı olduğu düşünölmüştür. Avrupa'da Avicenna olarak anılan Tıbbın babası İbn-i Sina'nın, *El-Kanun Fit Tıb* kitabında kabızlık, kısırlık, öksürük vb çeşitli hastalıklarda zeytinyağının kullandığı çeşitli reçeteleri mevcuttur. Dermatolojik açıdan baktığımızda ise pişik, yanık, yara, deri enfeksiyonlarında, *Staphylococcus aureus* gibi Gram-pozitif bakterilere, Gram-negatif bakterilere ve *Candida* spp. dahil çeşitli mantar türlerine karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu da kanıtlanmıştır (Boumann, 2007; Al-Waili N.S, Saloom ve Al-Waili A.N, 2006).

Aslında bu özellikler, zeytinyağını enflamatuar ve mikotik deri hastalıklarının tedavisinde kullanılan bazı topikal formülasyonların önemli bir bileşeni haline getirmektedir (Boumann, 2007).

Tedavide çok önemli bir yere sahip olan yağların tedavi edici özelliklerini ozon ekleyerek daha da geliştirmenin mümkün olduğu kanıtlanmıştır. Ozonlama işlemi yağın kimyasal yapısında değışikliğe neden olur. Yağ yapısında bulunan karbon-karbon doymamış çifte bağlar ozonla tepkimeye girdiğinde farklı kimyasal ve fiziksel özelliklere sahip, ozonlanmış yağın biyolojik aktivitesinin artmasından sorumlu olduğu düşünölen peroksitler, aldehitler ve ozonitler meydana gelmektedir. Bu bileşiklerin miktarları ozonlanan yağın cinsine, ozonlama süresine, ortam sıcaklığına ve ozon jeneratörü çeşidine göre değışiklik göstermektedir (Radzimierska-Kazmierczak ve diğeri, 2021).

Ozon (O_3) iyi bir antibakteriyel, antiviral ve antifungal ajanlardan biri olarak kabul edilmiştir ve ampirik olarak klinik terapötik bir ajan olarak kullanılmıştır (Martínez ve diğeri, 2005; Smith ve diğeri, 2017). Ozonun, bu özelliğinin daha fazla oksitleyici özelliklerine dayanarak bakteri hücre duvarlarının ve sitoplazmik zarın tahrip olmasına sebep olmasından kaynaklandığı düşünölmektedir. Bu sayede hücre geçirgenliğinde bir artış olmakta ve ozon bakteri hücrelerine girmektedir. Ozon (O_3) önce patojenleri ortadan kaldırır ve ardından oksijeni (O_2) serbest bırakarak fibroblastların çoğalmasını aktive eder, dolayısıyla keratinoblastların çoğalması ve ardışık iyileşme ile hücreler arası matrisin inşasını aktive eder ve yara iyileşmesini sağlar (Nagayoshi ve diğeri, 2004).

Ozonlanmış zeytinyağı; atopik dermatit, kontakt dermatit, ihtiyozis, sedef hastalığı, akne, sürtünme, bası ülserleri (yatak yarası) , böcek ısırıklarının neden olduğu kabarcıklar, yanıklar, diyabetik yaralar gibi çeşitli cilt hastalıklarının ve aşırı

duyarlılığın tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır (De Almeida, Beatriz, Micheletti, ve De Arruda, 2012).



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Deri ve Derinin Yapısı

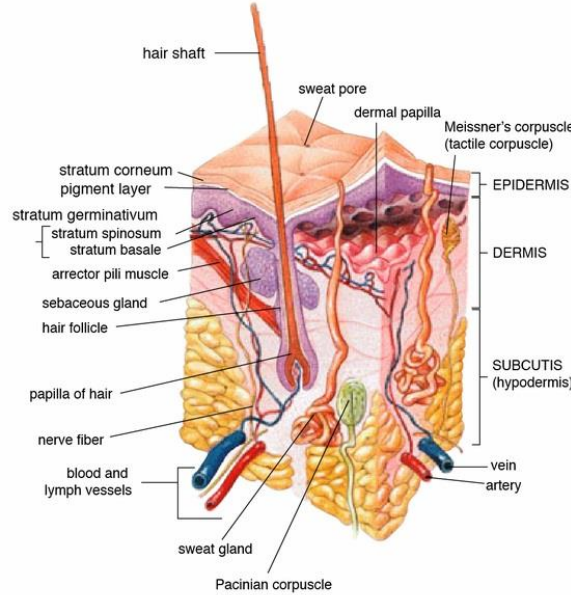
Deri; vücudumuzun etrafını saran, kendine has işlevleri bulunan, bütün memeli canlıların yaşamı için önemli ve gerekli olan en büyük organımızdır. Ortalama 75 kg ağırlığında ki yetişkin bir insan vücudunda 1.8m² yüzey alanını kaplamaktadır (Anonymous, 2006).

Deri, vücudumuzun dış ortamla ilişkisini sağlar. Duyu sinirlerinin birçoğu deride sonlanmaktadır. Bu sayede dokunma, ağrı, basınç gibi duyuları alır, vücudu travma ve mikroorganizmalardan koruyarak vücudun ilk savunma bariyerini oluşturur. Ayrıca terleme ile beraber vücut ısısını düzenler (Macri, Silvestein ve Clark, 2007).

2.1.1. Derinin Tabakaları;

Deri dıştan içe doğru;

- Epidermis,
- Dermis,
- Hipodermis tabakalarından oluşur. (Kierszenbaum, 2007).



Şekil 1: Derinin yapısı ve tabakaları

<https://tr.weblogographic.com/what-is-difference-between-epidermis>

2.1.1.1.Epidermis

İnsanlarda epidermis; tabakalı yassı epitel dokuya sahiptir. Derinin en dış tabakasıdır. Epidermisin %95'ini keratinositler oluşturmaktadır. Kalan %5 lik kısmı Langerhans hücreleri, Merckel hücreleri ve melanositlerden oluşmaktadır. Keratinositler epidermisin mekanik ve su bariyeri işlevinden sorumludur. Langerhans hücreleri bağışıklık tepkisi, Merckel hücreleri duyu işlevlerinden ve melanositler deri pigmentasyonundan sorumludur (Woo, 2019).

2.1.1.2.Dermis

Dermis, epidermisin altında hipodermisin yüzeyinde yer alan mezenkimal kökenli bir bağ dokusu tabakasıdır. Kolojen ve elastik liflerden oluşan lifli bir yapıdadır. Yapısında; hyaluronik asit, proteoglikanlar ve glikoproteinler gibi glikozaminoglikanlar içeren amorf hücre dışı "temel madde" bulunur. Dermis tabakası kolajen yapının haricinde kıl folikülleri, kan damarları, sinir uçları, ter ve yağ bezleri de bulunmaktadır. Ayrıca dermisin bağ dokusu içerisinde fibroblastlar, makrofajlar, adipositler, Schwann hücreler, mast hücreleri ve kök hücreler olmak üzere birçok hücre tipi bulunmaktadır (Woo, 2019).

Dermisin görevi, cildi ve daha derin katmanları desteklemek ve korumak, termoregülasyona yardımcı olmak ve duylara yardımcı olmaktır (Brown ve Krishnamurthy, 2020).

2.1.1.3.Hipodermis

Hipodermis, dermis tabakasının altında bulunmaktadır. Yağ ve bağ dokusu, ana kan damarları, sinirler ve lenf damarlarından oluşur. Obez olmayan bireylerde tüm vücut yağının yaklaşık %80'i hipodermis tabakası içerisinde bulunur. Hipodermisin içerdiği bu yağ, iştahın düzenlenmesine ve metabolik enerji kontrolüne katkı sağlayan leptin hormonu gibi hormonlar üreten endokrin bir görevi bulunmaktadır. Hipodermis ısı izolasyonu sağlar ve iyi bir besin deposudur (Lai-Cheong ve McGrath, 2017).

2.2.Yara Tanımı

Yara, cilt ve mukozayı oluşturan dokuların travmayla veya cerrahi bir sebeple fonksiyonel ve anatomik yapısının bütünlüğünün bozulmasıdır. Doku hasarı

sonrasında vücut; hücresel, fizyolojik ve biyokimyasal bir dizi kompleks işlemler ile iyileşmeyi gerçekleştirir (Kaltalıoğlu, 2012).

2.2. 1.Yara İyileşmesi ve Evreleri

Yara iyileşmesi; dokuda keratinositler, fibroblastlar, endotel hücreler ve inflamatuvar hücreler gibi birçok hücre grubunun görev aldığı, çeşitli enzimlerin ve büyüme faktörünün gerektiği ve sinyal yollarının birbiriyle ilişkilendirildiği kompleks olaylar sürecidir (Blakytyn ve Jude, 2006).

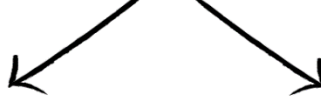
İyileşme süreci hemostaz ve inflamasyon, proliferasyon ve yeniden şekillenme (modelleme) olmak üzere birkaç adımda gerçekleşir. Herbir basamakta birdizi çeşitli enzimlerin, büyüme faktörlerinin yer aldığı birçok etkileşim olur. Bu olaylar ince çizgilerle birbirinden ayrılamayan, birbiri ile iç içe geçmiş kesintisiz devam eden olaylar olarak devam eder ve iyileşme tamamlanır (Falanga, 1993).

- Hemostaz ve inflamasyon evresi 3-6 gün,
- Proliferatif evre 4-21 gün,
- Yeniden şekillenme evresi yaklaşık 21 gün-1/2 yıl sürmektedir (Falanga, 1993).

2.2.1.1.Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Yara iyileşmesinde etkili faktörler lokal ve sistemik olmak üzere iki başlık altında toplanabilir (Umar ve Damar, 2017).

Yara İyileşmesini Olumsuz Olarak Etkileyen Faktörler



Lokal faktörler

- Kan akışının yeterli olması
- Derinin gerilmesi
- Cerrahi yaranın uygun kapatılmaması
- Yetersiz venöz drenaj
- Yabancı cisim varlığı
- Enfeksiyon varlığı
- Yaranın eklem gibi hareketli bölgede olması

Sistemik faktörler

- Obezite
- Sigara kullanımı
- Beslenme bozukluğu
- İleri yaş
- Vitamin-mineral eksikliği
- Metabolik hastalıklar
- Kemoterapi ve radyoterapi tedavileri
- İmmün sistem baskılayıcı ilaç kullanımı
- Steroid ve antikoagülan ilaç kullanımı

2.2.2.Yaraların Sınıflandırılması

Yaralar çeşitli şekilde sınıflandırılmaktadır. Bunlar; yaranın iyileşme süresine, bütünlüğüne, kontaminasyon durumuna, kökenine, etiyojisine göre yapılan farklı sınıflandırmalardır (Umar ve Damar, 2017).

Kökenine göre yaralar:

- ➔ Mekanik yaralar
- ➔ Kimyasal yaralar
- ➔ Radyasyon kaynaklı yaralar
- ➔ Termal yaralar
- ➔ Hastalıklardan kaynaklanan yaralar
- ➔ Cerrahi yaralar
- ➔ Mikrobiyal enfeksiyon kaynaklı yaralar
- ➔ Hayvan ısırıkları

Yara iyileşmesi süresine göre yaralar:

- ➔ Akut yaralar
- ➔ Kronik yaralar

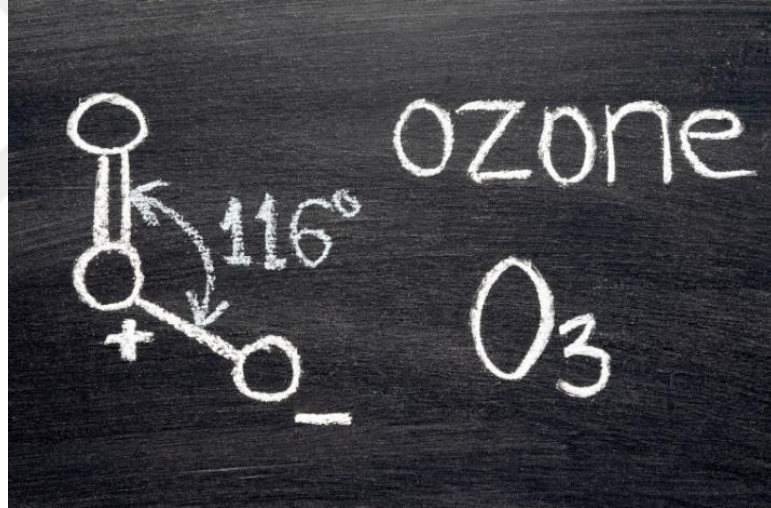
Kontaminasyon durumuna göre yaralar:

- Temiz yaralar
- Temiz kontamine yaralar
- Kontamine yaralar
- Ağır kontamine/kirli yaralar

Bütünlüğüne göre yaralar:

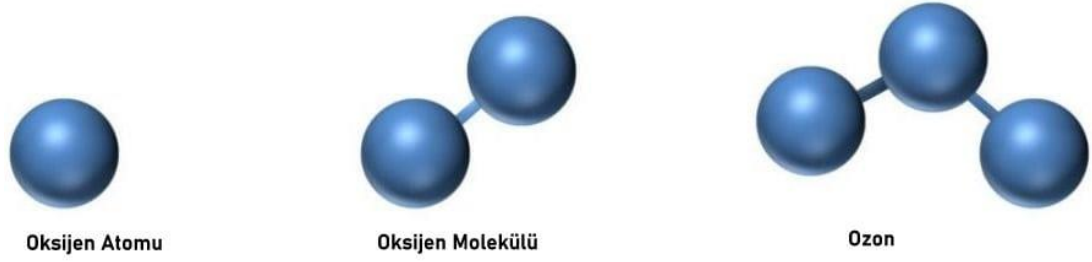
- Açık yaralar
- Kapalı yaralar

2.3. Ozon



2.3.1. Ozon Tanımı

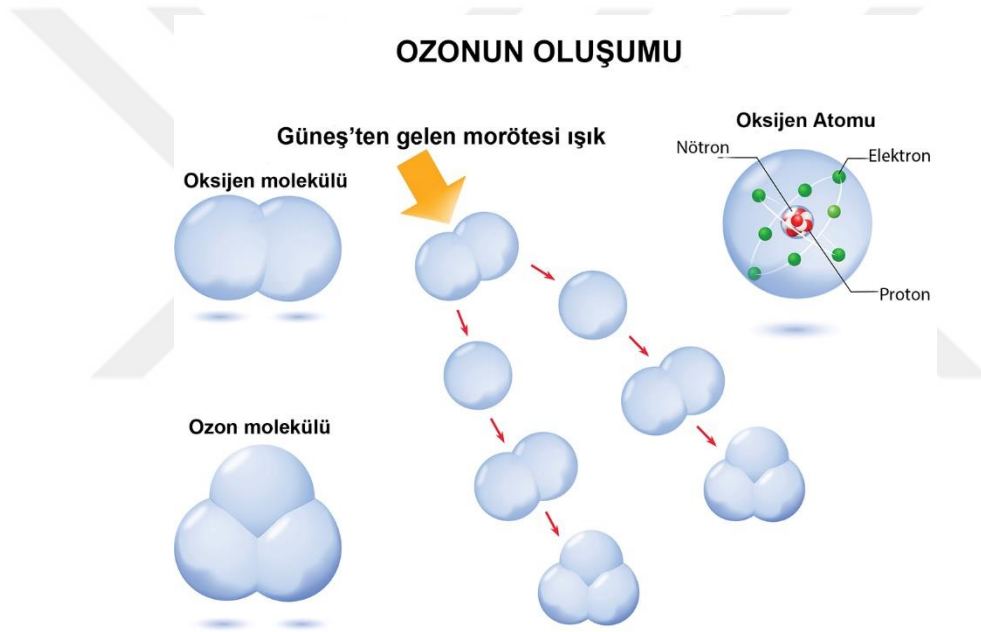
Ozon, Yunanca kokan, koku yayan anlamına gelen 'ozein' kelimesinden türetilmiş, gaz halinde bulunan, açık mavi renkli, karakteristik kokusu olan üç oksijen (O₃) atomuna sahip bir moleküldür.



Şekil 2: Oksijen atomu, oksijen molekülü ve ozon molekülü

<https://www.muhendisbeyinler.net/oksijen-nedir-ve-oksijenin-ozellikleri/>

Ozon (O_3), ultraviyole (UV) ışınlarıyla veya oksijen atomlarının üzerine yapay olarak uygulanan kuvvetli elektriksel akım ile oluşur.



Şekil 3: UV etkisiyle ozon oluşumu.

UV etkisiyle oksijen (O_2) iki adet oksijen (O) atomuna ayrılır. Daha sonra serbest O atomlarından bir tanesi O_2 birleşerek O_3 oluşturur (Bocci, Zanardi ve Travagli, 2011).

2.3.2.Ozonun Tarihçesi

Ozon, 1839 yılında Alman kimyager Christian Friedrich Schönbein tarafından keşfedilmiştir.

Tıbbi kullanımını açısından bakıldığında Birinci Dünya Savaşı'nda Dr. George Stoker, savaş yaralarında ozon gazı uygulamış ve tedavide olumlu sonuçlar elde ettiğini bildirmiştir (Stoker, 1917).

1957 yılında Alman Hekim Hans Wolff ile Alman Fizikçi ve Hekim Joachim Hänsler tıbbi kullanıma yönelik ilk ozon jeneratörünü geliştirmişlerdir (Babacan, 2008).

2.3.3.Ozonun Medikal Kullanımı

Ozonun keşfi ile birlikte ilk yıllarda medikal olarak kullanılmamıştır. 'Ozon her zaman zehirlidir.' düşüncesi ile temkinli yaklaşılmıştır. Ancak zamanla uygun doz ve uygun uygulama yöntemleri ile olumlu etkileri ortaya çıkmıştır (Bocci, 2005).

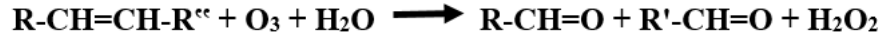
2.3.3.1.Medikal Ozonun Etki Mekanizması

Medikal ozon ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında sağlıklı bireyler üzerinde medikal ozon kullanıldığında, doza bağlı olarak belirgin bir şekilde İmmun/inflamatuvar yanıt katılan hücrelerin TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-6 ve diğer interlökin seviyelerini yükseltebildiğini gösterilmiştir (Bocci ve diğerleri, 1998).

Ozon gazı vücuda verildiğinde su, serum, lenf, plazma veya idrar gibi vücut sıvılarında çözünür. Reaksiyona girecek herhangi bir biyomolekül bulunduğu ise bu molekülü oksitler ve hemen ortama oldukça reaktif oksijen verir. Bu tepkime şu şekilde özetlenebilir:



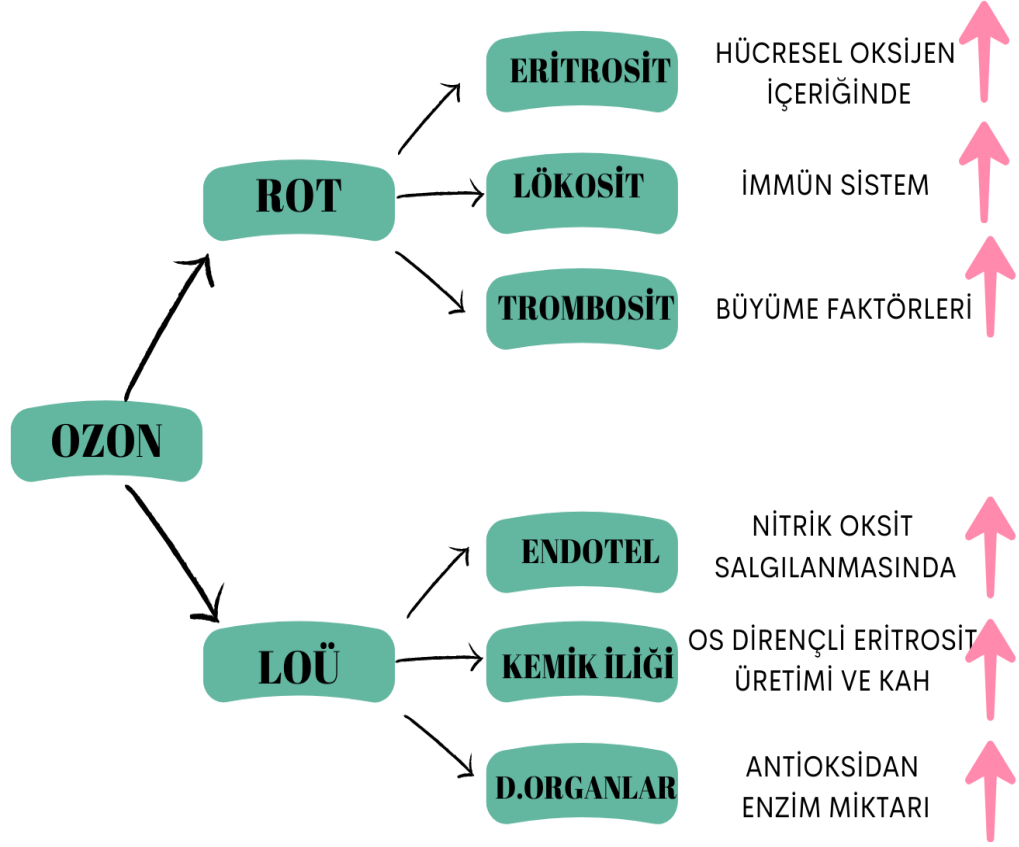
Ozon ilk olarak olarak yağlarla reaksiyona girer. Sırasıyla çoklu doymamış yağ asidi (ÇDYA) ile ve ikincil olarak sırasıyla askorbik asit, ürik asit gibi antioksidanlar, sistein gibi -SH grupları içeren tiyol bileşikler, redükte glutatyon ve albuminle reaksiyona girer. Ozon konsantrasyona bağlı olarak karbonhidratlarla, enzimlerle, RNA ve DNA ile de etkileşebilir. Tüm bu bileşikler ozon karşısında elektron donörü gibi davranarak oksitlenirler. ÇDYA ile olan reaksiyon şu şekilde özetlenebilir:



ÇDYA, uygun dozda ki ozon- su karışımı ile etkileşime girdikten sonra lipid oksidasyon ürünleri (LOÜ) ve H₂O₂ oluşur. Oluşan H₂O₂ başlıca reaktif oksijen türevi (ROT)'dir. Ozonun lipidlerle reaksiyonunda her zaman karbon atomları arasındaki çift bağlar etkilenirken, proteinlerde çoklu aminoasit içeren işlevsel yan zincir bağları da etkilenir. Bu reaksiyon sonucunda kalsiyum kanalları açılır, hücre içi enzim aktivasyonuna bağlı tepkimeler oluşur. Ozonun vücudumuzda oluşturduğu etkiler, ROT ve LOÜ aracılığıyla olmaktadır (Hernandez, 2007).

Ozonun vücuttaki reaksiyon basamakları;

- 1- Ozon kan yoluyla vücuda verildiğinde plazmada hızla çözünür ve kanda bulunan hücrelerin zarlarında ki doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girer. H₂O₂ gibi pek çok ROT meydana gelir. H₂O₂ ' in plazma yarı ömrü çok kısadır(2.5 dakika). Bu kısa sürede hücre içine girer ve birçok reaksiyonu tetiklemeye başlar, sonrasında glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi antioksidanlar tarafından nötralize edilir.
- 2- Nötralize olan ROT'lar yerini LOÜ'ne bırakırlar. Bu ürünler daha kararlı bir yapıya sahiptirler ancak onlar da kana verildiğinde hemen metabolize edilmeye başlanır. Az bir konsantrasyonda geriye kalanlar, oksidatif stresin haberci elçileri olarak vücuda yayılırlar. Bu durum neticesin vücutta ki antioksidan enzimlerin (süperoksit dismutaz, GSH-peroksidaz, GSH-redüktaz ve katalaz gibi) üretimini artar (Snyder ve Baranano, 2001).



Şekil 4: Ozon tedavisinin etkileri

2.3.3.2. Medikal Ozonun Uygulama Yöntemleri

2.3.3.2.1. Majör Otohemoterapi (MAH)

1974 yılında hekim Hans Wolf tarafından uygulanan ve tarif edilen, en yaygın kullanımlı ve düşük riskli ozon uygulama yöntemidir. 50-250ml miktarda ki kişinin kendi kanı ozon dayanıklılığı olan cam şişede 5-10 dakika oksijen-ozon karışımıyla (ozon max. %5, oksijen min. %95) temas ettirildikten sonra 15 dakika aynı kişiye reinfüze edilir (ototransfüzyon). Ozon gazının damar içine direk uygulanması emboli riski oluşturmaktadır. Bu sebeple O_3-O_2 uygun oranda karışım olarak uygulanmasına dikkat edilmelidir.

En önemli endikasyonları arteriyel bozukluk, enfeksiyonlar, romatizmal hastalıklar ve kanser hastalıklarıdır (Bocci, 1999; Bocci, 2006).

2.3.3.2.2.Minör Otohemoterapi (MİH)

Hastadan 5-10 ml kan ozona dayanıklı enjektörlere alınır. Alınan kan ozon ile muamele edildikten sonra ozonun biyolojik moleküller ile reaksiyona girmesi için belli bir süre beklenir ve ardından kas içine yavaşça enjekte edilir. Minör otohemoterapi özellikle immün sistemi uyarmak amacı ile yapılan bir uygulamadır. Allerji, tendon ve ligament patolojilerinde (proliferatif rejenerasyonunu sağladığı için), akne ve fronkülozis gibi cilt lezyonlarında da kullanılır (Bocci, 1999; Bocci 2006).

2.3.3.2.3.Rektal İnsüflasyon:

Ozonun anal yoldan rektum içerisine uygulanmasıdır. Bu uygulamada ozon submukozada ve musküler tabakada çözünerek hem lokal etki hem de venöz ve lenfatik damarlar aracılığıyla yayılarak sistemik etki gösterir. Genel olarak rektal insüflasyon, majör otohemoterapi uygulamanın venöz yapılara uygun olmadığı ve immün sistemi zayıf olan pediatrik hastalarda rekürren enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Bu yöntem çocuklarda en uygun ve pratik yöntemdir. Rektal insüflasyon ayrıca ülseratif kolit, proktit, anal fistül-fissür tedavisinde ve bozulmuş barsak florasını düzeltmek için de kullanılır (Zaky, Fouad ve Kotb, 2011).

2.3.3.2.4.Vajinal İnsüflasyon:

Ozonlu suyla yıkanan vajinanın içerisine ozonun uygulama yöntemidir. Bu uygulama için, bir ozon yıkıcı (destruktör) cihaz gerekmektedir. Uygulama endikasyonları; pelvik inflamatuvar hastalıklar, dirençli vajinal bakteriyel ve mantar enfeksiyonlar, atrofi ve vajinal fibroz hastalıklar bulunmaktadır (ISCO3, 2010).

2.3.3.2.5.İntraartiküler Uygulama:

İntraartiküle uygulama; özellikle ağrılı eklem patolojilerinde (akut veya kronik) kullanılır. Ozon konsantrasyonu 1-20 mg/ml aralığında olacak şekilde eklem büyüklüğüne bağlı olarak tercih edilir. Bu uygulama ile ozonu eklem sıvısında çözünmesiyle eklem içi inflamasyonu azalttığı ve eklem kıkırdağında fibroblast ve kondrositlerin proliferasyonunun indüklediği bilinmektedir. Ayrıca bradikinin ve prostoglandin salınımını azaltarak, ödem absorpsiyonuna ve dolayısıyla ağrının ortadan kalkmasına yardımcı olur (ISCO3, 2010).

2.3.3.2.6.Düşük Basınçlı Ozon Uygulaması:

Ozonun normal atmosfer basıncının altında ki düşük değerlerle lokal yaralarda inflamasyon bölgesine direkt olarak uygulanmasıdır. Özellikle dekübitis yaraları, radyasyon yaraları ve fistüllerde tedaviye yardımcı olmaktadır (ISCO3, 2010).

2.3.3.2.7.Ekstremite Torbalama:

Tarihsel olarak bu metot ozonun tıptaki ilk kullanım şeklidir. Dr. George Stoker 1.Dünya savaşında askerlerin yaralarının tedavisinde kullanmıştır. Ekstremitelerde ki enfeksiyon, ülser ve lokal deri lezyonlarında uygulanmaktadır. Lezyon temizliği (cerrahi debritleme vb.) yapıldıktan sonra lezyonun olduğu ekstremitenin üzerine gaz giriş ve çıkışları olan özel bir plastik poşet içine konular ve poşet içindeki tüm hava boşaltılır. Daha sonra plastik poşete 5-15 dakikalık süre ile ozon verilir. Tedavi boyunca gaz giriş-çıkışı stabil hızda devam eder(Kesik ve diğerleri, 2009).

2.3.3.2.8.Ozonize Su:

Enflamasyonlu yaralarda topikal uygulama şeklidir. Ozonize su (ozonlanmış su) uygulaması lezyon çevresinde ATP üretimini ve hücrel metabolizmasını artırarak lezyon yapışmasına katkı sağlamaktadır. Özellikle inflamatuvar patolojilerde ağrı oluşumunu engellemektedir. İskemik yaralar, enfekte yaralar, yanıklar, mantar enfeksiyonları, zona, herpes zoster, liken ve otitis eksternada kullanılmaktadır. Ozonize su medikal kompresler ile çift damıtılmış sudan taze olarak hazırlanmalıdır. Ozonize suyun oda sıcaklığında yarı ömrü 10 saat, buzdolabındaysa 5 gündür (ISCO3, 2010; Briccoli,1991).

2.3.3.2.9.Ozonize Yağlar:

Topikal olarak ozonun uygulama yöntemidir. Endikasyonları; aftöz lezyonlar, apse, çeşitli yaralar ve yanıklar, eklem ve doku travmaları, mantar hastalıkları, fistüller ve selülitin tedavisi sıralanmaktadır. Ozonize yağlar (ozonlanmış yağlar) tez konusu olarak ayrıntılı anlatılacaktır (ISCO3, 2010).

Tablo 1: Ozonun medikal kullanım endikasyonları (genel bakış) (Smith ve diğerleri, 2017)

Arteriyal dolaşım hastalıkları	Dekübit ülserleri
İmmünsüpresyon ve immün dengesizlikler	Cilt ülserleri
Karsinom hastalarında adjuvan tedavi	Kötü iyileşen yaralar
Viral hastalıklar	Diabetik kangren
İnflamasyona bağlı gelişen hastalıklar	Yanıklar
Romatolojik hastalıklar	Gonartroz
Raynaud's sendromu	Diğer eklemlerin artrozu
Diş hekimliği	Allerjiler
Abse	Akne, fronkül
Parkinsons hastalığı	Dermatit
	Alopesi vb.

2.3.3.3. Medikal Ozon Tedavisinin Yan Etkisi ve Kontrendikasyonları

Medikal ozon tedavisi yan etkisine baktığımızda yok denecek seviyededir diyebiliriz. Uygulamada kullanılan ozon dozuna çok dikkat edilmelidir. Yüksek doz yan etki oluşmasına sebep olabilmektedir. Bu zamana kadar bildirilen yan etkiler baktığımız uygulama hatalarına bağlı olarak lokal gelişmiş komplikasyonlardır. Bazı durumlarda ozon tedavisi uygun olmayabilir. Bu durumlar; glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliği (favizm), anjiotensin çevirici enzim (ACE) inhibitörü tedavisi görenler, hamilelik (özellikle erken dönem), hipertiroidi, kontrol altına alınamayan kardiyovasküler hastalıklar, kanama bozukluğu ve ozona reaksiyon gösteren alerjik ve astım hastaları olarak sıralanabilir (Bocci, 2005).

2.3.4. Bitkisel Yağların Ozonlanması

Bitkilerle tedavi insanlık tarihi kadar eskidir. Yağlarla tedavi ise ateşin keşfi ile bitkilerin yakılarak elde edilen uçucu yağların kokuları ile insanların hem kendilerini korumaları hem de tütsülerle güzel kokmaya çalışmaları ile başlamaktadır.

21. yüzyıla geldiğimizde kimya ve biyokimya alanlarında yapılan çalışmalar ve elde edilen neticeler sayesinde, doğal ürünler, içerdiği etken maddeler ve onların

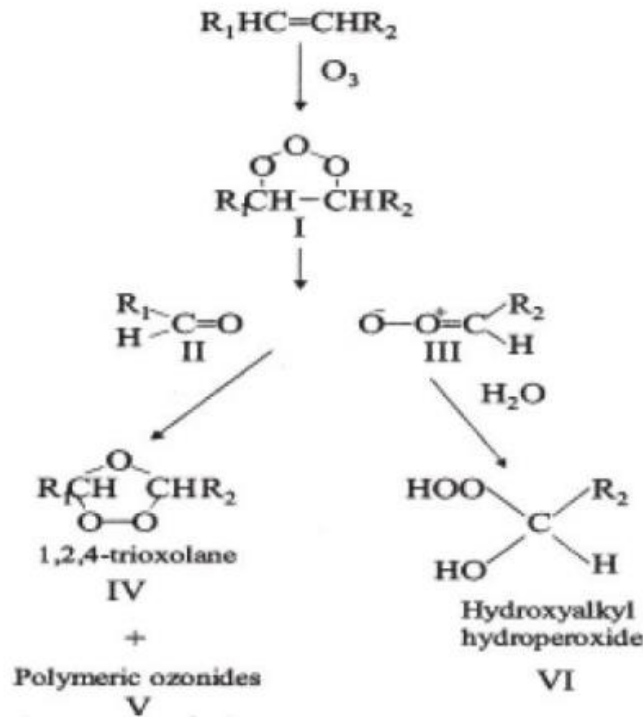
fonksiyonları ile ilgili mekanizmalar anlaşılmaya başlanmıştır (Diaz ve diğerleri, 2006).

Ozon gazı kararsız bir yapıya ve çok yüksek reaktiviteye sahiptir. Ozon tedavisinde ki düşük çözünürlük ve düşük penetrasyon sebebiyle uygulama zorluklarından dolayı ozon yağının (ozonize yağ-ozonlanmış yağ) kullanılması öngörülmüştür (Travagli ve diğerleri, 2010).

Ozon yağı formu, topikal olarak ozon uygulanmasını kolaylaştıran kişisel tedaviye imkan sağlayan bir biyomalzemedir. Ozonlu yağ 4 °C'de 2 yıl boyunca stabil kalmaktadır.

İçerdikleri doymuş ve doymamış yağ asitlerinin özelliklerine bağlı olarak bitkisel yağların karakteri değişmektedir. İçeriklerinde % 97-% 98'ini doymamış yağasitleri bulunur. Bitkisel yağ ve lipitlerin ozonla olan reaksiyonu, triglisertlerdeki karbon-karbon çifte bağlar ile oluşur. Reaksiyon sonucunda hidroperoksitler, ozonidler ve aldehitler oluşmaktadır (Diaz ve diğerleri, 2007).

Bu oksidasyon reaksiyonlarının yapısal ve kimyasal analizi, Criegee mekanizması ile açıklanır (Şekil 5).



Şekil 5: Criegee reaksiyonu

Criegee mekanizmasında ozonun karbon-karbon çift bağına katılmasıyla, kararsız ozonid bileşigi olan 1,2,3,-trioksolan (I) ürünü oluşur ve hızlıca aldehit (II) ve karbonil oksit (III) bileşiklerine bozunur.

Su ya da herhangi bir çözücü olmadığı ortamda II ve III tekrar düzenlenerek 1,2,4,-trioksolan (Cis ve Trans Criegee Ozonidi) (IV) ana ürünüyle polimerik ozonid (V) ürünlerine dönüşür.

Eğer ortamda su bulunuyor ise, karbonil ozonid bileşigi (III), hidroksialkilhidroperoksit (VI) ürününe dönüşür.

Ozonlanmış yağların kalitesi iyot, peroksit ve asit değeri ile belirlenmektedir (Diaz ve diğerleri, 2001).

2.4. Zeytin ve Zeytinyağı

Familya: Oleaceae

Latince adı: Olea europaea L.

Türkçe adı: Zeytin

İngilizce adı: Olive

(Kartal, M., Yüzbaşıoğlu, M. 2011)



Resim 1: Zeytin ağacı (Görsel ücretli alınmıştır)

Zeytin, Dünya'nın bilinen en eski kültür bitkileri arasında yer alan, geniş bölgelerde yayılım gösteren yetiştirilen bir bitkidir. Akdeniz havzasında makilerde doğal olarak yetişmekle beraber tüm Akdeniz ılıman iklimine sahip topraklarda kültür yapılmaktadır. Anayurdunun neresi olduğuna ilişkin tam bir görüş birliği bulunmamaktadır. Bir teoriye göre, zeytin ağacı anavatanı Suriye ve Güneydoğu Anadolu'yu içinde bulunduran Mezopotamya topraklarıdır (Baytop, 1999).

Zeytinyağı, zeytin ağacının meyvesinden elde edilen bir sıvı yağdır. İçerdiği etken maddelerin doğal özelliklerinde değişikliğe sebep olmayacak sıcaklıkta, uygun tekniklerin uygulanmasıyla üretilen zeytinyağının berrak ve haki yeşilden-sarıya değişebilen renkteki bir yapıya sahiptir (Matos ve diğerleri, 2007).

Kimyasal bir işleme tabi tutulmadan ürettiğimiz zeytinyağının içeriğindeki vitamin, temel yağ asitleri ve diğer besleyici özellikte ki etken maddeleri korunmaktadır (Viola, 2009).



Resim 2: Zeytin ve Zeytinyağı (Görsel ücretli alınmıştır)

2.4.1.Zeytinyağının Kimyasal Yapısı

Zeytinyağı; yaklaşık olarak %98 oranında trigliseritle birlikte, %2 oranında fenolik bileşikler, serbest yağ asitleri, alifatik ve triterpenik alkoller, steroller, hidrokarbonlar, esansiyel bileşikler ve antioksidanlar ve çeşitli özelliklerde ki 230 ayrı etken maddeler ihtiva eden bir karışımdır (Kayahan ve Tekin, 2006).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hayvanlar üzerinde kullanılacak materyal

Deneyde kullanmış olduğumuz ozonlu yağ Balıkesir/Ayvalık bölgesinde yetiştirilen zeytinlerden sıkılmış zeytinyağı Tekozone firmasının sanayi tipi ozon jeneratörü ile Ar-tekin Medikal Üretim firmasında 50gr/saat ozon ile 72 saat uzun süre ozonlanarak elde edilmiştir.



Resim 3: Ozonladığımız zeytinyağının zamana bağlı renk değişimi

3.2. Hayvan materyali

Çalışmamız Kırıkkale Üniversitesi'nde ki Hüseyin Aytemiz Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezinde yapıldı. Çalışmada ağırlıkları 300-350g arasında değişen, 8-10 haftalık, 21 adet sağlık kontrolleri yapılmış ve uygun özelliklere sahip ergin erkek wistar albino ratlar kullanıldı. Ratlar istirahat süresinde ve çalışma süresince standart rat diyeti ile beslendi. Yem ve su ad libitum olarak verildi. Ratlar kafeslerde etik kurallara uygun olarak, birer adet olacak şekilde plastik kutular içerisinde deney hayvan barındırma şartlarında (21 ± 2 °C, 50 ± 5 nem) 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık döngüye sahip oda da barındırıldı. (Masson-Meyers ve diğerleri, 2020).

Hayvanlar; Kırıkkale Üniversitesi'nde ki Hüseyin Aytemiz Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edildi. Bakım, barındırma ve deneysel işlemler bu merkezde yürütüldü. Çalışmamız Kırıkkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 21.07.2022 tarihli 2022/4 nolu toplantısı Karar no:18 sayılı izni ile gerçekleştirildi.



Resim 4: Hayvanların barınma odası

3.3.Hayvan Deneyleri

Çalışma başlıca her bir grup n:7 olacak şekilde 3 grup şekilde planlanmış ve uygulanmıştır.

- | | |
|---------------------------------------|---|
| Grup 1 (kontrol+yara) | :14 gün serum fizyolojik uygulanacak grup (n:7) |
| Grup 2 (zeytinyağı+yara) | :14 gün sadece zeytinyağı uygulanacak grup (n:7) |
| Grup 3 (ozonlanmış zeytinyağı + yara) | :14 gün ozonlanmış zeytinyağı uygulanacak grup(n:7) |

Tablo 2: Deneme ve Kontrol grupları

Deneme ve Kontrol Grupları	Grup Deneksayısı (n)	Toplam Denek Sayısı (n)
Grup 1 (kontrol+yara)	7	21
Grup 2 (zeytin yağı+yara)	7	
Grup 3 (ozonlanmış zeytin yağı +yara)	7	

Tüm gruplarda denemeler ratların 14 günlük istiharat süreci sonrası başlatılmıştır.

Deneyde uygulanan materyaller:



Resim 5: Grup 1 de uygulanan materyal: serum fizyolojik (SF)



Resim 6: Grup 2 de uygulanan materyal: zeytinyağı (ZY)



Resim 7: Grup 3 de uygulanan materyal: ozonlanmış zeytinyağı (OZY)

3.3.1. Hayvanların Deneye Hazırlanması

Yara oluşturmak için tüm ratlara cerrahi işlem başlamadan önce anestezi amacıyla Xylazine hydrochloride 2-5mg/kg, Ketamine hydrochlorure 40-50 mg/kg ile genel anestezi sağlandıktan sonra, ratlar karınları üzerine sırt üstü olacak pozisyonda

yatırılarak dorsal tüyleri deriye hasar vermeden tıraş makinesiyle yaklaşık 4X4 cm boyutlarında tıraşlanmıştır.



Resim 8: Sırt bölgesi tıraşlanmış deney hayvanı

Tıraşlanan sırt bölgesi, serum fizyolojik ile yıkandı, kıllardan temizlendi. Yara yapılacak alan %70'lik alkolle silindi sonrasında povidone iodine ile gerekli antisepsi sağlandı. Sonra Punch Biyopsi aleti ile her rattan epidermis ve dermisi de içine alacak şekilde, yaklaşık 10 mm çapında tam kat eksizyonel yara (defekt) oluşturuldu (Masson-Meyers ve ark., 2020). Postopore dönemde analjezik etki amacı ile 2,5mg/kg dozunda flunixin meglumine subcutan şekilde uygulandı, deneklere 24 saat analjezi sağlandı.



Resim 9: Punch biyopsi aleti ile yara oluşturma işlemi

3.3.2. Zeytinyağı ve Ozonlu Zeytin Yağının Uygulanması ve Yara lümleri

Ratlarda deneysel olarak yara oluşturulduktan sonra günlük lokal uygulama şeklinde;

Grup I'e serum fizyolojik, Grup II'e zeytinyağı ve Grup III'e ozonlanmış zeytin yağı 14 gün boyunca her gün lokal olarak yara üzerine uygulandı. Uygulama sırasında 0, 3, 7, 10 ve 14. günlerde S l marker kalem ile asetat kağıdı üzerine yaranın milimetrik ölçümleri çizildi ve iyileşme oranları gelişimi takibi yapıldı.

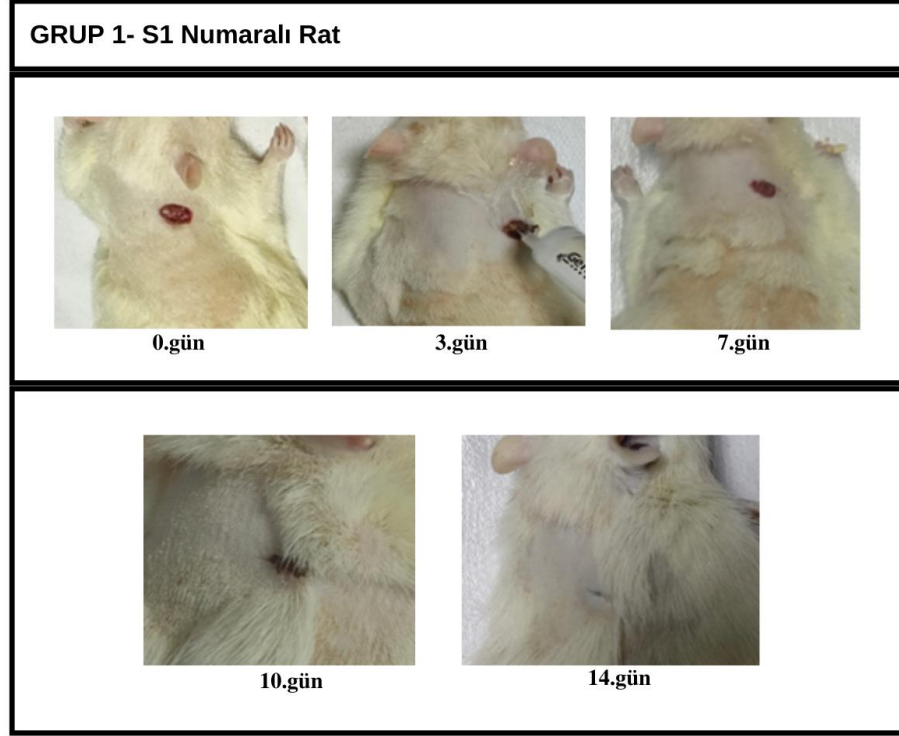


Resim 10: Yaraların asetatlı kağıt üzerine aktarımı, çizimi

4.BULGULAR

Çalışmamızda 3 gruba ayırdığımız deneklerin; Grup 1 (SF) , Grup 2 (ZY), Grup 3 (OZY) için oluşturmuş olduğumuz deneysel yaraların 0, 3, 7, 10 ve 14. Günler için asetatlı kağıt üzerine S- marker kalem ile çizimleri aşağıdaki gibidir.

Resim 11:Deney Fotoğrafları



GRUP 1- S2 Numaralı Rat



0.gün



3.gün



7.gün



10.gün



14.gün

GRUP 1- S3 Numaralı Rat



0.gün



3.gün



7.gün



10.gün



14.gün

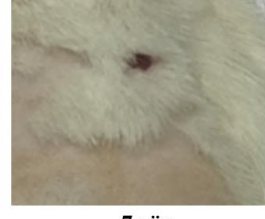
GRUP 1- S4 Numaralı Rat



0.gün



3.gün



7.gün



10.gün

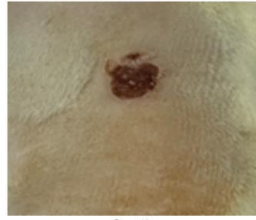


14.gün

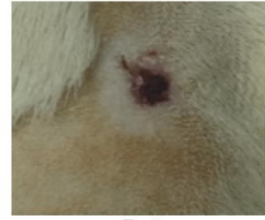
GRUP 1- S5 Numaralı Rat



0.gün



3.gün



7.gün



10.gün



14.gün

GRUP 1- S6 Numaralı Rat



0.gün



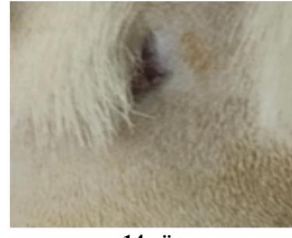
3.gün



7.gün



10.gün



14.gün

GRUP 1- S7 Numaralı Rat



0.gün



3.gün



7.gün

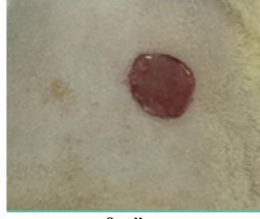


10.gün

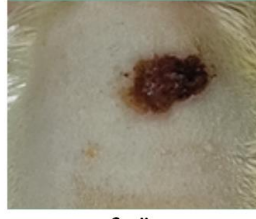


14.gün

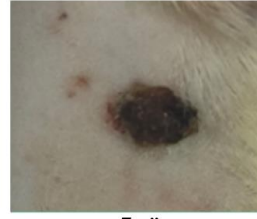
GRUP 2- Z1 Numaralı Rat



0.gün



3.gün



7.gün

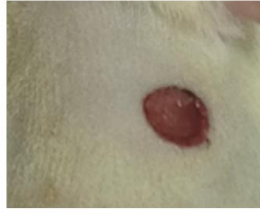


10.gün



14.gün

GRUP 2- Z2 Numaralı Rat



0.gün



3.gün



7.gün



10.gün



14.gün

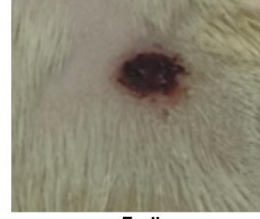
GRUP 2- Z3 Numaralı Rat



0.gün



3.gün



7.gün



10.gün



14.gün

GRUP 2- Z4 Numaralı Rat



0.gün



3.gün



7.gün



10.gün



14.gün

GRUP 2- Z5 Numaralı Rat



0.gün



3.gün



7.gün



10.gün



14.gün

GRUP 2- Z6 Numaralı Rat



0.gün



3.gün



7.gün



10.gün



14.gün

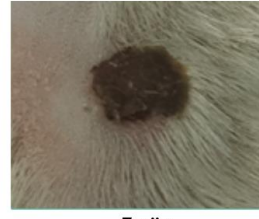
GRUP 2- Z7 Numaralı Rat



0.gün



3.gün



7.gün



10.gün



14.gün

GRUP 3- K1 Numaralı Rat



0.gün



3.gün



7.gün



10.gün



14.gün

GRUP 3- K2 Numaralı Rat



0.gün



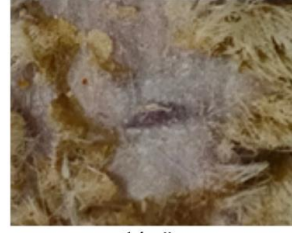
3.gün



7.gün



10.gün



14.gün

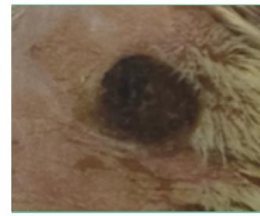
GRUP 3- K3 Numaralı Rat



0.gün



3.gün



7.gün



10.gün



14.gün

GRUP 3- K4 Numaralı Rat



0.gün



3.gün



7.gün



10.gün



14.gün

GRUP 3- K5 Numaralı Rat



0.gün



3.gün



7.gün



10.gün



14.gün

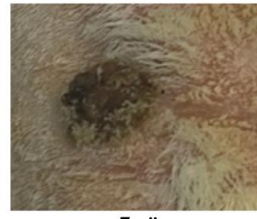
GRUP 3- K6 Numaralı Rat



0.gün



3.gün



7.gün



10.gün

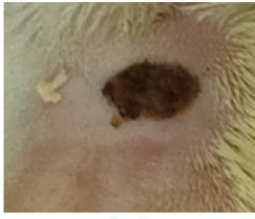


14.gün

GRUP 3- K7 Numaralı Rat



0.gün



3.gün



7.gün



10.gün



14.gün

4.1. İstatistik Analiz

Her bir grupta 7'şer rat olması sebebiyle parametrik olmayan yöntemler tercih edildi. R yazılım paketi kullanılarak Faktör Deneylerinde Longitudinal Verinin Nonparametrik Analiz Metodu (npaRLD) “grup * zaman” ortak etkileşiminin anlamlılığı test edildi (<https://cran.r-project.org/web/packages/npaRLD/npaRLD.pdf>). Çoklu karşılaştırmalarda ikili değerlendirmelerde Bonferroni Holm düzeltmesi uygulandı. İstatistiksel analizler *Jamovi (Version 2.3.21)*, *JASP (Version 0.17.0)* ve *R (version 4.2)* programları ile yapıldı ve istatistik analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 (p-value) olarak dikkate alındı.



4.2. Bulgular

Çalışmaya her bir grupta yedi rat olmak üzere toplamda 21 rat dahil edildi. Yara alanı ölçümleri, grup ve zaman açısından Tablo 3’de verildi. Ozonlu zeytinyağı grubundaki deneklerdeki 0. gün (bazal) yara alanı $98,3 \pm 4,2 \text{ mm}^2$ iken, serum fizyolojik ve zeytinyağı gruplarında $96,3 \pm 6,7 \text{ mm}^2$ ve $102,3 \pm 2,9 \text{ mm}^2$ olarak ölçüldü.

Tablo 3. Yara alanı ölçümlerinin her bir gruptaki farklı zaman dilimlerindeki ölçüm değerleri.

Yara alanı (mm ²)	Gruplar		
	Serum fizyolojik (n=7)	Zeytinyağı (n=7)	Ozonlu zeytinyağı (n=7)
0. Gün	$96,3 \pm 6,7$	$102,3 \pm 2,9$	$98,3 \pm 4,2$
	96,0 [85,0- 106,0]	103,0 [97,0- 106,0]	98,0 [94,0- 105,0]
3. Gün	$85,3 \pm 11,5$	$84,9 \pm 2,7$	$80,4 \pm 11,6$
	85,0 [67,0- 100,0]	85,0 [82,0- 90,0]	78,0 [64,0- 98,0]
7. Gün	$38,7 \pm 6,6$	$60,0 \pm 10,8$	$69,7 \pm 9,8$
	39,0 [26,0- 45,0]	63,0 [44,0- 75,0]	74,0 [54,0- 78,0]
10. Gün	$19,1 \pm 5,7$	$24,6 \pm 9,7$	$21,9 \pm 12,6$
	16,0 [14,0- 27,0]	20,0 [17,0- 39,0]	18,0 [7,0- 45,0]
14. Gün	$11,4 \pm 4,2$	$9,1 \pm 1,6$	$3,6 \pm 1,6$
	10,0 [7,0- 20,0]	9,0 [6,0- 11,0]	4,0 [2,0- 6,0]

Değerler ortalama standart sapma ve ortanca [Min.-Maks.] olarak verildi.

Yara alanı ölçümlerinin deney süresinde farklı zaman dilimleri arasında anlamlı değişimler gösterdiği tespit edildi ($p<0,001$) (Tablo 2). Her bir grupta 3., 7., 10. ve 14. günlerdeki yara alanı ölçümleri, bazal 0. gün ölçümlerine göre anlamlı olarak daha düşüktü (hepsi için $p<0,001$). Deney süresinde her bir gruptaki yara alanındaki azalma, diğer zaman aralıklarının ikili karşılaştırmalarında da anlamlı olarak devamlılık gösterdi ($p>0,001$) (Tablo 4).

Tablo 4. Yara alanı değişimlerinin grup içi zamana göre ikili karşılaştırma sonuçları.

	Gruplar		
	Serum fizyolojik	Zeytinyağı	Ozonlu zeytinyağı
	p-değeri	p-değeri	p-değeri
0.Gün - 3.Gün	<0,001	<0,001	<0,001
0.Gün - 7.Gün	<0,001	<0,001	<0,001
0.Gün - 10.Gün	<0,001	<0,001	<0,001
0.Gün - 14.Gün	<0,001	<0,001	<0,001
3.Gün - 7.Gün	<0,001	<0,001	<0,001
3.Gün - 10.Gün	<0,001	<0,001	<0,001
3.Gün - 14.Gün	<0,001	<0,001	<0,001
7.Gün - 10.Gün	<0,001	<0,001	<0,001
7.Gün - 14.Gün	<0,001	<0,001	<0,001
10.Gün - 14.Gün	<0,001	<0,001	<0,001

Her bir gruptaki yara alanının zaman içindeki değişiminin grup*zaman etkileşimi ile analizi **Tablo 5**'de verildi.

Yara alanındaki 0. (bazal) ile 14. gün arası değişim grup*zaman etkileşimi dikkate alınarak karşılaştırıldığında, gruplar arasındaki anlamlı bir farklılık olduğu görüldü ($p<0,001$). Gruplar arası çoklu karşılaştırmalarda, bu anlamlılığın 7. gün ve 14. gün ölçülen yara alanı değerlerinden kaynaklandığı tespit edildi.

Serum fizyolojik kullanılan grupta 7. gün ölçülen yara alanı, ozonlu zeytinyağı ve zeytinyağı grubundaki değerlerden anlamlı olarak daha küçüktü ($p=0,001$). Buna karşın, ozonlu zeytinyağı grubunda 14. gün ölçülen yara alanı değeri, serum fizyolojik ve zeytinyağı gruplarındaki yara alanlarına göre anlamlı olarak daha

düşüktü ($p=0,001$). Diğer zaman aralıklarında gruplar arasında grup*zaman etkileşimi ile anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$) (**Tablo 5**).

Kullanılan farklı maddeler dikkate alınarak deney süresinin sonunda yara iyileşmesine her bir maddenin rölatif etkisinin belirlendiğinde, en düşük rölatif etkinin zeytinyağından ve en yüksek rölatif etkinin ozonlu zeytinyağından kaynaklandığı görüldü (**Şekil 6**).



Tablo 5. Her bir gruptaki yara alanının zaman içindeki değişiminin grup*zaman etkileşimi ile analizi.

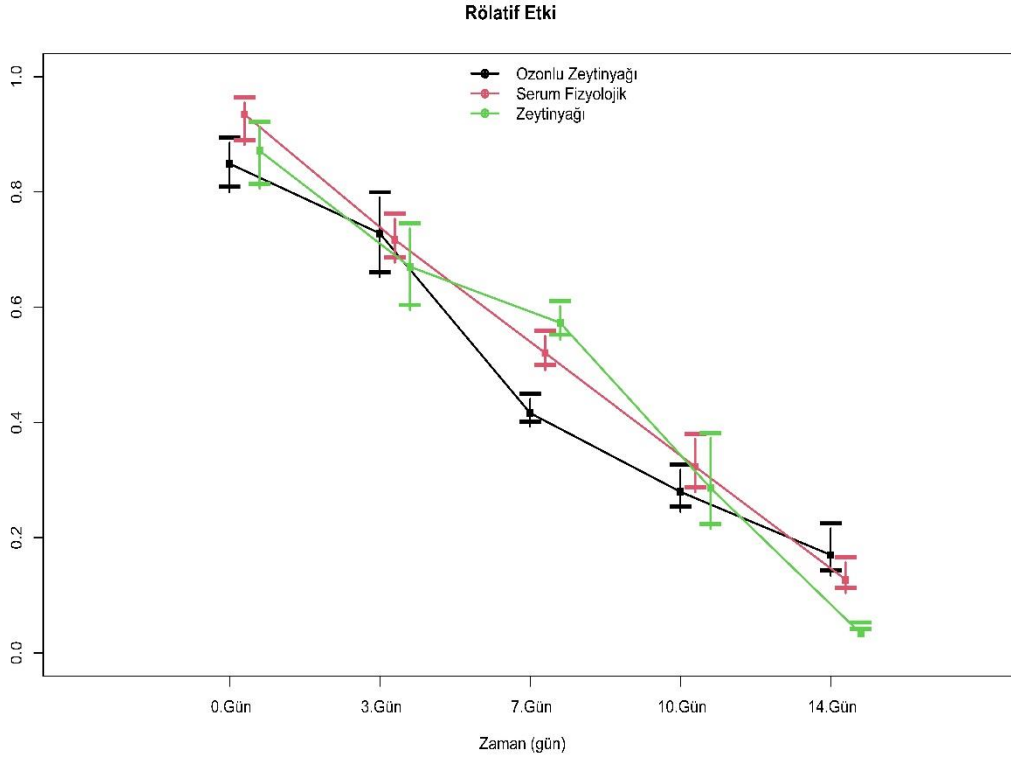
Yara alanı (mm ²)	Değerlendirme zamanı	Gruplar			Grup * Zaman ortak etkileşimi (Wald-Type Statistic)	Gruplar arası çoklu karşılaştırmalar	
		Serum fizyolojik (n=7)	Zeytinyağı (n=7)	Ozonlu zeytinyağı (n=7)			
0. Gün		96,3 ± 6,7	102,3 ± 2,9	98,3 ± 4,2	p<0,001	0,101	
		96,0 [85,0- 106,0]	103,0 [97,0- 106,0]	98,0 [94,0- 105,0]			
3. Gün		85,3 ± 11,5	84,9 ± 2,7	80,4 ± 11,6		p=0,001 / Grup 1 < Grup 2, Grup 3	
		85,0 [67,0- 100,0]	85,0 [82,0- 90,0]	78,0 [64,0- 98,0]			
7. Gün		38,7 ± 6,6	60,0 ± 10,8	69,7 ± 9,8			p=0,001 / Grup 1, Grup 2 > Grup 3
		39,0 [26,0- 45,0]	63,0 [44,0- 75,0]	74,0 [54,0- 78,0]			
10. Gün		19,1 ± 5,7	24,6 ± 9,7	21,9 ± 12,6			
		16,0 [14,0- 27,0]	20,0 [17,0- 39,0]	18,0 [7,0- 45,0]			
14. Gün		11,4 ± 4,2	9,1 ± 1,6	3,6 ± 1,6	p=0,001 / Grup 1, Grup 2 > Grup 3		
		10,0 [7,0- 20,0]	9,0 [6,0- 11,0]	4,0 [2,0- 6,0]			

Değerler ortalama standart sapma ve ortanca [Min.-Maks.] olarak verildi.

Grup 1: Serum fizyolojik

Grup 2: Zeytinyağı

Grup 3: Ozonlu Zeytinyağı



Şekil 6. Yara iyileşmesinde kullanılan maddelerin yara alanı üzerindeki relatif etkisinin şekilsel gösterimi.

5. TARTIŞMA

Ozon genellikle zehirli bir gaz olarak kabul edilir ancak tedavi amacıyla kullanılabilen tıbbi ozon, atmosferik ozondan farklıdır. Oksijen ve ozonun %0,1 - %5 arası oranında değişen bir karışımıdır. Ozon intraarteriyel, subkutan, intramüsküler, dermal, rektal ve vajinal gibi çeşitli yollarla uygulanabilir.

Ozon tedavisinin geçmişi 1914 yılına, I. Dünya Savaşı sırasında gazlı kangren tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Yaraların tedavisinde ozonlu su kullanılmıştır. Ancak ozonlu suyun stabilitesi düşüktür, oda sıcaklığında yaklaşık 10 saat ve buzdolabında saklandığında yaklaşık 5 gün yarı ömrü vardır. Ozonlanmış su ile karşılaştırıldığında, ozonlanmış yağlar önemli ölçüde daha uzun bir raf ömrüne sahiptir. Ozon, oleik asit gibi tekli doymamış bir yağ asidinin çift bağları arasında bir ozonit olarak istikrarlıdır. Sonuç olarak, ozonlanmış zeytinyağı 4° C sıcaklıkta 2 yıl stabil kalır. Bu özellik ozonlu yağların kullanım kolaylığı sağladığı için çok önemlidir (Bocci, 2006; Patel ve diğerleri, 2012).

Ercan Ş., 2019 yılında Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi'nde yüksek lisans tezi kapsamında bir çalışma yapmıştır. Bu çalışma kapsamında gingivitis teşhis edilen köpeklerde ozonlanmış zeytinyağının ve PRP kullanımının etkinliğini karşılaştırmıştır. Çalışma üniversitenin veteriner fakültesi hayvan hastanesine başvuran, 2.-3 derece gingivitis tanısı almış periodantal yıkımlanma olmayan 14 köpek ile yapılmıştır. Çalışmanın ilk gününde (0.gün) bütün köpeklerin ağız içi serum fizyolojik ile yıkanarak detartraj işlemi yapılmıştır. İşlemi takiben sağ yarıma ozonlu yağ, sol yarıma ise PRP uygulanmıştır. Bu uygulama 3. ve 7. Günlerde tekrarlanmıştır. 14. Gün de çalışma sonlandırılmıştır. Bütün köpeklerden deney sonunda elde edilen klinik muayene bulguları klinik ve istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak ozonlu zeytinyağı uygulanan sağ yarımda PRP uygulanan sol yarımdan istatistiksel olarak gerilemeler olduğu ve klinik açıdan gingivitisin iyileştiği gözlenmiştir. Ozonlu zeytinyağının PRP'ye göre gingivitis vakalarında daha etkili bir iyileşme sağladığı, uygulama kolaylığı ve ucuz maliyeti ile PRP'ye alternatif olarak kullanılabilmesi öngörülmüştür.

Yipel F., 2014 yılında Afyon Kocatepe Üniversitesi'nde Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç hastalıkları Ana Bilim Dalı Doktora tezi kapsamında ozonlanmış zeytinyağı ve bazı uçucu yağların kedilerde ki kulak uyuzu (*Otodectes cynotis*)

üzerine etkilerini çalışmış. Çalışmada 28 adet kedi(farklı ırk, cinsiyet ve yaşlarda) n:7 olacak şekilde 4 gruba rasgele ayrılmış. Grup1' ozonlanmış zeytinyağı, Grup 2'ye sarımsak yağı, Grup 3'e mercanköşk (kekik) yağı ve Grup 4'e permetrin etken maddeli ilaç, 10 gün boyunca her iki kulağa 5 er damla olacak şekilde günde 1 kez uygulanmış. Çalışma sonunda klinik bulgular değerlendirilmiş. Sonuç olarak ozonlanmış zeytinyağı ve permetrinde %100, mercanköşk %85 ve sarımsak yağı uygulanan grupta %71 iyileşme belirlenmiş. Bu çalışma neticesinde kulak uyuzu tedavisinde ozonlanmış zeytinyağının doğal kaynaklardan elde edilen ucuz, yan etkisiz ve güvenilir olması ayrıca iyileşme oranı permetrin ile aynı olduğu göz önünde bulundurularak alternatif olarak kullanıma imkan sağlayacağı kanısına varılmıştır.

Pai., ve arkadaşları 2014 yılında, ozonlanmış susam yağının yara iyileştirme özelliğine sahip olduğu hipotezi ile, Sprague Dawley fareleri kullanılarak bir eksizyon yara modelinde bir çalışma yapmışlardır. Hayvanlar, susam yağı, framisetin ve iki doz ozonlanmış susam yağı (peroksit değerleri sırasıyla 500 ve 700 mEq/1000 g) ile tedavi edilen dört gruba ayrılmış. Formülasyonlar, birbirini takip eden 11 gün boyunca günde bir kez eksizyon yaralarına topikal olarak uygulanmış ve hayvanlar, 12. günde ötenazi edilmiş.

Yara iyileşmesi, eksize edilen yara bölgesindeki derinin yara kontraktürü, gerilme kuvveti, kollajen içeriği ve süperoksit dismutaz aktivitesi ölçülerek değerlendirilmiş. Terminal gününde, yüksek dozda ozonlanmış yağ alan grubun yara alanları, araçla tedavi edilen grubunkinden önemli ölçüde daha küçük bulunmuş. Ozonlanmış susam yağıyla tedavi edilen yaralar, sadece susam yağı ile tedavi edilen yaralara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek gerilme mukavemetine, kollajen içeriğine ve süperoksit dismutaz aktivitesine sahip çıkmış. Eksize edilen yara bölgesinin ozonlanmış yağ ile tedavi edilen derisinin histopatolojik analizi, daha iyi iyileşme aktivitesi göstermiş. Böylece, ozonlanmış yağın yaraları iyileştirmek için potansiyel terapötik kullanıma sahip olabileceği sonucuna varılmış (Pai ve diğerleri, 2014).

Ginel P., ve arkadaşları 2021 yılında kaplumbağalarda ozonlanmış ayçiçek yağının topikal uygulamayla yara iyileşmesi üzerine deneysel bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışma kapsamında klinik iyileşme özelliklerini değerlendirmek için Grup 1 (n=24) ozonlanmış ayçiçek yağı ve Grup 2 (n=12) ozonlanmamış ayçiçek yağı olarak çalışmışlar. Deney sürecince 2, 7, 14, 21, 28, ve 42. Günlerde yara biyopsisi yapılmış.

Deneklerde arka uzuvlarda 6 mm çapında tek bir yara açılmış ve 1 hafta boyunca ozonlanmış Ayçiçek yağı(Grup 1) ve ozonlanmamış ayçiçek yağ (grup 2) uygulanmış. Deneyin ortalama 28. Gününde ozonlu ayçiçek yağı uygulanan grubun yara ölçümü daha düşük çıkmıştır. Histolojik sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuş. Sonuç olarak kaplumbağaların akut deri yaralanmalarını ozonlanmış Ayçiçek yağı uygulaması daha hızlı iyileştirmiştir (Gineş ve diğerleri, 2021).

Taqwim Hidayat, A., ve arkadaşları 2021 yılında ozonlanmış aloe veranın ratlarda deneysel oluşturulmuş yara üzerinde ki etkisi üzerine çalışmışlar. Çalışma ozonlanmış aloe veranın fibroblastlar ve kollajen kalınlığı üzerindeki etkisini incelemek için son randomize kontrol grup tasarımına sahip deneysel bir çalışma olarak planmış. Deneyde ratların sırtlarından 1 cm çapında insizyon yapılmış. Denek gruplarında aloe vera, gentamisin ve çeşitli dozlar da ozonlanmış aloe vera yağı 10 grup denekte günde 1 defa yara üzerini tam kaplayacak şekilde uygulanmış.

Ozonlanmış *aloe vera* yağının 1800 mg ozon dozunda uygulanması, tam kalınlık defektindeki fibroblast sayısını önemli ölçüde artırmış; bu dozu alan grup, sadece verilen kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha fazla fibroblast sayısına sahiptir. *Aloe vera yağı ve gentamisin ve düşük doz ozonlu aloe vera yağı* grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark oluşmamış. *Ozonlanmış aloe vera yağının uygulanması, sadece aloe vera* verilen kontrol grubuna kıyasla tedavi grubundaki tam kat kusurlu yaralarda kollajen kalınlığını önemli ölçüde artırmış. *Yağ ve gentamisin ve yüksek doz ozonlu aloe vera* verilen grup ile düşük doz verilen grup arasında kollajen kalınlığında anlamlı bir fark çıkmamış.

Campanati ve arkadaşları 2013 yılında ozonlanmış zeytinyağının 12 hafta boyunca topikal uygulamasının ikinci derece cilt yanıkları üzerindeki klinik etkisini değerlendirmek için bir çalışma yapmışlardır. Çalışmaya yeniden epitelizasyon aşamasında olan ikinci derece cilt yanıklarından muzdarip toplam 30 hasta ile devam edilmiş. Cilt yanığı olan bölgeler simetrik iki parçaya bölünmüş. Bir kısım, ozonlanmış yağ ile tedavi edilmiş; diğer kısmı 12 hafta boyunca günde bir kez topikal hyaluronik asit jel uygulaması ile tedavi edilmiş. Her hastaya başlangıçta, 6 ve 12 hafta sonra bir klinik değerlendirme ve bir intravital video-kapilleroskopi yapılmış.

Çalışma sonucunda tedavi edilen tüm lezyonlar, kullanılan tedaviye bakılmaksızın düzelmiş. Ozonlanmış yağ, hastalar tarafından bildirilen kızarıklık, gerginlik, kaşıntı ve yanma hissini iyileştirmede hyaluronik asit kadar etkili ve

hyaluronik asit ile karşılaştırıldığında spesifik bir anti-anjiyojenik etki göstermemiş. Ancak lezyon sonrası hiperpigmentasyonu azaltmada hyaluronik asitten daha etkili olduğu gözlemlenmiştir.

Ratlarda deneysel olarak oluşturduğumuz yara üzerinde gruplarda sırasıyla serum fizyolojik, zeytinyağı ve ozonlu zeytin uygulayarak yaptığımız çalışma da bütün bu çalışmalara paralel bir sonuç elde ettik. Deney sonucunda ozonlu zeytinyağının diğer materyallere göre daha iyi yara iyileştirdiği gözlemlenmiştir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ozonlu zeytinyağı yaralar üzerinde halk arasında sıklıkla tercih edilmektedir. Özellikle Getat uygulamalarında yara iyileşmesini hızlandırmak için kullanımının etkinliği merak ederek başladığımız çalışmada ozonlu zeytinyağı uygulamasının yara iyileştirmesinde kullandığımız diğer materyallere oranla istatistiksel olarak daha iyi etkinlik gösterdiği sonucuna ulaştık.

Halk sağlığı açısından yara tedavisinde kullanılarak ülke sağlık ekonomisine katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

Biz bu çalışma da makroskopik olarak bir gözlemde bulduk. İleride yapılacak çalışmalarda grup sayısının ve gün sayısının artırılarak, ayrıca histopatolojik deneylerinde yapılarak çalışmanın genişletilmesinin uygun olacağını düşünmekteyim.

7. KAYNAKÇA

Adışen, E., Aksakal, A.B. (2007). Dermatolojik cerrahinin tarihçesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology*, 17 (3), 192-200.

Al-Waili, N. S., Saloom, K. S., Al-Waili, T. N., & Al-Waili, A. N. (2006). The safety and efficacy of a mixture of honey, olive oil, and beeswax for the management of hemorrhoids and anal fissure: a pilot study. *TheScientificWorldJournal*, 6, 1998–2005. <https://doi.org/10.1100/tsw.2006.333>

Anonymous. (2006). World Health Organization (WHO). *Dermal absorption. Environmental Health Criteria* 235, 1-197.

Aydın, O.E. (2006). *Vasküler endotel büyüme faktörünün diyabetik yara iyileşmesi üzerine etkileri:Farelerde deneysel çalışma*. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi.

Babacan, A. (2008). Ozon, Ozonterapi ve Klinik Kullanımı. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 28(6), 245-247.

Baumann, L.S. (2007). Less-known botanical cosmeceuticals. *Dermatologic Therapy*. 20, 330–342. doi: 10.1111/j.1529-8019.2007.00147.x.

Baytop, T., (1999), *Türkiye’de bitkilerle tedavi (geçmişte ve bugün)* (İlaveli 2.baskı), İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi

Blakytyn, R., & Jude, E. (2006). The molecular biology of chronic wounds and delayed healing in diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 23(6), 594–608. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01773.x>

Bocci, V. (2005). *Ozone a new medical drug*. The Netherlands: Springer.

Bocci, V., Valacchi, G., Corradeschi, F., Aldinucci, C., Silvestri, S., Paccagnini, E., & Gerli, R. (1998). Studies on the biological effects of ozone: 7. Generation of reactive oxygen species (ROS) after exposure of human blood to ozone. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 12(3), 67–75.

Bocci V. (1999). Biological and clinical effects of ozone. Has ozone therapy a future in medicine?. *British journal of biomedical science*, 56(4), 270–279.

Bocci V. A. (2006). Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Archives of medical research*, 37(4), 425–435. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2005.08.006>

Bocci V. (2006). Is it true that ozone is always toxic? The end of a dogma. *Toxicology and applied pharmacology*, 216(3), 493–504. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2006.06.009>

Bocci, V. A., Zanardi, I., & Travagli, V. (2011). Ozone acting on human blood yields a hormetic dose-response relationship. *Journal of translational medicine*, 9, 66. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-9-66>

Briccoli A. (1991), *Ozone in the treatment of drinking water*. Monaco: International Ozone Association

Brown, T.M., Krishnamurthy, K. (2020). Histology, Dermis. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535346/#_NBK535346_pubdet

Campanati, A., De Blasio, S., Giuliano, A., Ganzetti, G., Giuliadori, K., Pecora, T., Consales, V., Minnetti, I., & Offidani, A. (2013). Topical ozonated oil versus hyaluronic gel for the treatment of partial- to full-thickness second-degree burns: A prospective, comparative, single-blind, non-randomised, controlled clinical trial. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*, 39(6), 1178–1183. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2013.03.002>

De Almeida N.R., Beatriz A., Micheletti A.C., de Arruda E.J. (2012). Ozonized vegetable oils and therapeutic properties: A review. *Orbital The Electrononic Journal of Chemistry*, 4 (4), 313–326.

Deniz, Ç. (2010). *Yara iyileşmesinde bitki reçinesi olan sığla yağı (Liquidambar orientalis) ile kollagenaz içeren pomadların karşılaştırılması*. Kahramanmaraş: Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi.

Diaz, M., Lezcano, I., Molerio, J., Hernandez, F., (2001), Spectroscopic Characterization of Ozonides with Biological Activity, *Ozone: Science and Engineering*, 23, 35-40.

Diaz, M.F., Gavin, J.A., (2007), Characterization by NMR Ozonized Methly Linoleate, *J. Braz. Chem. Soc.*, 18(3), 513-518,

Diaz, M.F., Hernandez, R., Martinez, G., Vidal, G., Gomez, M., Fernandez, H. Ve Garces, R., (2006), Comparative Study of Ozonized Olive Oil and Ozonized Sunflower Oil, *J. Braz. Chem. Soc.*, 17(2), 403-407.

Ercan, Ş. (2019), *Köpeklerde gingivitisin tedavisinde ozonlanmış yağ ve PRP uygulamasının etkinliğinin karşılaştırılması*. Burdur: Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi.

Falanga V. (1993). Chronic wounds: pathophysiologic and experimental considerations. *The Journal of investigative dermatology*, 100(5), 721–725. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12472373>

Ginel, P. J., Negrini, J., Guerra, R., Lucena, R., Ruiz-Campillo, M. T., & Mozos, E. (2021). Effect of topical ozonated sunflower oil on second intention wound healing in turtles: a randomised experimental study. *Journal of veterinary science*, 22(2), e27. <https://doi.org/10.4142/jvs.2021.22.e27>

Hernández F. A. (2007). To what extent does ozone therapy need a real biochemical control system? Assessment and importance of oxidative stress. *Archives of medical research*, 38(5), 571–578. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2007.03.002>

ISCO3 (2010), Ozon tedavisinde Madrid deklarasyonu. Uluslararası Ozon Tedavisi Okulları Toplantısı (3-4 Haziran 2010), Madrid,1-14.

Kaltalıoğlu, K. (2012). *Trombosit kökenli büyüme faktörü'nün yara dokusu oksidatif olayları üzerine etkisi*. Ankara: Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi

Kartal, M., Yüzbaşıoğlu, M. (2011), Olea Europea. L.Ö. Demirrezer (ed.), *FFD monografileri tedavide kullanılan bitkiler*, (s.443). Ankara : Nobel Tıp Kitapevi

Kayahan, M. ve Tekin, A. (2006). *Zeytinyağı Üretim Teknolojisi*. Ankara: TMMOB Gıda Mühendisleri Odası Yayını.

Kesik, V., Uysal, B., Kurt, B., Kismet, E., & Koseoglu, V. (2009). Ozone ameliorates methotrexate-induced intestinal injury in rats. *Cancer biology & therapy*, 8(17), 1623–1628. <https://doi.org/10.4161/cbt.8.17.9203>

Kierszenbaum, A.L. (2007). *Patolojiye giriş*. R. Demir, editor. *Histoloji ve Hücre Biyolojisi*. (s:300-307) Ankara: Palme Yayıncılık.

Lai-Cheong J.E., McGrath, J.A. (2017). Structure ,and function of skin, hair and nails. *Medicine*, 45(6), 347-51

Macri, L., Silverstein D., Clark, RAF. (2007) Growth factor binding to the pericellular matrix and its importance in tissue engineering. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59 (13), 1366–1381.

Marks, R., Dykes, P., Motley, R. (1993). *Clinical Signs and Procedures in Dermatology*. 1 st ed. London: Informa Healthcare.

Martínez S.G., Al-Dalain S.M., Menéndez S., Re L., Giuliani A., Candelario J.E., Álvarez H., Fernández-Montequín J.I., León O.S. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. *European Journal of Pharmacology*, 523, 151-161

Masson-Meyers, D. S., Andrade, T. A. M., Caetano, G. F., Guimaraes, F. R., Leite, M. N., Leite, S. N., & Frade, M. A. C. (2020). Experimental models and methods for cutaneous wound healing assessment. *International journal of experimental pathology*, 101(1-2), 21–37. <https://doi.org/10.1111/iep.12346>

Matos, L.C., Cunha, S.C., Amaral J.S., Pereira J.A., Andrade, P.B., Seabra, R.M. and Oliveira, B.P.P. (2007), Chemometric characterization of three varietal olive oils (Cvs. Cobrançosa, Madural and Verdeal Transmontana) extracted from olives with different maturation indices. *Food Chemistry*, 102; 406-414

Nagayoshi M., Fukuizumi T., Kitamura C., Yano J., Terashita M., Nishihara T. (2004). Efficacy of ozone on survival and permeability of oral microorganisms. *Oral Microbiology and Immunology*, 19 (4), 240-246

Pai, S. A., Gagangras, S. A., Kulkarni, S. S., & Majumdar, A. S. (2014). Potential of ozonated sesame oil to augment wound healing in rats. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 76(1), 87–92.

Patel, P. V., Kumar, S., Vidya, G. D., Patel, A., Holmes, J. C., & Kumar, V. (2012). Cytological assessment of healing palatal donor site wounds and grafted gingival wounds after application of ozonated oil: an eighteen-month randomized controlled clinical trial. *Acta cytologica*, 56(3), 277–284. <https://doi.org/10.1159/000336889>

Pekcici, S.F. (2007). *Kobaylarda vitamin C ve vitamin E uygulamalarının yara iyileşmesi ve doku mineral madde düzeyleri üzerine etkileri*. Konya: Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi.

Radzimierska-Kaźmierczak, M., Śmigielski, K., Sikora, M., Nowak, A., Plucińska, A., Kunicka-Styczyńska, A., & Czarnecka-Chrebelska, K. H. (2021). Olive Oil with Ozone-Modified Properties and Its Application. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(11), 3074.

Smith, N. L., Wilson, A. L., Gandhi, J., Vatsia, S., & Khan, S. A. (2017). Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Medical gas research*, 7(3), 212–219. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.215752>

Snyder, S. H., & Barañano, D. E. (2001). Heme oxygenase: a font of multiple messengers. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 25(3), 294–298. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00275-5](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00275-5)

Stoker, G. (1917). The surgical uses of ozone. *BMJ Military Health*, 28(5), 611-614.

Taqwim Hidayat, A., Thohar Arifin, M., Nur, M., Muniroh, M., & Susilaningsih, N. (2021). Ozonated *Aloe vera* Oil Effective Increased the Number of Fibroblasts and Collagen Thickening in the Healing Response of Full-Thickness Skin Defects. *International journal of inflammation*, 2021, 6654343. <https://doi.org/10.1155/2021/6654343>

Travagli, V., Zanardi, I., Valacchi, G., & Bocci, V. (2010). Ozone and ozonated oils in skin diseases: a review. *Mediators of inflammation*, 2010, 610418. <https://doi.org/10.1155/2010/610418>

Umar, D.Ç., Damar, H.T., (2017) Akut ve Kronik Yaralar ve Hemşirelik Bakımı. *Journal of surg nurs special topics*. 3(3), 157–63.

Viola, P., & Viola, M. (2009). Virgin olive oil as a fundamental nutritional component and skin protector. *Clinics in dermatology*, 27(2), 159–165. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2008.01.008>

Woo, W., (2019). Disorders TDiS. Skin structure and biology.:1-14 <https://guides.hostos.cuny.edu/bio140/4-14>

Yipel, F. (2014), *Kedilerde kulak uyuzu (Otodectes cynotis) sağaltımında ozonlanmış zeytinyağı ve bazı esansiyel yağların (Allium sativum L., Origanum majorana L.) etkileri*. Afyon: Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi.

Zaky, S., Fouad, E. A., & Kotb, H. I. (2011). The effect of rectal ozone on the portal vein oxygenation and pharmacokinetics of propranolol in liver cirrhosis (a preliminary human study). *British journal of clinical pharmacology*, 71(3), 411–415. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03851.x>

EKLER

Ek-1 Hayvan Deneyi Etik Kurul Kararı





Ek-2

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Halime Meryem FIRAT YAZGAN

ÖĞRENİM DURUMU

DERECE	EĞİTİM BİRİMİ	MEZUNİYET YILI
Yüksek Lisans	Lokman Hekim Üniversitesi / Sağlık Bilimleri Enstitüsü / Geleneksel Tamamlayıcı Tıp	Devam
Lisans	Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2011
Lise	Hasanoğlan Atatürk Anadolu Öğretmen Lisesi	2006

İŞ DENEYİMİ

YIL	YER	GÖREV
2019- halen	Akkent Eczanesi	Eczacı
2011-2019	Beyaz zambak Eczanesi	Eczacı

YABANCI DİL

İngilizce