

OZON HAKKINDA

Christian Friedrich Schönbein (1799-1868), Ozonu keşfetmesi ve adlandırmasıyla tanınan bir Alman-İsviçreli kimyacıydı. 1840 yılında, Basel Üniversitesi'nde suyun elektrolizi üzerinde deneyler yürütürken, Schönbein belirgin bir koku fark etti. Bu yeni gazı,

"koklamak" anlamına gelen Yunanca "ozein" kelimesinden "ozon" adını verdi.



Ozon, üç atomlu oksijen atomlarından oluşan oldukça reaktif bir oksidan moleküldür. Ozon tedavisi, ozonlu hidroterapi, ozonlu yağ, ozon otohemoterapi ve ozon ürünlerinin diğer yenilikçi dozaj formları kullanılarak elde edilebilir. Ozon, bulaşıcı cilt hastalıkları, yara iyileşmesi, egzama, dermatit, sedef hastalığı, aksiller ozmidroz, diyabetik ayak ve bası ülserleri dahil olmak üzere çeşitli cilt hastalıkları için tamamlayıcı bir tedavi olarak sıklıkla kullanılır. Ek olarak, çeşitli çalışmalar ozon tedavisinin cilt ve bağırsak mikrobiyomlarını iyileştirme ve ayrıca antitümör ve yaşlanma karşıtı tedavi için üstün

potansiyelini bildirmiştir. Ozon tedavisi, antioksidan etkiler, immünomodülatör kapasite ve lokal mikro dolaşımın modülasyonu dahil olmak üzere karmaşık mekanizmalar yoluyla etki eden yeni bir tedavi stratejisidir. Ozonun mekanizmasını değerlendiren çalışmalar son yıllarda giderek genişlemiştir. Bu derleme makalesi, ozonun cilt hastalıklarındaki olası moleküler biyolojik mekanizmalarını özetlemeyi ve keşfetmeyi ve ozonun cilt hastalıklarında uygulanması için ikna edici teorik kanıtlar sağlamayı amaçlamaktadır.

1. GİRİŞ

İnsan vücudundaki en büyük organ olan cilt, dış uyaranlara ve patojenlere karşı ilk doğal savunma hattını oluşturur ve besin ve su kaybını önler. 1 Cilt hastalıkları sıklıkla, şu anda mevcut terapötik ajanlar kullanılarak etkili bir şekilde ele alınamayan karmaşık etiyolojiler sergiler. Dahası, uzun süreli bir tedavi süreci boyunca birden fazla fiziksel ve psikolojik olumsuz olaya yol açan kaçınılmaz ve önemli yan etkiler yaşanabilir. Buna göre, yeni terapötik stratejileri keşfetmeye ve geliştirmeye ihtiyaç vardır.

Ozon (O₃) tedavisi, sınırlı yan etkilere neden olan invaziv olmayan ve düşük maliyetli bir tedavidir. Ozon, Wolff'un ilk kez düşük konsantrasyonlarda ozonun terapötik etkisini öne sürdüğü 16. yüzyıla kadar toksik bir gaz olarak kabul ediliyordu. 2 O zamandan beri, ozon potansiyel bir terapötik ajan olarak araştırılmaktadır. Şu anda, hipertiroidizm, hemorajik veya pıhtılaşma disfonksiyonu, glikoz-6-fosfataz- α (G6Pase- α veya G6PC) eksikliği veya ozon alerjisi dahil olmak üzere kontrendikasyonları aşmak için birkaç ozonla ilgili tıbbi ajan incelenmiş, geliştirilmiş ve kullanılmıştır. 3 Ozon tedavisi, cilt hastalıkları, omurlar arası disk hernisi, 4 diyabetik komplikasyonlar, 5 oral mukoza hastalıkları, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar 6 ve kanser dahil olmak üzere 50'den fazla patolojik süreçte yaygın olarak kullanılmıştır. Cilt hastalıkları açısından, topikal ozon tedavisi enfeksiyöz cilt hastalıklarını (örneğin, tinea kapitis ve herpes zoster), 7, 8 inflamatuvar cilt hastalıklarını (örneğin, egzama, sedef hastalığı, atopik dermatit ve kontakt dermatit), 9 - 11 otoimmün ilişkili cilt hastalıklarını (örneğin, pemfigus, büllöz pemfigoid ve dermatomiyozit) 12, 13 ve kronik ülserleri (örneğin, diyabetik ayak ve bası ülserleri) 14, 15 tedavi etmek için kullanılabilir. Ayrıca, ozon tedavisi yanıkları ve haşlanma yaralarını temizlemek, 16 yara iyileşmesini hızlandırmak, 17 ve lazer kozmetolojisinden sonra cilt onarımını desteklemek için kullanılabilir. Dahası, sistemik ozon tedavisinin analjezik, antiaging, 18 ve antitümör ajan olarak 19 büyük potansiyeli olduğu ve kemoradyoterapi direncini hafifletme kapasitesi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bazı çalışmalar, ozon tedavisinin koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) için bir tedavi stratejisi olarak potansiyelini araştırmıştır.

O₃, balık kokulu mavimsi bir gazdır ve kolayca oksijen ve oksijen atomlarına parçalanan üç oksijen atomundan oluşur. Bildirildiğine göre, O₃ hipoksiye bağlı faktörlerin (HIF'ler) gen ekspresyonunu etkileyebilir ve hipoksik doku koşullarını iyileştirmek için vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörünü (PDGF) aktive edebilir. 21, 22 Özellikle, O₃, ozon tedavisinin aracılık ettiği farmakolojik etkilerin temelini oluşturan florinden sonra ikinci sırada yer alan reaktif ve sağlam oksidasyon kapasitesiyle ayırt edilebilir. Ozon plazma veya serumda çözüldüğünde, 1-2 dakika içinde hızlı bir reaksiyon meydana gelir ve hidrojen peroksit (H₂O₂) ve 4-hidroksinonenal (4-HNE) ve malondialdehit (MDA) içeren lipid oksidasyon ürünleri (LOP'ler) gibi reaktif oksijen türleri (ROS) üretir. 23 Bu moleküller, hücre içi redoks reaksiyonunu ve inflamatuvar

dengeyi düzenlemede önemli roller oynayan nükleer faktör eritroid türevi 2 benzeri 2 (Nrf2) sinyalizasyonu ve nükleer faktör kappa B (NF-κB) yollarını düzenleyebilir, 9 , 24. Bu yollar arasındaki etkileşimler, birden fazla hücre ve doku tipinden etkilenen karmaşık bir moleküler etkileşim setine bağlıdır. Toplanan veriler, ozonun farmakolojik etkilerinin bu iki yol aracılığıyla aracılık edildiğini ortaya koymuştur. Özellikle göz ve solunum sistemi ozona duyarlıdır; bu nedenle ozon sıkı düzenleme ve denetim altında kullanılmalıdır.

Bu derlemede, ozon tedavisinin kutanöz hastalıklardaki farmakolojik etkilerini ve potansiyel moleküler mekanizmalarını açıklığa kavuşturmayı amaçlıyoruz. Ayrıca, bu çalışma ozonun klinik uygulamaları için teorik kanıtlar sunmaktadır.

2 DERMATOLOJİDE OZON UYGULAMASI

2.1 Ozonlu hidroterapi

Ozonlu hidroterapi, ozonu suda fiziksel olarak (kimyasal olarak değil) çözmeyi içerir. Ozonlu hidroterapi, bulaşıcı cilt hastalıkları, 25 , 26 atopik dermatit, 11 sedef hastalığı, 9 pemfigus, 12 ve diyabetik ayak gibi dermatolojik hastalıkların tedavisinde yardımcı olabilir. 15 Ayrıca, ozonlu su yanıkları ve haşlanma yaralarını temizlemek, yara iyileşmesini hızlandırmak 14 ve lazer kozmetolojisinden sonra cilt onarımını desteklemek için kullanılabilir . Operatör, belirli cilt lezyonlarının yeri, kapsamı ve diğer ilgili koşullara ve ayrıca tanı ve tedaviye bağlı olarak, debridman, ıslatma ve ıslak kompres gibi farklı yöntemler seçebilir. Özetle, ozonlu hidroterapinin kullanımı basit ve esnek. Dahası, ozonlu hidroterapinin yaş sınırlaması yoktur. 27 Ancak, O3'ün kararsızlığından kaynaklanan kısıtlamalar dikkate alınmalıdır. 20°C'de, sudaki O3'ün yarı ömrü sadece 27 dakikadır, 28 bu nedenle ozonlanmış su uzun süre taşınamaz veya depolanamaz. Ozonlanmış su yerinde üretilir; bu nedenle hastanelerin veya kliniklerin uygun ekipmana ve uygun bir alana ihtiyacı vardır. Etkinliği elde etmek için, O3 konsantrasyonu , su sıcaklığı ve tedavi süresi hassas bir şekilde kontrol edilmeli ve izlenmelidir. Bu, ozonlanmış hidroterapinin kalifiye bir mühendisin gözetiminde bir doktor veya hemşire tarafından uygulanması gerektiği anlamına gelir. Ayrıca, ozonlu suyun büzücü etkisi göz önüne alındığında, hastalar gerektiğinde bir nemlendirici kombinasyonu kullanabilirler.

2.2 Ozonlanmış yağ

Ayrıştırılmış oksijen moleküllerinin yağ içinde stabilize edilmesi işlemi ile elde edilen cilde yararlı yağların ortak adı OZONİZE YAĞLARDIR.İlk olarak 1896 Yılında Ünlü Bilim İnsanı Nicola TESLA tarafından Zeytinyağı üzerinde yapılan Ozonizasyon işlemi başarı elde etmiş ve o tarihlerde mide hastalıkları tedavisinde kullanılacak olan Glycozone isimli ilaç olarak piyasaya sürülmüştür.

Ozonlanmış yağ , ozonun aktivitesini koruyan kritik maddeler olan doymamış yağ asitleri açısından zengin bitkisel yağ ile O3'ün

A FAIR OFFER!
to convince
DYSPEPTICS
and those suffering from
Stomach Troubles
of the efficiency of
Glycozone

I will send a
\$1.00 BOTTLE FREE

to any one NAMING THIS MAGAZINE and enclosing 25c. to pay forwarding charges. This offer is made to demonstrate the efficiency of this remedy.

GLYCOZONE is Absolutely Harmless

It shows the living nature of the stomach and restores the function this living nature to accomplish a cure.
GLYCOZONE cannot fail to help you and will not harm you in the least.

Interest and successful use by leading physicians for over 15 years.

ask to your druggist. See your doctor or pharmacist.

Charles H. Winters

57 PRINCE STREET, NEW YORK CITY
FREE!—Value locked as How to Treat Diseases

Things which are advertised are always the best.

doğrudan reaksiyonuyla hazırlanır. Ozon, doymamış yağ asitlerini okside ederek 1,2,4-trioksolan oluşturur ve cilt lezyonlarının yüzeyine kademeli olarak O₃ salar . 29 Ozonlanmış yağ , 4°C'de saklandığında 2 yıl boyunca stabil özelliklerini ve farmakolojik aktivitelerini koruyabilir. 25 , 30 Bu nedenle ozonlanmış yağ, dengesiz ozonlanmış suya mükemmel bir takviye olarak kabul edilir. Dahası, ozonlanmış yağ taşınması ve kullanılması kolaydır. Ek olarak, ozonlanmış yağ cilt için iyi bir afinite gösterir ve yumuşatıcı bir etki sağlayabilir. Ancak, ozonlanmış yağın etkinliğini etkileyebileceğinden peroksidasyon derecesini kontrol etmek zorunludur. 29 Ek olarak, ozonlanmış yağın tekrarlanan topikal uygulaması cilt lezyonunda aşırı ozon konsantrasyonlarına neden olabilir ve zaman zaman tahriş edici ağrıya neden olabilir. Ozonlanmış yağ yara iyileşmesini teşvik edebilir 17 ve topikal olarak atopik dermatiti, 11 sedef hastalığını, 9 yüzeysel bakteriyel enfeksiyonları 31 ve mantar enfeksiyonlarını 32 tedavi edebilir

2.3 Ozonlu otohemoterapi (OAHT)

Ozonlu otohemoterapi (OAHT), sınırlı miktarda kanın steril bir ortamda hassas bir şekilde kontrol edilen ozon dozuna maruz bırakıldığı ve ardından vücuda geri verildiği bir işlemi ifade eder. Antioksidan sistem, bu işlem sırasında oluşan geçici oksidatif stresi hızla nötralize edebilir. Güvenlik ve etkinlik açısından, hassas maruz kalma süresi ve dozaj kritik öneme sahiptir. Başarılı bir OAHT için, antioksidan sistem sitokin kaskadını başlatmak için belirli bir eşiğe ulaşmalıdır; aynı anda, antioksidan kapasitesi aşılmamalıdır. Di Paolo ve diğerleri, ozonlu otohemoterapi için bir güvenlik standardı önermiştir. 33 OAHT için terapötik ozon konsantrasyonu 10 ila 80 µg/mL arasında olmalıdır. 30 Çalışmalar, farklı sitokinleri uyarmak için optimum ozon konsantrasyonunun değişme eğiliminde olduğunu bildirmiştir. Bu nedenle, bazı araştırmacılar 20-40 µg/mL ozonun bağışıklık sistemini etkili bir şekilde tetikleyebileceğini düşünmektedir. 27 Dahası, OAHT ile ilgili yıllara dayanan klinik deneyim, olumsuz reaksiyonların olmadığını göstermektedir. 34 Ancak bazı hastaların ilk OAHT seansından sonra, özellikle yüksek ozon dozu kullanıldığında, yorgunluk yaşadıkları bildirilmektedir. Bu nedenle, OAHT düşük dozda başlatılmalı ve hastanın tepkisi yakından izlenmelidir. Şu anda, OAHT diyabetik ayak, belirli tümörler, herpes zoster ve lupus eritematozus gibi bazı otoimmün hastalıklar için tamamlayıcı bir tedavi olarak kabul edilmektedir. Ek olarak, OAHT bir yaşlanma karşıtı strateji olarak kullanılabilir.

2.4 Diğer yeni dozaj formları

2.4.1 Ozonlanmış yağ bazlı emülsiyonlar

Ozonlanmış yağ bazlı emülsiyon, tipik olarak 1–5 µm parçacık boyutuna sahip, yağ ve sudan ve bir emülgatör veya yüzey aktif maddeden hazırlanan kolloidal bir dispersiyondur; bu ürün ayrıca merhem kremleri, jelleri ve losyonları formüle etmek için kullanılır. Dozaj formlarının optimizasyonu hastalara daha iyi bir kullanıcı deneyimi sağlayabilir ve uygulama kapsamını ve senaryolarını genişletebilir. 35

2.4.2 Mikroemülsiyonlar ve nanoemülsiyonlar

Ozonlanmış mikroemülsiyonlar ve nanoemülsiyonlar ozon yağını mikroemülsiyonlarla emülsifiye eder veya yükler. Bu ürün orta düzeyde cilt ve mukozal yüzey tahrişine neden olur ve iyi antibakteriyel özellikler gösterir. 36

2.4.3 Yağların makro, mikro ve nanokapsüllemesi

Mikrokapsüller, homojen veya heterojen substratlara ozon yağının kaplanması veya gömülmesiyle elde edilir. 37 , 38 Mikrokapsüller, ilaç salınımını düzenlemeye, fiziksel stabiliteyi iyileştirmeye ve ilaç içeriği ile çevre arasındaki kimyasal reaksiyonları önlemeye yardımcı olur. 35 Ozonlanmış yağın mikrokapsülleri, yüksek antibakteriyel aktivite ile sonuçlanan tıbbi tekstillerde kullanılır. Bu yöntem, ozon uygulamalarının aralığını genişletir. 39

2.5 Giyilebilir ve esnek ozon üretim sistemi

Büyük ozon üreten ekipman uygulama kapsamını sınırlar. Küçük, taşınabilir ekipman yara enfeksiyonları için düşük dozlu veya uzun vadeli tedavide kullanılabilir, yan etkileri ve tahriş edicileri azaltır. Taşınabilir jeneratör esnek ve tek kullanımlık bir ozon dağıtım yaması, bir ozon üreten ünite ve esnek bir tüpten oluşur. Çalışma, Pseudomonas aeruginosa ve Staphylococcus epidermidis'in yara enfeksiyonlarında etkili bakterisidal özelliklerini doğruladı.

CİLT HASTALIKLARI İÇİN OZON TEDAVİSİNİN 3 MOLEKÜLER BİYOLOJİK MEKANİZMASI

3.1 Antioksidan kapasitesi

Oksidatif stres, ROS ve reaktif nitrojen türlerinin (RNS) aşırı üretimini ifade eder, hücre içi antioksidan savunma sistemini alt üst eder ve iki sistem arasında bir dengesizliğe neden olur. Ek olarak, hücrelerin yapısı ve işlevi mitokondriyal aktiviteyi azaltan oksidatif hasardan etkilenebilir. 19 Nrf2, hücre içi redoks reaksiyonlarından ve inflamatuvar dengeden sorumlu kritik bir sinyal yoludur. Birincil koşullar altında, Nrf2 baskılayıcısı olan Kelch benzeri ECH ilişkili protein 1'e (Keap1) bağlanır, Nrf2 ve Cullin 3 proteinleri arasındaki bağlayıcıdır ve ubiquitinasyonu proteazom aracılı Nrf2 bozunumuna neden olur.

Ozonlanmış sistemik tedaviyi takiben (çoğunlukla ozonlanmış otohemoterapi yoluyla), ozon serumda veya plazmada çözünür ve çoklu doymamış yağ asitleriyle hızla reaksiyona girerek, H₂O₂ ve 4-HNE gibi akış aşağı ikinci habercileri indükler ve bu da antioksidan sisteminin aşırı düzenlenmesini uyarır. Ozonun sadece birkaç saniye sonra kaybolduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle ozon, farmakolojinin standart prensiplerini, yani emilim, dağıtım, metabolizma ve atılımı takip etmeden bir düzenleyici olarak hareket eder. İlkel ve geçici bir haberci olarak H₂O₂'nin plazma ömrü yaklaşık 2 dakikadır. Özellikle, 4-HNE, H₂O₂ 41'den daha karardır ve daha sonraki ve kalıcı bir habercidir. Buna göre, 4-HNE oksidatif stresi uyarmak için farklı dokulara geçici sinyaller gönderebilir. Bu etkiler O₃ konsantrasyonuna ve doku tipine bağlıdır . İlginçtir ki, O₃ konsantrasyonu ve sonuçlar

CELL'S CARE

doğrusal bir ilişki göstermez: düşük konsantrasyonlar hiçbir etki göstermeyebilir ve son derece yüksek konsantrasyonlar orta ve düşük konsantrasyonların tam tersi etkilere neden olabilir.

H₂O₂ ve 4-HNE, dolaylı bir yolla Nrf2 yolunu uyarabilir. 43 , 44 Çalışmalar, H₂O₂ aktivasyonunun, ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinazın (ERK1/2) ve P38 MAP kinazın (P38) doz bağımlı aktivasyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. 45 Ek olarak, O₃, Keap1 sistein kalıntılarının modifikasyonunu indükler, 46 , 47 bu da Keap1 kompleksinin ubiquitinasyonunu inhibe eder ve Nrf2'nin nükleer birikimine neden olur. Çekirdekte, Nrf2 dimerleşir ve antioksidan yanıt elemanlarının (ARE) transkripsiyonunu indükler. 48 ARE'nin transkripsiyonu, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon-S-transferaz (GST), katalaz (CAT), hem oksijenaz-1 (HO-1), NAD(P)H-bağımlı kinon oksidoredüktaz 1 (NQO-1) ve ısı şoku proteinleri (HSP'ler) dahil olmak üzere antioksidan enzimlerin yapısal ve indüklenebilir ekspresyonunu düzenler. 49 , 50

HO-1, serbest demirdeki karbon monoksit (CO) ve hemin bozunmasını katalize eden genetik olarak kodlanmış bir enzimdir ve biliverdin bilirubine dönüştürülür. NF-κB yolunun bir diğer temel inhibitörü olan CO, pro-inflamatuar sitokinlerin aşağı regüle edilmiş ekspresyonuna katkıda bulunur. Ek olarak, bilirubin lipofilik bir antioksidan olarak işlev görür. Özetle, HO-1 pro-inflamatuar sitokinleri inhibe ederek ve anti-inflamatuar sitokinleri aktive ederek inflamasyonu dengeler. 51

Ek olarak, kazein kinaz 2 (CK2), NADPH oksidazın negatif bir düzenleyicisidir. Son çalışmalar, ozonun Nrf2 yoluyla CK2 seviyelerini etkileyerek multipl sklerozda terapötik bir etki sağlayabileceğini ortaya koymuştur.

Mitokondrilerin çoğu hücreSEL süreç için enerji ürettiği iyi bilinmektedir. Mitokondriyal işlev bozukluğu aşırı ROS üretimine neden olabilir ve bu da oksidatif protein ve lipid hasarının artmasına, ATP üretiminin azalmasına ve DNA hasarının birikmesine neden olabilir. 52 Ozon, iskemi-reperfüzyon hasarının neden olduğu mitokondriyal hasarı azaltabilir. 52 Dahası, ozon Nrf2 sinyal yolunu aktive ederek ve iskemi-reperfüzyon (GCL) ve SOD'ler dahil olmak üzere aşağı akış antioksidan proteinlerinin ifade seviyelerini artırarak mitokondriyal hasarı onarabilir. 53 Dahası, ozon hücreSEL yapıların yeniden şekillenmesine katkıda bulunur ve mitokondriyal kristallerin uzunluğunu artırarak 54 mitokondriyal işlevi artırır ve mitokondriyal otofajiyi azaltır. Mikrotübül ilişkili protein 1 hafif zincir 3 (LC3), otofaji için gereklidir. Ozon tedavisinin otofaji ile ilişkili proteinler LC3B-II ve LC3B-I'in oranını azalttığı bulundu. LC3B-I'in LC3B-II'ye dönüşümü, genellikle otofaji için bir belirteç olarak kabul edilen otofagozomların oluşumunu gösterir. 55 , 56 Bu arada, ozon tedavisinin PTEN kaynaklı varsayımsal kinaz 1 (PINK1) seviyelerini ve mitokondriyal Parkin birikimini azalttığı bildirilmektedir; bu da mitokondriyal otofajide bir azalmayı göstermektedir. PINK1, normal mitokondrilerdeki proteazomlar tarafından parçalanır ve anormal mitokondrileri izlemek için düşük PINK1 seviyelerini korur. Ancak, mitokondriyal hasarın ardından PINK1 parçalanması baskılanır ve bu da hasarlı mitokondrilerde PINK1

birikimine yol açar. 57 , 58 PINK1, ubiquitin-proteazom sistemini harekete geçirerek hasarlı mitokondrilerin otofagozom aracılı fagositozunu başlatır.

3.2 İmmunoregülatör fonksiyonlar

O₃, hastalık tedavisi sırasında bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde rol oynar. Bir yandan ozon, lökosit sayısını artırır ve granülositlerin fagositik yeteneğini güçlendirir. 59 Makrofajlar, ozon tedavisinden sonra daha yüksek seviyelerde mitokondriyal ROS sergiler. O₃, monosit oluşumunu teşvik eder ve T hücrelerini aktive eder. Aynı zamanda, antikor bağımlı hücre sitotoksitesini (ADCC) tetiklemek için interferon ve interleokinler (IL) gibi sitokinlerin salınımını uyarır. 60 , 61 Tersine, O₃, inflamatuvar yanıtı düzenleyen NF-κB yolunu inhibe eder 62. Tipik olarak, dinlenme halindeki NF-κB, sitoplazmada inaktif bir formda, p65, p50 ve bir NF-κB-α (IκB-α) inhibitöründen oluşan bir trimerik kompleks halinde bulunur. Çeşitli faktörler, lipopolisakkarit (LPS), sitokinler (IL-6, IL-17 ve tümör nekroz faktörü [TNF]-α) ve fiziksel ve kimyasal faktörler (X-ışınları, oksidanlar ve kemoterapi ilaçları) dahil olmak üzere trimerik kompleksin aktivasyonunu indükleyebilir. Listelenen aktivatörlerin uyarımı altında, IκB kinaz β (IκKβ) hücre içinde fosforile edilir, bu daha sonra IκB'nin amino-terminal serin kalıntısının fosforilasyonu ile sonuçlanır. Fosforile edilmiş IκB ubiquitinlenir, bunu konformasyonel değişiklikler ve bozunma izler. Daha sonra, heterodimer p50-65 çekirdeğe taşınır ve hedef genin transkripsiyonunu ve ekspresyonunu başlatır. NF-κB yolunun aktivasyonu çeşitli pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımına ve siklooksijenaz-2 (COX-2) ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) gibi pro-inflamatuvar genlerin ekspresyonuna katkıda bulunur, 63 ve bu da inflamatuvar bir yanıt ve doku hasarına neden olur. Terapötik O₃ dozları NF-κB yolunu baskılar. Buna karşılık, yüksek doz O₃, NF-κB yolunu aktive ederek inflamasyonu teşvik eder. 64 Örneğin, sedef hastalığının başlangıcında, psoriatik lezyonlarda patojenle ilişkili moleküler örüntülerde (LPS ve peptidoglikan gibi PAMP'ler) anormal bir artış ve NF-κB yoluyla yapısal olarak aktive edilmiş çoklu inflamatuvar sitokinler tespit edilebilir. 65 Aşırı keratinosit proliferasyonu ve lokal lezyonlarda güçlü inflamatuvar yanıtla sonuçlanır. 66 Daha önce topikal ozon tedavisinin imiquimod (IMQ) kaynaklı sedef benzeri fare modelinde TLR2, P50 ve P65 ekspresyon seviyelerini önemli ölçüde azalttığını bildirmiştik. Buna göre, lokal ozon tedavisi psoriatik lezyonlarda TLR2/NF-κB sinyal iletimini önemli ölçüde inhibe edebilir. İlginç bir şekilde, topikal ozon tedavisi ayrıca IMQ'nun TLRTNF ve IL-17 sinyal yollarının aktivasyonunu önemli ölçüde bastırdı. Ek olarak, çalışmamız ozon tedavisinin kemokin (CXC motif) ligand 1(CXCL1), CXCL2 ve CXCL3 dahil olmak üzere çeşitli kemokinlerin ve IL-17A, IL-17C, IL-17F, IL-1β, IL-8, IL-22, TNF-α, VEGF, defensin B14, S100A7, S100A8 ve S100 gibi sedef hastalığıyla ilişkili inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu inhibe ettiğini ortaya koydu. 9

3.3 Enfeksiyon önleyici

3.3.1 Antibakteriyel aktivite

Bakteriyel enfeksiyonla ilişkili dermatozların görülme sıklığı yüksektir. Buna göre, antibiyotiklerin keşfi ve uygulanması radikal faydalar sağlamıştır. Planktonik bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların çoğu hızla kontrol altına alınmıştır. Ancak, antibiyotiklerin uygunsuz kullanımı, dirençli bakterilerin yayılması ve invaziv tıbbi cihazların neden olduğu enfeksiyonlar hala büyük endişelerdir. Bu enfeksiyonlar genellikle bakteriyel biyofilm oluşumuyla ilişkilidir. Bakteriler temas yüzeyine yapışır, polisakkarit matrisi, fibrin ve lipit-protein salgılar ve bakteriyel agregasyon zarları oluşturmak için kendilerini bunun etrafına sararlar. 67 Bakteriyel biyofilm, konakçı bağışıklığına direnç gösterebilir; antibiyotiğe duyarlılık, aynı tür planktonik bakterilere göre daha düşüktür. Ancak, başlangıçta planktonik bakteriler için birçok antimikrobiyal ajan geliştirilmiştir. Ozon, geniş spektrumlu, etkili ve güvenli bir bakteriyostatik etkiye sahiptir. Raporlar, ozonun metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Streptococcus*, *P. aeruginosa*, *Escherichia coli* ve mikobakteriler dahil olmak üzere *S. aureus*'u etkili bir şekilde öldürebileceğini doğrulamıştır. 31, 68 - 72 Bildirildiğine göre, bakteriyel biyofilmlerin ozonlanmış su ve yağa maruz kaldıktan sonra yok olduğu gösterilmiştir. 73 Özellikle, ozonun bakterisidal etkisi yüksek oksidatif aktivitesiyle ilişkilidir. Ozon sterilizasyonunun spesifik mekanizması şu şekilde olabilir: ozon, dış zar lipoproteini ve iç LPS üzerinde etki ederek bakteriyel hücre duvarını yok eder. Bu durumda, ozon bakteriye nüfuz eder, glikoproteinleri ve glikolipidleri oksitler, enzim fonksiyonlarını etkiler, DNA ve RNA'ya zarar verir ve mikroorganizmaların metabolik ve üreme süreçlerini bozar. 74 Ayrıca, ozonla güçlendirilmiş bağışıklık savunması, iltihaplı faktörleri (IL-1, IL-12, IL-15) nötralize etmek için çok sayıda anti-inflamatuar faktörün (IL-4, IL-10, IL-13) aktivasyonu yoluyla ortaya çıkar. 75 Dahası, ozon tedavisi doku hipoksisini iyileştirdi ve yara iyileşmesini desteklemek için enfekte ciltte fibroblast büyüme faktörü ve epidermal büyüme faktörü içeriğini artırdı.

3.3.2 Antiviral aktivite

Ozonun viral baskılamadaki potansiyel rolünü varsaydık. Ozon viral replikasyonu engelleyebilir ve antiviral etki gösterebilir. Ozon viral kapsid proteinlerindeki dört polipeptit zincirine zarar verir, RNA'ya zarar verir, üreme döngüsünü bozar ve viral replikasyonu engeller. 76 Ancak ozonun hücre içi sistein kalıntılarını oksitlediği gösterilmiştir. 77 NOD benzeri reseptör ailesi pirin domain içeren 3 (NLRP3) inflamazomu, IL-1 β ve IL-18 üretiminde sorumlu bir sitoplazmik komplekstir ve viral enfeksiyonlar dahil olmak üzere inflamatuvar süreçlerin başlatılmasında hayati bir rol oynar. Bildirildiğine göre ozon, NLRP3 inflamazomunu düzenleyerek anti-inflamatuar aktivite sergiler. 32 Ozon, hücre sağ kalımını etkilemeden herpes simpleks virüsü tip 1'i inaktif hale getirebilir. Daha önce, herpes zoster tedavisinde adjuvan tedavi olarak kullanılan ozon tedavisinin, herpes zosterin akut fazında ağrıyı azaltabileceğini ve viral inklüzyon cisimciklerini hızla azaltarak herpes zoster hastalığının seyrini kısaltabileceğini bildirmiştik. 8 Ayrıca ozon, Nrf2 sinyal yolunu kontrol ederek anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörlerinin aktivitesini etkileyebilir. Ayrıca ozon, SARS-CoV-2 ile ACE2 reseptörü arasındaki etkileşimi

önleyerek şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) endojen replikasyonunu bloke edebilir. Ancak ozonun antiviral ilaçları güçlendirdiğini ve antiviral ajanların yerini tamamen alamayacağını belirtmekte fayda var. 78

3.3.3 Antifungal aktivite

Mantarlar koşullu patojenlerdir ve sporları dış ortama karşı oldukça dirençlidir. Bu nedenle mantar enfeksiyonlarının döngüsü uzundur ve tekrarlama oranı yüksektir. Ne yazık ki, geleneksel antifungal ilaçların uzun süreli kullanımı iyi bildirilen yan etkilere sahiptir. Ozon mantar sitoplazmasına girebilir, kritik hücresel işlevleri bozabilir, besin sızıntısını artırabilir ve nihayetinde mantar üreaz, amilaz, alkalın fosfataz, lipaz ve keratin üretimini engelleyebilir. 79 Khatri ve arkadaşları, ozonun Candida kolonilerinin sayısını azaltabileceğini doğruladılar. 80 Dahası, ozon sırasıyla onikomikoz ve tinea pedis'ten sorumlu patojenler olan Trichophyton mentagrophytes ve Trichophyton rubrum'u öldürebilir. Daha önce, ozon tedavisinin tinea pedisi güvenli ve etkili bir şekilde tedavi edebileceğini bildirmiştik. 7 Ayrıca ozon, aflatoksin B1'in (AFB1) sonundaki furan halkasının çift bağıyla konjuge olabilir ve trikotesen mikotoksinlerindeki çift bağa saldırarak toksisiteyle ilişkili grupları ortadan kaldırabilir. 81 , 82 Bu mikotoksinler doğada yaygın olarak bulunur ve kirlenmiş tahıllar yoluyla insanlar tarafından yutulduğunda böbrek ve karaciğer hasarına hatta ölüme neden olabilir. Sonuç olarak, ozonun bir antifungal ajan olarak potansiyeli olduğu gösterilmiştir ve mekanizmasının daha fazla açıklığa kavuşturulması gerekmektedir.

3.4 Yara iyileşmesinin iyileştirilmesi

Çok sayıda çalışma, ozonun özellikle bası yaraları, diyabetik ayak, yanık yaraları ve periferik vasküler hastalıkla ilişkili diğer ülserlerde cilt mikrosirkülasyonunu iyileştirerek yara iyileşmesini kolaylaştırabileceğini doğrulamıştır. 83 - 85 Tipik olarak, yara iyileşmesi dört aşamadan oluşur: hızlı hemostaz, uygun inflamasyon, proliferasyon ve olgunlaşma/yeniden yapılanma. 86 , 87 Bu aşamalar örtüşür ve birbirini etkiler. Hemostaz başlangıçta yaranmadan saniyeler ile dakikalar sonra gerçekleşir. Trombositler bu aşama ve tüm iyileşme süreci boyunca vazgeçilmezdir. Özellikle, ozon trombosit agregasyonunu destekler. 88 Enflamatuar aşama, nötrofillerin, makrofajların ve lenfositlerin ardışık infiltrasyonu ile karakterizedir. 89 Ozon, lökositleri ve makrofajları indükleyebilir ve düzenleyebilir, böylece yara iyileşme sürecini olumlu yönde etkileyebilir. Proliferatif faz, inflamasyon fazıyla örtüşür ve başlıca özelliği, epitel hücrelerinin proliferasyonunu ve geçici yara matrisine göçünü ifade eden yeniden epitelizasyondur. 90 Onarım fazı ayrıca kılcal filizlenmeyi ve hücre dışı matris üretimini de içerir. 86 Çalışmalar, ozon tedavisiyle üretilen orta düzeyde oksidatif stresin HIF-1α'nın yukarı regülasyonunu indükleyebileceğini, aşırı dönüştürücü büyüme faktörü-β (TGF-β) ve PDGF'nin salınımını destekleyebileceğini ve keratinositlerin VEGF'yi serbest bırakmasını kolaylaştırabileceğini göstermiştir. 91 Bu da ozonun vasküler onarımı ve akut yara iyileşmesini hızlandırabileceği anlamına gelir. Dahası, ozonla tedavi edilen grupta yeni kan damarlarının sayısında artış

tespit edildi; bu, H₂O₂ tarafından VEGF ekspresyonunun doğrudan indüklenmesine ve/veya HO-1 tarafından VEGF ekspresyonunun dolaylı indüklenmesine bağlanabilir . 92 Ek olarak, ozon tedavisi fibroblast göçünü kolaylaştırarak yara iyileşmesini destekler. Ozon yağının PI3K/Akt/mTOR sinyal yolu aracılığıyla fibroblast göçünü ve EMT sürecini desteklediği gösterilmiştir. 93 Epitel hücrelerinin hareketli mezenkimal hücrelere transdiferansiyasyonu, epitel-mezenkimal geçiş (EMT) olarak bilinen bir süreç, yara iyileşmesinde önemli bir rol oynar. 94 Dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β), Smads, RhoA, MAP ve PI3K gibi çeşitli sinyal yollarıyla EMT'yi düzenler. 95 , 96 Ozon tedavisi, fibroblastlarda miR-21-5p'nin aşırı ekspresyonu sonucu fibroblastlardaki proliferasyon ve göç yeteneklerinin yanı sıra α -SMA ve kolajen I protein seviyelerini artırarak yara iyileşme sürecini hızlandırır. 97MiR-21-5p, Ras aktivitesini negatif yönde düzenleyerek fibroblast göçünü düzenleyen Ras GTPaz aktive edici protein (RasGAP) olarak bilinen RASA1 seviyesini düşürerek rol oynar. 98 , 99

O₂ hemen hemen tüm yara iyileşme süreçleri için gereklidir. Bazı kronik iskemik ve hipoksik yaralar uzun süreli iyileşmeye eğilimlidir ve patolojik bir inflamatuvar duruma girer. O₂ anjiyogenezi kolaylaştırabilir, keratinosit farklılaşmasını ve göçünü yukarı düzenleyebilir ve fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini artırabilir. Ek olarak, polimorfonükleer lökositler tarafından süperoksit üretimi seviyesi (oksidasyon aracılı patojen öldürmede kritik bir faktör) büyük ölçüde mevcut O₂ seviyelerine bağlıdır . Özellikle, ozon eritrosit ATP'sini ve 2,3-difosfogliseratı (2,3-DPG) artırır ve böylece eritrositlerin oksijen taşıma kapasitesini genişletir, hemoglobinin oksijen ayrışma eğrisini sağa kaydırır ve hemoglobinin O₂'ye olan afinitesini azaltır , bu da O₂ salınımı ve periferik dokulara O₂ tedarikinin genişletilmesi için elverişlidir . 75 Buna göre ozon tedavisi, özellikle bası yaraları, diyabetik ayak ve periferik vasküler hastalıkla ilişkili diğer ülserlerde yara hipoksisini azaltmada faydalıdır.

3.5 Cilt ve bağırsak mikroekolojisinin düzenlenmesi

"Bağırsak-deri eksenini" bağışıklık sistemi aracılığıyla cilt sağlığını etkileyebilir. 100 Cilt, ciltte farklı çevresel nişleri ve uzantıları işgal eden bakteriler, mantarlar, akarlar ve virüsler dahil olmak üzere çeşitli mikroplara ev sahipliği yapar. 101 , 102 Bakteriler, Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria ve Bacteroidetes'i içeren önemli üyelerdir. 103 Bağırsak mikrobiyomu, bakteriler, ökaryotik virüsler, mantarlar ve bazı arkeaları içeren son derece karmaşık bir ekosistemdir ve bakteriler baskın bir rol oynar. 104 Bağırsak mikrobiyotası bileşimi, diyet, yaş ve çevre koşulları gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak dinamikdir. Kantitatif çalışmalar, cilt ve bağırsak mikrobiyomlarının dinamik dengesinin akne, rozasea, atopik dermatit ve sedef hastalığı gibi cilt hastalıklarının görülme sıklığı ve şiddeti ile yakından ilişkili olduğunu doğrulamıştır. 105 - 110 Örneğin, atopik dermatit lezyonlarında mikrobiyal çeşitlilik azalırken S. aureus'un kolonizasyon yoğunluğu artmıştır. S. aureus , virülans faktörleri salgılayarak cilt mikrobiyotasının önemli bir üyesi olan Pseudomonas acnes'i istila edebilir 111 ; bu da cilt bariyerinin tahrip olmasına neden

olur. Daha önce, topikal ozon tedavisinin atopik dermatitte *S. aureus* yükünü azalttığını ve *Acinetobacter* türlerinin oranını artırdığını bildirmiştik. 112 Atopik dermatit lezyonlarında, ozon tedavisi yalnızca bakterisidal etki göstermekle kalmaz, aynı zamanda cilt mikrobiyal çeşitliliğinin geri kazanılmasına da katılır. 11 Ayrıca, aksiller hiperhidrozda ozon tedavisinin potansiyelini değerlendirdik ve ozonlanmış yağın cilt pH değerini etkili bir şekilde düşürebileceğini ve aksiller hiperhidrozun patojenik bakterisi olan *Corynebacterium*'un büyümesini engelleyebileceğini gözlemledik. Birkaç olası mekanizma varsayılabilir: (1) ozon antibakteriyel bir rol oynar (enfeksiyon karşıtı bölümde belirtildiği gibi), mikrobiyal kompozisyonu ve dağılımı doğrudan etkiler. (2) Ozon, immün düzenleyici etkiler yoluyla mikroekolojiyi etkiler. IL-1B, IL-8 ve IL-6, *Lactobacillus* gibi normal floranın büyümesini indükleyebilirken, aynı anda *S. aureus* ve *E. coli* gibi fırsatçı patojenik bakterileri inhibe edebilir. Bakteriyel topluluk düzensiz ise, bu sitokinlerin bolluğu artar, böylece normal floranın büyümesini engeller ve fırsatçı patojenlerin büyümesini uyarır; ozon bu sitokinlerin üretimini azaltabilir. (3) Ozon tedavisi, mikroçevreyi etkileyerek mikroekolojiyi etkiler. Mikroorganizmaların kolonizasyonu yerel mikroçevreden etkilenir. Topikal ozon tedavisi cilt nemini, yağ salgısını ve pH'ı etkileyebilir ve daha sonra mikroekolojiyi etkileyebilir. Sonuç olarak, ozon tedavisi potansiyel olarak cilt ve bağırsak mikroekolojisini iyileştirebilir ve belirli mekanizmaların açıklanması gerekir.

4. SONUÇLAR

Ozon, vücudun antioksidan ve bağışıklık sistemlerini aktive edebilir. Buna göre, ozon tedavisi klinik uygulamalarda önemli bir umut vadetmektedir, enfeksiyon önleyici özellikler sunmakta, mikro dolaşımı iyileştirmekte ve ağrıyı hafifletmektedir. Bu arada, ozon tedavisinin cilt mikroekolojisini geliştirme, yaşlanmayı önleme ve COVID-19'u tedavi etme konusunda büyük potansiyeli vardır. Ek olarak, ozon tedavisinin düşük maliyet, yüksek verimlilik ve az yan etki gibi avantajları vardır. Bu nedenle, ozon cilt hastalıkları için mükemmel bir tamamlayıcı tedavidir. Gelecekteki çalışmalarda, ozon uygulamasının diğer cilt hastalıklarını tedavi etmedeki değerini araştırmayı planlıyoruz. Dahası, altta yatan moleküler mekanizmayı açıklığa kavuşturmak, ozon tedavisinin uygulanmasını teşvik etmek için çok önemlidir.