



T.C.

AKSARAY ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

VETERİNER CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**GENEL ANESTEZİ ALTINDAKİ KEDİLERDE REKTAL
OZON UYGULAMALARININ ANESTEZİ
SONRASINDAKİ KAN GAZ PARAMETRELERİ
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gültekin KÜLEKÇİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Umut TAŞDEMİR

AKSARAY-2025



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

VETERİNER CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**GENEL ANESTEZİ ALTINDAKİ KEDİLERDE
REKTAL OZON UYGULAMALARININ ANESTEZİ
SONRASINDAKİ KAN GAZ PARAMETRELERİ
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gültekin KÜLEKÇİ

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Umut TAŞDEMİR**

Bu araştırma Aksaray Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından
.....proje numarası ile desteklenmiştir.

AKSARAY-2025

Aksaray Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Gültekin Külekçi tarafından savunulan “Genel anestezi altındaki kedilerde rektal ozon uygulamalarının anestezi sonrasındaki kan gaz parametreleri üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi” isimli çalışma, jürimiz tarafından Aksaray Üniversitesi Cerrahi Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi oy birliği ile kabul edilmiştir.

İmza

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Ali BUMİN

.....

Ankara Üniversitesi

Onaylıyorum ☐ Onaylamıyorum ☐

Danışman: Prof. Dr. Umut TAŞDEMİR

.....

Ankara Üniversitesi

Onaylıyorum ☐ Onaylamıyorum ☐

Üye: Prof. Dr. Mahir KAYA

.....

Aksaray Üniversitesi

Onaylıyorum ☐ Onaylamıyorum ☐

Üye: Prof. Dr. Ali BUMİN

.....

Ankara Üniversitesi

Onaylıyorum ☐ Onaylamıyorum ☐

Bu tez, Aksaray Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmenliği'nin ilgili maddeleri uyarınca jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu tarih ve sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Funda ÇETİNKAYA

Enstitü Müdürü

DOĞRULUK BEYANI

“Genel anestezi altındaki kedilerde rektal ozon uygulamalarının anestezi sonrasındaki kan gaz parametreleri üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi” isimli yüksek lisans tezinin içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel kurallara uygun olarak atıf yapıldığını bildiririm. Bu tezin gerçekleştirilmesi sırasında her vaka sahibinden; onam formu imzalatılarak, çalışma kapsamına alınması ve her türlü analiz sonuçlarının çalışmada kullanılmasına dair onayları alınmıştır. Bu durum, çalışmaya ait hayvan deneyleri etik kurul kararı ve ilgili eklerinde belgelenmiştir. Beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara katlanacağımı bildiririm.

Gültekin KÜLEKÇİ

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca; ilgi ve desteğini esirgemeyen, her zaman yanımda bulunan, bana bilgi ve deneyimiyle yol gösteren, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek aldığım, güler yüzünü ve nezaketini esirgemeyen, gelecekteki mesleki hayatımda da bana öğrettiklerinden ve bilimsel ahlakından faydalanacağım, yanında çalışmaktan onur duyduğum, akademik hayatı bana sevdiren ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı saygıdeğer danışmanım Prof. Dr. Umut TAŞDEMİR hocama teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tezin uygulama aşamasındaki katkılarından dolayı Afyon Kocatepe Üniversitesi öğretim üyesi Prof. Dr. Deniz YENİ'ye, her zaman bana güvenen, destekleyen ve sonsuz sabır ve sevgi gösteren başta eşim Pınar YALIM KÜLEKÇİ'ye ve kızlarım Zeynep, Zeren ve Beren KÜLEKÇİ'ye, eğitim hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve beni bu günlere getiren babam Celal KÜLEKÇİ ve sevgili annem Zeynep KÜLEKÇİ'ye teşekkürlerimi sunarım.

Gültekin KÜLEKÇİ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ŞİMGELER VE KISALTMALAR	viii
GİRİŞ	1
1.1 Genel Bilgiler	1
1.1.1 Tanım	1
1.1.2 Tarihçe.....	1
1.1.3 Ozonun elde edilmesi.....	3
1.2 Ozonun Kullanım Alanları	5
1.2.1 Dezenfeksiyon için kullanımı	5
1.2.1.1 Atık su ve su kaynakları dezenfeksiyonu.....	5
1.2.1.2 Hastane ve kurumsal alan dezenfeksiyonu	6
1.2.1.3 Aerosol ve yüzey dezenfeksiyonu.....	6
1.2.2 Gıda endüstrisinde kullanımı	7
1.2.3 Medikal alanda kullanımı.....	8
1.2.3.1 Beşerî hekimlikte önemi	8
1.2.3.2 Veteriner hekimlikte önemi.....	8
1.2.4 Etki mekanizması	9
1.2.5 Tedavide uygulama yöntemleri.....	10
1.2.5.1 Lokal ve topikal uygulama.....	10
1.2.5.2 İntravenöz ve intramusküler uygulama.....	11
1.2.5.3 Rektal uygulama.....	11
1.2.6 Uygulama dozu yüksekliği etkisi.....	12
2 GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
2.1 Gereç	16
2.1.1 Çalışma materyali.....	16
2.1.2 Anamnez bilgilerinin alınması	17
2.1.3 Klinik muayene bulguları.....	17
2.2 Yöntem.....	17
2.2.1 Operasyon öncesi ozon uygulaması.....	17
2.2.2 Anestezi protokolü	18
2.2.3 Erkek Kedilerde Kastrasyon	19
2.2.4 Overiohisterektomi (OHE).....	20
2.2.5 Kan örneklerinin alınması	21
2.2.6 Laboratuvar analizleri	21
2.2.7 Veri seti analizi	23
3 BULGULAR.....	25
3.1 Anamnez ve klinik muayene bulguları	25
3.2 Operasyon öncesi hemogram ve karaciğer enzim değerleri	27
4 TARTIŞMA	41
5 SONUÇ VE ÖNERİLER.....	48
6 KAYNAKLAR.....	49
5 EKLER.....	57
EK 1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı	57

6	ÖZGEÇMİŞ.....	58
---	---------------	----



YÜKSEK LİSANS TEZİ

Genel Anestezi Altındaki Kedilerde Rektal Ozon Uygulamalarının Anestezi Sonrasındaki Kan Gaz Parametreleri Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi

Gültekin KÜLEKÇİ

Aksaray Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Veterinerlik Cerrahisi Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Umut TAŞDEMİR

ÖZET

Bu çalışmada, anesteziyen kaynaklanan olası kan gazı değişimleri üzerine rektal ozon uygulamasının etkilerinin ortaya konması amaçlandı. Çalışma materyalini, 1-6 yaş aralığında, toplam 16 adet sahipli kedi oluşturdu. Çalışmayı oluşturan kediler uygulama grubu (U; n=8) ve kontrol grubu (K; n=8) olmak üzere iki ayrı grupta değerlendirildi. Orşiektomi ve ovariohisterektomi öncesinde hastaların biyokimyasal ve hemogram muayeneleri gerçekleştirildi. Genel anestezi almadan önceki 3 gün K kedilerine genel muayeneleri yapıldıktan sonra rektal propla girilip (3 mL/kg) hava insuflasyonu gerçekleştirildi. U hayvanlarına ise genel anestezi almadan önceki 3 gün boyunca 50 µg /mL, 3mL/kg dozda ozonun rektal yolla insuflasyonu gerçekleştirildi. Hemogram, biyokimya ve kan gazı test sonuçlarına göre, rektal ozon uygulamaları sonrasında operasyon öncesi ve sonrasındaki ölçüm sonuçlarının referans sınırlarda kaldığı, istatistiki olarak önemli bir fark elde edilmediği belirlendi. Bununla birlikte, “t testi” ve “Receiver operating characteristic analizi” (ROC) sonuçlarında hesaplanmış ve normal PCO₂ değerlerinin referans sınırlarda kaldığı ancak anlamlı sonuçlar verdiği görüldü. U’da özellikle operasyon öncesi, rektal ozon uygulaması sonrasındaki üçüncü güne göre PCO₂ düzeylerinin önemli düzeyde arttığı gözlemlendi (p<0.05). Diğer taraftan bu parametrelerle ilgili olarak operasyon öncesindeki değerlendirilen Calc. PCO₂ ve PCO₂ değerlerine ilişkin AUC değerlerinin sırasıyla 0,836, 0,813 olduğu belirlendi (p<0.05). Sonuç olarak sunulan çalışmada, kan gazı parametreleri üzerinde rektal ozon uygulamalarının, olumsuz herhangi bir etkisinin olmadığı belirlendi. Bununla birlikte, operasyon öncesinde PCO₂ basıncı değerleri, referans sınırlarında kalmakla beraber K’da U’ya kıyasla daha yüksek olarak saptandı. Takip eden ölçümlerde eritrosit belirteçlerindeki düşüşle beraber, PCO₂ basıncının U’da, K’ya göre yüksek olarak saptandı. Sunulan çalışmada, bu yükselişin sınırlı kalması, rektal ozon uygulamasının hiperkapniyi sınırlandırması açısından faydalı olabileceğini düşündürdü.

Anahtar Kelimeler: Anestezi, Kan gazı, Kedi, Ozon, Rektal

Mayıs 2025, 58 Sayfa

MASTER'S THESIS

Evaluation of The Effects of Rectal Ozone Applications on Post-anesthetic Blood Gas Parameters in Cats Under General Anesthesia

Gültekin KÜLEKÇİ

Aksaray University Health Sciences Institute

Department of Veterinary Surgery

Supervisor: Prof. Dr. Umut TAŞDEMİR

ABSTRACT

This study aimed to reveal the effects of rectal ozone application on possible blood gas changes resulting from anesthesia. In the study, material consisted of a total of 16 owned cats between the ages of 1-6 years. The cats constituting the study were evaluated in two separate groups as the study group (U; n= 8) and the control group (C; n= 8). Biochemical and hemogram examinations belong to patients were performed before sterilization or castration. After the general examinations of the cats in the C were performed 3 days before receiving general anesthesia, air insufflation was performed with a rectal probe (3 mL/kg). The animals in the U were treated with 50 µg/mL, 3mL/kg O₂-ozone for 3 days before receiving general anesthesia and resuscitation of ozone within 1 minute by rectal route. According to hemogram, biochemistry and blood gas test results after rectal ozone applications, it was determined that the pre- and postoperative measurement results remained within the reference limits and no statistically significant difference was obtained, except PCO₂ blood gas value. However, the calculated and normal PCO₂ values were found to be within the reference limits. Besides, it was determined to be statistically significant on t test that performed based on the repeated measurement values and Roc analysis (p<0.05). In the U, it was observed that PCO₂ levels significantly increased especially before the operation compared to the 3rd day after rectal ozone administration (p<0.05). The AUC values for Calc. PCO₂ and PCO₂ values evaluated preoperatively were 0.836 and 0.813, respectively (p<0.05). In conclusion, it was determined that rectal ozone applications did not have any negative effects on blood gas parameters. However, PCO₂ pressure values were found to be higher in the C than in the U, although they remained within the reference limits. In the follow-up measurements, PCO₂ pressure was found to be higher in the U than in the C, with a decrease in erythrocyte markers. In the presented study, the limitation of this increase suggests that rectal ozone administration may be beneficial in terms of limiting hypercapnia.

Keywords: Anaesthesia, Blood gas, Cat, Ozon, Rectal

May 2025, 58 pages

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Çalışmadaki kedilerin ırk dağılımı.....	16
Şekil 2.2. Rektal ozon jeneratörü ve rektal ozon uygulaması.....	17
Şekil 2.3. Çalışmada kullanılan Mindray® (Wato EX-20 Vet, China) marka anestezi cihazı ve çalışmadaki uygulaması	18
Şekil 2.4. Erkek kedi orşiektomi operasyonu	19
Şekil 2.5. Dişi kedi overiohisterektomi operasyonu.....	21
Şekil 2.6. Vetscan® (HM5, USA) marka kan sayım cihazı ile hemogram analizlerinin yapılması (Laboratories Inc.®, USA).....	22
Şekil 2.7. Vetscan® (VS2, USA) marka biyokimya analiz cihazıyla analizlerin yapılması.....	22
Şekil 2.8. i-STAT® (Alinity v, USA) marka kan gazı analiz cihazı ile kan gazı analizlerinin yapılması.....	23
Şekil 3.1. Kontrol ve uygulama grubuna ait vakaların vücut ağırlıkları dağılımı	25
Şekil 3.2. Kedilerin operasyon öncesi, operasyon esnasında ve operasyon sonrası beden ısısı değerleri	26
Şekil 3.3. Kontrol ve uygulama grubu uygulama öncesi, operasyon öncesi ve operasyon sonrası kan ph değerleri.....	30
Şekil 3.4. Kontrol ve uygulama grubu uygulama öncesi, operasyon öncesi ve operasyon sonrası kan TCO ₂ değerleri.....	31
Şekil 3.5. Kontrol ve uygulama grubu uygulama öncesi, operasyon öncesi ve operasyon sonrası kan PCO ₂ değerleri.....	32
Şekil 3.6. Kontrol ve uygulama grubu uygulama öncesi, operasyon öncesi ve operasyon sonrası kan HCO ₃ değerleri.....	33
Şekil 3.7. Kontrol ve uygulama grubu uygulama öncesi, operasyon öncesi ve operasyon sonrası kan Hgb değerleri.....	34
Şekil 3.8. Kontrol ve uygulama grubu uygulama öncesi, operasyon öncesi ve operasyon sonrası kan K değerleri.....	35
Şekil 3.9. Kontrol ve uygulama grubu uygulama öncesi, operasyon öncesi ve operasyon sonrası kan Na değerleri.....	36
Şekil 3.10. Kontrol ve uygulama grubu uygulama öncesi, operasyon öncesi ve operasyon sonrası kan iCa değerleri.....	37
Şekil 3.11. Kontrol ve uygulama grubu uygulama öncesi, operasyon öncesi ve operasyon sonrası kan Glukoz değerleri.....	38
Şekil 3.12. Kontrol ve uygulama grubu uygulama öncesi, operasyon öncesi ve operasyon sonrası kan BE (Baz Fazlası) değerleri.....	39

ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 3.1 Kedilerin başvuru anındaki kan parametreleri	27
Çizelge 3.2 Preoperatif biyokimyasal parametreler	28
Çizelge 3.3 Kontrol ve uygulama grubuna ait klinik muayene bulguları	29
Çizelge 3.4 Ozon uygulaması öncesi, operasyon öncesi ve operasyon sonrası kan gazı analizi sonuçlar.....	30



SİMGELER VE KISALTMALAR

AIDS	Aquired Immune Deficiency Syndrome
ALP	Alanin aminotransferaz
ALT	Alanin Transferaz
ANOVA	Tek yönlü varyans analizi
BAS	Bazofil
BE	Baz açığı / Base Excess
BUN	Kan üre nitrojeni
CO	Karbon Monoksit
COX2	Cyclooxygenase-2 / Siklooksijenaz-2
CRE	Kreatinin
DNA	Deoksiribonükleik asit
EDTA	Etilendiamin tetraasetik asit
ELF	Endojen kaybedilmiş yağ
EOS	Eoznofil
GLU	Glukoz
Hb	Hemoglobin
HCT	Hemotokrit
H₂S	Hidrojen sülfür
HIV	Human immunodeficiency virüs
IL-6	İnterlökin-6
IRIS	International renal interest society/Uluslararası böbrek araştırma derneği
iCa	İyonize kalsiyum
K	Potasyum
LH	Lithium Heparin
LOP	Lipidlerin ozonlanması sonucu oluşan ürünler
LYM	Lenfosit
MAPK	Mitojenle Aktifleşen Protein Kinazı
MCH	Ortalama eritrosit hemoglobini
MCHC	Ortalama eritrosit hemoglobin yoğunluğu
MCV	Ortalama eritrosit çapı
MON	Monosit
MPV	Ortalama platelet hacmi
Na	Sodyum
NEU	Nötrofil
NFκB	Nükleer Faktör Kappa B
NO	Azot monoksit
O₂	Oksijen
PCO₂	Parsiyel karbondioksit basıncı
PCT	Plateletkrit
PDW	Plateletlerin çap dağılım genişliği
PgE	Prostaglandin E
pH	Kan pH'sı
PLT	Total trombosit
PO₂	Parsiyel oksijen basıncı
RBC	Red blood cell/Kırmızı kan hücresi
RDW	Eritrosit çap dağılım genişliği
ROC	Receiver operating characteristic / Alıcı işlem karakteristikleri
ROT	Reaktif oksijen türleri

TCO₂	Total karbondioksit
TGF	Transforming growth faktör
TLR-4	Toll benzeri reseptör 4
TNFα	Tümör nekrozis faktör alfa
TP	Total Protein
UV	Ultraviyole
V	Volt
WBC	White blood cell/Beyaz kan hücresi



GİRİŞ

1.1 Genel Bilgiler

1.1.1 Tanım

Ozon, oksijenin yaklaşık 10.000 volt (V) potansiyel farkına sahip elektrik arkı üzerinden geçmesi esnasında üretilir. Bu reaksiyon doğada yıldırım tarafından tetiklenerek oluşmakta, fırtınalardan sonra havaya tipik kokusunu vermektedir. Tıbbi kullanım için üretilen ozon ise saf oksijenden temin edilmelidir. Saf oksijenin sadece %5'i oksijenden ozona dönüştürülür. Tıbbi amaçla üretilen ozon, çeşitli yoğunluklarda (0,5-80 µg/mL) kullanılmaktadır. Ozon üreten cihazların bütün bileşenlerinin oksidasyona karşı dirençli olması önemlidir. Çünkü bilinen en güçlü oksitleyici ajanlardan biridir (Di Paolo vd., 2004). Ayrıca bu cihazların kullanılmayan ozonu yok etmek için bir sisteme sahip olması, ihtiyaç olmayan ozonun atmosfere salınmasının önüne geçilmesi gereklidir. Bu anlamda en modern ve verimli sistem, metal oksit katalizörlerin kullanıldığı (manganez, paladyum ve molibden) sistemlerdir (Mustafa, 1990).

İnsan ve hayvanlar için özellikle solunum yolu ile alınması halinde ozon, oldukça zehirli bir maddedir. Başlıca göz ve akciğerler için tehlikeli olan ozon; alınan miktar, çevrenin nemi, maruz kalınan süre gibi faktörlere göre değişen derecelerde etki gösterir. Düşük miktarlarda solunum yoluyla ozona maruz kalan bireyler öksürük gibi basit bulgular gösterirken, yüksek miktarlarda maruz kalınması halinde bronşiyel mukoza ve pnömositler üzerindeki etkileriyle pulmoner ödeme neden olabilir (Wright vd., 1990).

1.1.2 Tarihçe

Ozon, 17. yüzyılın sonlarından itibaren tedavi amaçlı olarak farklı şekillerde kullanılmaya başlanmıştır. Bununla birlikte genel tıp camiasında bu tedavinin kullanımına ilişkin hâlâ büyük bir önyargı bulunmaktadır (Schwartz ve Sánchez, 2012).

Hollandalı fizikçi Martin Van Marum, bilimsel anlamda ozonun bahsini geçiren ilk kişi olmuştur. Marum, 1785 yılında oksijeni elektrik deşarjına maruz bırakırken bir "elektrikli madde kokusu" fark etmiştir. 1840 yılında, Basel Üniversitesi'nden

Profesör Christian Friedrich Schönbein, ozonun biyolojik substratlarla çift bağ pozisyonlarında bağlanma kapasitesini tespit etmiştir. Brom ve klor ile aynı sınıfta ve negatif yüküne sahip olduğunu bulmuştur. 1848 yılında Alman fizikçi Schonbein, bu deneyleri tekrarlayarak, ortaya çıkan kokulu gazı ozon (Yunanca "kokmak" anlamına gelen ozein kelimesinden köken alan) adını verip bazı özelliklerini açıklamıştır. (Schwartz ve Sánchez, 2012; Meslennikov vd., 2018).

Werner Von Siemens'in 1857 yılında "modern manyetik indüksiyon borusu" adını verdiği icadıyla içme suyunun arıtılmasında kullanılan ilk teknik ozonlama cihazı yapılmıştır. O zamandan bu yana ozonlama, insan tüketimine uygun, hijyenik açıdan saf içme suyunun endüstriyel üretimine olanak sağlamıştır. Ekim 1893'te ilk ozonlu su arıtma sistemi Hollanda'da (Ousboden) kurulmuştur ve şu anda 3.000'den fazla ozonlu su arıtma tesisi bulunmaktadır. Nikola Tesla, Eylül 1896'da bir ozon üretim sisteminin patenti almıştır. 1898'de Berlin'de Thauerkauf ve Luth tarafından Oksijen (O₂) Terapisi Şifa Enstitüsü kurulmuştur. Tesla tarafından 1900 yılında ozon şirketi kurularak tıbbi kullanım için ozon üreten makineler ve ozonlanmış zeytinyağı satılmaya başlanmıştır (Schwartz ve Sánchez, 2012). O yıldan itibaren enjeksiyon yoluyla ozonun uygulaması denenmeye başlanmıştır. Dr. Hans Wolff 1953 yılında ilk ozon tedavisi okulunu kurup 1961'de majör ve minör otohemoterapi tekniklerini tanıtmıştır. Dr. Joachim Haensler 1957 yılında, Almanya'da ozon tedavisinin yaygınlaşmasının temelini oluşturan ozon jeneratörünün patentini almıştır. Diğer taraftan Dr. Joachim Haensler ile birlikte 1972 yılında Alman Ozonoterapi Derneği'ni kurmuştur (Schwartz ve Sánchez, 2012).

Carpendale vd., (1993), ozonun doza bağlı viral inaktivasyon (HIV-1 virüsü) etkisi üzerine yaptıkları çalışmalarında, Human immunodeficiency virüs/ Aquired Immune Deficiency Syndrome (HIV/AIDS) hastalarında ozonun önemli uygulamaları bulunmuştur. Çalışmaya katılan 5 hastanın kronik ishallerinin tedavisi için medikal günlük rektal uygulaması denenmiştir. Uygulanan ozonun dozu 2.7 mg ile 30 mg arasında değişmiştir. Etiyolojisi belli olmayan ishallerle seyreden hastalıklarda, 4 hastadan üçünün ishali tamamen iyileşmiş, 1 vakada ise klinik olarak ilerleme kaydedilmiştir (Carpendale vd., 1993).

Uzun bir süreç içerisinde ozon hayatımıza girerek, medikal anlamda birçok kullanım alanı bulmuştur. Ozon'un bakterisidal etkileri suyu sterilize etmek için ortaya konmuş,

aynı tarihlerde çeşitli deri hastalıklarında topikal etkilerinin varlığı değerlendirilmiştir. İleriki dönemlerde bir miktar kanla muamele edilen ozonu hastaya tekrar uygulamış, sonraki dönemlerde ise ampirik yöntemlerle medikal alanda kullanılmıştır (Di Paolo vd., 2004). Özellikle son dönemde beşeri hekimlikte birçok hekim tarafından ozon tedavisi uygulanmış ve çeşitli çalışmalarda denenmiştir. Bu çalışmalardan olumlu yönde pozitif sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (Viebahn-Hänsler vd., 2016; Kim vd., 2009).

1.1.3 Ozonun elde edilmesi

Ozon, mezomerik yapısı nedeniyle dinamik olarak kararsız bir yapıda üç oksijen atomundan oluşan bir moleküldür. Ozon gazı renksiz, keskin kokuludur ve sıvı veya katı halde patlayıcıdır. Yarılanma ömrü 20°C'de 40 dakika, 0°C'de ise yaklaşık 140 dakikadır (Di Paolo vd., 2004). Gaz halindeki yarılanma ömrü sıvı haline göre daha kısadır (Stefan, 2017). Doğada yalnızca stratosferde (20.000-30.000 m³) bol miktarda bulunur ve konsantrasyonu 16-20 mg/m³'e ulaşır (Di Paolo vd., 2004). Ozon, saf olmayan solüsyonlarda saf suya göre daha hızlı oksijene çözünür (Rice, 1982).

Atmosferde stratosfer tabakası içerisinde bulunan ozon, ultraviyole radyasyonunun etkisiyle bir taraftan oluşurken, öbür taraftan da yok olmaktadır. Stratosfer tabakasındaki hava kütlesi, sürekli olarak güneşten gelen ultraviyole radyasyon tarafından şiddetli olarak etkilenmektedir. Bu aşamada, yer yüzeyindeki canlılar için büyük bir tehlike oluşturan ultraviyole-B (UV-B) ışınlarının tamamına yakını stratosfer tabakasındaki ozon tarafından emilmektedir (Di Paolo vd., 2004; Andreula, 2011).

Ozon, normal sıcaklıkta mavi renkli bir gazdır fakat normalde üretildiği sıcaklıkta rengi belirgin değildir. 112 C° de koyu mavi bir sıvıya yoğunlaşmaktadır. %15-20'den fazla ozon-O₂ oranı içeriyorsa oldukça patlayıcıdır. Patlamalar küçük elektrik kıvılcımları veya sıcaklık ve basınçtaki küçük ani değişimler kaynaklı olmaktadır. Ancak ozon pratik kullanım alanlarında bu patlamaların görülmesi oldukça nadirdir. Ozon molekülündeki üç oksijen atomu geniş bir açıyla yerleşmiştir, merkezi bir oksijen atomuna eşit uzaklıktaki iki oksijen atomu bağlanır. Düşük yoğunluktaki ozon çok zehirli olmasa da yüksek yoğunlukları insanlar için ölümcül olmaktadır (Rice, 1982). Bartlett vd., (1974) yaptıkları bir çalışmada ozon gazına (0,65 ppm) 1-2 saat

maruz bırakılan köpeklerde hızlı solunum gözlemiştir. Uzun süre ozona (0,2 ppm) maruz bırakılan genç sıçanlarda ise akciğerde ödem tespit edilmiştir (Bartlett vd., 1974).

Di Paolo vd., (2004) petrol gazının, petrolün, kömürün ve kimya laboratuvarlarında hazırlanan gaz karışımlarının atmosferin aşağı katmanlarında yarattığı fotokimyasal kirlilik, özellikle şehirlerde ozon seviyelerinin artmasına sebep olduğunu bildirmiştir (Di Paolo vd., 2004).

Ozon üretmek için diatomik bir O₂ molekülünün önce bölünmesi gerekmektedir. Bunun sonucunda ortaya çıkan serbest radikal oksijen, farklı bir diatomik oksijenle birleşip triatomik oksijen molekülünü oluşturur. Ancak O-O bağının kırılabilmesi için büyük bir enerji gereklidir. Ultraviyole radyasyon (188 nm dalga boyu) ve korona deşarj yöntemleri bunun için kullanılabilir. Ozonun ticari seviyelerde üretilmesi için genellikle korona deşarj yöntemi kullanılmaktadır. Korona deşarjında iki elektrot bulunmaktadır; birincisi yüksek gerilim elektrodu, ikincisi ise alçak gerilim elektrodudur (toprak elektrodu). Elektronların oksijen molekülünü ayırarak kadar kinetik enerjisi olduğu zaman çarpışmalar meydana gelir ve her oksijen atomundan bir ozon molekülü oluşmaktadır. Eğer jeneratörün içinden geçen hava, besleme gazı olarak geçirilirse %1-3 yoğunlukta ozon üretilir ancak, saf oksijen kullanımı bu oranı %6'ya kadar yükseltmektedir (Rice vd., 1981).

Oluşma ve yok olma hızı eşit olduğu için ozon yoğunluğu daha fazla arttırılmamaktadır. Ozon spontan olarak oksijene geri dönüştüğü için ozon gazı halinde depolanmamaktadır (Kogelschatz, 1988). Günümüzde farklı firmalar tarafından üretilen ozon jeneratörü cihazları bulunmakta, bu cihazlar yardımıyla üretilen ozon birçok alanda kullanıma sunulmaktadır. Ozon jeneratörü mekanizması içerisinde bulunan enerji kaynağı sayesinde, oksijen atomlarına ayrılmış moleküllerin, ayrılmış O₂ atomları ile çarpışması sonucu ozon elde edilmektedir. Enerji kaynağından beslenen O₂, taşıdığı gaz ile birlikte deşarj yoluyla akım içerisinde ozonu ortaya çıkarmaktadır (Bocci, 2002).

Tıbbi uygulamalar için çeşitli ozon yoğunlukları (0,5-80 µg/mL) gerekli olduğundan, ark potansiyelini transformatörler aracılığıyla ark boyunca oksijen akışını değiştirebilmek gerekir. Ozon jeneratörlerinin tüm bileşenleri oksidasyona dayanıklı

olmalıdır. Çünkü ozon bilinen en güçlü oksitleyici ajanlardan biridir. Çoğu plastiğe (polietilen, polipropilen, silikon ve teflon hariç) ve çoğu demirli malzemeye (paslanmaz çelik ve titanyum hariç) zarar verir. Ozon jeneratörleri, üretilen ozon yoğunluğunu izlemek için bir fotometreye ihtiyaç duyar. Ayrıca kullanılmayan ozonun, atmosfere salınamayacağından dolayı, yok edecek bir sisteme sahip olmaları gerekir. En modern ve verimli sistem, yaklaşık 80°C'ye kadar ısıtılan metal oksit katalizörleriyle manganez, paladyum ve molibdenden üretilmektedir (Di Paolo vd., 2004).

Medikal kullanımı için geliştirilmiş şekilleri; gaz halinde kullanımının yanında çeşitli ozonlanmış yağlar ve ozonlanmış su gibi formülasyonlardan oluşmaktadır. Ozonlanmış yağlar, bir ozon jeneratörü kullanılarak, ozon gazının bir reaksiyon odasında belirli bir süre boyunca doğal bir yağa köpürtülmesi ve ardından ürün içindeki ozon sabitleştirilmiş kontrollü bir soğutma işlemi sonucunda üretilir. Ozonlanmış su, sahada üretilen daha az kararlı bir üründür. Doğal olarak oluşan organik malzemelerle temas ettiğinde hızla ayrışır, serbest oksijene ve suya geri dönerken dezenfeksiyondan sorumlu radikalleri serbest bırakır (Leon vd., 2022).

1.2 Ozonun Kullanım Alanları

1.2.1 Dezenfeksiyon için kullanımı

1.2.1.1 Atık su ve su kaynakları dezenfeksiyonu

Su kaynaklarından elde edilen, çeşitli amaçlarla kullanılacak suyun ve atık suyun dezenfeksiyonu insan sağlığı ve çevrenin korunması açısından önemli yer tutar. İçme suyu olarak kullanılacak veya çevreye atılacak suyun dezenfeksiyonundaki amaç patojen organizmaları yok etmektir. Klor, uzun yıllardır en yaygın kullanılan su dezenfektanıdır. Tüm başarılarına rağmen klorun bazı alanlarda dezenfeksiyon maddesi olarak kullanımında sorunlarla karşılaşmaktadır. Bu problemler, yeni ve daha iyi dezenfeksiyon sağlayan alternatif maddelerin arayışına yol açmıştır. Ozon, uzun yıllar öncesinde deneysel olarak bu alanda kullanılmış olsa da son yıllarda yapılan araştırmalarda daha fazla ilgi çekmiştir. Ozon, su dezenfektanı olarak kullanımı 1891 yılında yapılan bir araştırmayla başlamıştır (Roy vd., 1981). İlk Ozon su arıtma tesisi 1906 yılında Fransa'nın Nice kentinde açılmış ve hala hizmet vermektedir. Kinman ve Rempel, (1975) tarafından yapılan bir çalışmada ozon uygulamalarının avantajları ve dezavantajlarından bahsedilmiştir. Geniş spektrumlu

dezenfektan özelliği, yüksek oksidasyon kapasitesi, tat ve kokuya neden olan bileşikleri oksitleyerek uzaklaştırması, suyun rengini gidermesi, suya oksijen eklemesi, düşük yoğunluklarının dezenfeksiyon için yeterli olması ozonun avantajları olarak bildirilmiştir. Ekipmanı için yüksek sermaye gerektirmesi, normal koşullar altında düşük çözünürlükte olması, suyun içinde kalan artık ozonun uzun süre muhafaza edilmemesi, yedek bir klorlayıcının gerekli olması, klordan daha pahalı olması, ölçümlerinin zor yapılması ise dezavantajları arasında sayılmıştır (Kinman ve Rempel, 1975).

1.2.1.2 Hastane ve kurumsal alan dezenfeksiyonu

Hastane kaynaklı enfeksiyonlar, dünya çapında sık görülmekte ve oldukça büyük sorunlara yol açmaktadır. Her yıl dünya çapında yüz milyonlarca hasta sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonlardan etkilenmekte, ciddi mortalite oranlarına ve mali kayıplara yol açmaktadır. Enfeksiyonlar, klinik ortamlarda hastalara çeşitli yollarla yayılmaktadır. Hastane ortamındaki yüzeyler solunum yolu patojenlerinin bulaşmasında önemli bir rol oynamaktadır. En sık kontamine olan yüzeyler arasında çarşaf ve havlular yer almaktadır. Hava yoluyla yayılmaya aerosol yol ile ya da enfeksiyöz etkenleri içeren toz parçacıkları aracılığıyla oluşmaktadır. Bu nedenle hastane ortamını dekontamine etmek için güvenilir ve etkili hava dezenfeksiyon tekniklerine ihtiyaç duyulmaktadır. Hava dezenfeksiyonu için çeşitli yöntemler bulunmaktadır. En yaygın kullanılan yöntem, kısa dalga boyunda ultraviyole radyasyon (UV-C) yayan lambalar olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte, UV radyasyonunun yalnızca lambaya yakın alanlardaki havayı dezenfekte edebildiği bilinmektedir. Bu yüzden UV ışığının dezenfeksiyon kapasitesi sınırlı olarak değerlendirilmektedir (Tu vd., 2020).

1.2.1.3 Aerosol ve yüzey dezenfeksiyonu

Mikroorganizmalar yeryüzünün neredeyse her yerinde çeşitli yoğunlukta bulunmaktadır. Hastaneler, gıda üretimi ve paketleme endüstrisi gibi alanlarda ise aseptik ortamın oluşturulması oldukça önemlidir. Bahsedilen ortamlarda mikroorganizmaların aşırı üremeleri, insan ve hayvan sağlığı için hayati önem taşımaktadır. Günümüzde, biyolojik kontaminasyonu azaltmak için yapılan çeşitli fiziksel (ısıtma, filtreleme, ultraviyole ışınlama, dondurma) ve kimyasal (ozon, etilen

oksit) dezenfeksiyon yöntemleri mevcuttur. Ozonun antibakteriyel etkiye sahip olduğu iyi bilinmektedir. Üretimi ekonomiktir ve belirli yoğunluğunun üstü toksik kabul edilmesine rağmen kolayca O₂'ne çözünebilmektedir. Genel olarak, ozonun çeşitli bileşiklerle reaksiyonları iki farklı mekanizmayla gerçekleşmektedir. Bu mekanizmaların aynı anda görülmesi de ihtimaller arasındadır. Birincisi moleküler ozonun bileşikler ile direkt reaksiyonu ikincisi ise serbest radikal reaksiyonlarının aracılık ettiği yıkımlama durumu olarak bilinmektedir. Ayrıca ozon mikroorganizmaların genetik materyallerini inaktive ederek de yıkımlanmalarını sağlamaktadır (Kim vd., 1999).

Günümüzde mikroorganizma inaktivasyonu için ozon kullanımı oldukça yaygındır. Yapılan çalışmalarda *Escherichia coli*'nin hayatta kalma etkinliği 1.3 ppm de 0,003 (10 saniye) (Katzenelson vd., 1974), 0.81 ppm de 0.00003 (30 saniye) (Finch vd., 1988), 12 ppm de 0.00015 (62 saniye) (Bünning ve Hempel, 1996) ve 2 ppm de 0 (15 saniye) (Burlison vd., 1975) olarak rapor edilmiştir. Botzenhart vd., (1993) tarafından *Bacillus subtilis*'in hayatta kalması üzerinde ozonun doz etkinliği üzerine yapılan bir çalışmada, 2.2 ppm dozda 0.01 (90 saniye) olarak saptanmıştır. Çalışmanın sonuçları ozonun mikroorganizmalar üzerinde antiseptik (germisid) etkinliği olduğunu göstermiş ancak ozona maruz kalınan yoğunluk ile mikroorganizmaların hayatta kalma etkinliği arasında tutarlı bir ilişki bulunamamıştır (Botzenhart vd., 1993).

1.2.2 Gıda endüstrisinde kullanımı

Oksitleyici kapasitesi nedeniyle ozon güçlü bir antimikrobiyal maddedir. Ozon kullanımının gıda sanayisinde birçok avantajının olduğu düşünülmektedir. Gıda sanayisinde gıda yüzeyi hijyeni, gıda tesisi ekipmanlarının dezenfeksiyonu, atık suyun yeniden kullanımı, gıda tesisi atıklarının biyolojik oksijen talebinin ve kimyasal oksijen talebinin azaltılması gibi ozonun önerilen uygulamaları bulunmaktadır (Rice vd., 1981; Dosti vd., 2005).

Uygulamasının çok yönlülüğü, ozonu umut verici bir dezenfeksiyon ajanı haline getirmektedir. Çeşitli çalışmalarda ozonun kümes hayvanları endüstrisinde kümes hayvanı karkaslarının ve soğuk suyun dezenfeksiyonu alanında uygulaması yapılmıştır (Yang ve Chen, 1979; Sheldon ve Brown, 1986; Chang ve Sheldon, 1989).

Beuchat (1992) meyve ve sebzelerin ozonla işlenmesinin raf ömrünü uzatıp uzatmadığını araştırmış, elmaların ozonla işlenmesinin daha az ağırlık kaybı ve bozulmaya neden olduğunu rapor etmiştir. Böğürtlen ve üzümlerdeki mantar kaynaklı bozulma ise ozonlama ile azaltılmıştır (Beuchat, 1992).

1.2.3 Medikal alanda kullanımı

1.2.3.1 Beşerî hekimlikte önemi

İlk keşfedildiği yıllardan bugüne ozonun üzerinde en çok çalışma yapılan alanlardan biri insan sağlığıdır. Diş hekimliği, yara iyileşmesi, yumuşak doku hasarlarının tedavisi, viral hastalıklar, malignite kökenli hastalıkların tedavilerinde yardımcı ajan olarak kullanımı giderek yaygınlaşmıştır. Ozon, iyi bir bakterisidal, antiviral ve antifungal ajan olarak kabul edilmektedir ve ampirik olarak kronik yaraların (trofik ülserler, işemik ülserler, diyabetik yaralar) tedavisinde ilk keşfedildiği zamanlardan beri kullanılmaktadır. Ozonun yara iyileşmesi üzerindeki etkisi bakteriyel enfeksiyonun azaltılması ve yara bölgesinin O₂'ye maruz bırakılmasıyla açıklanmaktadır (Janic vd., 2005). Ozonun retiküloendotelyal sistemi aktive ederek doku yaralanmalarını tamir edici etkisi olduğu belirtilmektedir. Birçok patojen mikroorganizmanın hücre duvarını parçalayabilir. Bu sayede enterovirüsler, koliform bakteriler, Staphylococcus aureus ve Aeromona hydrophilia enfeksiyonlarında etkindir. Sirküler plazmid Deoksiribonükleik asit'i (DNA) açarak bakteriyel proliferasyonu azaltır (Zamora vd., 2004).

1.2.3.2 Veteriner hekimlikte önemi

Veteriner hekimlikteki ozon kullanımı özellikle antioksidan, immunostimülasyon ve antimikrobiyal etkileri üzerinden gerçekleşmektedir. Ayrıca ozon uygulamasından sonra dokularda ve biyolojik sıvılarda hiçbir kalıntı bırakmaması ozonun veteriner hekimlikte et ve süt yönünden yetiştirilen hayvanlarda alternatif bir tedavi olarak görülmesine ve antimikrobiyal direncin önlenmesine olanak sağlamaktadır (Ünal ve Sel, 2019)

Ozonun sığır türlerinde farklı patolojiler ve sistemler üzerinde kullanımı rapor edilmiştir. Bunlar arasında meme sağlığı ile ilgili çalışmalar öncelik kazanmıştır. Yapılan bir çalışmada, akut klinik mastitiste ozonun ve antibiyotiklerin (ampisilin,

kanamisin, benzilpenisilin prokain, sefazolin) etkisi ortaya konmuştur (Ogata ve Nagahata, 2000). Diğer bir çalışmada ozon sığırlarda reproduktif sistem hastalıklarında da kullanılmıştır (Zobel vd., 2012).

1.2.4 Etki mekanizması

Hava yolu hiperreaktivitesi ozon inhalasyonunun erken belirtilerinden biridir. Hava yolu hiperreaktivitesindeki artışa hava yolu inflamasyonu da eşlik eder. Bu değişiklikler sigara içmenin neden olduğu değişikliklere benzemektedir. Sigara yoluyla indüklenen hava yolu yangısının ardındaki sinyal mekanizmaları açıklanmıştır (Lin vd., 2010). Özetle, insan trakeal düz kas hücrelerinden oluşan bir hücre kültürü sistemine eklenen sigara dumanı ekstraktının Toll benzeri reseptör 4 (TLR-4)'e bağlandığı gösterilmiştir. TLR-4 daha sonra reaktif oksijen türleri (ROT) üreterek, Mitojenle Aktifleşen Protein Kinazı (MAPK) aktive eder. MAPK, sitozol bölümünde bulunan Nuklear Factor Kappa B (NFκB) ve NFκB-IκBa kompleksinin IκBa kısmını fosforile etmektedir. Sonuç olarak NFκB kompleksten salınır ve bu serbest NFκB, Cyclooxygenase-2 (COX2) genini aktive etmek için çekirdeğe girer. COX2 daha sonra aralarında Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNFα) ve interlökin-6 (IL-6)'nın da bulunduğu bir dizi sitokini uyaran Prostaglandin E'yi (PGE) üretir. Eikosanoid ve sitokinler daha sonra maruziyetin erken evresinde hava yolu inflamasyonunu indüklemektedir (Lin vd., 2010). Bu reaksiyonlar ayrıca hava yolu epitel hücrelerinde, endotel hücrelerinde ve makrofajlarda da meydana gelmektedir. TLR-2 veya TLR-4'ü uyarılmış farelere, 3 ppm'lik ozon uygulanmış ancak bu farelerin hava yolu hiperreaktivitesine ve nötrofil infiltrasyonuna sahip olmadığı gösterilmiştir. Bu gözlemler inflamasyon ile TLR arasında güçlü bir etkileşimin olduğunu göstermiştir (Williams vd., 2007).

Uzun süreli troposferik ozona soluma yoluyla maruz kalmanın solunum sistemine ve akciğer dışı organlara zarar verdiğini gösteren deneysel (Gupta ve Mansi 2012; Lippmann, 1989) ve klinik (Jerrett vd., 2009) çalışmalar mevcuttur. Derinin uzun ve geniş bir süre ozona maruz kalmasının hasarı arttıracak belirlenmiştir. (Valacchi vd., 2002; Valacchi vd., 2005). Bu alınan olumsuz sonuçlar, elektrokimyasal potansiyel değeri $E^{\circ} = +2.076V$ olan ozonun güçlü reaktivitesi nedeniyle, toksik olduğu ve tıbbi uygulamasının yasaklanması gerektiği dogmasının yerleşmesine neden olmuştur. Ancak ozonun akciğer yüzeyindeki etkisi ile insan kanındaki etkisi karşılaştırılarak bu

dogmanın desteklenmediği gösterilmiştir. Ozonun vücudumuzda Azot monoksit (NO), Karbon monoksit (CO) ve Hidrojen sülfür'e (H₂S) benzer şekilde üretilbileceği görülmektedir. Antikor katalizli su oksidasyon yolunun, ozonun kimyasal imzasına sahip ilave bir moleküler tür ürettiği rapor edilmiştir (Wentworth vd., 2002). Bu tür aynı zamanda aktifleştirilmiş insan nötrofillerinin oksidatif patlaması sırasında ve inflamasyon sırasında da üretilmektedir (Yamashita vd., 2008).

1.2.5 Tedavide uygulama yöntemleri

Ozon medikal sahada birçok farklı kullanım alanı bulunmaktadır. Büyük bir esneklikle uygulanabilmekle birlikte, gaz karışımının hiçbir zaman %95'ten az oksijen içermemesi gerekliliği göz önüne alınmalıdır. O₂ embolisine neden olma riski nedeniyle asla doğrudan, bir gaz karışımı olarak dolaşıma enjekte edilmemelidir (Andreula, 2011).

Ozonun etkileri değerlendirilirken; kullanım alanları, etkili oldukları sistemler gibi farklı açılardan ele alınabilir. Tedavide en önemli hususlar zehirlenme oluşturmayacak uygun dozun belirlenmesi, zehirlenme oluşturması muhtemel yollarla verilmesinden kaçınılmasıdır (Sagai ve Bocci, 2011). Veriliş yolu ve dozu etkinliğinde önemli rol oynadığı için buna göre sınıflandırmanın daha doğru olacağı bildirilmiştir. Bu bağlamda, birçok yolla uygulanmakla birlikte temel olarak; topikal ve lokal, damar içi ve rektal yolla olmak üzere 3 temel yolla medikal anlamda kullanılmaktadır (Leon vd., 2022).

1.2.5.1 Lokal ve topikal uygulama

Topikal kullanımda, uygun ozon/O₂ karışımı (ozon en çok %5, oksijen en az %95) ile üretilmiş gazın veya ozonlu sıvıların (su, yağ) cilt üzerine doğrudan uygulanması esasına dayanır. Ozonlu serum fizyolojik güçlü ve etkin bir antiseptiktir. Ayrıca gerek beşeri gerekse veteriner hekimlikte yara iyileşmesindeki etkinliğini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (Fitzpatrick vd., 2018). Ozonun birçok gelişim faktörlerinin, Transforming growth faktör, (TGF vb) artışına neden olarak ve retikulo-endotelial sistem aracılığıyla yara iyileşmelerine aracılık ettiği düşünülmektedir. Diğer taraftan topikal bir antiseptik özelliği de yara enfeksiyonu gelişimini önlemektedir (Leon vd., 2022).

1.2.5.2 İntravenöz ve intramusküler uygulama

İntravenöz kullanımın tedavi yöntemlerinden birisi, ozonlu hemoterapidir. Bu tedavi yöntemi, hastadan venöz kanın (100-240 mL) alınmasını ve daha sonra kanın O₂/ozon karışımı ile karıştırılarak aynı damardan tekrar infüze edilmesini içerir. Farklı bir intravenöz uygulama çeşidi olan hiperbarik ozon tedavisi, ozonun direkt kana eklenmesi prensibine dayanmaktadır. Direkt intravenöz ozon uygulaması son derece ucuz, çok az tıbbi donanım gerektirdiğinden ve minimum atık ürettiğinden dolayı dünya genelinde yaygın olarak uygulanmaktadır. Bu yöntemde ozon jeneratöründen elde edilen, istenilen yoğunluktaki O₂/ozon gazı bir şırıngaya çekilir. Birkaç dakika içinde yavaşça intravenöz olarak uygulanır. Genellikle yoğunluk 55 µg/mL'dir. Yetişkin hacmi genellikle 20 mL'de başlar. Hastanın tolere ettiği ölçüde kademeli olarak 100 mL'ye kadar artırılır. Bu uygulamaların klinik anlamda olumlu etkileri çeşitli araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir (Rowen vd., 2015).

Ozonlu hemoterapi kullanımı I. Dünya savaşı zamanlarına kadar dayanmaktadır. O yıllarda ozonun bakterisidal olarak kullanımı dışında günümüzde, sitokin ve IL'ler, lenfosit ve monositler üzerindeki etkileri ile virusidal etkilerinden bahsedilmektedir (Bocci ve Brito, 2006) Diğer taraftan ozonun toksisite ihtimali unutulmaması, optimal dozun belirlenmesi, otohemoterapide son derece önemlidir (Bocci, 1992). Gelişmekte olan bir tedavi yöntemi olarak ozonlu hemoterapi, nörodejeneratif bozuklukların tedavisinde artış gösteren bir diğer ozon tedavisi uygulama yöntemlerindendir.

1.2.5.3 Rektal uygulama

İlaçların rektal uygulaması lokal uygulamalar için geliştirilmiştir, ancak sistemik ilaçların uygulanması için de kullanılabilir. Rektal ozon insüflasyonunun toksisitesi düşüktür. Kolay uygulanabilmesi ve otohemoterapi kullanımına bir alternatif olması nedeniyle veteriner hekimlikte popüler bir yöntemdir (Hidalgo-Tallón vd., 2013; Teixeira vd., 2013). Bu yöntemde, bir üretral prob yardımıyla ozon rektal olarak uygulanır. Gaz, bağırsak lumeninin içeriğinde hızla çözünür, mukoproteinler ve antioksidan aktiviteye sahip diğer salınan maddelerle reaksiyona girer ve mukozaya nüfuz eden reaktif oksijen türleri ve lipid peroksidasyon ürünlerini üretir. Kan ve lenfatik dolaşım yoluyla emilirler. Ozonun rektal insüflasyon dozu (10-15 µg/ mL), orta (20-25 µg/mL) ve yüksek (30-35 µg/mL) olarak kullanıldığı belirtilmiştir.

Uygulanacak hacim 3mL/kg ağırlıktadır. Genellikle kullanılan konsantrasyon, düşük dozda 15-30 µg/mL, orta dozda 30-40 µg/mL ve yüksek dozda 40-70 µg/mL'dir (Schwartz vd., 2020)

Aurburg yöntemi uyarınca rektal olarak uygulanan ozon ile kronik kolit ve fistül tedavisi gerçekleştirilmiştir. Günümüzde rektal ozon uygulaması başka birçok hastalığın tedavisinde önerilmektedir. 200-250 mL, (5-35 mg/L) hacimde gazın uygulanması önerilse de tam bir dozun belirlenmesi zordur. Verilen ozonun önemli bir kısmının dışkı tarafından nötralize edileceği açıktır. Kalan ozon dozu çözülecek ve glikokaliksten oluşan tabakayla nötralize olacaktır. Ozon, mukozayı kaplayan mukoproteinler gibi bileşiklerle anında reaksiyona girer. Lipid oksidatif ürünlerinin yalnızca bir kısmı mukoza tarafından emilir ve böylece hidrojen peroksit tamamen azaltılmış olur. Tavşanlarla yakın zamanda yapılan bir çalışmada, ozon kolorektal uygulamaları eritrosit agregasyonu ve kırılabilirliğinde değişikliklere neden olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, vasküler hastalıklar, diyabet ve kanser üzerindeki gerçek terapötik doz tam olarak bilinmemektedir. Ozonun dozundaki standardizasyondaki eksiklikler nedeniyle yüksek dozda rektal yolla kullanımı belirsizliğini korumaktadır. Yüksek dozların uygulaması sonucu mutajenik oluşumların gelişmesi ile ilişkili değişiklikler gelişebilir (Sagai ve Bocci, 2011).

1.2.6 Uygulama dozu yüksekliği etkisi

Ozon standart olarak +2.07 redoks potansiyeli ile en kuvvetli oksidant maddelerden birisidir. Biyolojik sistemlerin birçoğu ile kolayla reaksiyona girebilir. Ozonun meydana getirdiği hasarlar ya direkt olarak biyomoleküllerle reaksiyon sonucu oksidatif hasar meydana getirerek, ya da serbest oksijen radikalleri ya da reaktif oksijen türleri aracılığıyla oluşmaktadır (Mustafa, 1990)

Ozonun toksisitesini gösterecek çok sayıda biyolojik sistem olmasından, diğer taraftan ozonun hücrel bileşenlerle etkileşiminden dolayı, biyolojik etkileri karmaşık olarak değerlendirilir (Lee vd., 1980). Ozonun toksik etkileri inhalasyonla akciğerlerden absorbe edilmesi ile başlamaktadır. Görülen yan etkiler arasında hava yolu hiperaktivitesi, epiteliyal makromoleküler geçirgenliğin artması, nötrofil infiltrasyonu ve hava yolu mukusu hipersekresyonu rapor edilmiştir (Pryor vd., 1995) Pulmoner

sistem bu yüzden ozon toksisitesi için primer hedef olarak görülmektedir. Ayrıca ozonun ekstrapulmoner etkileri de bilinmektedir (Mehlman ve Borek, 1987).

Ozonun neden olduğu hasar yoğunluğu ile ilişkilendirilmektedir. Neden olduğu morfolojik ve biyokimyasal hasarın hücre ve dokulardaki özel moleküllere erişebilmesiyle ilgili olduğu düşünülmektedir. Ozon toksisitesi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Bunlar genetik faktörler (tür, solunum yolu anatomisi, canlının gelişim aşaması), yaş, önceden var olan hastalıklar, beslenme ve hormonal durum, hücrel koruyucu sistemler olarak belirtilmiştir (Borek ve Mehlman, 1983).

Scheel vd., (1959) ozona kısa süreli maruziyet sonrası otopside akciğer ödemi, kanama ve inflamasyon bulgularına rastlanmıştır. Birçok farklı türde yapılan çalışmalarda 0.2 ppm ve daha yüksek yoğunluklarda ozona maruz kalan solunum sistemi epitellerinde hasara rastlanmıştır. (Scheel vd., 1959).

Üzerinde uzun yıllardır çalışmalar yapılmasına rağmen ozon toksisitesine ilişkin moleküler mekanizma hala tam olarak bilinmemektedir. Pryor vd., (1992) ve Uppu vd., (1995) oluşan bu hasarın direkt ozon kaynaklı olmayıp lipidlerin ozonlanması sonucu oluşan ürünler (LOP) sebebiyle olduğunu belirtmektedir. Bu düşünce, ozonun dokulara derin bir şekilde penetre olabilmek için fazla reaktif olmasından dolayı öne sürülmüştür. Toplam ozondan sadece çok az bir miktar herhangi bir reaksiyona girmeden iki katmanlı membranı olan dokudan geçebilir ve bu miktar da hücrelerin içine girmektedir (Pryor, 1992). Hasarın, ozon solunduğunda temas ettiği dokunun ilk katmanında gerçekleştiği düşünülmektedir. Bu katman epitel hücre astar sıvısını içerir ve bu sıvının ince olduğu veya olmadığı yerlerde ise epitel hücrelerin kendi membranları mevcuttur. Epitel hücre astar sıvısının (ELF) %90'ı lipid %10'u proteinden oluşmaktadır. Lipidler çoğunlukla tek katlı doymamış yağ asitlerinden meydana gelmiştir. Ayrıca ozonun bir kısmının E vitamini, askorbat ve glutatyon gibi bazı antioksidanlar ile reaksiyona girip yıkımlandığı düşünülmekte, bu da bir miktar toksik ürün oluşmasına yol açmaktadır. Üçüncü olarak lipidler ozonizasyon sonrasında küçük çözünebilir maddeler yayarlar. LOP, yapıları lipid türevli sinyal iletim maddelerine benzeyen kararlı veya yarı kararlı moleküllerdir. Eğer ozonlama, endojen kaybedilmiş yağ, (ELF) gibi yarı sulu bir alanda gerçekleşirse, bu süreç sonucunda aldehidler, hidroksihidroperoksitler ve Criegee ozonidleri gibi moleküller

oluşmaktadır. Diğer taraftan ozon, lipidlerdeki çift bağ, ELF içerisindeki doymamış yağ asitleri ve pulmoner membranıyla da reaksiyona girmektedir (Pryor vd., 1995)

Mehlman ve Borek, (1985) ozonun toksisite mekanizmasını, çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) peroksidasyonu ve tiyollerin, aminlerin ve proteinlerin oksidasyonu sonrası serbest radikallerin oluşmasıyla, pulmoner ve ekstrapulmoner bölgelerdeki hasarı ilişkilendirmiştir (Borek ve Mehlman, 1983).

Laboratuvar hayvanlarında ozonun etkisi üzerine yapılan toksikolojik çalışmalar, ozona kısa veya uzun vadeli olarak maruz kalmanın solunum yollarındaki lezyonların türleri ve dağılımlarını etkileyen birkaç faktörden etkilendiğini göstermiştir. Bunlar türler arasında farklılık gösteren akciğer morfometrisi, hassas hücrelerin konumu ve iletili hava yolu ile gaz alışverişi sağlayan bölümün bağlantı noktaları olarak belirtilmiştir (Borek ve Mehlman, 1983; Schreider ve Raabe, 1981; Stephens vd., 1974).

Scheel vd. (1959), otopsi bulgularında, ozona kısa süre maruz kalma sonrasında akciğer ödemi, kanama ve inflamasyonun meydana geldiğini göstermiştir. Yapılan diğer çalışmalarda solunum sistemi epitellerinin 0.2 ppm ve daha yüksek dozda ozon maruziyeti sonrasında hasar gördüğü değişik türlerde gözlemlenmiştir. Hasarın görüldüğü bölgeler; bronşlar, bronşiyoller, alveoler kanallar ve alveoller olarak bulunmuştur (Castleman vd., 1973; 1980; Stephens vd., 1974; Evans vd., 1976; Schwartz vd., 1976; Cavender vd., 1977).

Çeşitli çalışmalarda ozona 0,1 ppm yoğunlukta uzun süre maruz kalmanın ardından kolajen artışı ve fibrozis gözlemlenmiştir (Boorman vd., 1980; Moore ve Schwartz, 1981)

Akciğer dokusunun ozonun neden olduğu hasara karşı duyarlılığı hücre tipi ve konumuna göre değişmektedir. Siliyer hücreler ve skuamöz alveolar epitel hücreler (tip 1 hücreler) ozon gazına en duyarlı hücreler olarak bilinmektedir (Stephens vd., 1974; L. W. Schwartz vd., 1976; Mellick vd., 1977; Castleman vd., 1980). Tip 2 alveolar hücreler de ozona karşı duyarlıdır ve ozon dolayısıyla oluşan lezyonların iyileşmesi sırasında tip 1 hücrelere dönüşen progenitör hücreler olarak görev

yapmaktadır (Evans vd., 1976). Ozona maruziyet sonrası oluşan morfolojik değişiklikler hayvanın beslenme ve immunolojik durumuna göre de değişmektedir.

Ozon toksisitesinin birincil hedefi solunum sistemi olsa da ozon veya ozonun reaksiyon ürünleri kan gazı bariyerini geçip ekstrapulmoner sahalarda hasar yaratabilmesidir (Borek ve Mehlman, 1983)

 nsanlarda ozon toksisitesinin baş dönmesi, boğaz ve burun tahrişi, görme bozukluğu yaptığına dair raporlar bulunmasına rağmen hayvanlarda davranış değişikliklerine dair bilgiler sınırlıdır. Sıçan ve farelerde yapılan çalışmalardan elde edilen bilgiler , düşük miktarda ozona (0,5 ppm gibi) maruz kalmanın depresyon ve motor aktivitede azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir (Tepper vd., 1983).

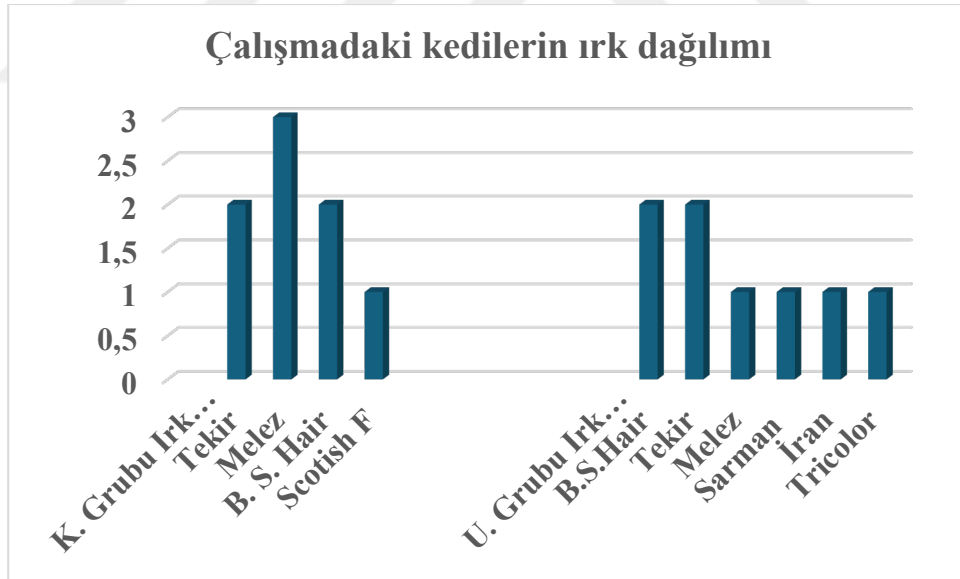
Sunulan çalışmada, orşiektomi ve overiohisterektomi operasyonlarından önce 3 gün boyunca rektal ozon uygulamalarının kan gazı parametreleri üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2 GEREÇ VE YÖNTEM

2.1 Gereç

2.1.1 Çalışma materyali

Çalışma materyalini, 1-6 yaş aralığında, farklı ırkta, toplam 16 adet sağlıklı, kısırlaştırılma talebi ile başvuru alan sahipli kediler oluşturdu (Şekil 2.1). Kediler uygulama (U; n=8) ve kontrol grubu (K; n=8) olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Anamnez bilgileri alınıp fiziki muayeneleri gerçekleştirilen kedilerin çalışma öncesinde hemogram ve serum biyokimyasal analizleri yapıldı. Çalışma materyalleri, herhangi bir sistemik problemi olmayan; kronik hastalık geçmişi yanında (hipertiroidizm, cushing, leishmania vb.), kronik solunum ve kardiyovasküler sistem rahatsızlığı (astım, hipertrofik kardiyomyopati vb.) olmayan kediler arasından seçildi. U ve K'yı oluşturan hayvanlar erkek ve dişi kedi sayısı birbirine denk, hayvanların benzer yaş ve aralıkta olacak şekilde gruplandırılması sağlandı. Çalışmada kullanılan hayvanların sahiplerinden çalışmada hayvanlarının kullanılması için gerekli form imzalatıldı. Çalışma, Afyonkarahisar Tez Veteriner Kliniğinde gerçekleştirildi.



Şekil 2.1 Çalışmadaki kedilerin ırk dağılımı

2.1.2 Anamnez bilgilerinin alınması

Çalışmada kullanılan kediler, klinik ve biyokimyasal parametreler açısından sağlıklı hayvanlar arasından seçildi. Çalışmaya alınan vakaların; evde bakılan, hazır mamayla beslenen, başka kedilerle teması olmayan kediler olmasına dikkat edildi.

2.1.3 Klinik muayene bulguları

U ve K'ya alınan hayvanlara, genel anestezi almadan 3 gün önce; genel muayeneleriyle birlikte, hemogram, temel biyokimya ve kan gazı analizleri yapıldı ve sağlık gözlem formlarına kaydedildi. Bu formda, kedilerin vücut sıcaklığı (°C), respirasyon sayısı (/dk), kalp frekansı (/dk), dışkı skoru (1-4 arası), mental statüsü (1-3) kayıt altına alındı. Kedilerde klinik parametreler için referans değerleri; vücut sıcaklığı için 38,0 – 39,2 °C, respirasyon sayısı için 20 – 30 /dk ve kalp frekansı için 100 – 140 /dk olacak şekilde değerlendirildi.

2.2 Yöntem

2.2.1 Operasyon öncesi ozon uygulaması

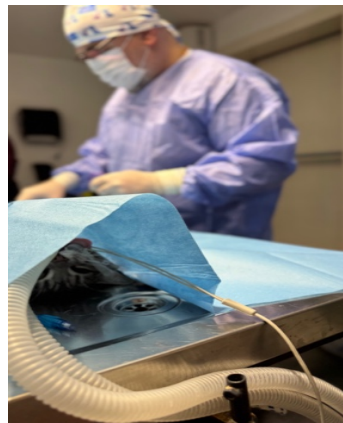
Genel anestezi almadan önceki 3 gün K'ya genel muayeneleri yapıldıktan sonra rektal propla girilip (3 mL/kg) hava insuflasyonu yapıldı. U'ya ise genel anestezi almadan önceki 3 gün boyunca 50 µg /mL, 3mL/kg O₂-ozon mix (Solutem Ozone Generator®, İstanbul) dozda ozonun rektal yolla 1 dakika içerisinde insuflasyonu gerçekleştirildi (Şekil 2.2).



Şekil 2.2 Rektal ozon jeneratörü ve rektal ozon uygulaması

2.2.2 Anestezi protokolü

Operasyon öncesinde her iki gruptaki kedilerin 12 saat boyunca aç kalması sağlandı. Operasyon gününde hastaların klinik muayeneleri tekrar yapıp sağlık gözlem formuna kaydedildi. Operasyon başlamadan önce her iki gruptaki hayvanlardan kan alınarak tekrar kan gazı analizleri gerçekleştirildi. Çalışmada kullanılan her iki gruptaki kedilere preanestezik olarak xylazine HCl IV yolla (Rompun®, Bayer, Türkiye) 1,16 mg/kg dozda uygulandı. Sonrasında hayvanların tam gevşemelerinin sağlanması amacıyla Isofluran (Isoflurane, Adeka®, Türkiye) maske yoluyla gaz anestezi olarak uygulandı (Şekil 2.3). Tam gevşeme sağlandıktan sonra hayvanlar entübe edilerek isofluran ve O₂ ile indüksiyon Mindray marka WATO EX-20 VET China cihazı ile sağlandı. Hastaların entübasyonu için 3-3,5 mm iç çapında kafalı, tek kullanımlık endotrakeal tüpler kullanıldı. Genel anestezi sağlandıktan sonra dişi hayvanlarda ovariohisterektomi, erkek hayvanlarda orşiektomi operasyonları yapıldı. Hayvanların refleksleri geri gelince kediler entübasyondan çıkarıldı. Kedilerin, hasta başı monitörü (Portable Multi Parameter Veterinary Monitor, Mindray®, Türkiye) vasıtasıyla O₂ saturasyon düzeyleri belirlendi. Çalışmada kullanılan her iki gruptaki hastaların anestezide kalma süreleri kaydedildi. Tüm kedilerden operasyon sonrası kan gazı analizleri için tekrar kan alındı. Kediler post operatif bakımları tamamlanarak hasta sahiplerine teslim edildi.



Şekil 2.3 Çalışmada kullanılan Mindray® (Wato EX-20 Vet, China) marka anestezi cihazı ve çalışmadaki uygulandığı

2.2.3 Erkek Kedilerde Kastrasyon

Genel anestezi sonrası hastalar sağ lateral pozisyonda operasyon bölgesi açıkta kalacak şekilde masada tespit edildi. Bölgenin kılları 40 numara tıraş bıçağı ile tıraş edildi. Tıraş sonrası bölgede kılların uzaklaştırılması için vakumlu elektrik süpürgesi kullanıldı. Bölgenin antisepsisi sağlandı. Operasyon bölgesi steril örtülerle sınırlandırıldı. Testisler elle tespit edildikten sonra raphe scroti'ye kaudo-ventral'den ensizyon yapıldı ve tunika vaginalise kadar olan yapılar diseke edilerek testis, tunika vaginalis ile birlikte açığa çıkarıldı. Üstte bulunan sol testis tunika vaginalis ile birlikte parmaklarla tespit edilip tunika vaginalis'e de ensizyon uygulandı ve testis serbestleştirilerek açığa çıkarıldı ve dışarı çekildi. Testisin damarları ve duktus deferens iyice ayırt edildikten sonra en distal bölgeden hemostatik pens ile tutuldu ve bunun üzerinde ligaşür uygulandı. Ligaşür ile mühürleme ve kesme işlemi yapıldıktan sonra dişsiz penset ile kalan parçanın ucu tutularak tespit için uygulanan hemostatik pens uzaklaştırıldı. Kanama olmadığı belirlendikten sonra damarlar ve duktus deferensi içeren parça serbest bırakıldı. Tek ensizyon hattından alt tarafta bulunan sağ testis için de aynı prosedür uygulandı. Kanama kontrolü yapıldıktan sonra bölgeye antiseptik uygulandı ve operasyon sonlandırıldı (Şekil 2.4). Kastrasyon işlemi anestezi verildiği andan itibaren ortalama 15 dakika sürdü. Operasyon esnasında olgulara, 3 ml/kg/saat dozda %0.9 NaCl sıvı uygulaması gerçekleştirilmiştir.



Şekil 2.4 Erkek kedi orşiektomi (Kastrasyon) operasyonu

2.2.4 Overiohisterektomi (OHE)

Genel anestezi uygulandıktan sonra hasta sırt üstü masaya yatırıldı ve tespit edildi. Kartilago ksifoidea'dan inguinal bölgeye kadar ventral abdomendeki tüm kıllar 40 numara tıraş bıçağı ile tıraş edildi. Tıraş sonrası bölgede kılların uzaklaştırılması için vakumlu elektrik süpürgesi kullanıldı. Bölgenin antisepsisi sağlandı. Operasyon bölgesi steril örtülerle sınırlandırıldı. Median hatta umblikus'tan (göbek deliği) 3cm kaudale doğru 3-4 cm'lik bir deri ensizyonu yapıldı. Derialtı dokular diseke edildi ve linea alba görülebilir hale getirildi. Linea albada ensize edilerek abdomen boşluğuna girildi. Ovariektomi çengeli bu açıklıktan önce sağ tarafta karın duvarına temas halinde kaydırıldı ve karın duvarında ilerletildi. Çengel kornu uteri veya ligamentun suspensorium ovari'yi tutacak şekilde mediale döndürüldü ve dışarı çekildi. Dışarı çıkarılan ovaryum gaz bezi ile tutularak tespit edildi. Ovaryumun kraniyalindeki asıcı ligamanet (ligamentum suspansorium ovari) tespit edildi ve böbreğe yakın yerden serbestleştirilerek ovaryumun daha fazla çekilebilmesi sağlandı ve ovaryum tespit edildi. Ovaryumun kraniyalinden onu besleyen arter ve venayı da içerecek şekilde ligaşürü yerleştirmek için mezovaryuma bir delik açıldı ve bu deliğin kraniyaline bir hemostatik pens yerleştirildi. Bu hemostatik pensin hemen kaudaline ligaşür yerleştirildi ve ligaşür ile mühürleme ve kesme işlemi yapıldıktan sonra dişsiz penset ile kalan parçanın ucu tutularak tespit için uygulanan hemostatik pens uzaklaştırıldı. Kanama olmadığı görüldükten sonra kalan parça karın boşluğuna geri bırakıldı. Sağ ovaryum ve sağ kornu uteri dışarı çekildi ve mezovarium görülebilir hale getirildi. Ligaşür ile mezovarium'a da mühürleme ve kesme işlemi yapıldı. Sağ kornu uteri takip edilerek bifurkasyon bölgesine ulaşıldı ve diğer (sol) kornu uteri yakalanarak dışarı çekildi ve sol ovaryum bulundu. Sağ tarafta uygulanan yöntemin aynısı sol taraf için de uygulandı ve kornular kraniyale doğru çekilerek korpus uteri açığa çıkarıldı. Bu sırada gerekirse laparotomi hattının kaudal sınırına ekartör yerleştirilerek kaudal yönde çekildi ve korpus uterinin daha iyi açığa çıkması sağlandı. Servix'in kaudalinden korpus uteri'ye transversal olarak düz hemostatik pens yerleştirildi ve bunun hemen kaudaline ligaşür konumlandırıldı. Ligaşür ile mühürleme ve kesme işlemi yapıldıktan sonra dişsiz penset ile kalan parçanın ucu tutularak tespit için uygulanan hemostatik pens uzaklaştırıldı. Kanama olmadığı görüldükten sonra kalan parça karın boşluğuna geri bırakıldı. Temiz ve steril bir gaz bezi ile ovaryum bölgeleri ve korpus uterinin kalan parçasının bulunduğu bölgeler kanama olasılığı açısından son bir kez kontrol

edildikten sonra abdomendeki laparotomi hattı usulüne uygun şekilde kapatıldı (Şekil 2.5). Overiohisterektomi operasyonu anestezi verildiği andan itibaren ortalama 30 dakika sürdü. Operasyon esnasında olgulara, 3 ml/kg/saat dozda % 0.9 NaCl sıvı uygulaması gerçekleştirilmiştir.



Şekil 2.5 Dişi kedi overiohisterektomi operasyonu

2.2.5 Kan örneklerinin alınması

Kan örnekleri, genel anestezi almadan 3 gün önce, hayvanların genel anestezi aldıkları gün, operasyon sonrası olmak üzere kedilerin vena saphalica antebrachilerinden aseptik ve antisepsi kuralları çerçevesinde 2ml'lik siyah uçlu enjektör ile 1'er adet 0,5 mL'lik Etilendiamin tetraasetik asit'li (EDTA) ve Lithium heparinli (LH) antikoagülanlı tüplere alındı. Kan gazı analizleri için Lithium heparinli tüpten alınan 80 µL kan ile hemen analiz gerçekleştirildi. Serum ve plazmalar vakit geçirmeksizin santrifuj cihazında (NF200, Nüve, Türkiye) 5 dakika ve 5000 rpm devirde ayrılarak, eppendorf tüplerinde analizleri yapılana kadar +4 derecede saklandı.

2.2.6 Laboratuvar analizleri

Hematolojik analizler EDTA'lı kanlardan yapıldı. Bu amaçla otomatik kan sayım cihazı Abaxis marka Vetscan® (HM5model, SN-360023514 USA) ile total lökosit (WBC), lenfosit (LYM), monosit (MON), nötrofil (NEU), eozinofil (EOS), bazofil (BAS), total eritrosit (RBC), hemogloblin (HB), hematokrit (HCT), ortalama eritrosit

çapı (MCV), ortalama eritrosit hemoglobin (MCH), ortalama eritrosit hemoglobin yoğunluğu (MCHC), eritrosit çap dağılım genişliği (RDWc), total trombosit (PLT), ortalama platelet hacmi (MPV), plateletkrit (PCT), platelet dağılım genişliği (PDWc) düzeyleri ölçüldü (Şekil 2.6).



Şekil 2.6 VetScan® (HM5, USA) marka kan sayım cihazı ile hemogram analizlerinin yapılışı (Laboratories Inc.®, USA)

Serum biyokimya analizleri Abaxis marka VetScan® (VS2 model, 1200-1001, USA) cihaz ile gerçekleştirildi. Bu amaçla alkalen fosfataz (ALP), alanin aminotransferaz (ALT), kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin (CRE), glukoz (GLU), total protein (TP) parametreleri değerlendirildi (Şekil 2.7).



Şekil 2.7 VetScan® (VS2, USA) marka biyokimya analiz cihazıyla analizlerin yapılışı

Kan gazı analizleri yine Abaxis marka i-STAT® (Alinity model, SN-804664, USA) cihaz kullanılarak elde edildi. Potasyum (K), sodyum (Na), iyonize kalsiyum (iCa), ph (PH), glukoz (GLU), total karbondioksit (TCO₂), parsiyel oksijen basıncı (PO₂), parsiyel karbondioksit basıncı (PCO₂), baz açığı (BE), bikarbonat (HCO₃), oksijen saturasyonu (SO₂), HB, HCT, Ph, parsiyel oksijen basıncı, parsiyel karbondioksit basıncı parametreleri belirlendi (Şekil 2.8).



Şekil 2.8 i-STAT® (Alinity V, USA) marka kan gazı analiz cihazı ile kan gazı analizlerinin yapılışı

2.2.7 Veri seti analizi

Elde edilen verilerin normalite testleri Shapiro-Wilk yöntemi ile yapıldı. Verilerin betimleyici istatistiksel çıktıları normal dağılım veriler için $\text{mean} \pm \text{SE}$ olarak verildi. Gruplar arası farkın belirlenmesi için normal dağılım veriler için t testi, normal dağılmayan veriler için ise Mann-Whitney-U testleri uygulandı. Tekrarlı ölçümlerin kıyaslamalarında tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) metodu kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlı farklar sunan grupların kıyası için post hoc testlerinden Bonferroni methodu uygulandı. Ozon uygulanan grupta, kan gazı ölçüm dönemlerindeki kan gazı parametrelerinin diagnostik güçlerini belirlemek için ROC analizi yapıldı. Bu amaçla belirtilen parametreler için cut-off değerleri, duyarlılık ve özgünlük oranları belirlenerek çıktıları ROC eğrisi ve nokta dağılım grafikleri şeklinde verildi. Cut-off değerleri Youden's J indeksine göre saptanırken istatistiksel farklar

“p” değerleri cinsinden verildi (Fluss, Faraggi & Reiser, 2005). İstatistiksel analizler SPSS v22 ve MedCalc V19 programları ile uygulandı.

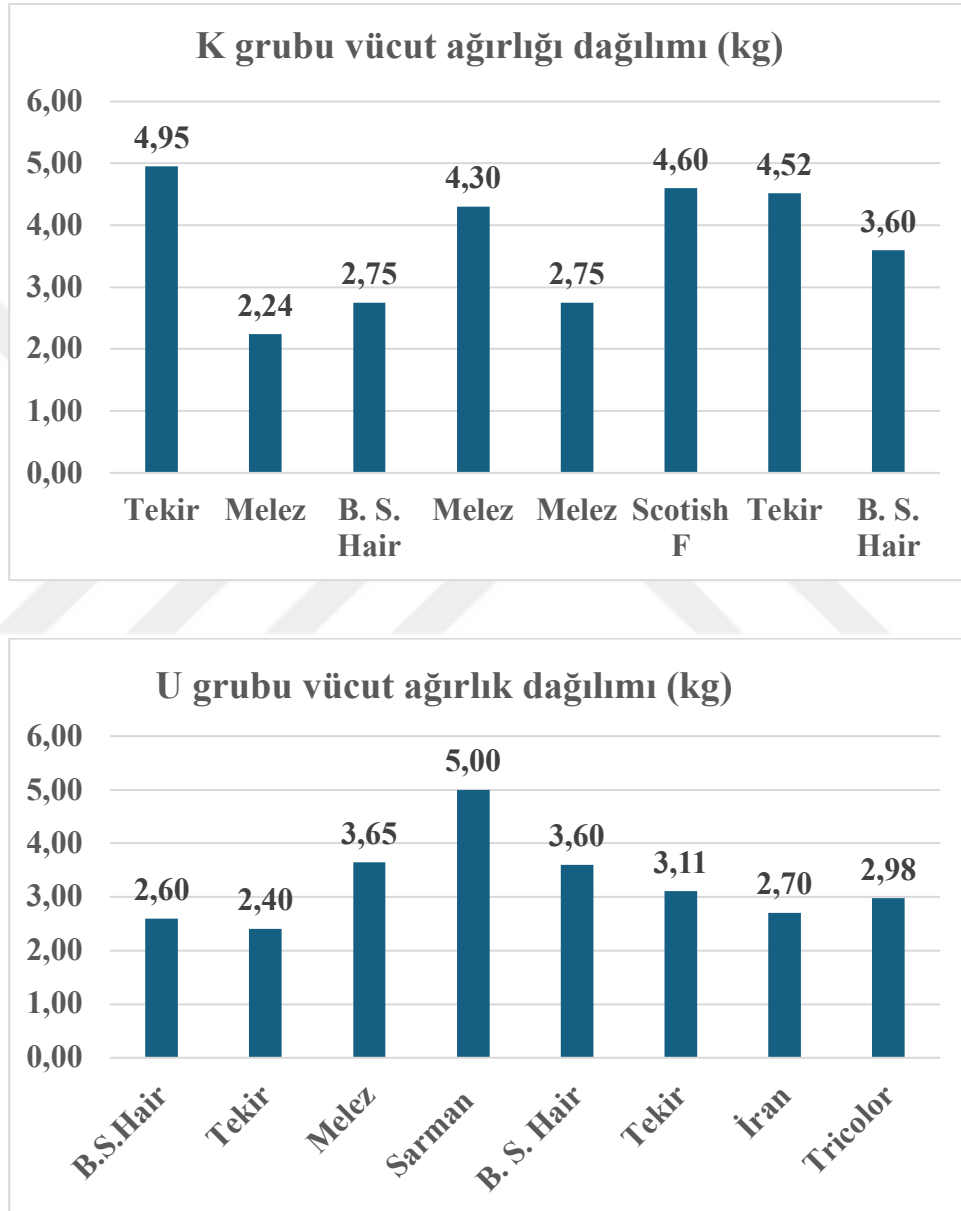
Bu alışma, Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) tarafından 2024-11/03 numarası ile onaylanmıştır.



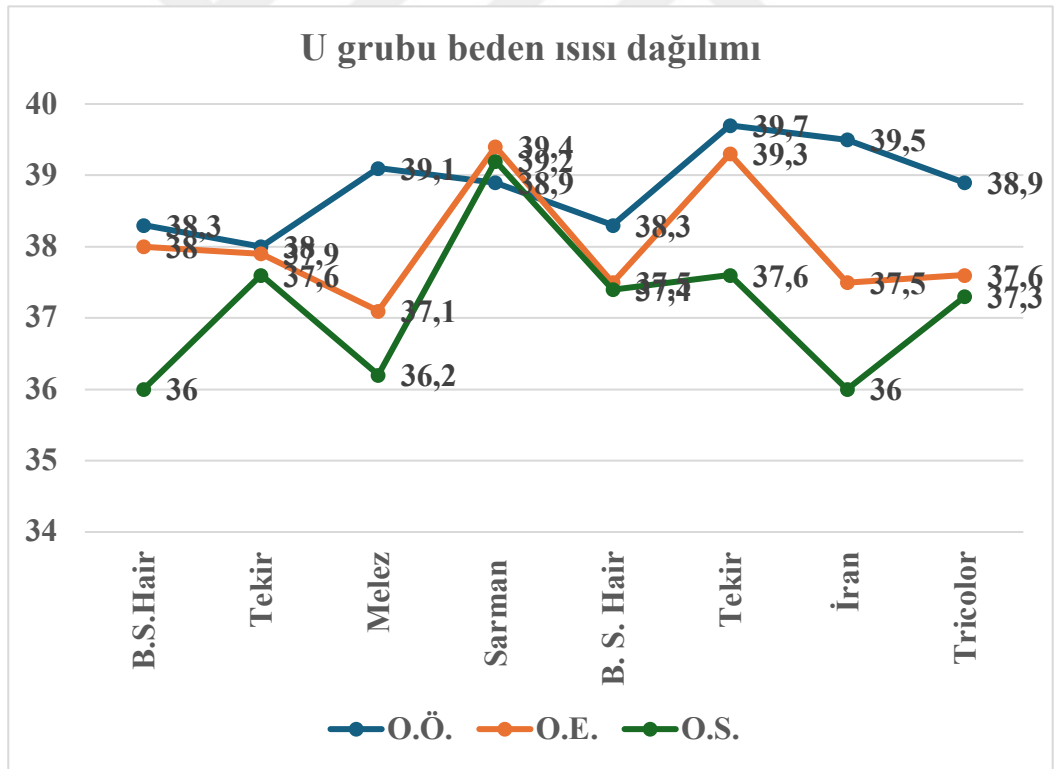
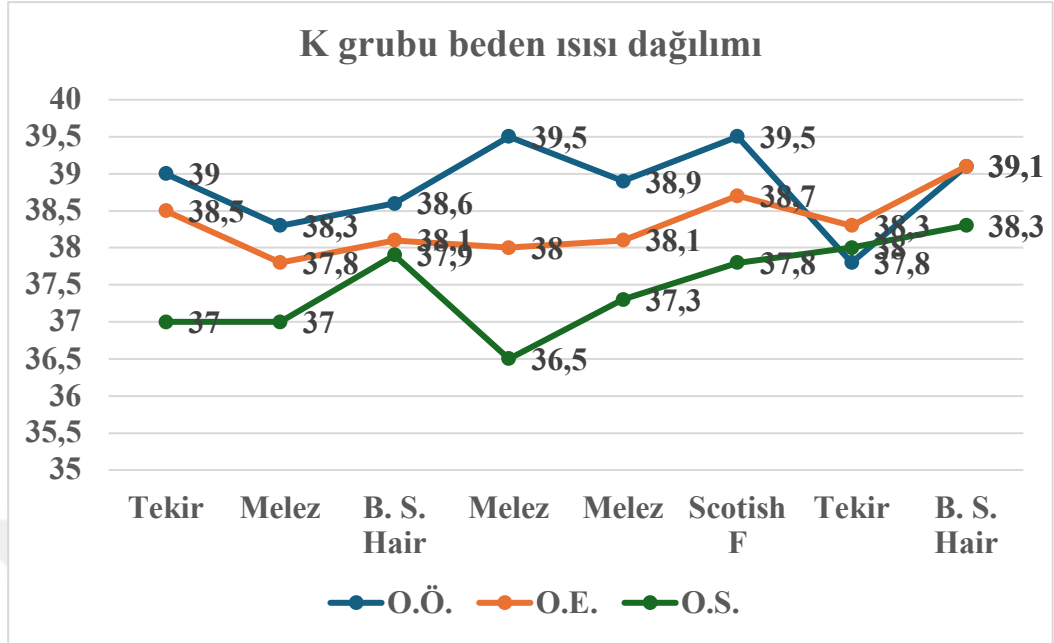
3. BULGULAR

3.1 Anamnez ve klinik muayene bulguları

Çalışmadaki hayvanların genel muayeneleri sonrasında bütün vakaların referans sınırlar içerisinde olduğu tespit edildi. Vücut ağırlıkları Şekil 3.1’de sunulduğu gibi belirlendi. Ayrıca beden ısıları normal sınırlarda belirlendi (Şekil 3.2).



Şekil 3.1 Kontrol ve uygulama grubuna ait vakaların vücut ağırlıkları dağılımı



Şekil 3.2 Kedilerin operasyon öncesi, operasyon esnasında ve operasyon sonrası beden ısı değişimi

3.2 Operasyon öncesi hemogram ve karaciğer enzim değerleri

Çalışmada kullanılan kedilerin kan parametrelerinin referans sınırlar aralığında olduğu belirlendi (Çizelge 3.1). Karaciğer enzimlerinden ALP ve ALT gruplar arasında farklı bulunsa da referans sınırlarda olduğu tespit edildi (Çizelge 3.2). Klinik bulgular gruplar arasında normal sınırlarda saptandı (Çizelge 3.3).

Çizelge 3.1 Kedilerin başvuru anındaki kan parametreleri.

Kan Parametreleri	Gruplar	Çalışma Öncesi	Normal Değerler
WBC, (x10 ³ /μL)	K	13,60±7,68	5,5-19,5
	U	11,38±1,59	
Lenfosit, (x10 ³ /μL)	K	5,90 ±0,65	1,4-7,0
	U	4,06±0,92	
Nötrofil, (x10 ³ /μL)	K	6,8±0,92	2,5-12,5
	U	6,02±0,82	
Monosit, (x10 ³ /μL)	K	0,63±0,23	0,1-0,79
	U	0,3±0,11	
RBC, (x10 ⁶ /μL)	K	9,87±0,47	5,0-10,0
	U	9,62±0,53	
Hbg, (g/dL)	K	12,42±0,74	8,0-15,0
	U	12,46±0,48	
HCT, (%)	K	36,01±2,28	24-45
	U	36,34±1,37	
MCV, (fL)	K	36,05±1,47	37-49
	U	38,12±1,42	
MCHC, (g/dL)	K	34,70±1,43	30-36
	U	34,4±1,2	
RDWS, fl	K	31,37±1,20	14-21
	U	32,81±0,86	
PLT, (x10 ³ /μL)	K	257±68,09	175-500
	U	231±37,65	
Turgut (2000)			

Çizelge 3.2 Preoperatif biyokimyasal parametreler.

Biyokimya	Gruplar	Çalışma Öncesi	Referans Aralığı*
ALP (IU/L)	K	50,63±12,53 ^a	10-80
	U	63,75±11,45 ^b	
ALT (IU/L)	K	78,13±30,57 ^a	23-100
	U	53,25±8,58 ^b	
BUN mg/dL	K	20,38±0,94	10-30
	U	23,5±1,42	
Creatinin, mg/dL	K	1,05±0,12	0,8-1,8
	U	0,88±0,08	
Glukoz, mg/dL	K	101±4,61	70-150
	U	103,25±3,5	
TP g/dL	K	7,26±0,20	5-7,8
	U	7,33±0,26	
*Turgut (2000)			

Çizelge 3.3 K ve U kedilerine ait klinik muayene bulguları

K	İrk	V. Ağ. (Kg)	Yaş	Cins.	Beden Isısı			Pulzasyon			Respirasyon			Lenf Y.	MM
					O.Ö.	O.E.	O.S.	O.Ö.	O.E.	O.S.	O.Ö.	O.E.	O.S.		
1	Tekir	4.95	1	Dişi	39	38,5	37	104	149	94	72	60	63	N	N
2	Melez	2.24	1	Erkek	38,3	37,8	37	64	52	58	116	56	100	N	N
3	B. S. Hair	2.75	1	Dişi	38,6	38,1	37,9	148	100	100	88	36	56	N	N
4	Melez	4.3	1	Dişi	39,5	38	36,5	100	104	100	68	58	68	N	N
5	Melez	2,75	5	Dişi	38,9	38,1	37,3	135	117	116	52	40	32	N	N
6	Scotish F	4,6	1	Erkek	39,5	38,7	37,8	125	115	100	85	60	40	N	N
7	Tekir	4,52	2	Erkek	37,8	38,3	38	100	104	100	65	48	38	N	N
8	B. S. Hair	3,6	2	Dişi	39,1	39,1	38,3	90	95	100	52	60	40	N	N
U	İrk	V. Ağ. (Kg)	Yaş	Cins.	O.Ö.	O.E.	O.S.	O.Ö.	O.E.	O.S.	O.Ö.	O.E.	O.S.	Lenf Y.	MM
1	B.S.Hair	2.6	1	Dişi	38,3	38	36	88	137	92	60	40	52	N	N
2	Tekir	2,4	1	Erkek	38	37,9	37,6	88	124	120	48	44	52	N	N
3	Melez	3,65	2	Dişi	39,1	37,1	36,2	140	125	116	64	40	32	N	N
4	Sarman	5	1,5	Erkek	38,9	39,4	39,2	140	96	110	108	56	48	N	N
5	B. S. Hair	3,6	2	Dişi	38,3	37,5	37,4	100	100	100	40	44	36	N	N
6	Tekir	3,11	2	Dişi	39,7	39,3	37,6	88	100	122	84	42	80	N	N
7	İran	2,7	2	Dişi	39,5	37,5	36	136	120	126	80	44	60	N	N
8	Tricolor	2,98	1	Dişi	38,9	37,6	37,3	84	109	68	92	48	60	N	N

O.Ö: Operasyon öncesi, O.E.: Operasyon esnası, O.S.: Operasyon sonrası, Lenf Y.: Lenf yumruları, V. Ağ: Vücut ağırlıkları, Cins.: Cinsiyet, MM: Mukoz membran

Çizelge 3.4 Ozon uygulaması öncesi, operasyon öncesi ve operasyon sonrası kan gazı analizi sonuçları, mean (±). ** (Bachmann vd., 2017) ve üretici firma referans değerleri, sırasıyla.

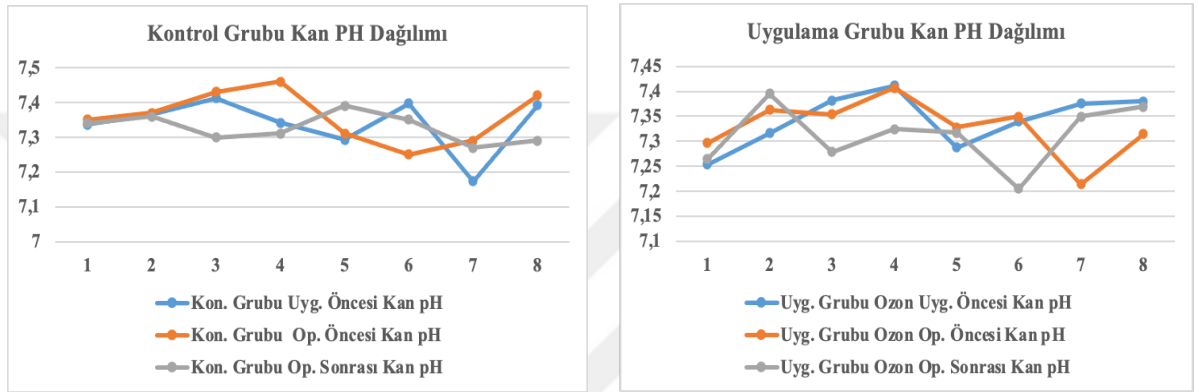
Kan Gazı Parametreleri	Gruplar	Ozon-Hava Uygulaması Öncesi	Operasyon Öncesi	Operasyon Sonrası	Referans Değerler**	
pH	Kontrol Grubu	7.33±0.02	7.36±0.02	7.33±0.01	7.23-7.42	7.25-7.40
	Çalışma Grubu	7.34±0.02	7.32±0.02	7.31±0.02		
TCO ₂ , mmol/L	Kontrol Grubu	19.5±1.05	17.87±0.89	19.85±0.88		16-25
	Çalışma Grubu	18.75±0.86	19.5±0.46	19.75±0.59		
PCO ₂ , kPa	Kontrol Grubu	4.63±0.33	4±0.25	4.70±0.29	3,63-6,54	4.4-6.8
	Çalışma Grubu	4.53±0.31	4.68±0.25	4.96±0.31		
BE, mmol/L	Kontrol Grubu	-7.25±1.19*	-8.37±1.1	-7.28±0.77	-9,5—0,5	-5-+2
	Çalışma Grubu	-7.5±0.68	-7.62±0.53	-7.62±0.73		
HCO ₃ , mmol/L	Kontrol Grubu	18.5±0.99	17.07±0.86	18.61±0.85	16,4-23,6	13-25
	Çalışma Grubu	18.13±0.75	18.32±0.39	18.65±0.60		
Cal pH,	Kontrol Grubu	7.31±0.02	7.33±0.02	7.32±0.02	7.23-7.42	7.25-7.40
	Çalışma Grubu	7.31±0.01	7.30±0.01	7.3±0.02		
Cal PCO ₂ , kPa	Kontrol Grubu	4.95±0.34*	4.31±0.26*	4.79±0.31	3,63-6,54	4.4-6.8
	Çalışma Grubu	4.75±.35	4.94±.18	5.09±.29		
K, mmol/L	Kontrol Grubu	3.98±0.18	4.11±0.15	3.93±0.16	3,11-4,64	2.9-4.2
	Çalışma Grubu	4.12±0.11	4.11±0.14	3.83±0.12		
Na, mmol/L	Kontrol Grubu	151.25±0.52	150.37±0.56	148.62±0.84	150,5-157,2	147-162
	Çalışma Grubu	150±0.68	150.37±0.65	149.62±0.75		
iCa, mmol/L	Kontrol Grubu	1.27±0.02	1.29±0.02	1.30±0.01	1,19-1,35	1.21-1.32
	Çalışma Grubu	1.3±0.013	1.3±0.02	1.32±0.02		
Glukoz, mg/dl	Kontrol Grubu	5.46±0.30	5.32±0.37	9.2±1.2	4,3-8,8	3.3-7.2
	Çalışma Grubu	4.93±0.2	5.35±0.23	8±1.08		
Hgb, mg/dl	Kontrol Grubu	12.4.37±9.99 ^a	13.37±9.31 ^a	8.8.25±5 ^b	8-15	8-130
	Çalışma Grubu	11.9.37±4.85	12.42±2.29	9.25±5.31		
Hct, %	Kontrol Grubu	36.62±2.93	38.62±2.74	26±1.46	24-46	24-40
	Çalışma Grubu	35.12±1.41	37.14±0.67	28±1.55		

*, Aynı sütundaki istatistiki farkı ifade eder, p<0.05; a,b, aynı sıradaki istatistiki farkı ifade eder, p<0,05; ** (Bachmann vd., 2017) ve Pretesielle vd. (2025) üretici firma referans değerleri, sırasıyla.

3.3 Kan gazı parametreleri

3.3.1 Kan pH Değeri

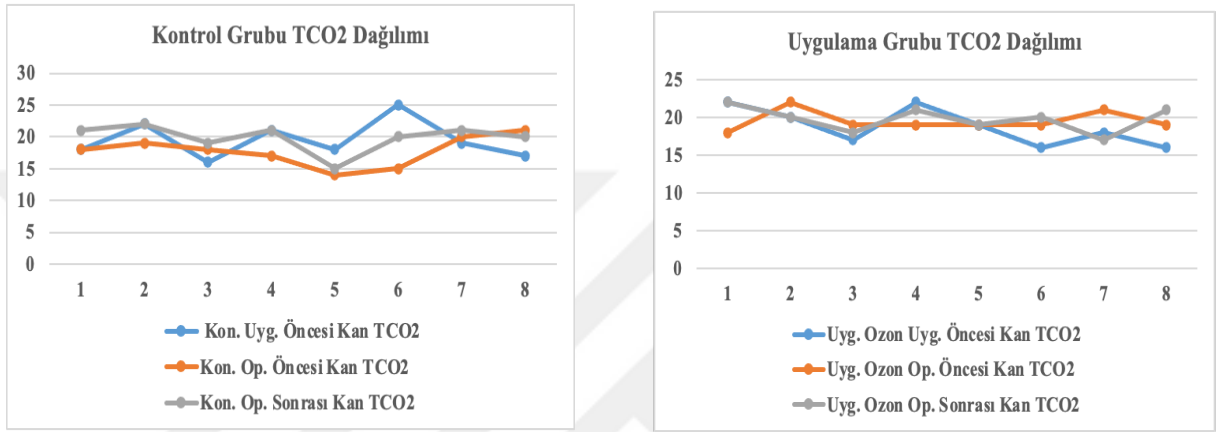
Kan gazı pH değerleri sonuçlarına göre gruplar arasında istatistiki yönden fark belirlenmedi ($p>0.05$). Yapılan kan gazı analiz sonuçlarına göre kan pH değerleri K'da uygulama öncesi 7.33 ± 0.02 , operasyon öncesi 7.36 ± 0.02 ve operasyon sonrası 7.33 ± 0.01 belirlendi. U'da ise uygulama öncesi 7.34 ± 0.02 , operasyon öncesi 7.32 ± 0.02 ve operasyon sonrası 7.31 ± 0.02 olarak tespit edildi (Şekil 3.3).



Şekil 3.3 Kontrol ve uygulama grubu uygulama öncesi, operasyon öncesi ve operasyon sonrası kan pH değerleri

3.3.2 Kan TCO₂ değeri

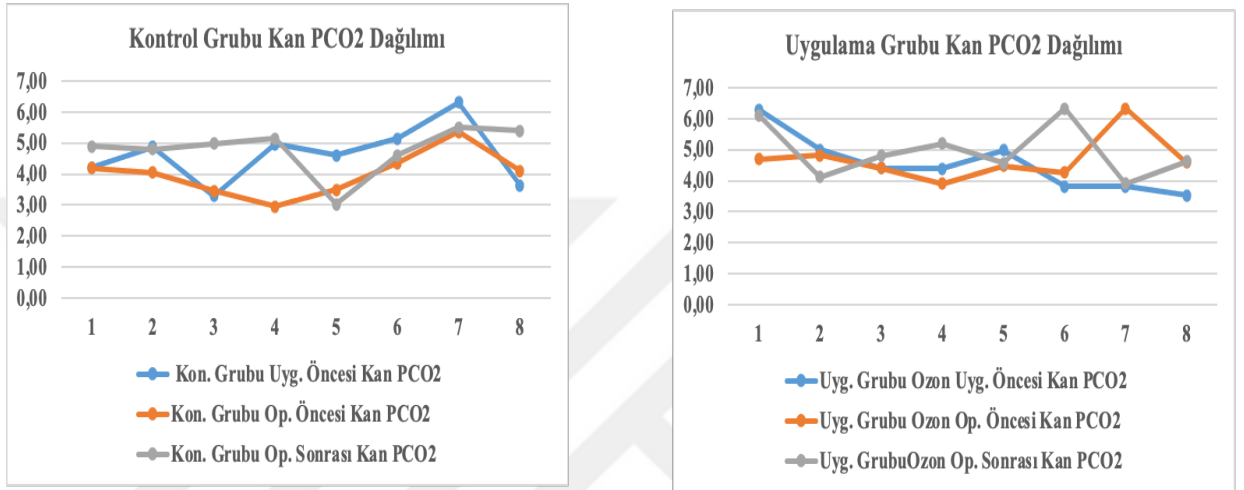
Kan TCO₂ değeri K'da uygulama öncesi 19.5 ± 1.05 , operasyon öncesi 17.87 ± 0.89 ve operasyon sonrası 19.85 ± 0.88 saptanırken, U'da uygulama öncesi 18.75 ± 0.86 , operasyon öncesi 19.5 ± 0.46 ve operasyon sonrası 19.75 ± 0.59 olarak bulundu. Gruplar arasında zamana bağlı TCO₂ değimi birbirine benzer olarak belirlendi ($p > 0.05$; Şekil 3.4).



Şekil 3.4 Kontrol ve uygulama grubu uygulama öncesi, operasyon öncesi ve operasyon sonrası kan TCO₂ değerleri, mmol/L

3.3.3 Kan PCO₂ değeri

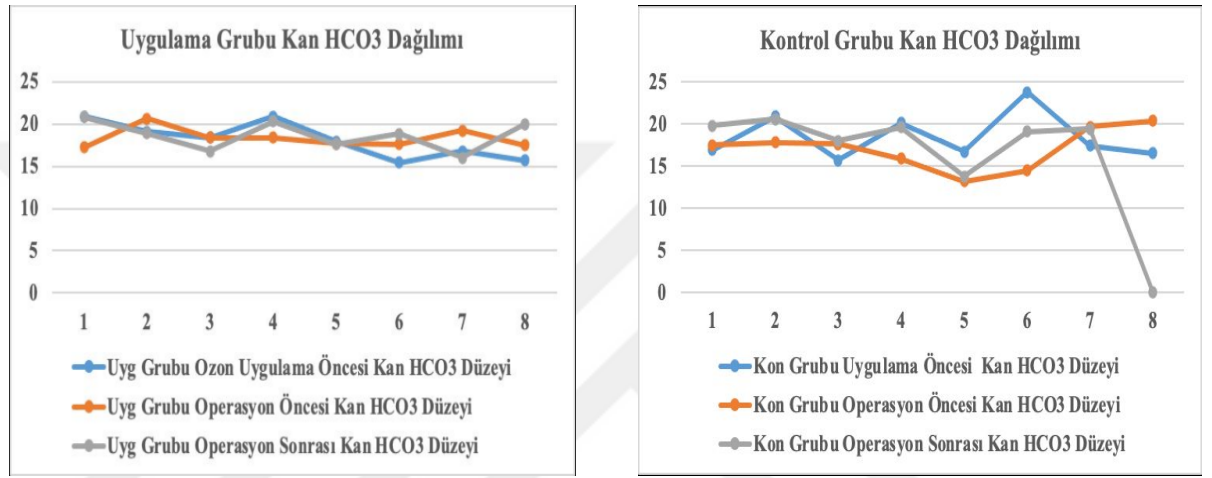
Kan PCO₂ değeri K'da uygulama öncesi 4.63 ± 0.33 , operasyon öncesi 4 ± 0.25 ve operasyon sonrası 4.70 ± 0.25 , U'da ise uygulama öncesi 4.53 ± 0.31 , operasyon öncesi 4.68 ± 0.25 ve operasyon sonrası 4.96 ± 0.31 olarak belirlendi. Gruplar arasında değerler arasında istatistiki bir farklılık tespit edilmedi ($p > 0.05$; Şekil 3.5).



Şekil 3.5 Kontrol ve uygulama grubu uygulama öncesi, operasyon öncesi ve operasyon sonrası kan PCO₂ değerleri, kPa

3.3.4 Kan HCO_3 değeri

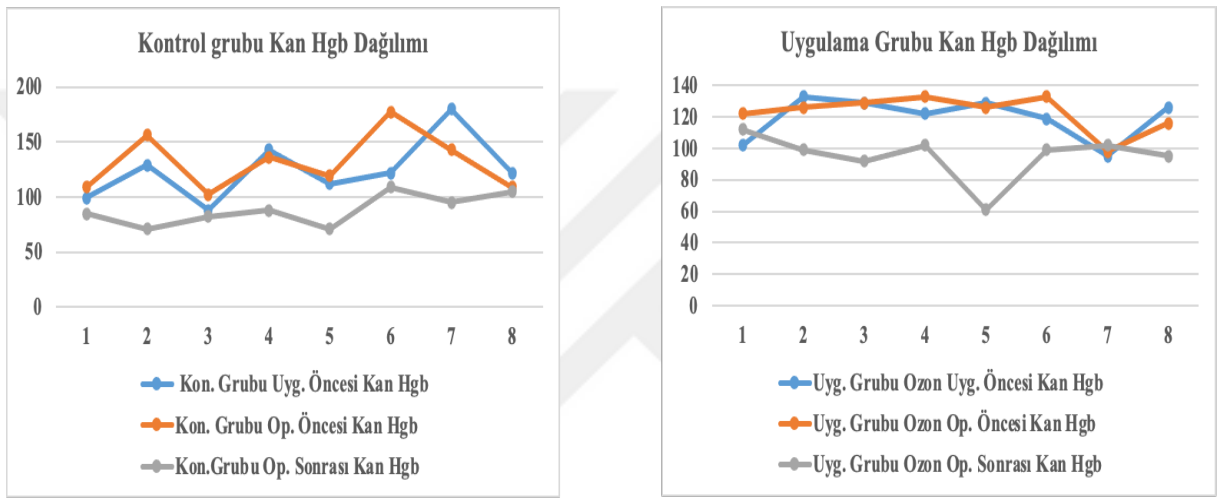
HCO_3 değerleri K'da uygulama öncesi 18.5 ± 0.99 , operasyon öncesi 17.07 ± 0.86 ve operasyon sonrası 18.61 ± 0.85 , uygulama grubunda ise uygulama öncesi 18.13 ± 0.75 , operasyon öncesi 18.32 ± 0.39 ve operasyon sonrası 18.65 ± 0.60 olarak tespit edildi. Gruplar arasında uygulama öncesi, operasyon esnasında ve operasyon sonrasındaki değerler arasında istatistiki bir fark tespit edilmedi ($p > 0.05$; Şekil 3.6).



Şekil 3.6 Kontrol ve uygulama grubu uygulama öncesi, operasyon öncesi ve operasyon sonrası kan HCO_3 değerleri, mmol/L

3.3.5 Kan Hgb değeri

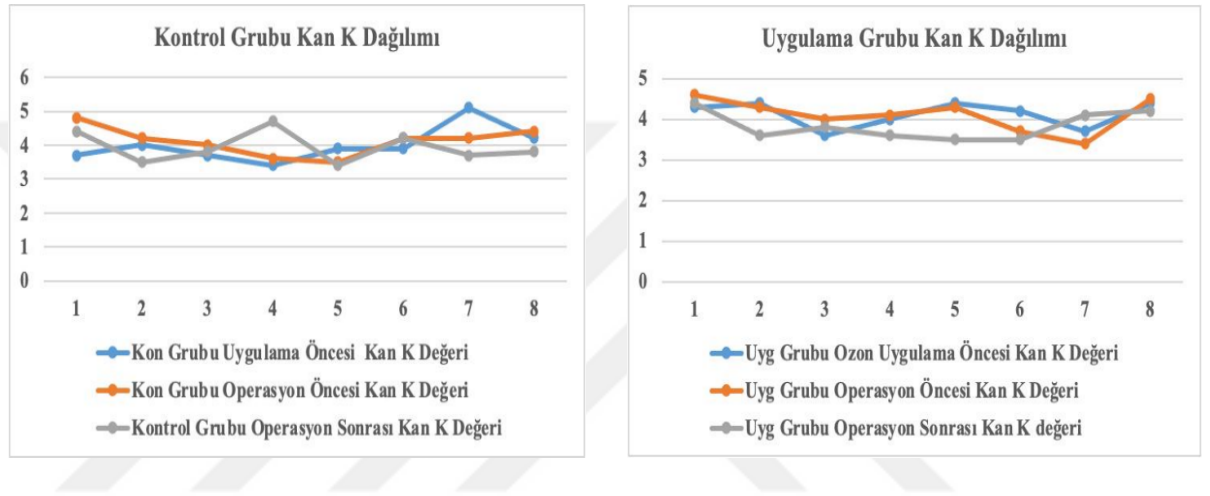
Kan Hgb sonuçları değerlendirildiğinde; K'da uygulama öncesi 18.5 ± 0.99 , operasyon öncesi 17.07 ± 0.86 ve operasyon sonrası 18.61 ± 0.85 bulunurken, U'da uygulama öncesi 18.13 ± 0.75 , operasyon öncesi 18.32 ± 0.39 ve operasyon sonrası 18.65 ± 0.60 olarak tespit edildi. Gruplar arasında yapılan sonuçlara göre uygulama öncesi, operasyon öncesi ve operasyon sonrasındaki değerler arasında istatistiki bir fark tespit edilmedi. ($p > 0.05$; Şekil 3.7).



Şekil 3.7 Kontrol ve uygulama grubu uygulama öncesi, operasyon öncesi ve operasyon sonrası kan Hgb değerleri, mg/dl

3.3.6 Kan K değeri

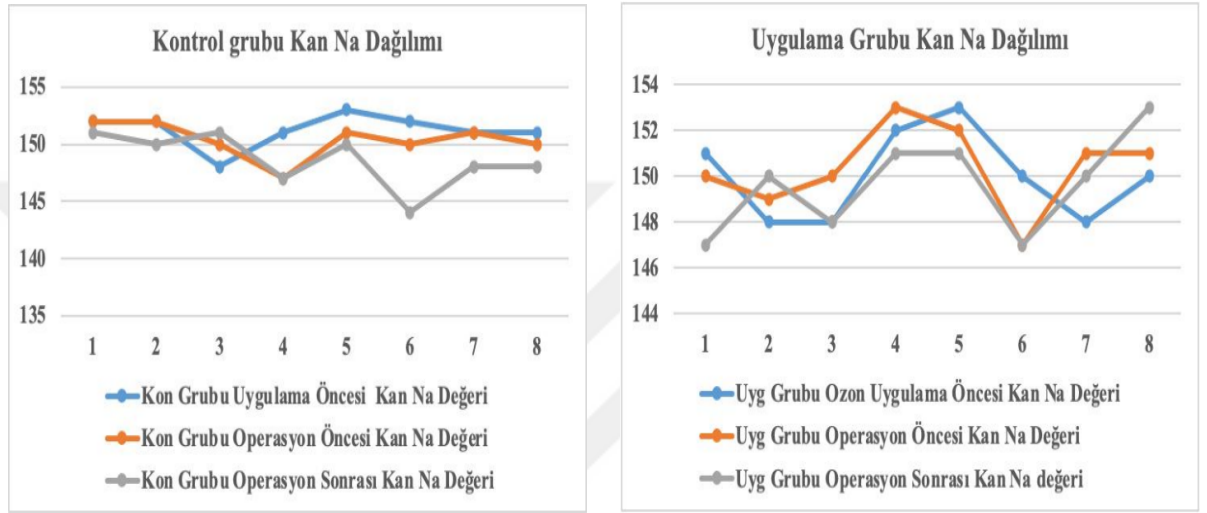
Yapılan kan gazı analiz sonuçlarına göre kan K değerleri kontrol grubunda; uygulama öncesi 3.98 ± 0.18 , operasyon öncesi 4.11 ± 0.15 ve operasyon sonrası 3.93 ± 0.16 olarak saptandı. U'da ise uygulama öncesi 4.12 ± 0.11 , operasyon öncesi 4.11 ± 0.14 ve operasyon sonrası 3.83 ± 0.12 olarak tespit edildi. Gruplara arası yapılan değerlendirmede herhangi bir farklılık bulunmadı ($p > 0.05$; Şekil 3.8).



Şekil 3.8 Kontrol ve uygulama grubu uygulama öncesi, operasyon öncesi ve operasyon sonrası kan K değerleri, mmol/L

3.3.7 Kan Na değeri

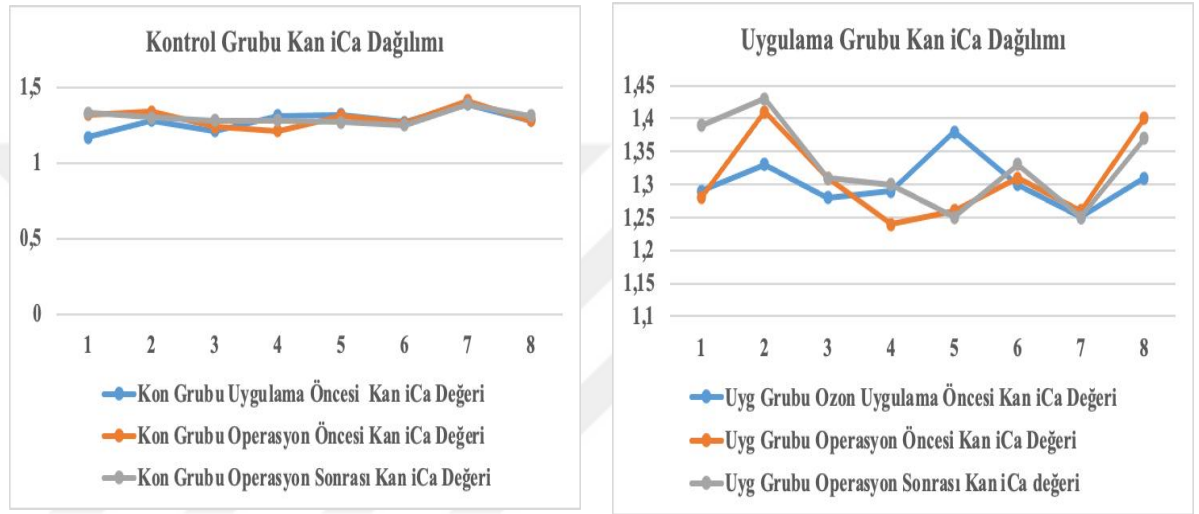
Yapılan kan gazı Na K'da uygulama öncesi 18.5 ± 0.99 , operasyon öncesi 151.25 ± 0.52 ve operasyon sonrası 150.37 ± 0.56 olarak bulundu. U'da ise uygulama öncesi 150 ± 0.68 , operasyon öncesi 150.37 ± 0.65 ve operasyon sonrası 149.62 ± 0.75 olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiki bir fark tespit edilmedi ($p > 0.05$; Şekil 3.9).



Şekil 3.9 Kontrol ve uygulama grubu uygulama öncesi, operasyon öncesi ve operasyon sonrası kan Na değerleri, mmol/L

3.3.8 Kan iCa değeri

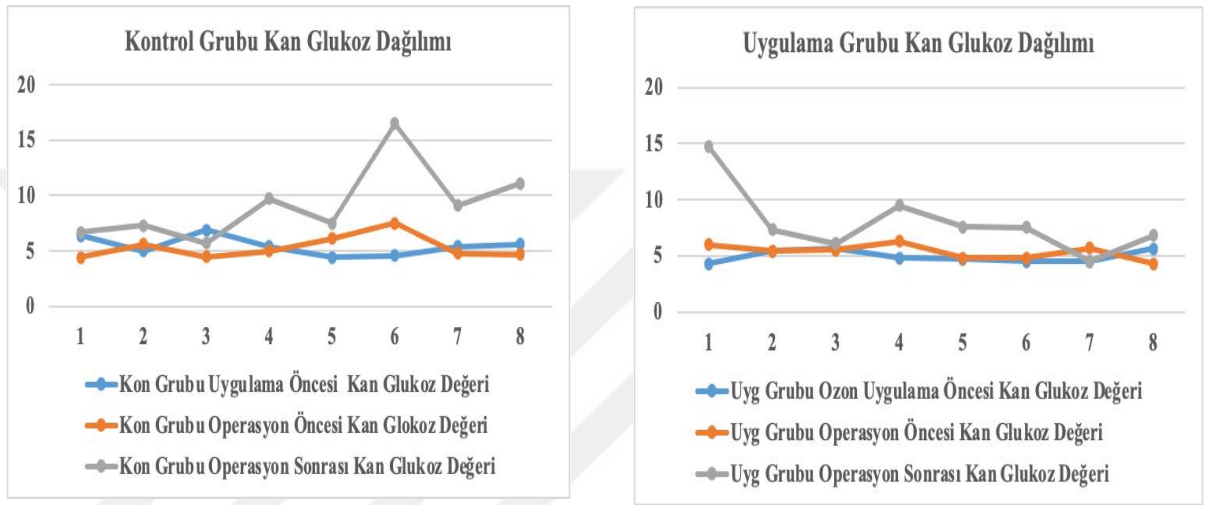
Kan iCa değerleri K'da uygulama öncesi 1.27 ± 0.02 , operasyon öncesi 1.29 ± 0.02 ve operasyon sonrası 1.30 ± 0.01 , U'da uygulama öncesi 1.30 ± 0.013 , operasyon öncesi 1.3 ± 0.02 ve operasyon sonrası 1.32 ± 0.02 olarak tespit edildi. Gruplar arasında uygulama öncesi, operasyon öncesi ve operasyon sonrasındaki değerler arasında önemli bir fark tespit edilmedi ($p > 0.05$; Şekil 3.10).



Şekil 3.10 Kontrol ve uygulama grubu uygulama öncesi, operasyon öncesi ve operasyon sonrası kan iCa değerleri, mmol/L

3.3.9 Kan Glikoz değeri

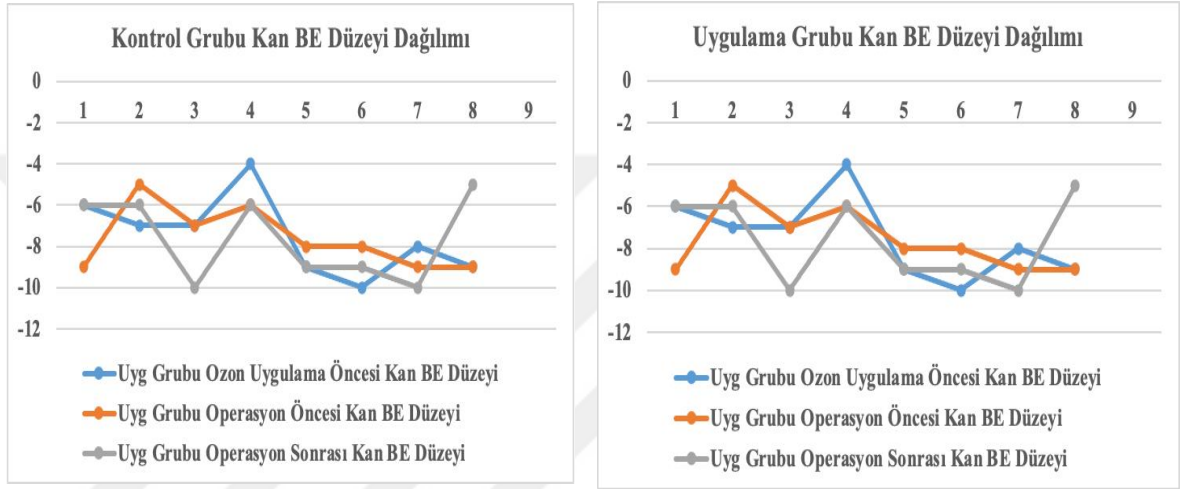
Glikoz değerleri dağılımı K'da uygulama öncesi 5.46 ± 0.30 , operasyon öncesi 5.32 ± 0.37 ve operasyon sonrası 9.2 ± 1.21 saptandı. Aynı değer U'da ise, uygulama öncesi 4.93 ± 0.19 , operasyon öncesi 5.35 ± 0.23 ve operasyon sonrası 8 ± 1.08 olarak belirlendi. Belirlenen değerler yönünden gruplar arasında önem derecesi olan bir fark tespit edilmedi ($p > 0.05$; Şekil 3.11).



Şekil 3.11 Kontrol ve uygulama grubu uygulama öncesi, operasyon öncesi ve operasyon sonrası kan Glukoz değerleri, mg/dL

3.3.10 Kan BE(Base Excess) değeri

Asit/baz dengesi değeri K'da uygulama öncesi -6.62 ± 1.06 , operasyon öncesi -6.37 ± 0.56 ve operasyon sonrası -6.50 ± 0.56 , U'da ise uygulama öncesi -7.25 ± 0.59 , operasyon öncesi -7.62 ± 0.53 ve operasyon sonrası -7.62 ± 0.73 olarak tespit edildi. Gruplar bu değerler yönünden de bir fark tespit saptanmadı ($p > 0.05$; Şekil 3.12).



Şekil 3.12. Kontrol ve uygulama grubu uygulama öncesi, operasyon öncesi ve operasyon sonrası kan BE (Baz Fazlası) değerleri

4. TARTIŞMA

Ozonun beşeri hekimlikte kullanımı yaygın olmasına rağmen, veteriner hekimlik alanında hala çalışmalar devam etmektedir. Ozonun veteriner hekimlik uygulamalarına yönelik çalışmalar, daha çok bakterisid ve bakteriyosidal etkilerine yönelik olmuştur. Dähnhardt vd., (2008) ozon terapisinin dentin hipersensitivitesi kaynaklı oluşan ağrıya azalttığını gözlemlemiştir (Dähnhardt vd., 2008). Arita vd., (2005), ozonlanmış suyun takma diş temizliğine ve takma diş üzerinde en çok üreyen etkenlerden biri olan *Candida albicans*'ın üreme etkinliği üzerine yaptıkları çalışmada, ozonlanmış suyun (2-4 mg/L) ve ultrasonikasyonun birlikte kullanıldığı grupta elektron mikroskopu ile *Candida albicans* üremesinde önemli bir düşüş olduğunu tespit etmişlerdir. Göz hastalıklarında ozonun povidon-iyot %5 ve florokinolon uygulamasına göre bakteri kolonizasyonunu azaltılmasında daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Lipozomal ozonun ayrıca köpeklerde nadir görülen ve β -laktam antibiyotiklerin neden olabileceği farmakodermide (kutanöz ilaç reaksiyonları) bir tedavi seçeneği olarak kullanılabileceği belirlenmiştir (Marchegiani vd., 2019). Diğer bir çalışmada ise, yaygın olarak kullanılan non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlarla karşılaştırıldığında, ovariohisterektomi operasyonu geçiren dişi köpeklerle intrarektal olarak veya akupunktur noktalarına uygulanan ozonun analjezik etkileri değerlendirilmiş, çalışmada, meloksikam uygulaması ile ozon uygulaması karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ancak ağrının giderilmesini teşvik etmek için alternatif bir seçenek olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Teixeira vd., 2013).

Köpeklerde torakolumbar intervertebral disk herniasyonları için intradiskal O₂-ozon enjeksiyon tedavisini floroskopi eşliğinde değerlendirildiği çalışmada, disk hacimlerinde önemli bir azalma ve yürüme fonksiyonlarında iyileşme gözlenmiştir. Araştırmacılar O₂-ozon tekniği ile disk herniasyonunu minimum invaziv ile azaltılabileceği sonucuna varmıştır (Han vd., 2007).

Koyun ve keçilerde retentio sekundinarum tedavisinde ve güç doğumda ozonun etkisi karşılaştırılmış, ozon tedavisi ile antibiyotik (oksitetrasiklin hidroklorid) uygulaması arasında benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu uygulamanın retentio sekundinarum için yeni bir tedavi seçeneği olabileceği ortaya konmuştur (Djuricic vd., 2012,2015).

Atlar üzerinde yapılan çalışmalarda ozonun ortopedik problemler üzerinde etkileri üzerinde durulmuştur. Atlarda, egzersiz öncesi antioksidan kapasiteyi arttırmak için ozon kullanılmış, 20 µg/kg dozda, 400 mL kana infuze edilip egzersiz öncesinde iv olarak reinfüze edilmiş ozonun antioksidan kapasiteyi nin 7-14 gün boyunca arttığı rapor edilmiştir (Tsuzuki vd., 2015). Diğer taraftan atlarda osteoartritisi tedavi etmek için ozonun intraartikuler uygulamasının osteoartritlerde terapötik bir seçenek olarak uygulanacağı sonucuna varılmıştır (Vendruscolo vd., 2018).

Günümüzde kedilerde orşiektomi ve overiohisterektomi; hayvan hastaneleri ve kliniklerde sıklıkla gerçekleştirilen operasyonlar arasında yer almaktadır. Bu operasyonlarda anestezi protokolü olarak inhalasyon yoluyla anestezi tercih edilmektedir. Operasyon sırasında kan gazı parametreleri, anestezinin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan analizler arasında yer almakta, kan oksijenizasyon, respiratorik asidoz-alkolozis ve kan pH'sının değerlendirilmesinde önemli bir araç olarak görülmektedir (Griffin vd., 2016). Bu çalışmada orşiektomi ve overiohisterektomi operasyonlarının, kliniklerde sıklıkla gerçekleştirilmesinden dolayı, pratiğe katkı değerinin daha yüksek olması düşünüldüğü için bu operasyonlar öncesindeki rektal ozon uygulamasının, kan gazı komponentlerinin üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca veteriner hekimliği alanında kedilerde anestezi öncesinde rektal ozon uygulamasının kan gazı parametrelerinin üzerine etkilerinin değerlendirildiği diğer bir çalışmaya rastlanmaması çalışmanın özgünlüğü olarak değerlendirilmiştir.

Hastanın operasyona uygunluğu için kan, akciğer ve kalp muayenelerinin gerçekleştirilmesi, preoperatif hazırlığın en önemli aşaması olarak kabul edilmektedir. İncelenen bu sistemlere ait anormal bulguların başta anestezi protokolü olmak üzere operasyon ile ilgili parametreleri etkileyeceği bildirilmektedir (Griffin vd., 2016). Diğer taraftan, hemogram ve biyokimyasal parametrelerdeki anormal sonuçlar ve kan gazı sonuçlarının preoperatif aşamada etkilerini inceleyen çalışmalarda bulunmaktadır (Altunok vd., 2019; Bilge 2023). Sunulan çalışmada, seçim kriterlerinde ilk olarak deneklerin klinik parametreleri değerlendirilmiş, sonrasında laboratuvar parametreleri değerlendirilerek referans sınırları içerisinde tespit edilen vakalar çalışma kapsamına alınmıştır. Ayrıca her iki grupta bulunan deneklerin karaciğer ile ilişkili muayeneleri de gerçekleştirilerek, sağ kostal arkın gerisinde ağrı ve ikterusun olmaması, total

proteinlerinin de normal sınırlarda tespit edilmesi, kan gazı parametrelerinin diğer faktörlerden etkilenme ihtimalini azalttığı yönünde değerlendirilmiştir.

Bazı gastrointestinal hastalıklarda, önemli sıvı-eloktrilik kaybı, malabsorptif ve maldigestif tablolarla karşılaşmaktadır. Greiner vd., (2008) tarafından yapılan bir çalışmada, bakteriyel enfeksiyonu olan kedilerin % 62.5'inde metabolik asidozis geliştiği bildirilmektedir. Yine aynı çalışmada bakteriyemi tablosu bulunan kedilerde kusma (%48), taşipne (%52,6) gibi bazı klinik parametrelerde değişikliklerin olduğu saptanmıştır. Klinik parametrelerdeki bahsi geçen değişimlerin kan gazı parametreleri üzerinde olası etkilerinden dolayı hedeflenen çalışmada enfeksiyonun olmadığına ortaya konmasının önemini arttırmaktadır. Diğer bazı çalışmalarda solunum sistemi enfeksiyonlarının kan gazı parametrelerinde değişimleri üzerinde daha önemli etkilerinin olabileceğini rapor edilmektedir (Segev vd., 2013; Wolf vd., 2022). Urushidani vd., (2022) tarafından yapılan bir çalışmada insanlarda psikojenik hiperventilasyon problemi olan insanlar ile sepsis şüpheli solunum sistemi enfeksiyonu olan insanlarda kan gazı ve laktat düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada PCO₂ basıncı değerinin solunum sistemi enfeksiyonlarına bağlı olarak üst referans sınırlarına yakın olarak tespit edildiği ifade edilmiştir. Sunulan çalışmada, vakaların total lökosit, nötrofil ve monosit değerlerinin kontrol ve çalışma gruplarında referans sınırlar içerisinde olması, iki grup arasında istatistiki bir farkın olmaması, gruplarda herhangi bir enfeksiyon varlığının olmadığını ifade etmektedir. Sepsis kriterleri temelinde (Greiner vd., 2008) değerlendirildiğinde ise (taşipne, yüksek ateş, hipertansiyon bulguları), çalışmada kullanılan kedilerin klinik parametrelerinin normal sınırlarda tespit edilmesi enfeksiyon ya da sistemik inflamatuvar ihtimalini ortadan kaldırmaktadır. Yukarıdaki değerlendirmeler doğrultusunda, uygulama ve kontrol grubu kedilerde rektal ozon uygulamasının etkilerinin objektif değerlendirilebileceğini göstermiştir.

Böbrek hastalıklarında kan gazı parametrelerinde karşılaşılan değişimler birçok araştırmacı tarafından rapor edilmiştir. Kedilerde gerek akut böbrek yetmezliği gerekse kronik böbrek yetmezliği vakalarında metabolik değişimler gözlenmektedir (Elliott vd., 2003; Segev vd., 2013). Elliot vd (2003) tarafından yapılan çalışmada hafif ve orta düzeyli renal yetmezliğine sahip kedilerde kan gazı değerlerinde belirgin bir değişim gözlenmezken, şiddetli renal yetmezliğe sahip kedilerde anyonik gap, kan pH ve PCO₂

basıncı değerlerinde değişim gözlemlendiği bildirilmiştir (Elliott vd., 2003). Slawuta vd. (2020) tarafından yapılan bir diğer çalışmada da IRIS (International Renal Interest Society) tarafından belirlenen sınıflandırma çerçevesinde IV. derecedeki renal yetmezliği olan hayvanlarda anyonik gap, kan pH'sı, Na ve Cl düzeylerinde farklılıklar olduğu rapor edilmiştir. Çeşitli çalışmalarda böbrek yetmezliği olan hastalarda kan gazı parametrelerinde görülen değişimler, olguların değerlendirilmesinde güçlükler doğurabilmektedir. Çalışmayı oluşturan gruplarda, kreatinin düzeylerinin referans sınırlar içerisinde olması ($p>0.05$) (Tablo I) ve International Renal Interest Society (IRIS) (Segev vd., 2024) kriterleri temelinde renal yetmezlik tablosu göstermediği ortaya konmuştur. Bu durum kan gazı parametrelerinde böbrek kaynaklı bir etkileneim olmadığını göstermekle birlikte, ilerleyen çalışmalarda böbrek yetmezliği bulgusu gösteren kedilerde gerek rektal ozonun gerekse de majör ozon hemoterapisinin kan gazı parametrelerine olası etkilerinin değerlendirilmesinin literatüre önemli katkılar sağlayacağı düşünülmüştür.

Kan gazı değerlendirmelerinde, organizmanın kan pH'sının temel olarak belirlenmesi amaçlansada, anyon-kasyon dengesi ve ilişkili iyonların düzeyleri hakkında da bilgi verir. Elektrolit düzeylerini direkt irdileyen bir çalışma bulunmasa da ailesel hipokalemik öyküsü olan bir insanda ozon tedavisinin başarılı terapötik etkisi rapor edilmiştir (Merante ve La Dolcetta, 2017). Diğer taraftan ozon tedavilerinin çeşitli organ hasarlarına karşı gerek insan gerekse de hayvanlarda sıklıkla kullanılması kandaki çeşitli kasyon ve anyon seviyeleri üzerlerinde dolaylı etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir. Ozon'un; oksidatif stres, dolayısıyla total antioksidan durumu üzerindeki etkileri, antiinflamatuvar etkileri ve respiratuvar sistem üzerindeki etkileri göz önünde bulundurulduğunda kasyon ve anyon dengesi üzerinde potansiyel etkilerinin olduğu belirtilmektedir (Sumida ve Hayashi, 2022; Silva vd., 2024). Kan gazı parametrelerinde sıklıkla değişimlere neden olan böbrek iskemilerinde ozonun koruyucu etkilerinin bildirilmesi dolaylı olarak kan elektrolit seviyelerinde de değişimlerin olabileceğini düşündürmektedir (Oztosun vd., 2012; Wang vd., 2014). Sunulan çalışmada, kan sodyum, potasyum ve kalsiyum seviyelerinde uygulama grubunda rektal ozon uygulaması sonrasında kontrol grubuna göre bir değişimin gözlenmediği saptanmıştır. Bununla birlikte, ozon uygulamalarının iyon dengesi ya da redoks potansiyelleri üzerindeki etkilerinin değerlendirilebilmesi için total antioksidan kapasite gibi ek bazı testlerin varlığına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu açıdan

değerlendirildiğinde sunulan çalışmanın kısıtlı bütçe ile gerçekleştirilmiş olması bu durumun değerlendirilmesini sınırlandırmaktadır. Ek olarak böbrek üzerindeki etkileri ile ilişkili olarak elektrolit dengesindeki değişimlerin sağlıklı hayvanlarda gözlemlemek mümkün olmayabilir. Elde edilen bu veriler eşliğinde, ileriki çalışmalarda daha kapsamlı incelemeler doğrultusunda, farklı doz ve veriliş yolları ile ozonun etkilerinin ortaya konmasının gerekli olduğu düşünülmüştür.

Rektal ozon uygulamasının eritrosit parametreleri üzerindeki etkilerini değerlendiren çalışma sayısının sınırlı olması bu anlamdaki değerlendirmeleri önemli kılmaktadır. Ozon tedavisinin eritrositlerin glikoliz oranlarında artışa neden oldukları bilinmektedir. 2,3-diphosphoglycerate'ın ozon yoluyla indüklenmesi dokulara daha fazla oksijen salınmasına yol açmaktadır (Sagai ve Bocci, 2011). Diğer taraftan ozonun hematolojik parametreler üzerindeki etkileri üzerinde sınırlı bilgi ve çalışma bulunmakla birlikte, gerek hematokrit gerekse eritrosit seviyeleri üzerinde bir değişime neden olmadığı ifade edilmektedir. Artis vd. (2010) tarafından yapılan bir çalışmada, kolorektal olarak insufle edilen ozonun, eritrositlerde deformabilite, ozmotik kırılgenlik ve agregasyon bulgularına neden olduğu bildirilmiştir. İki haftanın sonunda yukarıda belirtilen olumsuz bulguların kontrol grubundaki seviyelere geri döndüğü, iki haftadan uzun süreli uygulamalarda eritrositler üzerindeki negatif etkinin ortadan kalkabileceği ifade edilmiştir (Artis vd., 2010). Rektal ozonun eritrosit parametreleri üzerindeki etkilerini irdeleyen az sayıda çalışmalardan birisi olan Jaramillo vd., (2020) tarafından yapılan bir diğer çalışmada, transrektal yolla verilen ozon uygulaması sonrasında atlarda eritrosit düzeyinde bir artışın olduğunu rapor etmişlerdir. Carvalho vd., (2022) tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise majör otohemoterapi ve transrektal uygulama sonrasında istatistiki olarak önemli olmasa da eritrosit değerlerinde olumlu bir değişimin olduğu rapor edilmiştir. Kan ve kan parametreleri, kan gazı ölçümleri için önemli parametreleri arasında yer almakta, eritrosit seviyelerine göre değişim gösterebilmektedir. Bunlara örnek olarak anemi, alveolar ventilasyonu düşürdüğü için hiperkapni nedeni olabilir. Sunulan çalışmada ise operasyon sonrasındaki kan gazı analizlerinde hematokrit ve hemoglobinin düzeylerinde saptanan düşüşün, operasyon esnasındaki kan kaybıyla ilişkili olduğu, operasyondan hemen önceki dönemde hemoglobin ve hematokrit düzeylerinin ozon uygulaması esnasındaki değere yakın olması ve bu dönemde herhangi bir istatistiki farkın olmamasıyla desteklenmektedir. Sunulan çalışmada diğer araştırmacılarla uyumlu

bir sonucun elde edilmemesi, rektal ozon süresinin kısalığı, kan parametrelerinin değerlendirmelerinin sadece operasyon sonrasıyla sınırlı tutulmasıyla ilişkili olduğu yönünde yorumlanmıştır. Diğer taraftan, çalışmadaki bütçe kısıtından dolayı gerçekleştirilmeyen; eritrositlerdeki frajilite düzeyi, total antioksidan durumu gibi değerlendirmelerin yapılmasının, ozonun etkilerini kapsamlı bir şekilde ortaya koyacağını düşündürmüştür.

Akkardaas vd., (2001) tarafından kedilerde farklı anestezi protokollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, isofluran anestezi sonrasında kan gazı parametrelerindeki değişimin referans sınırlarda kaldığı ancak bazal seviyeye göre bir solunum depresyonunun geliştiği, pH değerlerinde bir azalmanın olduğu ifade edilmiştir. Aynı çalışmada anestezi öncesinde 7.45 olan pH düzeyinin anestezi sonrasında 7.31 düzeyinde olduğu belirlenmiştir. Diğer bir çalışmada ise, propofol infüzyonu sonrasında 150. dakikadaki pH değişimleri arasında önemli bir değişimin olmadığı ifade edilmiştir. Bahsi geçen bu çalışmada, propofol infüzyonunu takiben T0 zamanında kan pH'sı 7.28, T150 zamanında 7.29 olarak tespit edildiği bildirilmiştir (Pascoe vd., 2006). Nikasa vd., (1996) tarafından yapılan çalışmada ise isofluranla yapılan anestezi protokolü sonrası 30. dakikada pH değeri 7.28, 60. dakikada 7.31 olarak tespit edilmiştir. Veteriner hekimliğinde rektal ozon uygulamaları sonrasında uygulanan anestezi protokollerine, rektal ozon düzeylerinin etkisinin değerlendirildiği bir çalışmanın olmaması bu anlamda sunulan çalışmanın verilerinin diğer literatürlerle nicel karşılaştırmasını güçleştirmektedir. Bununla birlikte, majör otohematerapi ile ilişkili çalışmalarda PO_2 basıncında belirgin bir şekilde artışların geliştiği bildirilmektedir (Travagli vd., 2007). Sunulan çalışmada kan gazı Ph değerleri, her iki grupta da rektal uygulama öncesi, operasyon öncesi ve operasyon sonrasındaki dönemde referans sınırlar içerisinde tespit edilmiştir. Ayrıca anestezi sonrasında yukarıda bahsi geçen bazı araştırmacılar tarafından belirtildiği gibi olası bir solunum depresyonu ile ilişkili kan pH'sında bir düşüş bu çalışmada gözlenmemiştir.

Operasyonlarda uygulanan anestezi protokollerinin sonrasında hiperkapneik durumlarla sıklıkla karşılaşmaktadır. Çoğunlukla herhangi bir sağlık problemi bulunmayan, sağlıklı hayvanlarda anestezi öncesi ve sonrasında PCO_2 ve TCO_2 değerleri birbirlerinden farklı olsa da referans sınırları içerisinde değerlendirilmektedir (Maiti, 2013). Bununla birlikte farklı hastalık tablolarında da operasyon öncesi ve

sonrasında hiperkapneik değerlerin de saptanması mümkün olabilmektedir. Akkerdaas vd., (2001) tarafından yapılan çalışmada propofol anestezisi sonrasında bir solunum depresyonu gelişebileceği, buna bağlı olarak PCO₂ basıncında artışların olabileceği belirtilmektedir. Hiperkapni, metabolik asidozis ile birlikte prognostik olarak hastayı kötü etkileyecek parametreler arasında gösterilmektedir. Hastaların operasyona hazırlık süreci ve devamında uygulanan yöntemler ve özellikle nöromusküler bloke edici ajanların kullanıldığı operasyonlarda hastanın ventilasyonunu stabilize etmek oldukça önemlidir. Hastalarda operasyon sürecinin daha etkili yönetilebilmesi için ventilasyonun doğru yönetilmesi gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda mekanik ve kontrollü ventilasyonda hiperkapninin engellendiği, stratejik yönetilmeyen ventilasyon sürecinde hastanın sıklıkla hiperkapniye girdiği tespit edilmiştir (Papastefanou ve Rioja, 2023). Ozonun farklı yöntemlerle uygulamalarına ilişkin farklı ventilasyon tepkilerinin olduğu bildirilmektedir. Ozona maruziyet sonrasında, şekillenen inflamasyona bağlı olarak hiperkapnin gelişmesi, taşikardi ile seyreden bir klinik görünümün oluşması muhtemeldir (Lee vd., 2019; Zinchuk vd., 2022). Diğer taraftan inhalasyon yoluyla gelişen bu tablonun, ozonun farklı bir yöntemle uygulanması sonrasında gelişip gelişmeyeceği net değildir. Zinchuk vd., (2022) yaptıkları bir çalışmada ozonun damar içi % 0.9 NaCl ile birlikte hiperkapnik bir solüsyonla uygulaması sonrasında, hemoglobinin oksijen taşıma kapasitesini arttırabileceği ifade etmiştir. Sunulan çalışmada, PCO₂ değerlerinin anlamlı sonuçlar vermediği görülmektedir. Uygulama grubunda özellikle operasyon öncesi, ozon uygulaması sonrasındaki 3. güne göre PCO₂ düzeylerinin önemli düzeyde değişmediği ancak normal sınırlar içinde arttığı gözlenmiştir (p<0.05). Bu sonuçlara göre rektal olarak ozon uygulaması sonrasında, kan gazı parametrelerinin referans sınırlar içinde kaldığı belirlenmiştir. Sunulan çalışmada kan gazı değerleri venöz kan ile ölçüldüğünden PO₂ basıncı değerlendirilememiştir. Aynı zamanda gerek intraoperatif gerekse eksütbe esnasında kan gazı parametreleri ve kan basıncı ölçümleri, imkan kısıtlarından dolayı değerlendirilememiştir. Anestezi esnasında olgular, spontan solunumları ile idame edilmiştir. Diğer taraftan, ozon uygulamasının taşikardi ile seyreden bir klinik görünüme neden olmadığı, kan hematokrit ve hemoglobin değerlerinde operasyon sonrasında bir azalışın olmasına rağmen, hipoksiye ait klinik bulgular gelişmediği saptandı. Önceki çalışmalarda rektal ozon uygulamasının kan gazı düzeyleri üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmanın olmaması, kan gazı parametrelerinin nasıl etkilendiğini karşılaştırma fırsatını güçleştirmiştir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak; kedilerde anestezi öncesi, rektal ozon uygulamasının etkilerinin değerlendirildiği bu çalışmada, kan ve kan gazı parametreleri üzerinde rektal ozon uygulamasının, incelenen parametreler yönünden olumsuz bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir. Bununla birlikte, birçok anestezi protokolü sonrasında uyanma aşamasında karşılaşılan yüksek PCO₂ ve TCO₂ seviyeleri bu çalışmada belirlenmemiştir. Diğer taraftan rektal ozon uygulamasının terapötik yararlarının var olduğunu belirten çalışmaların olması temelinde, ölçüm zamanlarında hiperkapninin gözlenmemiş olması pozitif bir bulgu olarak değerlendirilmiştir. Sunulan tez araştırma sonuçları temelinde rektal ozon uygulamalarının herhangi bir yan etki oluşturmadığı, operatif müdahaleler sonrasında asit-baz dzensizlik üzerine kompanzasyon etkinliğinde farkın görülmediği tespit edildi. Bununla birlikte, tezin bulguları, ozon uygulamasının kan gazı parametreleri ve eritrosit belirteçleri üzerine etkisinin olmadığını göstermektedir. Bununla birlike, daha uzun anestezi, uzun operasyon süresi ve daha fazla olgu sayısı ile farklı dozlardaki ozon uygulamalarının kan gaz değişimleri üzerinde etkisini irdeleyen çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

- Akkerdaas, L. C., Mioch, P., Sap, R., Hellebrekers, L. J. (2001). Cardiopulmonary effects of three different anaesthesia protocols in cats. *The veterinary Quarterly*, 23(4), 182-186.
- Altunok, İ., Aksel, G., Eroğlu, S. E. (2019). Correlation between sodium, potassium, hemoglobin, hematocrit, and glucose values as measured by a laboratory autoanalyzer and a blood gas analyzer. *The American Journal of Emergency Medicine*, 37(6), 1048-1053.
- Andreula, C. (2011). Ozone therapy. *Neuroradiology*. 53(1), 207.
- Arita, M., Nagayoshi, M., Fukuizumi, T., Okinaga, T., Masumi, S., Morikawa, M., Kakinoki, Y., Nishihara, T. (2005). Microbicidal efficacy of ozonated water against *Candida albicans* adhering to acrylic denture plates. *Oral Microbiology Immunology*, 20(4):206-10.
- Artis, S.A., Aydoğan, S., Gokhan Sahin, M. (2010). The effects of colorectally insufflated oxygen-ozone on red blood cell rheology in rabbits. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 45(2-4), 329-336.
- Bachmann, K., Kutter, A. P., Schefer, R. J., Marly-Voquer, C., Sigrist, N. (2017). Determination of reference intervals and comparison of venous blood gas parameters using standard and non-standard collection methods in 24 cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19(8), 831-840.
- Bartlett, D., Faulkner, C. S., Cook, K. (1974). Effect of chronic ozone exposure on lung elasticity in young rats. *Journal of Applied Physiology*. 37(1), 92-96.
- Beuchat, L.R. (1992). Surface disinfection of raw produce. Dairy, *Food and Environmental Sanitation*. 12, 14-16.
- Bilge, A., Akça, H. Ş. (2023). Comparison of blood gas parameters with hematological and biochemical parameters in critically III intensive care patients connected to mechanical ventilation. *Acta Medica*. 54(4), 339-346.
- Bocci, V. (1992). Ozonization of blood for the therapy of viral diseases and immunodeficiencies. A hypothesis. *Medical Hypotheses*. 39(1), 30-34.
- Bocci, V. (2002). *Oxygen-Ozone Therapy: A Critical Evaluation*. Springer Netherlands.
- Bocci, V, Brito, G. S. (2006). Ozone Therapy in Critical Patients. Rationale of the Therapy and Proposed Guidelines. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia*. 5(1):7-11.
- Boorman, G. A., Schwartz, L. W., Dungworth, D. L. (1980). Pulmonary effects of prolonged ozone insult in rats. Morphometric evaluation of the central acinus. *Journal of Technical Methods and Pathology*. 43(2), 108-115.

- Borek, C., Mehlman, M. A. (1983). Evaluation of health effects, toxicity and biochemical mechanisms of ozone. *Advance Modern Environmental Toxicology*. 5, 325-361.
- Botzenhart, K., Tarcson, G. M., Ostruschka, M. (1993). Inactivation of Bacteria and Coliphages by Ozone and Chlorine Dioxide in a Continuous Flow Reactor. *Water Science and Technology*. 27(3-4), 363-370.
- Burleson, G. R., Murray, T. M., Pollard, M. (1975). Inactivation of Viruses and Bacteria by Ozone, With and Without Sonication. *Applied Microbiology*. 29(3), 340-344.
- Bünning, G., Hempel, D. C. (1996). Vital-Fluorochromization of Microorganisms Using 3',6'-Diacetylfluorescein to Determine Damages of Cell Membranes and Loss of Metabolic Activity by Ozonation. *Ozone: Science & Engineering*. 18(2), 173-181.
- Carpendale, M. T., Freeberg, J., Griffiss, J. M. (1993). Does Ozone Alleviate AIDS Diarrhea?. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 17(2), 142.
- Carvalho, A. C., Silva, J. V. S., Lopes, J. W. C., Araújo, O. R. P., Goulart, M. O. F. (2022). Effects of ozone therapy on hematological, biochemical, and oxidative stress parameters of vaquejada athlete horses. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 74(06), 45-50.
- Castleman, W. L., Dungworth, D. L., Tyler, W. S. (1973). Cytochemically detected alterations of lung acid phosphatase reactivity following ozone exposure. Laboratory Investigation; a *Journal of Technical Methods and Pathology*. 29(3), 310-319.
- Castleman, W. L., Dungworth, D. L., Schwartz, L. W., Tyler, W. S. (1980). Acute respiratory bronchiolitis: an ultrastructural and autoradiographic study of epithelial cell injury and renewal in rhesus monkeys exposed to ozone. *The American Journal of Pathology*. 98(3), 811-840.
- Cavender, F. L., Steinhagen, W. H., Ulrich, C. E., Busey, W. M., Cockrell, B. Y., Haseman, J. K., ... Drew, R. T. (1977). Effects in rats and guinea pigs of short-term exposures to sulfuric acid mist, ozone, and their combination. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 3(3), 521-533.
- Chang, Y. H., Sheldon, B. W. (1989). Application of Ozone with Physical Wastewater Treatments to Recondition Poultry Process Waters. *Poultry Science*. 68(8), 1078-1087.
- Di Paolo, N., Bocci, V., Gaggiotti, E. (2004). Ozone Therapy. *The International Journal of Artificial Organs*, 27(3), 168-175.
- Djuricic, D., Vince, S., Ablondi, M., Dobranic, T., Samardzija, M. (2012). Intrauterine ozone treatment of retained fetal membrane in Simmental cows. *Animal Reproduction Science*, 134(3), 119-124.

- Djuricic, D., Valpotic, H., Samardzija, M. (2015). The Intrauterine Treatment of the Retained Foetal Membrane in Dairy Goats by Ozone: Novel Alternative to Antibiotic Therapy. *Reproduction in Domestic Animals*, 50(2), 236-239.
- Dosti, B., Zeynep, G., Greene, A. (2005). Effectiveness of ozone, heat and chlorine for destroying common food spoilage bacteria in synthetic media and biofilms. *International Journal of Dairy Technology*, 58(1), 19-24.
- Elliott, J., Syme, H. M., Reubens, E., Markwell, P. J. (2003). Assessment of acid-base status of cats with naturally occurring chronic renal failure. *Journal of Small Animal Practice* 44(2), 65-70.
- Evans, M. J., Johnson, L. V., Stephens, R. J., Freeman, G. (1976). Renewal of the terminal bronchiolar epithelium in the rat following exposure to NO₂ or O₃. Laboratory investigation. *Journal of Technical Methods and Pathology*. 35(3), 246-257.
- Finch, G. R., Smith, D. W., Stiles, M. E. (1988). Dose response of Escherichia coli in ozone demand-free phosphate buffer. *Water Research*. 22(12), 1563-1570.
- Fitzpatrick, E., Holland, O. J., Vanderlelie, J. J. (2018). Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: A systematic review. *International Wound Journal*, 15(4), 633-644.
- Greiner, M., Wolf, G., Hartmann, K. (2008). A retrospective study of the clinical presentation of 140 dogs and 39 cats with bacteraemia. *Journal of Small Animal Practice*. 49(8), 378-383.
- Griffin, B., Bushby, P. A., McCobb, E., White, S. C., Rigdon-Brestle, Y. K., Appel, L. D., Tyson, K. (2016). The Association of Shelter Veterinarians 2016 Veterinary Medical Care Guidelines for Spay-Neuter Programs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 249(2), 165-188.
- Gupta, G., Mansi, B. (2012). Ozone therapy in periodontics. *Journal of Medicine and Life*. 5(1), 59-67.
- Han, H.-J., Kim, J.-Y., Jang, H.-Y., Lee, B., Yoon, J.-H., Jang, S.-K., ... Jeong, S.-W. (2007). Fluoroscopic-guided intradiscal oxygen-ozone injection therapy for thoracolumbar intervertebral disc herniations in dogs. *In Vivo*. 21(4), 609-614.
- Hidalgo-Tallón, J., Menéndez-Cepero, S., Vilchez, J. S., Rodríguez-López, C. M., Calandre, E. P. (2013). Ozone Therapy as Add-On Treatment in Fibromyalgia Management by Rectal Insufflation: An Open-Label Pilot Study. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 19(3), 238-242.
- Janic, B., Umstead, T. M., Phelps, D. S., Floros, J. (2005). Modulatory effects of ozone on THP-1 cells in response to SP-A stimulation. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 288(2), L317-L325.
- Jaramillo, F. M., Vendruscolo, C. P., Fülber, J., Seidel, S. R. T., Barbosa, A. P., Baccarin, R. Y. A. (2020). Effects of transrectal medicinal ozone in horses - clinical

- and laboratory aspects. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 72(1), 56-64.
- Jerrett, M., Burnett, R. T., Pope, C. A., Ito, K., Thurston, G., Krewski, D., ... Thun, M. (2009). Long-Term Ozone Exposure and Mortality. *New England Journal of Medicine*. 360(11), 1085-1095.
- Katzenelson, E., Kletter, B., Shuval, H. I. (1974). Inactivation Kinetics of Viruses and Bacteria in Water by Use of Ozone. *Journal of Water and Works Association*. 66(12), 725-729.
- Kim, H. S., Noh, S. U., Han, Y. W., Kim, K. M., Kang, H., Kim, H. O., Park, Y. M. (2009). Therapeutic Effects of Topical Application of Ozone on Acute Cutaneous Wound Healing. *Journal of Korean Medical Science*. 24(3), 368-374.
- Kim, J.-G., Yousef, A. E., Dave, S. (1999). Application of Ozone for Enhancing the Microbiological Safety and Quality of Foods: A Review. *Journal of Food Protection*, 62(9), 1071-1087.
- Kinman, R. N., Rempel, G. (1975). Water and wastewater disinfection with ozone: A critical review. *Critical Reviews in Environmental Control*. 5(1), 141-152.
- Kogelschatz, U. (1988). Advanced Ozone Generation. In S. Stucki (Ed.), *Process Technologies for Water Treatment* (pp. 87-118). Springer US: Boston, MA.
- Lee, L. Y., Djokic, T. D., Dumont, C., Graf, P. D., Nadel, J. A. (1980). Mechanism of ozone-induced tachypneic response to hypoxia and hypercapnia in conscious dogs. *Journal of Applied Physiology*. 48(1), 163-168.
- Lee, S. H., Kim, H. Y., Choi, E. W., Kim, D. (2019). Causative agents and epidemiology of diarrhea in Korean native calves. *Journal of Veterinary Science*. 20(6), 1-13.
- Leon, B. R., Romary, D. J., Landsberger, S. A., Bradner, K. N., Ramirez, M., Lubitz, R. M. (2022). Risks of ozonated oil and ozonated water on human skin: A systematic review. *International Wound Journal*. 19(7), 1901-1910.
- Lin, C.-C., Lee, I.-T., Yang, Y.-L., Lee, C.-W., Kou, Y. R., Yang, C.-M. (2010). Induction of COX-2/PGE2/IL-6 is crucial for cigarette smoke extract-induced airway inflammation: Role of TLR4-dependent NADPH oxidase activation. *Free Radical Biology and Medicine*. 48(2), 240-254.
- Lippman, M. (1989). Health effects of ozone. A critical review. *Journal of the Air & Waste Management Association*. 39(5), 672-695.
- Maiti, S. (2013). Effect of different carbon dioxide pressure gradients in capnoperitoneum for laparoscopic examination in dogs. *World Journal of Laparoscopic Surgery*. 6, 53-62.
- Marchegiani, A., Magagnini, M., Cerquetella, M., Troiano, P., Franchini, I., Franchini, A., Spaterna, A. (2019). Preoperative topical liposomal ozone dispersion to reduce

- bacterial colonization in conjunctival sac and periocular skin: Preliminary study in dogs. *Experimental Eye Research*. 189, 107848.
- Mehlman, M. A., Borek, C. (1987). Toxicity and biochemical mechanisms of ozone. *Environmental Research*. 42(1), 36-53.
- Mellick, P. W., Dungworth, D. L., Schwartz, L. W., Tyler, W. S. (1977). Short term morphologic effects of high ambient levels of ozone on lungs of rhesus monkeys. Laboratory investigation; *A Journal of Technical Methods and Pathology*. 36(1), 82-90.
- Merante, R., La Dolcetta, M. (2017). Ozone therapy in familial hypokalemic myopathy. *Ozone Therapy*, 2(2).
- Meslennikov, O., Kontorichchikova, C., Gribekova, I. (2018). Ozone therapy in Practice. *Helth Manuel* 1(20), 67-79.
- Moore, P. F., Schwartz, L. W. (1981). Morphological effects of prolonged exposure to ozone and sulfuric acid aerosol on the rat lung. *Experimental and Molecular Pathology*. 35(1), 108-123.
- Mustafa, M.G. (1990). Biochemical basis of ozone toxicity. *Free Radical Biology and Medicine*. 9(3), 245-265.
- Nikasa, Y., Kawanabe, N., Takase, K., Ogasawara, S. (1996). Comparisons of Sevoflurane, Isoflurane, and Halothane Anesthesia in Spontaneously Breathing Cats. *Veterinary Surgery*. 25(3), 234-243.
- Ogata, A., Nagahata, H. (2000). Intramammary Application of Ozone Therapy to Acute Clinical Mastitis in Dairy Cows. *Journal of Veterinary Medical Science*. 62(7), 681-686.
- Oztosun, M., Akgul, E. O., Cakir, E., Cayci, T., Uysal, B., Ogur, R., ... Korkmaz, A. (2012). The Effects of Medical Ozone Therapy on Renal Ischemia/Reperfusion Injury. *Renal Failure*. 34(7), 921-925.
- Papastefanou, A., Rioja, E. (2023). Severe Hypercapnia during Anaesthesia under Mechanical Ventilation in Two Paediatric Patients. *Animals*. 13(4), 663.
- Pascoe, P. J., Ilkiw, J. E., Frischmeyer, K. J. (2006). The effect of the duration of propofol administration on recovery from anesthesia in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 33(1), 2-7.
- Preteseille, I., Epstein, S.E., Hopper, K. (2025). Determination of reference intervals of venous blood gas and acid-base parameters in clinically healthy awake cats. *Journal of Veterinary Emergency Critical Care*. 35(1):92-95.
- Pryor, W. A. (1992). How far does ozone penetrate into the pulmonary air/tissue boundary before it reacts?. *Free Radical Biology and Medicine*, 12(1), 83-88.
- Pryor, W. A., Squadrito, G. L., Friedman, M. (1995). A new mechanism for the toxicity of ozone. *Toxicology Letters*. 82, 287-293.

- Rice, R. (1982). Handbook of Ozone Technology and Applications. Ann Arbor Science Press, England.
- Rice, R. G., Robson, C. M., Miller, G. W., Hill, A. G. (1981). Uses of ozone in drinking water treatment. *Journal of Water Works Association*. 73(1), 44-57.
- Rowen, R. J., Robins, H., Carew, K., Kamara, M. M., Jalloh, M. I. (2015). Rapid resolution of hemorrhagic fever (Ebola) in Sierra Leone with ozone therapy. *African Journal of Infectious Diseases*, 10(1), 49.
- Roy, D., Engelbrecht, R. S., Wong, P. K. Y., Chian, E. S. K. (1981). Inactivation of Enteroviruses by Ozone. In S. H. Jenkins (Ed.), *Water Pollution Research and Development* (pp. 819-836). Pergamon.
- Sagai, M., Bocci, V. (2011). Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress?. *Medical Gas Research*. 1(1), 29.
- Scheel, L. D., Dobrogorski, O. J., Mountain, J. T., Svirbely, J. L., Stokinger, H. E. (1959). Physiologic, biochemical, immunologic and pathologic changes following ozone exposure. *Journal of Applied Physiology*. 14(1), 67-80.
- Schreider, J. P., Raabe, O. G. (1981). Anatomy of the nasal-pharyngeal airway of experimental animals. *The Anatomical Record*. 200(2), 195-205.
- Schwartz, L. W., Dungworth, D. L., Mustafa, M. G., Tarkington, B. K., Tyler, W. S. (1976). Pulmonary responses of rats to ambient levels of ozone: effects of 7-day intermittent or continuous exposure. Laboratory investigation; *A Journal of Technical Methods and Pathology*, 34(6), 565-578.
- Schwartz, A., Sánchez, G. M. (2012). Ozone Therapy and Its Scientific Foundations. *Ozone Therapy*. *Global Journal*. 2(1), 199-232.
- Schwartz, A., Sanchez, G., Sabbah, F. (2020). Madrid declaration on ozone therapy: International Scientific Committee of Ozone Therapy. <https://www.isco3.org>.
- Segev, G., Cortellini, S., Foster, J. D., Francey, T., Langston, C., Londoño, L., Jepson, R. E. (2024). International Renal Interest Society best practice consensus guidelines for the diagnosis and management of acute kidney injury in cats and dogs. *The Veterinary Journal*. 305, 106068.
- Segev, G., Nivy, R., Kass, P. H., Cowgill, L. D. (2013). A Retrospective Study of Acute Kidney Injury in Cats and Development of a Novel Clinical Scoring System for Predicting Outcome for Cats Managed by Hemodialysis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(4), 830-839.
- Sheldon, B. W., Brown, A. L. (1986). Efficacy of Ozone as a Disinfectant for Poultry Carcasses and Chill Water. *Journal of Food Science*. 51(2), 305-309.
- Silva, L. P., Portela, R. W., Machado, M. C., Canuto, G. A. B., Costa-Neto, J. M., Carvalho, V. D. M. P. D., Estrela-Lima, A. (2024). Ozone Therapy in the Integrated Treatment of Female Dogs with Mammary Cancer: Oxidative Profile and Quality of Life. *Antioxidants*. 13(6), 673.

- Stefan, M. I. (2017). Advanced Oxidation Processes for Water Treatment: Fundamentals and Applications. IWA Publishing, London, UK.
- Stephens, R. J., Sloan, M. F., Evans, M. J., Freeman, G. (1974). Early Response of Lung to Low Levels of Ozone. *The American Journal of Pathology*, 74(1), 31-58.
- Sumida, J., Hayashi, A. (2022). Ozone therapy in veterinary medicine: clinical indications and techniques. *Acta Veterinaria Brasilica*. 16, 294-304.
- Teixeira, L. R., Luna, S. P. L., Taffarel, M. O., Lima, A. F. M., Sousa, N. R., Joaquim, J. G. F., Freitas, P. M. C. (2013). Comparison of intrarectal ozone, ozone administered in acupoints and meloxicam for postoperative analgesia in bitches undergoing ovariohysterectomy. *The Veterinary Journal*. 197(3), 794-799.
- Tepper, J. L., Weiss, B., Wood, R. W. (1983). Behavioral indices of ozone exposure. *Avoidance in Modern Toxicology*. 5, 515-526.
- Travagli, Valter, Zanardi, I., Silvietti, A., Bocci, V. (2007). A physicochemical investigation on the effects of ozone on blood. *International Journal of Biological Macromolecules*. 41(5), 504-511.
- Tsuzuki, N., Endo, Y., Kikkawa, L., Korosue, K., Kaneko, Y., Kitauchi, A., ... Torisu, S. (2015). Effects of ozonated autohemotherapy on the antioxidant capacity of Thoroughbred horses. *Journal of Veterinary Medical Science*. 77(12), 1647-1650.
- Turgut, K., (2000). Referans Değerler. *Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis*. 885-886
- Uppu, R.M., Cueto, R., Squadrito, G.L., Pryor, W.A. (1995). What does ozone react with at the air/lung interface? Model studies using human red blood cell membranes. *Archive Biochemical Biophysics*. 10;319(1):257-66.
- Urushidani, S., Kuriyama, A., Matsumura, M. (2022). Blood Gas Analysis Results and Serum Lactate Levels in Patients with Psychogenic Hyperventilation and Urinary Tract Infection with Suspected Sepsis: A Retrospective Comparative Study. *Internal Medicine*. 61(11), 1699-1706.
- Ünal, D., Sel, T. (2019). Ozon Uygulaması ve Veteriner Hekimlikte Kullanımı. *Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(4), 182-190.
- Valacchi, G., Van der Vliet, A., Schock, B. C., Okamoto, T., Obermuller-Jevic, U., Cross, C. E., Packer, L. (2002). Ozone exposure activates oxidative stress responses in murine skin. *Toxicology*. 179(1), 163-170.
- Valacchi, G., Fortino, V., Bocci, V. (2005). The dual action of ozone on the skin. *British Journal of Dermatology*. 153(6), 1096-1100.
- Vendruscolo, C. do P., Moreira, J. J., Seidel, S. R. T., Fülber, J., Neuenschwander, H. M., Bonagura, G., Baccarin, R. Y. A. (2018). Effects of medical ozone upon healthy equine joints: Clinical and Laboratorial Aspects. *Plos one*, 13(5), 1-18.
- Viebahn-Hänsler, R., León Fernández, O. S., Fahmy, Z. (2016). Ozone in Medicine: Clinical Evaluation and Evidence Classification of the Systemic Ozone

- Applications, Major Autohemotherapy and Rectal Insufflation, According to the Requirements for Evidence-Based Medicine. *Ozone: Science & Engineering*. 38(5), 322-345.
- Wang, L., Chen, H., Liu, X.-H., Chen, Z.-Y., Weng, X.-D., Qiu, T., ... Zhu, H.-C. (2014). Ozone oxidative preconditioning inhibits renal fibrosis induced by ischemia and reperfusion injury in rats. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 8(6), 1764-1768.
- Wentworth, P., McDunn, J. E., Wentworth, A. D., Takeuchi, C., Nieva, J., Jones, T., ... Lerner, R. A. (2002). Evidence for Antibody-Catalyzed Ozone Formation in Bacterial Killing and *Inflammation*. *Science*. 298(5601), 2195-2199.
- Williams, A. S., Leung, S.-Y., Nath, P., Khorasani, N. M., Bhavsar, P., Issa, R., ... Chung, K. F. (2007). Role of TLR2, TLR4, and MyD88 in murine ozone-induced airway hyperresponsiveness and neutrophilia. *Journal of Applied Physiology*. 103(4), 1189-1195.
- Wright, E. S., Dziedzic, D., Wheeler, C. S. (1990). Cellular, biochemical and functional effects of ozone: new research and perspectives on ozone health effects. *Toxicology Letters*. 51(2), 125-145.
- Yamashita, K., Miyoshi, T., Arai, T., Endo, N., Itoh, H., Makino, K., ... Sasada, M. (2008). Ozone production by amino acids contributes to killing of bacteria. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 105(44), 16912-16917.
- Yang, P. P. W., Chen, T. C. (1979). Effects of Ozone Treatment on Microflora of Poultry Meat. *Journal of Food Processing and Preservation*. 3(2), 177-185.
- Zamora, Z. B., Borrego, A., López, O. Y., Delgado, R., Menéndez, S., Schulz, S., Hernandez, F. (2004). Inhibition of Tumor Necrosis Factor- α Release during Endotoxic Shock by Ozone Oxidative Preconditioning in Mice. *Arzneimittelforschung*. 54(12), 906-909.
- Zinchuk, V. V., Biletskaya, E. S., Gulyai, I. E. (2022). Features of ozone effect on the oxygen-dependent blood processes under hypercapnia conditions. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 68(3), 212-217.
- Zobel, R., Tkalčić, S., Štoković, I., Pipal, I., Buić, V. (2012). Efficacy of Ozone as a Novel Treatment Option for Urovagina in Dairy Cows. *Reproduction in Domestic Animals*. 47(2), 293-298.

5. EKLER

EK 1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı



T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
(AKUHADYЕК)

Sayı: 49533702/ **ISS**
Konu: AKUHADYЕК-122-24-Referans nolu araştırma
Prof. Dr. Umut TAŞDEMİR
Aksaray Üniversitesi Veteriner Fakültesi Suni Tohumlama AD.

Tarih : 13/03/2024

Üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'na sunmuş olduğunuz "Genel anestezi altındaki kedilerde rektal ozon uygulamalarının anestezi sonrasındaki kan gaz parametreleri üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi" isimli araştırma projesi Tarım ve Orman Bakanlığı'nın Hayvan Deneyleri Yerel etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmeliğin Madde 8-k gereğince etik kurul onayı gerekmektedir.

Görevi	Adı	İmza	Görevi	Adı	İmza
Başkan	Prof. Dr. Mustafa TEKERLİ		Üye	Dr. Öğr. Üyesi Durmuş BAŞER	
Üye	Prof. Dr. Zülfükar Kadir SARITAŞ		Üye	Dr. Öğr. Üyesi Orkun ATIK	
Üye	Prof. Dr. Gülcan AVCI		Üye	Vet. Hekim Engin GÖKSEL	
Üye	Prof. Dr. Mehmet ALTUNBAŞ		Üye	İhsan TEZGİDEN (sivil toplum kuruluş üyesi)	
Üye	Doç. Dr. Deniz YENİ		Üye	Alper ALP (Halk üyesi)	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Cangir UYARLAR				

Gazıgöl yolu üzeri A.N.S kampüsü 03200 AFYONKARAHİSAR

6. ÖZGEÇMİŞ

tarihinde İli Merkez İlçesinde doğmuştur. İlkokul, ortaokul ve lise tahsilini İstanbul'da tamamladıktan sonra, 1996 yılında İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesini kazanmış, 2003 yılında mezun olmuştur. 2004 yılından bugüne kadar Clubvet Hayvan Hastanesinde veteriner hekim olarak görevini sürdürmektedir. Gültekin KÜLEKÇİ İngilizce bilmekte, evli ve üç çocuk babasıdır.



Emrevel Nigüven
yereli gazeten...