

# Diş hekimliğinde ozon tedavisi

## Ozone therapy in dentistry

Merve SARI 

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Bölümü,  
Tokat Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi,  
Tokat, Türkiye

### ÖZ

Ozon tedavisi uzun yıllardır tıp ve diş hekimliğinde uygulanmaktadır. Ozon antimikrobiyal, antihipoksik, immünomodülatör, biyosentetik ve analjezik gibi çeşitli etkilere sahiptir ve gittikçe kullanımı yaygınlaşmaktadır. Diş hekimliğinde yara iyileşmesi, diş çürüğü, oral liken planus, gingivitis ve periodontitis, çenenin osteonekrozu, postoperatif ağrı, plak ve biyofilmler, dentin hipersensitivitesi, temporomandibular eklem bozuklukları ve diş beyazlatma tedavisinde kullanılmaktadır. Bu çalışma ozonun mekanizmasını, uygulanma şekillerini ve çeşitli dental hastalıkların tedavisi için ozon kullanımını araştırmaktadır. Bu amaçla ozonun diş hekimliğinde çeşitli alanlarda kullanımına ilişkin kapsamlı bir literatür taraması yapılmıştır. Sonuç olarak ozon tedavisi diş hekimliğinin birçok alanında potansiyeli olan ve çeşitli dental hastalıkların tedavisine yönelik uygulanan minimal invaziv bir yaklaşım olduğu için oldukça umut vericidir.

**Anahtar Kelimeler:** Ozon tedavisi; diş hekimliği; gingivitis; periodontitis; diş çürüğü; çene osteonekrozu; dentin hipersensitivitesi; diş beyazlatma

### ABSTRACT

Ozone therapy has been used in medicine and dentistry for many years. Ozone has various effects such as antimicrobial, antihypoxic, immunomodulatory, biosynthetic and analgesic, and its use is becoming increasingly common. Ozone therapy has been used in dentistry for wound healing, dental caries, oral lichen planus, gingivitis and periodontitis, osteonecrosis of the jaw, postoperative pain, plaque and biofilm eliminations, dentin hypersensitivity, temporomandibular joint disorders and teeth whitening. This study investigates the mechanism of ozone, its application and its use for the treatment of various dental diseases. For this purpose, a comprehensive literature review has been made on the use of ozone in various fields of dentistry. As a result, ozone therapy is very promising as it is a minimally invasive approach that has potential in many areas of dentistry and is applied for the treatment of various dental diseases.

**Keywords:** Ozone therapy; dentistry; gingivitis; periodontitis; dental caries; osteonecrosis of the jaw; dentin hypersensitivity; teeth whitening

## GİRİŞ

Ozon (O<sub>3</sub>) ilk olarak 1840 yılında Christian Friedrich Schönbein tarafından tanımlanmıştır.<sup>1</sup> Ozon kelimesi Yunanca ozein (odorant) kelimesinden türetilmiştir.<sup>2</sup> Moleküler ağırlığı 47,98 g/mol olan ve üç oksijen atomundan oluşan kimyasal bir bileşiktir.<sup>3</sup> Ozon 50.000-100.000 fit yükseklikte dünyayı çevrelemektedir.<sup>4</sup> Güçlü bir kokusu olan mavi bir gazdır ve ışık spektrumunda bulunan zararlı ultraviyole ışınlarını absorbe eder, böylece canlıları ultraviyole ışınlarından korur.<sup>5</sup> Ozon ilk olarak 1856 yılında ameliyathaneleri dezenfekte etmek için kullanılmıştır. Daha sonra 1870 yılında kanı saflaştırmak için kullanılmıştır.<sup>6</sup> 1920'lerde İsviçreli bir diş hekimi olan Dr. Edwin Parr ozonu dezenfeksiyon sisteminin bir parçası olarak kullanmaya başlamıştır. O zamandan beri 100 yılı aşkın bir süredir tıp ve diş hekimliğinde çeşitli yönleri ile kullanılmaktadır.<sup>1</sup> Ozon tıp ve diş hekimliğinde kullanılabilen en güçlü antimikrobiyal ajanlardan biri haline gelmiştir.<sup>2</sup> Antimikrobiyal ajan olarak kullanıldığında klorürden 1,5 kat daha yüksek oksidasyon potansiyeline sahiptir. Ayrıca kan dolaşımını ve immün cevabı uyarır.<sup>7</sup>

Medikal ozon, saf oksijen ve saf ozonun bir karışımıdır. Uygulamasına göre, ozon konsantrasyonu 1 ile 100 µg/ml (%0.05-5) arasında değişebilir. Ozonun tam dozu medikal/dental endikasyona ve hastanın durumuna göre belirlenir.<sup>8</sup> Ozonun son derece güçlü bir oksitleyici olması tıp ve diş hekimliğinde kullanımını yaygınlaştırmıştır.<sup>9</sup> Ozon tedavisi diş hekimliğinde devrim yaratmıştır.<sup>10</sup>

Ozon gazı üreten üç farklı sistem:<sup>5,9,11</sup>

- Ultraviyole sistemi estetik, sauna, hava temizleme işlemlerinde kullanılan düşük konsantrasyonlarda ozon üretir.
- Soğuk plazma sistemi hava ve su arıtımında kullanılır.
- Korona deşarj sistemi yüksek konsantrasyonda ozon üretir.

Ozon gazı, su veya yağ formunda kullanılmaktadır.<sup>12</sup>

Bu çalışmada, ozonun oral dokular ve mikroorganizmalar üzerindeki etkileri araştırılmış ve ozonun diş hekimliğinin çeşitli alanlarında kullanımı üzerine kapsamlı bir literatür taraması yapılmıştır.



Geliş Tarihi/Received: 09.06.2020

Kabul Tarihi/Accepted: 01.03.2021

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Merve SARI

E-posta: mervexsari3@gmail.com

Cite this article: Sarı M. Ozon therapy in dentistry. *Curr Res Dent Sci.* 2022; 32(1): 100-107



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

### Ozonun mekanizması

Ozonun insan vücudunda antimikrobiyal (bakterisidal, virüsidal ve fungisidal), antienflamatuar ve analjezik, immunostimülatör, antihipoksik, biyoenerjetik ve biyosentetik (karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasının aktivasyonu) etkileri vardır.<sup>13</sup>

**Antimikrobiyal etki:** Ozonun antimikrobiyal etkisi, mikrobiyal hücresel bileşenlerin oksidasyonundan kaynaklanır.<sup>14</sup> Sağlıklı vücut hücreleri, serbest radikallerin kontrolsüz aktivitesini inhibe eden süperoksit dismutaz, katalaz, hidrolaz gibi serbest radikal yakalayıcılara sahip olduğundan ozon sağlıklı vücut hücrelerine zarar veremez. Sadece bu koruyucu mekanizmayı kaybeden kanser hücreleri gibi sağlıklı hücreler ve antioksidanlar veya radikal yakalayıcılardan yoksun bakteriler, virüsler, mantarlar, parazitler gibi organizmalar yok edilir.<sup>5</sup> Ozonun oksidan potansiyeli, bakterilerin hücre duvarlarının ve sitoplazmatik zarlarının tahrip olmasına neden olur.<sup>15,16</sup>

**Antienflamatuar ve analjezik etki:** Ozon, iltihap ve ağrıyı azaltmada faydalı olan interlökin, lökotrien ve prostaglandin gibi biyolojik olarak aktif maddelerin sentezine yardımcı olur. Enfeksiyon veya iltihaplanma pozitif yüküdür (asidik) ve ozon negatif yüküdür. Bu yüzden enfeksiyon ve iltihaplanmanın kimyası ozonu bu bölgeye çeker.<sup>17</sup>

**İmmunostimülatör etki:** Ozonun elektromanyetik etkisi, bağışıklık sistemini özellikle de interlökin üreten lenfositleri uyarır ve modüle eder. Ayrıca makrofajların fonksiyonunu aktive eder ve mikroorganizmaların fagositoza duyarlılığını artırır.<sup>18</sup>

**Antihipoksik etki:** Ozon dokularda oksijen basıncının yükselmesine neden olur ve kanda oksijenin taşınmasını geliştirir, bu da aerobik süreçlerin (Glikoliz, Krebs döngüsü, yağ asitlerinin  $\beta$ -oksidasyonu) hücresel metabolizma aktivasyonunda değişikliğe ve enerji kaynaklarının kullanılmasına neden olur. Ozon dokulara oksijen getiren, vücuda doğal iyileşme sürecinde yardımcı olan süper oksijenatör görevi görür.<sup>19</sup>

**Biyoenerjetik ve biyosentetik etki:** Ozon protein sentez mekanizmalarını aktive eder, hücrelerdeki ribozom ve mitokondri miktarını artırır, doku ve organların fonksiyonel aktivitesini ve rejenerasyon potansiyelini artırır.<sup>19</sup>

### Bakteri, virüs, mantar ve protozoa üzerine etkisi

#### Bakteriler

Ozon lipid ve lipoprotein bileşenlerinin oksidasyonu ile bakterilerin hücre zarlarına etki eder.

Proteinler ile etkileşimine yönelik kanıtlar da vardır.<sup>20,21</sup>

#### Virüs

Tüm virüsler ozona karşı hassastır; ancak duyarlılıkları büyük farklılıklar göstermektedir.<sup>22</sup> Lipid kaplı virüsler ozona karşı daha duyarlıdır.<sup>23,24</sup>

#### Mantar ve protozoa

Ozon belirli aşamalarda hücre büyümesini engeller.<sup>2</sup>

#### Kan hücreleri üzerindeki etkisi

Ozon kırmızı kan hücrelerinin kümeleneşmesini azaltır veya ortadan kaldırır. Böylece kan hücreleri oksijen taşıma kabiliyeti ile birlikte esnekliğini geri kazanır.<sup>25</sup> Ayrıca serbest radikal yakalayıcılar olarak işlev gören glutatyon peroksidaz, katalaz ve süperoksit dismutaz üretimini uyarır.<sup>26</sup>

### Lökositler üzerine etkisi

Ozon tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interlökin-2, interlökin-6, interlökin-8, dönüştürücü büyüme faktörü- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) indükleyicisi gibi bir sitokin görevi yapar.<sup>27-30</sup> Ozon hücre zarlarında, lipid tabakasının doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girerek en önemli sitokin indükleyicilerinden biri olan hidrojen peroksiti ( $H_2O_2$ ) oluşturur.<sup>30</sup>

### Trombositler üzerindeki etkisi

$H_2O_2$  kanın ozonlanması sonucu oluşur ve fosfolipaz C'yi, fosfolipaz A2'yi, siklooksijenazları, lipooksijenazları ve tromboksan sentetizi aktive eder. Ayrıca irreversible trombosit agregasyonu ile tromboksan A2, prostaglandin E2, prostaglandin F2a salınımına ve hücre içi kalsiyumun ( $Ca_2$ ) artışına izin verir.<sup>31</sup>

### Ozon tedavisinin endikasyonları<sup>32</sup>

Arteriyel dolaşım bozuklukları  
İmmün yetmezlik - Karsinom hastalarında virüslerin neden olduğu hastalıklarda aditif tedavi (ör., Hepatit)-  
İnflamatuar durumlar  
Romatizmal hastalıklar  
Eksternal ülserler ve cilt lezyonları  
Diş hekimliği.

Ozon ayrıca ilaç endüstrisinde, gıda işleme endüstrisinde, kumaşlarda ve kozmetik ürünlerde de kullanılmaktadır.<sup>32</sup>

### Ozon tedavisinin kontrendikasyonları<sup>33</sup>

Gebelik  
Glikoz-6-fosfat-dehidrojenaz eksikliği (favizm)  
Hipertiroidizm  
Şiddetli anemi  
Şiddetli myastenia gravis  
Akut alkol intoksikasyonu  
Kısa süre önce geçirilmiş miyokard enfarktüsü  
Herhangi bir organdan kanama  
Akut miyeloid lösemi  
Trombositopeni  
Ozon alerjisi.

### Uygulanma şekilleri

Ozon gaz, su ve yağ gibi çeşitli formlarda uygulanabilir.

### Ozon gazı

Açık sistem veya kapalı emme sistemi ile ozon gazı üretebilen makineler vardır. Açık sistemde ozon bulunduğu epifora, rinit, öksürük, baş ağrısı, mide bulantısı ve kusma gibi durumlar ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle genellikle kapalı emme sistemi kullanılır.<sup>34</sup> Ozon üreten ekipman oksijeni ozona dönüştürür. Daha sonra ozon, silikon bir başlık ile donatılmış bir el aletine yönlendirilir. Çeşitli dişlerin formlarına ve yüzeylerine karşılık gelen farklı şekilli silikon başlıklar mevcuttur. Bu, silikon başlık ile dişin çürük bölgesi arasında yakın temas sağlar ve böylece ozon kaçmaz. Ozon en az 10 saniye boyunca diş üzerindeki silikon başlıktan geçirilir. Daha sonra silikon başlıktan ozon tekrar toplanır ve cihaz tarafından oksijene dönüştürülür.<sup>35</sup>

### Ozonlu su

Ozonlu su, ağız kokusu veya diş eti hastalıkları gibi çeşitli durumlarda bakteri, virüs ve mantarları yok etmek için kullanılır.<sup>34</sup>

Ozonlu suyun etkileri:<sup>35</sup>

Dezenfeksiyon ve sterilizasyon etkisi  
Özellikle hemoraji vakalarında hemostatik etki  
Hızlandırılmış yara iyileşmesi, geliştirilmiş oksijen kaynağı ve metabolik süreçlerin desteklenmesi.  
Gaz halindeki ozona göre daha güvenilir bir alternatiftir.<sup>34</sup>

### Ozonlu yağ

Ozonlu yağlar saf oksijen ve ozonun geçtiği bitki özleridir. Bitki özleri kalın, yapışkan bir yağ veya bazı durumlarda petrol jölesi benzeri bir ürün oluşturmak için kimyasal bir reaksiyona uğrar. Son ürünler ozonidler içerir. Bu eksternal uygulama yöntemi zararsızdır.<sup>35</sup> Ozonlu yağ kullanışlı olabilir ve daha fazla yayılma sağlayabilir.<sup>34</sup>

### Diş Hekimliğinde Ozon Uygulaması

Antimikrobiyal ve dezenfektan özellikleri nedeniyle ozon kullanımı diş hekimliğinde önerilmektedir.

### Diş çürüğü tedavisi

Diş çürüğü, birçok okul çocuğunu ve yetişkinlerin çoğunu etkileyen önemli bir ağız sağlığı sorunudur. *Streptococcus mutans* ve *Streptococcus sobrinus*, diş çürüğüne neden olan odontopatojenlerdir. *Streptococcus mutans* dişin derin çatlakları içinde kolonizasyon ile diş çürüğüne neden olurken, *Streptococcus sobrinus* pürüzsüz yüzey çürümesinde primer rol oynar.<sup>36</sup>

Ozon tedavisi diş hekimliğinde atravmatik tedavi yöntemi olarak kullanılır. Kısa süreli takip ile yapılan in vitro çalışmaların bazıları, ozonun pit ve fissür çürükleri<sup>37</sup> ve primer kök çürükleri<sup>19,38-40</sup> üzerindeki etkisini değerlendirmiş ve çürük lezyonlardaki mikroorganizma sayısında önemli azalmalar olduğunu bildirmişlerdir. Ozon uygulandıktan sonra küçük, kavitsiyonsuz lezyonlarda, daha büyük lezyonlara göre mikroorganizma sayısında daha fazla azalma görülmüştür.<sup>37</sup> Ayrıca dişeti sınırına yakın lezyonlarda, diğer bölgelere göre mikroorganizma sayısında daha az azalma olmuştur.<sup>37</sup> Bu durum çürük lezyonların geri dönmelerinin büyüklüğe ve lokalizasyona bağlı olduğunu düşündürmektedir.<sup>38</sup> Ozonun etki mekanizması, mikrobiyolojik özelliklerinden ve bakteri hücre duvarını oksitleme yeteneğinden kaynaklanmaktadır. Ozon bakteriler tarafından üretilen ve çürüklerin ilerlemesinde rol oynayan pirüvik asiti, asetat ve karbondioksit oksitler. Bu tedavi, kavitsiyonu olmayan çürük lezyonlar için geleneksel drilleme ve doldurmaya alternatif bir tedavidir.<sup>32</sup> Ozonun çürük olmayan dentin içine infüzyonunun, 4 haftalık bir sürede *Streptococcus mutans* ve *Lactobacillus acidophilus*'tan in vitro biyofilm oluşumunu engellediği gösterilmiştir.<sup>41</sup>

Temas süresi, ozon parçalanmadan önce dokuların ozona maruz kaldığı süre olarak tanımlanabilir. Temas süresi ne kadar uzun olursa mikrobiyolojik öldürme oranı o kadar fazla olur. Temas süresinin 10 saniyeden 20 saniyeye yükseltilmesi ile ozonun dezenfektan etkisinin sterilize edici etkiye dönüştüğü görülmüştür.<sup>42</sup> Çalışmalar 40 saniyelik ozon uygulamasının *Streptococcus mutans*'ı önemli ölçüde azalttığını, 60 saniyelik uygulamanın ise *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus casei* ve *Actinomyces naeslundii*'yi neredeyse tamamen ortadan kaldırdığını göstermektedir.<sup>43</sup> Bu öldürme oranı tükürük varlığında azalmış olmasına rağmen, ozonun uygulama süresi 60 saniyeye yükseltilerek tükürükteki bu indirgeyicilerin üstesinden gelinmiştir. Değişmiş tükürük proteinlerinin saptanması, tükürük bileşenlerinin ozon için ek hedefler oluşturduğunu göstermektedir.<sup>44</sup>

Ozonun ayrıca primer kök çürük lezyonları ile ilişkili mikroflora karşı etkili olduğu bulunmuştur. 40 saniye boyunca ozon uygulanması ve remineralize edici ajanların kullanılması, kavitsiyonsuz kök çürüklerinin ilerlemesini durdurabilir.<sup>32</sup> Primer kök çürük lezyonları üzerinde yapılan bir çalışmada 10 veya 20 saniye ozon uygulamasının, 3 ile 5.5 ay arasında kaydedilen herhangi bir yan etki olmaksızın, mikroorganizmaların çoğunu önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur.<sup>43</sup> Aynı zamanda ozon uçucu kükürt bileşiklerini sülfoksit oksitler ve böylece kök çürükleriyle ilişkili kötü kokuyu

önlüyor. Ozon kullanımı, tıbbi olarak tehlike altında olan hastalarda ve yaşlılarda kök çürüklerini tedavi etmek için basit ve etkili bir yöntemdir.<sup>45</sup>

Anksiyete, çocuklarda ve yetişkinlerde çürük lezyonların tedavisinde çeşitli sınırlamalara neden olabilir. Dahnhardt ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, çocukların % 93'ünün ozon ile tedavi edildikten sonra dental kaygılarını yendikleri bildirilmiştir.<sup>46</sup> Özellikle bu gibi durumlarda ozonun değerli bir tedavi yöntemi olduğu görülmektedir.

### Endodontide ozon

Geleneksel kök kanal tedavisinin amacı, yeterli bir kök dolgusunun yerleştirilmesini kolaylaştıran temiz, hazırlanmış bir kök kanalı sağlamaktır. Yakın zamana kadar, mekanik aletlerin temizlemesinin imkansız olduğu organik debrisleri temizlemek ve uzaklaştırmak için bu alanlara ulaşan irrigantlar kullanılıyordu. Endodontik tedavide irrigasyon kimyasalları (NaOCl) yerine ozonlu su da irrigasyon amacıyla kullanılabilir.<sup>47</sup> Ozonun oksidatif gücü onu etkili bir antimikrobiyal ajan olarak karakterize eder. Yapılan çalışmalarda ozonun *Micobacteria*,<sup>48</sup> *Streptococcus*,<sup>49</sup> *Pseudomonas aeruginosa*,<sup>48,50</sup> *Escherichia coli*,<sup>48</sup> *Staphylococcus aureus*,<sup>48,51</sup> *Peptostreptococcus*,<sup>50</sup> *Enterococcus faecalis*,<sup>49,50,52,53</sup> gibi bakteri suşlarına ve *Candida albicans*'a karşı etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>50,53</sup>

Randomize bir çalışma ozon gazı ve sodyum hipoklorit/klorheksidin apikal periodontitis tedavisindeki etkinliğini araştırmıştır ve 6-12 ayda başarı oranı, bakterisidal etki, periapikal lezyon boyutu ve periapikal indeks skoru açısından gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir. Böylece ozon, apikal periodontitisin tedavisinde etkili bir kök kanal dezenfekte edici ajan olarak kabul edilmiştir.<sup>54</sup>

Ozon, kök kanallarını dezenfekte etmek için diğer ajanlarla birlikte kullanıldığında sinerjistik etki göstermiştir. Sodyum hipoklorit, %2'lik klorheksidin veya ozon gazının tek başına enfekte kanallardaki *Enterococcus faecalis* ve *Candida albicans*'a karşı etkinliği yoktur; ancak %2'lik klorheksidin irrigasyonu ve ardından 24 saniye ozon gazı uygulanması bu mikroorganizmaları tamamen ortadan kaldırmıştır ve bu sinerjistik kombinasyonun enfekte olmuş kök kanallarının tedavisinde kullanılabileceği ileri sürülmüştür.<sup>55</sup> Bununla birlikte kök kanal dezenfektanı olarak ozonun etkinliği üzerine yapılan birkaç in vitro çalışma tutarsızdır. Bir in vitro çalışmada ozonlu su, ozon gazı ve %2.5'lik sodyum hipokloritin, *Enterococcus faecalis*'in inaktive edilmesindeki etkisi değerlendirilmiştir, ancak hiçbiri 20 dakikalık bir temas süresinden sonra etkili olmamıştır.<sup>56</sup> Hems ve arkadaşları et suyu ve kültürde sodyum hipokloritin *Enterococcus faecalis*'e karşı ozonlu suya kıyasla üstün bir sidal aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir.<sup>52</sup> Sonikasyon ile kombine edildiğinde ozonlu su, %2.5'lik sodyum hipoklorit irrigantına benzer bir antimikrobiyal aktivite göstermiştir ve ayrıca kültürlenmiş fibroblast hücrelerine karşı daha az sitotoksik etkisi olduğu bildirilmiştir.<sup>49</sup> Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, ozon gazının organize biyofilimde sodyum hipoklorite kıyasla *Enterococcus faecalis*'in azaltılmasında daha az etkili olduğu bildirilmiş ve sodyum hipoklorit kontrendike olduğunda kanal irrigasyonunda adjuvan olarak kullanılması önerilmiştir.<sup>57</sup>

Ozon aynı zamanda apikal foramene nüfuz eder ve çevreleyen ve destekleyici kemik dokusuna girerek kemiğin iyileşmesini ve rejenerasyonunu teşvik eder. Ozon smear tabakasını kaldırır, dentin tübüllerini açar, tübül çaplarını genişletir ve kalsiyum ve florür iyonlarının tübüllere kolayca, derinden ve etkili bir şekilde girme-

sini sağlar ve bu tübüllerden sıvı değişimini önler.<sup>58</sup> Ozon ayrıca bazı kronik enfekte dişlerle ilişkili belirgin anaerobik kokuyu da ortadan kaldırır. Kanalların son dolumundan önce kanal eğeleri, lubrikasyon ve dezenfeksiyon için ozonlu zeytinyağı ile kaplanır ve kanallar hazırlanır ve daha sonra ozonlu su ile kanallar irrigate edilir ve kurutulur. Doldurmadan önce orta/yüksek konsantrasyonda ozon gazı ile her kanala yavaş bir insuflasyon yapılır. (45-60 saniye) Ozonun insuflasyonu elektrokimyasal olarak mikroorganizmaları yok ederek, lateral kanallara ve dentin tübüllerine nüfuz eder.<sup>58</sup>

İn vitro çalışmalar ozonun, pulpa nekroz vakalarındaki bakterilerin çoğunda da etkili olduğunu göstermiştir.<sup>49,51</sup> Ozon daha az organik debris varlığında en iyi sonucu verir. Bu nedenle temizleme ve şekillendirme işleminin sonunda ozonlu su veya ozon gazı kullanılması önerilir. Ozon yeterli konsantrasyonda ve yeterli bir süre kullanıldığında etkilidir. Çok az miktarda verilirse veya yeterli sürede verilmezse etkili olmaz.<sup>50</sup>

### Periodontolojide Ozon

Periodontal hastalıklar dişlerin destekleyici yapılarını etkileyen hastalıklardır.<sup>59</sup> Şişlik, hassasiyet, lükse dişler, kanama, iltihap ve maloklüzyona neden olabilirler.<sup>6</sup> Genellikle vakaların çoğu gingivitis olarak başlar ve vakaların küçük bir kısmı periodontitis ilerler.<sup>59</sup> Periodontal hastalıklar enfeksiyon nedeniyle diş kaybının önemli bir nedenidir. Lükse veya enfekte dişleri çekmek için ameliyat sırasında ozonlu su ile irrigasyon yapılabilir. Enfeksiyon olasılığını azaltmak için sütürlere günde üç ile dört kez ince bir ozonlu yağ tabakası uygulanabilir.<sup>6</sup>

Periodontal hastalığın ilerlemesine dental plak neden olur, ozonlu su kullanımının dental plaktaki hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilerin azaltılmasında etkili olduğu bilinmektedir.<sup>60</sup> 2004 yılında yapılan bir çalışmada dental plağa ozonlu su uygulanmıştır. Sonuçlar, plaktaki *Streptococcus mutans* sayısının azaldığını ve ozonun dental plak birikimini inhibe ettiğini göstermiştir.<sup>61</sup> Ozonlu suyun (4 mg/L) saf kültürdeki gram pozitif ve gram negatif oral mikroorganizmaların ve oral *Candida albicans*'ın yanı sıra plak biyofilmindeki bakterilerin ortadan kaldırılmasında etkili olduğu ve dental plaktaki oral enfeksiyöz mikroorganizmaların kontrolünde yararlı olduğu bulunmuştur.<sup>60,62</sup> Ayrıca *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas endodontalis* gibi gram negatif bakterilerin saf kültürde ozonlu suya karşı, gram pozitif oral streptokoklara ve *Candida albicans*'a göre daha duyarlı olduğu bildirilmiştir.<sup>60</sup> Ozon periodontitise neden olan mikroorganizmaları etkisiz hale getirebilir ve klorheksidin ile karşılaştırıldığında antifungal etkiye sahiptir, ancak herhangi bir antiviral etki göstermez. Ayrıca klorheksidine kıyasla ozon irrigasyonunda plak indeksi, gingival indeks ve kanama indeksinde daha fazla azalma vardır.<sup>45</sup> Su formundaki ozonun (20 ug/ml) ve ozon gazının ( $\geq 4$ mg [-3]) periodontal patojenlere karşı antibakteriyel aktivitesi, %2'lik klorheksidinle karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha azdı, ancak %0.2'lik klorheksidinden çok daha etkiliydi. Bununla birlikte, hiçbir ajan biyofilm kültürlerinde *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* için önemli ölçüde azaltamamıştır.<sup>63</sup>

Klinik bir çalışmada agresif periodontitisli hastalarda diş taşı temizliği ve kök düzeltmesi sonrası periodontal cepler, 4 hafta boyunca haftada bir kez 5-10 dakika 150 ml ozonlu su ile irrigate edilmiştir. Tedavinin ardından; cep derinliği, plak indeksi, gingival indeks ve bakteri sayısı tedavi edilen kadranda belirgin olarak azalmıştır.<sup>59</sup> Benzer bir çalışmada, kronik ve agresif periodontitiste tükürük matris metalloproteinaz ve klinik parametreler üzerinde tek başına veya ozon tedavisi ile birlikte diş taşı temizliği ve kök düzeltmesi değerlendirilmiştir, ancak müdahaleler arasında

anamlı bir fark bildirilmemiştir.<sup>64</sup> Kronik periodontitisli 41 hastayı içeren bir diğer klinik çalışma, diş taşı temizliği ve kök düzeltmesinin ardından ozonlu su veya distile su irrigasyonu ile plak indeksi, gingival indeks, sondalamada kanama, cep derinliği, dişeti çekilmesi, klinik ataşman kaybı ve C-reaktif protein ekspresyonunu başlangıçta ve tedaviden 3 ay sonra değerlendirmiştir. Gingival indeks dışında, diğer parametreler her iki grupta da anlamlı iyileşme göstermiş ve kronik periodontitis tedavisinde diş taşı temizliği ve kök düzeltmesi sonrası ozonlu su ile irrigasyonun ek bir faydası bildirilmemiştir.<sup>65</sup>

Ozon biyosentetik etkiye sahiptir. Ozonun periodontal hücreleri proliferasyon kabiliyeti, diş çekiminden sonra 2 dakika boyunca ozon uygulanmasını takiben immünokimya kullanılarak incelenmiştir. Proliferasyon hücresi nükleer antijen ekspresyonu ve işaretleme indeksi, ozon grubunda nispeten yüksekti, ama istatistiksel olarak anlamlı değildi; bunun yanı sıra ozonun periodontal hücreler üzerinde olumsuz bir etkisi de yoktu.<sup>66</sup> Ozon vazodilatasyona neden olur ve dokularda perfüzyonu artırır. Ozon tedavisi deepitelize dişeti greftinde, lazer-doppler akışmetresi kullanılarak değerlendirildiğinde 1. hafta boyunca greft bölgesindeki perfüzyonu artırmıştır. Ayrıca cerrahi sonrası ozonla tedavi edilen grup, tek başına greft ile tedavi edilen grupla karşılaştırıldığında daha az ağrı ve daha iyi yaşam kalitesi bildirmiştir.<sup>67</sup>

Periimplantitisin önlenmesi için yeterli ve sabit bir plak kontrolü sağlanmalıdır.<sup>68</sup> Hastalarda periimplantitise varlığında, debridman ve küretaj sırasında gaz veya su halindeki ozon ile irrigasyon yapılabilir.<sup>6</sup> Ozon periimplantitise neden olan mikroorganizmaları ortadan kaldırır. Ek olarak doku dolaşımını artması nedeniyle ilgili bölgede pozitif bir yara iyileştirici etki gösterir.<sup>68</sup> Bir çalışmada, periimplantitis görülen hastalara konvansiyonel, cerrahi veya ozon tedavisi uygulanmıştır ve ozon ile tedavi edilen grupta bakteri sayısında maksimum azalma görülmüştür.<sup>69</sup> İmplantların etrafında ozon kullanımı, sadece implant ve kemik yüzeylerini etkili bir şekilde sterilize etmekle kalmayıp aynı zamanda implant yüzeyi çevresinde doku rejenerasyonuna izin veren onarıcı mekanizmaları da başlatmaktadır.<sup>70,71</sup>

### Prostodontide ozon

Tam protez kullanan hastalar arasında sık görülen bir durum, esas olarak *Candida albicans*'ın neden olduğu protez stomatitidir.<sup>72</sup> Ozon protezlerin dezenfeksiyonunda kullanılır, çünkü protez stomatitini önlemek için plak kontrolü gereklidir.<sup>73</sup> Bu, ozonlu yağın doku yüzeyi ve protez yüzeyi üzerine topikal olarak uygulanmasıyla kontrol edilebilir.<sup>72</sup> Ozon gazının protezleri dezenfekte etmek için ozonlu sudan çok daha etkili olduğu bildirilmiştir,<sup>74</sup> ancak protezi ozonlu suya daldırmanın da kaide plaklarındaki *Candida albicans*'ı azaltmada etkili olduğu düşünülmektedir.<sup>73</sup> Protezler akan ozonlu suya (2 veya 4 mg/L) 1 dakika maruz bırakıldıktan sonra az miktarda oral mikroorganizma yaşadığı ve hiçbir *Candida albicans*'ın yaşamadığı tespit edilmiştir.<sup>35</sup> Bu yüzden hastalara, protezlerini çıkardıktan sonra en az 10 dakika boyunca ozonlu suda bekletmeleri ve ağız içine yerleştirmeden önce durulamaları tavsiye edilmelidir.<sup>72</sup> Ozon gazı ile doğrudan temas ozonlu suya kıyasla daha etkili bir mikrobisiddir. Bu nedenle ozon gazı hareketli protezlerin dezenfeksiyonu için klinik olarak yararlı olabilir.<sup>32</sup>

İmplant yüzeylerinin dekontaminasyonu için ise aminoalkole ilave olarak ozonlu su uygulamasının etkinliği hakkında bazı kanıtlar vardır.<sup>75</sup> İmplantolojide ozon tedavisi kemik rejenerasyonuna yardımcı olur. Soket geleneksel olarak hazırlanır ve ozon sokette yaklaşık 40 saniye köpürür ve ardından implant sokete yerleştirilir. Bu enfeksiyonu önler ve kemik rejenerasyonunu artırır.<sup>10</sup>

### Oral cerrahide ozon

Ozonun yara iyileşmesini teşvik ettiği ve fırsatçı enfeksiyonları kontrol altına aldığı bilinmektedir.<sup>76</sup> Ozonlu su ile günlük tedavinin fizyolojik iyileşme hızını arttırdığı gösterilmiştir.<sup>75</sup> Bir diş çekildikten veya herhangi bir cerrahi prosedürden sonra alan irriga edilmiş ve ozon ile insuflasyon yapılır, bu da komplikasyon olmadan daha hızlı iyileşmeyi sağlar.<sup>1177</sup> Gömülü alt üçüncü molar dişlerin bilateral cerrahi çekimini gerektiren 30 hastada kuru soketi önlemek için ozon kullanımı araştırılmıştır. Hastalara 12 saniye süreyle intraalveolar ozon veya salin irrigasyonu yapılmış ve çekimden 48 saat ve 1 hafta sonra değerlendirilmiştir. Çekimi takiben ozon tedavisi kuru soket insidansını (%3.3) kontrollere (%16.7) kıyasla önemli ölçüde azaltmıştır.<sup>78</sup> Deneysel bir çalışma alveolit tedavisinde ozonlu yağ kullanımı ile antibiyotik tedavisini karşılaştırmıştır ve ozonlu yağ ile tedavi edilen hastaların daha hızlı iyileştiğini bildirmiştir.<sup>75</sup> Kumar ve arkadaşları ozon kullanımının kuru soket oluşumunu ve postoperatif ağrıyı ortadan kaldırdığını bildirmişlerdir.<sup>32</sup>

Kronik osteomyeliti olan hastalara ozon uygulandığında daha hızlı kemik ve yumuşak doku iyileşmesi gözlenmiştir. Ayrıca refrakter osteomyelit tedavisinde antibiyotik, cerrahi ve hiperbarik oksijen tedavilerinin yanı sıra ozon tedavisinin de etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>79</sup> Ozon tedavisi bisfosfonatlarla tedavi edilen hastalarda görülebilen osteonekroz tedavisi için uygulanabilir ve ameliyat sırasında veya sonrasında çekim bölgelerinde hücre proliferasyonunu ve yumuşak doku iyileşmesini uyarabilir.<sup>80</sup> Multipl miyelom için bisfosfonat tedavisi gören hastalarda görülen çene osteonekrozunu tedavi etmek için 15 günlük bir süre boyunca antibiyotik tedavi ile birlikte ozon uygulanmıştır. Tedavi edilen 12 kişiden 8'i tam ve 4'ü kısmi olarak iyileşmiştir.<sup>81</sup> Ozon uygulamasının özellikle 2,5 cm'den büyük lezyonu olan hastalarda, çene osteonekrozunu tedavi etmek için etkili bir yöntem olduğu kanıtlanmıştır.<sup>82</sup>

### Oral tıpta ozon

Herpes, aft, hareketli protez ülserleri, şelitis, kandidiyazis ve travmatik yaralar gibi yumuşak doku lezyonları ozonlu su veya yağlarla tedavi edilebilir. Ozonun dezenfektan ve iyileştirici özellikleri bu lezyonların iyileşmesine yardımcı olur.<sup>11</sup>

### Temporomandibular eklem hastalıklarında ozon

Temporomandibular eklem disfonksiyonuna sahip hastalarda çiğneme kaslarında ve eklemlerde ağrı veya disfonksiyon olabilir. Çalışmalar intraartiküler ozon gazı enjeksiyonunun temporomandibular eklem internal düzensizliklerini tedavi edebileceğini göstermiştir. Ozon gazı üst eklem boşluğuna enjekte edilmiştir.<sup>83</sup> Ozon tedavisinin temporomandibular eklem ile ilişkili ağrıyı tedavi etmek için ilaçtan daha etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>84</sup>

### Dentin hipersensitivitesinde ozon

Dentin duyarlılığı genellikle kronik pulpal problemlerle ilişkilidir. Dentin termal, dokusal, kimyasal veya ozmotik uyarılara maruz kaldığında keskin ve kısa süreli ağrılar meydana gelir. Yapılan bir çalışmada, ozon tedavisinden sonra ağrı seviyesinde ortalama %55 oranında azalma olduğunu kanıtlanmıştır.<sup>85</sup> Ozon molar kesici hipomineralizasyonunda hipersensitiviteyi tedavi etmek için diğer remineralize edici ajanlarla (Florür, Kazein fosfopeptid-Amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP) ve CPP-ACP + Florür) birlikte kullanılır. CPP-ACP'nin molar kesici hipomineralizasyon tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmıştır ve ozon CPP-ACP'nin etkisini uzatmıştır.<sup>86</sup> Ozon florürlü diş macunuyla kombinasyon halinde uygulandığında, oksalatlarla kombinasyonuna kıyasla dentinin tübüler tıkanmasını daha fazla artırır ve hipersensitiviteyi azaltmada etkili bir yardımcı olarak düşünülebilir.<sup>87</sup> Bununla birlikte plasebo kontrollü üçlü-kör bir çalışmanın eleştirel değerlendirmesini takiben hazırlanan bir kanıt raporu, ozonun dentin hipersensitivitesi üzerinde etkisi olmadığını belirtmiştir.<sup>85</sup>

lanan bir kanıt raporu, ozonun dentin hipersensitivitesi üzerinde etkisi olmadığını belirtmiştir.<sup>85</sup>

### Diş beyazlatma tedavisinde ozon

İster bir ev kiti ile ister bir dental ofiste olsun, dişleri beyazlatmanın çeşitli yolları vardır. Bununla birlikte tetrasiklin kullanımı veya diğer durumlardan kaynaklanabilecek ciddi lekeleri beyazlatmak daha zordur.<sup>88</sup> Al-Omiri ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, dişleri %38'lik hidrojen peroksit ve ozonla beyazlatmanın, sadece %38'lik hidrojen peroksit ile beyazlatmadan daha etkili olduğunu bildirilmiştir.<sup>75</sup>

### Dental ünit su hatları ve ozon

Dental ünit su hatlarının kontaminasyonu bir endişe haline gelmiştir. Ünitler kullanılmadığında su durgunlaşır. Dental prosedürlerden sonra meydana gelen mikroorganizmalar ve aerosoller sağlık personelinin enfekte edebilir.<sup>35</sup> Szymanska tedavi sırasında sağlık çalışanları ve hastalar için tehlikeli olan biyofilmlerde küfleri, bakterileri ve mayaları tespit etmiştir.<sup>89</sup> Fırsatçı patojenler şebeke suyunda da tespit edilmiştir. Ozon, etkinliği ve yan etkilerinin olmaması nedeniyle suyun arıtılmasında kullanılmaktadır. Model dental ünit su hatlarında ozon çok düşük dozda ve kısa bir uygulama süresi ile kullanılmasına rağmen biyofilimde %57, canlı bakterilerde %65 oranında bir azalma sağladığı görülmüştür.<sup>35</sup>

### Ozon toksisitesi

Ozon inhalasyonu akciğer sistemi ve diğer organlar için toksik olabilir.<sup>9</sup> Ozon güçlü bir oksitleyici maddedir ve solunduğunda bronşiyal-pulmoner sistem için son derece toksiktir.<sup>90</sup> Bilinen yan etkiler üst solunum yolu irritasyonu, rinit, öksürük, baş ağrısı, nadiren bulantı, kusma, nefes darlığı, zayıf dolaşım, kalp problemleri ve epiforadır.<sup>9</sup>

Uzun süreli ozon inhalasyonu akciğerler ve diğer organlar için zararlı olabilir, ancak iyi kalibre edilmiş dozlar herhangi bir toksisite veya yan etki olmaksızın çeşitli durumlarda terapötik olarak kullanılabilir.<sup>91</sup> Ozonun direkt intravenöz uygulaması ise oluşabilecek pulmoner emboli riski nedeniyle 1983'ten beri Avrupa Ozonoteraپی Derneği tarafından yasaklanmış bir uygulamadır.<sup>35</sup>

### Ozon intoksikasyonunda tedavi

Hasta sırtüstü pozisyona getirilmeli ve nemli oksijen solutulmalıdır. Sonrasında hasta E vitamini, askorbik asit ve n-asetilsisteinler ile tedavi edilmelidir.<sup>32</sup>

### Dental ozon jeneratörleri

#### HealOzone

HealOzone prosedürü aşağıdakileri içeren bir paketten oluşur: Ozon gazının uygulanması, remineralize edici ajanların kullanımı, bir hasta kiti ve ağız hijyeni hakkında bilgi.

HealOzone cihazı bir hava filtresi, vakum pompası, bir ozon jeneratörü, sızdırmaz bir silikon başlık ve esnek bir hortum ile donatılmış bir el aleti içerir. Prosedür genellikle diş başına 20 ile 120 saniye sürer. Ozon uygulamasından hemen sonra diş yüzeyi, 2 ml'lik bir ampulden verilen florür, kalsiyum, çinko, fosfat ve ksilitol içeren bir remineralizasyon çözeltisi (indirgeyici) ile tedavi edilir.<sup>92</sup> Hastalara hepsi de florür, kalsiyum, çinko, fosfat ve ksilitol içeren diş macunu, gargara ve ağız spreyinden oluşan ve remineralizasyon sürecini artırmayı amaçlayan bir hasta kiti verilir. Kavitasionsuz lezyonların tedavisi için HealOzone uygulaması genellikle 3. ve 6. ayda tekrarlanır.<sup>93</sup>

#### OzoTop

OzoTop, korona deşarjı kullanan serbest akışlı bir ozon verme sistemidir. Kompakt, kullanımı kolay bir masaüstü ünitesidir. OzoTop

taşıma sistemi nedeniyle kök kanallarına ve periodontal ceplere kolayca nüfuz edebilir. Sistem periodontoloji, endodonti, restoratif, implantoloji, aftöz ülserler/herpes, gerontoloji (protezler) ve ölçü materyalleri dahil olmak üzere yerleştirme noktası dezenfeksiyonunun gerekli olduğu tüm durumlarda kullanılabilir.

Sistem, yüksek voltajın uygulandığı bir seramik plakanın üzerinden geçmeden önce filtrelenen ve kurutulan ortam havasını kullanır ve ozon üretir. Ozon tedavinin türüne bağlı olarak 6, 12, 18, 24 saniye uygulanır. Bu açık bir sistem olduğundan yüksek hacimli emme gereklidir.<sup>35,94</sup>

## SONUÇ

Ozon tedavisi diş hekimliğinin birçok alanında potansiyeli olan bir tedavidir. Geleneksel tedavi prosedürleriyle karşılaştırıldığında daha az invaziv olduğu için oldukça umut vericidir. Ozon tedavisi dental rahatsızlığı olan her yaşta hasta grubu için tedavi yöntemlerinde yeni ufuklar açmıştır ve intraoral sert ve yumuşak dokuların geniş bir yelpazesine uygulanabilir. Güçlü dezenfektan özelliğine sahiptir, böylece bakteri sayısını daha spesifik olarak azaltır ve minimum olumsuz etkileri vardır. Tedavi süresini ve hasta rahatsızlığını azaltır ve böylece hasta uyumunu artırır. Bu nedenle hasta için daha kabul edilebilir bir hale gelir. Özellikle “drilleme”den korkan ve geleneksel tedaviyi kabul etmeyen hastalar için oldukça uygundur. Bununla birlikte ozonun rutin diş hekimliğinde etkili kullanımı yetersiz bilgi, eğitim eksikliği ve literatürdeki çelişkili kanıtların varlığı nedeniyle henüz evrensel olarak kabul edilmemiştir. Bu nedenle ozon tedavisinin diş hekimliğinde standart bir tedavi yöntemi olarak uygulanabilmesi için daha büyük örneklemelerde yeterli takip süresi, standart ölçümler ve iyi yapılandırılmış analizler ile çift/üçlü-kör randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Diş bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** The author have no conflict of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The author declared that this study has received no financial support.

## KAYNAKLAR

1. Van Thoor J. Chemical Technology, An Encyclopedic Treatment, Vol. 1. Barnes and Noble, New York. 1968:393-400
2. Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Arch Med Res*. 2006;37(4):425-435.
3. Stopka P. Ozon. *Progresdent*. 2003;6:8-11.
4. Mollica P, Harris R. Integrating oxygen/ozone therapy into your practice. *Online.Cited 2010 January 13;4 screens*.
5. Sujatha B, Kumar M, Pratap G, Vardhan R. Ozone therapy—A paradigm shift in dentistry. *Health Sci*. 2013;2(3):1-10.
6. Srikanth A, Sathish M, Harsha AVS. Application of ozone in the treatment of periodontal disease. *J Pharm & Bioal Sci*. 2013;5(1):89.
7. Meena A, Trivedi H, Gupta M, Parvez S, Likhani L. Therapeutic applications of ozonated products. *Int J Dent Clin*. 2011;3(2):68-69.
8. Maiya A. Applications of ozone in dentistry. *Int J Clin Den Sci*. 2011;2:3.
9. Makkar S, Makkar M. Ozone-Treating Dental Infections. *Indian J Stomatology*. 2011;2(4):256-259.
10. Wilczyńska-Borawska M, Leszczyńska K, Nowosielski C, Stokowska W. Ozone in dentistry: microbiological effects of gas action depending on the method and the time of application using the ozonytron device. Experimental study. Paper presented at: *Ann Acad Med Ste-tin*. 2011;57(2):99-103.
11. Komali G. Ozone Therapy—A revolutionary noninvasive therapy in dentistry. *Open Access Sci Rep*. 2012;1(10):473.
12. Srinivasan SR, Amaechi BT. Ozone: A paradigm shift in dental therapy. *J Global Oral Health*. 2019;2(1):68-77.
13. Bocci V. Ozone A new medical drug: *Springer*; 2005.
14. Estrela C, Estrela CR, Decurcio DdA, Silva JA, Bammann LL. Antimicrobial potential of ozone in an ultrasonic cleaning system against *Staphylococcus aureus*. *Braz Dent J*. 2006;17(2):134-138.
15. En Odontología O, Sistemática UR. Ozone therapy in dentistry: a systematic review. *Int J Odontostomat*. 2013;7(2):267-278.
16. Bocci VA, Zanardi I, Travaghi V. Ozone acting on human blood yields a hormetic dose-response relationship. *J Transl Med*. 2011;9(1):66.
17. González Muñoz L, Flichy Fernández A, Ata-Ali Mahmud FJ, Pascual Moscardó A, Peñarrocha Diago M. Effect of ozone therapy upon clinical and bacteriological parameters of the oral cavity: an update. 2011.
18. Moezizaden M. Future of dentistry, nanodentistry, ozone therapy and tissue engineering. *J Dev Bio Tissue Eng*. 2013;5:1-6.
19. Baysan A, Lynch E. The use of ozone in dentistry and medicine. Part 2. Ozone and root caries. *Prim Dent Care*. 2006;13(1):37-41.
20. Sawadaishi K, Miura K, Ohtsuka E, Ueda T, Ishizaki K, Shinriki N. Ozonolysis of supercoiled pBR322 DNA resulting in strand scission to open circular DNA. *Nucleic Acids Res*. 1985;13(20):7183-7194.
21. Mudd J, Leavitt R, Ongun A, McManus T. Reaction of ozone with amino acids and proteins. *Atmos Environ*. (1967). 1969;3(6):669-681.
22. Roy D, Wong P, Engelbrecht R, Chian E. Mechanism of enteroviral inactivation by ozone. *Appl Environ Microbiol*. 1981;41(3):718-723.
23. Bursleson GR, Murray T, Pollard M. Inactivation of viruses and bacteria by ozone, with and without sonication. *Appl Environ Microbiol*. 1975;29(3):340-344.
24. Katzenelson E, Koerner G, Biedermann N, Peleg M, Shuval H. Measurement of the inactivation kinetics of poliovirus by ozone in a fast-flow mixer. *Appl Environ Microbiol*. 1979;37(4):715-718.
25. Mudd JB, Dawson P, Santrock J. Ozone does not react with human erythrocyte membrane lipids. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1997;34(2):251-258.
26. Bocci V. The case for oxygen-ozonotherapy. *Br J Biomed Sci*. 2007;64(1):44-49.
27. Arsalane K, Gosset P, Vanhee D, et al. Ozone stimulates synthesis of inflammatory cytokines by alveolar macrophages in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1995;13(1):60-68.
28. Van Hoof H, Zijlstra F, Voss H-P, et al. The effect of ozone exposure on the release of eicosanoids in guinea-pig BAL fluid in relation to cellular damage and inflammation. *Mediators Inflamm*. 1997;6(5-6):355-361.
29. Bayram H, Sapsford RJ, Abdelaziz MM, Khair OA. Effect of ozone and nitrogen dioxide on the release of proinflammatory mediators from bronchial epithelial cells of nonatopic nonasthmatic subjects and atopic asthmatic patients in vitro. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(2):287-294.
30. Cho H-Y, Zhang L-Y, Kleeberger SR. Ozone-induced lung inflammation and hyperactivity are mediated via tumor necrosis factor- receptors. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2001;280(3):L537-L546.
31. Maresca M, Colao C, Leoncini G. Generation of hydrogen peroxide in resting and activated platelets. *CellBiochemistry and Function: Cellular biochemistry and its modulation by active agents or disease. Cell Biochem Funct*. 1992;10(2):79-85.
32. Kumar A, Bhagawati S, Tyagi P, Kumar P. Current interpretations and scientific rationale of the ozone usage in dentistry: A systematic review of literature. *Eur J General Dent*. 2014;3(3):175.
33. Korkmaz DH, Küçükkolbaşı H. Diş Hekimliğinde ozon uygulamaları. *Atatürk Üni Diş Hek Fak Derg*. 2013;23.
34. Suh Y, Patel S, Kaitlyn R, et al. Clinical utility of ozone therapy in dental and oral medicine. *Medical Gas Res*. 2019;9(3):163.
35. Pattanaik B, Jetwa D, Pattanaik S, Manglekar S, Naitam DN, Dani A. Ozone therapy in dentistry: a literature review. *J Interdisciplinary Dent*. 2011;1(2):87.

36. Loesche WJ. Role of Streptococcus mutans in human dental decay. *Microbiol Rev.* 1986;50(4):353-380.
37. Huth K, Paschos E, Brand K, Hickel R. Effect of ozone on non-cavitated fissure carious lesions in permanent molars. A controlled prospective clinical study. *Am J Dent.* 2005;18(4):223-228.
38. Baysan A, Whiley R, Lynch E. Antimicrobial effect of a novel ozone-generating device on micro-organisms associated with primary root carious lesions in vitro. *Caries Res.* 2000;34(6):498-501.
39. Baysan A, Lynch E. The use of ozone in dentistry and medicine. *Prim Dent Care.* 2005(2):47-52.
40. Polydorou O, Pelz K, Hahn P. Antibacterial effect of an ozone device and its comparison with two dentin-bonding systems. *Eur J Oral Sci.* 2006;114(4):349-353.
41. Knight G, McIntyre J, Craig G, Zilm P. The inability of Streptococcus mutans and Lactobacillus acidophilus to form a biofilm in vitro on dentine pretreated with ozone. *Aust Dent J.* 2008;53(4):349-353.
42. Baysan A, Beighton D. Assessment of the ozone-mediated killing of bacteria in infected dentine associated with non-cavitated occlusal carious lesions. *Caries Res.* 2007;41(5):337-341.
43. Baysan A, Lynch E. Effect of ozone on the oral microbiota and clinical severity of primary root caries. *Am J Dent.* 2004;17(1):56-60.
44. Johansson E, Claesson R, Van Dijken J. Antibacterial effect of ozone on cariogenic bacterial species. *J Dent.* 2009;37(6):449-453.
45. Magni E, Hickel R, Ilie N. Influence of gasform ozone on the micromechanical properties of dentin. *Int Dent SA.* 2009;5:16-21.
46. Dähnhardt JE, Jäggi T, Lussi A. Treating open carious lesions in anxious children with ozone. A prospective controlled clinical study. *Am J Dent.* 2006;19(5):267-270.
47. Brazzelli M, McKenzie L, Fielding S, et al. Systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of Healzone for the treatment of occlusal pit/fissure caries and root caries. *Health Technol Assess.* 2006;10(16):iii-iv, ix-80
48. Sechi LA, Lezcano I, Nunez N, et al. Antibacterial activity of ozonized sunflower oil (Oleozone). *J Appl Microbiol.* 2001;90(2):279-284.
49. Nagayoshi M, Kitamura C, Fukuizumi T, Nishihara T, Terashita M. Antimicrobial effect of ozonated water on bacteria invading dentinal tubules. *J Endod.* 2004;30(11):778-781.
50. Huth KC, Quirling M, Maier S, et al. Effectiveness of ozone against endodontopathogenic microorganisms in a root canal biofilm model. *Int Endod J.* 2009;42(1):3-13.
51. Velano H, Panzeri H. In vitro assessment of antibacterial activity of ozonized water against Staphylococcus aureus. *Pesquisa odontologica brasileira. Pesqui Odontol Bras.* 2001;15(1):18-22.
52. Hems R, Gulabivala K, Ng YL, Ready D, Spratt D. An in vitro evaluation of the ability of ozone to kill a strain of Enterococcus faecalis. *Int Endod J.* 2005;38(1):22-29.
53. Cardoso MG, de Oliveira LD, Koga-Ito CY, Jorge AOC. Effectiveness of ozonated water on Candida albicans, Enterococcus faecalis, and endotoxins in root canals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;105(3):e85-e91.
54. Kist S, Kollmuss M, Jung J, Schubert S, Hickel R, Huth KC. Comparison of ozone gas and sodium hypochlorite/chlorhexidine two-visit disinfection protocols in treating apical periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2017;21(4):995-1005.
55. Noites R, Pina-Vaz C, Rocha R, Carvalho MF, Gonçalves A, Pina-vaz I. Synergistic antimicrobial action of chlorhexidine and ozone in endodontic treatment. *Biomed Res Int.* 2014;2014.
56. Estrela C, Estrela C, Decurcio D, Hollanda A, Silva J. Antimicrobial efficacy of ozonated water, gaseous ozone, sodium hypochlorite and chlorhexidine in infected human root canals. *Int Endod J.* 2007;40(2):85-93.
57. Boch T, Tennert C, Vach K, Al-Ahmad A, Hellwig E, Polydorou O. Effect of gaseous ozone on Enterococcus faecalis biofilm—an in vitro study. *Clin Oral Investig.* 2016;20(7):1733-1739.
58. Lynch E, Holmes J, Johnson D, Grootveld M, Baysan A. Integration into General Dental Practice. Successful treatment of caries using Heal Ozone. *Dent Horiz.* 2004;2:23-27.
59. MI R, Gomaa H, MI M, Zaki B. Management of aggressive periodontitis using ozonized water. *Egypt Med JNR C.* 2005;6(1):229-245.
60. Nagayoshi M, Fukuizumi T, Kitamura C, Yano J, Terashita M, Nishihara T. Efficacy of ozone on survival and permeability of oral microorganisms. *Oral Microbiol Immunol.* 2004;19(4):240-246.
61. Baysan A. Management of primary root caries using ozone therapies. *London: University of London.* 2002.
62. Unal M, Oztas N. Remineralization capacity of three fissure sealants with and without gaseous ozone on non-cavitated incipient pit and fissure caries. *J Clin Pediatr Dent.* 2015;39(4):364-370.
63. Huth KC, Quirling M, Lenzke S, et al. Effectiveness of ozone against periodontal pathogenic microorganisms. *Eur J Oral Sci.* 2011;119(3):204-210.
64. Skurska A, Pietruska M, Paniczko-Dreżek A, et al. Evaluation of the influence of ozonotherapy on the clinical parameters and MMP levels in patients with chronic and aggressive periodontitis. *Adv Med Sci.* 2010;55(2):297-307.
65. Al Habashneh R, Alsaman W, Khader Y. Ozone as an adjunct to conventional nonsurgical therapy in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol Res.* 2015;50(1):37-43.
66. Ebensberger U, Pohl Y, Filippi A. PCNA-expression of cementoblasts and fibroblasts on the root surface after extraoral rinsing for decontamination. *Dent Traumatol.* 2002;18(5):262-266.
67. Taşdemir Z, Alkan BA, Albayrak H. Effects of ozone therapy on the early healing period of deepithelialized gingival grafts: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2016;87(6):663-671.
68. Saini R. Ozone therapy in dentistry: A strategic review. *J Nat Sci Biol Med.* 2011;2(2):151.
69. Karapetian VE, Neugebauer J, Clausnitzer CE, Zoller J. Comparison of different periimplantitis treatment methods. Paper presented at: Poster presentation 19th Annual Meeting Academy of Osseointegration March 2004.
70. Low SP, Williams KA, Canham LT, Voelcker NH. Generation of reactive oxygen species from porous silicon microparticles in cell culture medium. *J Biomed Mater Res A.* 2010;93(3):1124-1131.
71. Low SP, Williams KA, Canham LT, Voelcker NH. Evaluation of mammalian cell adhesion on surface-modified porous silicon. *Biomaterials.* 2006;27(26):4538-4546.
72. Rolán DV, Lopez MM, Cuberas-Borrós G, et al. Neurological symptoms following exposure to ozone. *J Neurol.* 2012;259(12):2740-2742.
73. Arita M, Nagayoshi M, Fukuizumi T, et al. Microbicidal efficacy of ozonated water against Candida albicans adhering to acrylic denture plates. *Oral Microbiol Immunol.* 2005;20(4):206-210.
74. Oizumi M, Suzuki T, Uchida M, Furuya J, Okamoto Y. In vitro testing of a denture cleaning method using ozone. *J Med Dent Sci.* 1998;45(2):135-139
75. Nogales CG, Ferrari PH, Kantorovich EO, Lage-Marques J. Ozone therapy in medicine and dentistry. *J Contemp Dent Pract.* 2008;9(4):75-84.
76. Bocci V, Luzzi E, Corradeschi F, Silvestri S. Studies on the biological effects of ozone: 6. Production of transforming growth factor 1 by human blood after ozone treatment. *J Biol Regul Homeost Agents.* 1994;8(4):108-112.
77. Loncar B, Stipetic MM, Matosevic D, Tarle Z. Ozone application in dentistry. *Arch Med Res.* 2009;40(2):136-137.
78. Ahmedi J, Ahmedi E, Seifja O, Agani Z, Hamiti V. Efficiency of gaseous ozone in reducing the development of dry socket following surgical third molar extraction. *Eur J Dent.* 2016;10(03):381-385.
79. Bhardwaj N, Angadi P. Ozone Therapy in Dentistry. *Interv Neuroradiol.* 2014;20(5):632-636.
80. Reddy S, Reddy N, Dinapadu S, Reddy M, Pasari S. Role of ozone therapy in minimal intervention dentistry and endodontics-A review. *J Int Oral Health.* 2013;5(3):102.
81. Petrucci MT, Gallucci C, Agrillo A, Mustazza MC, Fo R. Role of ozone therapy in the treatment of osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Haematologica.* 2007;92(9):1289-1290.
82. Ripamonti CI, Maniezzo M, Pessi MA, Boldini S. Treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) by medical ozone gas insufflation. A case report. *Tumori.* 2012;98(3):e72-e75.

83. Daif ET. Role of intra-articular ozone gas injection in the management of internal derangement of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;113(6):e10-e14.
84. Doğan M, Doğan DÖ, Düger C, et al. Effects of high-frequency bio-oxidative ozone therapy in temporomandibular disorder-related pain. *Med Princ Pract*. 2014;23(6):507-510.
85. Azarpazhooh A, Limeback H, Lawrence HP, Fillery ED. Evaluating the effect of an ozone delivery system on the reversal of dentin hypersensitivity: a randomized, double-blinded clinical trial. *J Endod*. 2009;35(1):1-9.
86. Özgül BM, Saat S, Sönmez H, Öz FT. Clinical evaluation of desensitizing treatment for incisor teeth affected by molar-incisor hypomineralization. *J Clin Pediatr Dent*. 2013;38(2):101-105.
87. Raafat Abdelaziz R, Mosallam RS, Yousry MM. Tubular occlusion of simulated hypersensitive dentin by the combined use of ozone and desensitizing agents. *Acta Odontol Latinoam*. 2011;69(6):395-400.
88. Tessier J, Rodriguez PN, Lifshitz F, Friedman SM, Lanata EJ. The use of ozone to lighten teeth: An experimental study. *Acta Odontol Latinoam*. 2010;23(2):84-89.
89. Szymańska J. Evaluation of mycological contamination of dental unit waterlines. *Annals of agricultural and environmental medicine: Ann Agric Environ Med*. 2005;12(1):153-155.
90. Menzel DB. Ozone: an overview of its toxicity in man and animals. *J Toxicol Environ Health*. 1984;13(2-3):183-204.
91. Gopalakrishnan S, Parthiban S. Ozone-a new revolution in dentistry. *J Bio Innov*. 2012;1(3):58-69.92. Almaz ME, Sönmez IŞ. Ozone therapy in the management and prevention of caries. *J Formos Med Assoc*. 2015;114(1):3-11.
93. Gupta G, Mansi B. Ozone therapy in periodontics. *J Med Life*. 2012;5(1):59.
94. Burke FT. Ozone and caries: a review of the literature. *Dent Update*. 2012;39(4):271-278.