

# Primjena ozona u stomatologiji (I. dio)

Darija Jurmanović, dr.stom., Domagoj Prebeg, dr.stom., Prof.dr.sc. Božidar Pavelić, dr.stom.<sup>1</sup>

[1] Zavod za restaurativnu stomatologiju i endodonciju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Ukoliko „uhvatite“ malo vremena i „odete“ na Google (prema nekim autorima najbolju tražilicu) te utipkate pojam: ozone, dobit ćete približno 10 900 000 navoda, koliko ih je bilo polovicom studenog 2009. Ovdje ćete naići na pojmove vezane na ozonske rupe, zaštitu okoliša, dezinfekciju prostora u kojima živimo te za nas ono najvažnije. . . primjena u terapiji zaraznih i degenerativnih bolesti. Ukoliko se usredotočite na primjenu u stomatologiji i utipkate ozone in dentistry, dobit ćete približno 491 000 navoda. Neobično je da se ne zapitamo kako je moguće naći tako veliki broj navoda za terapijski postupak koji se primjenjuje (prema navodima iz literature) zadnjih nekoliko godina. Je li to zaista istina? Koliko je stara primjena ozona, kada je otkriven, kako se stvara, kako izgledaju uređaji za njegovu proizvodnju, što su indikacije a što kontraindikacije za njegovu primjenu i na još neka pitanja vezana za primjenu u stomatologiji nastojat ćemo dati odgovor u ovom i sljedećem broju „Sonde“. U ovome broju obradit ćemo osnove vezane uz ozon dok ćemo u sljedećem broju dati prikaz kliničke primjene. Ugodno čitanje...

Posljednjih godina primjena ozona u medicini i stomatologiji počinje zauzimati sve zapaženije mjesto. Znanstveni radovi

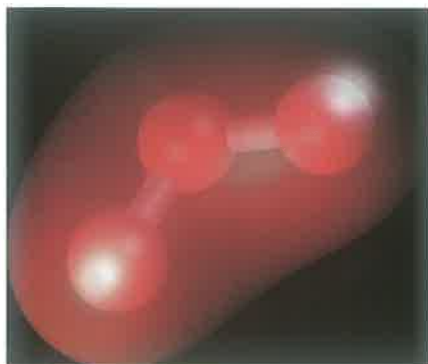
potvrđuju pozitivni učinak na cijeli niz različitih bolesti, od najjednostavnijih, poput obične prehlade, do teških i neizlječivih, kao što je AIDS (1). U usporedbi s ostalim, često primjenjivanim antisepticima, ozon ostvaruje jači učinak uz istodobno poticanje tkiva na cijeljenje i regeneraciju što je razlog sve češće uporabe ozona u stomatologiji. Predstavlja novi, učinkovitiji način u terapiji karijesnih lezija s odličnom prihvaćenošću od strane pacijenata, posebno djece. Primjenjuje se i u endodontskoj terapiji u svrhu redukcije broja mikroorganizama korijenskoga kanala, bez negativnih svojstva na periapikalna tkiva, čime se smanjuje rizik nastanka poslijeoperativnih komplikacija. Svojim baktericidnim, virucidnim i fungicidnim svojstvima omogućuje primjenu i kod oboljenja mekih tkiva usne šupljine. Whole-mouth treatment (2), terapijska primjena ozona na cijelu usnu šupljinu, ono je što ozon u budućnosti obećava s obzirom na došadašnja istraživanja i rezultate.

Primjena ozona u medicini i stomatologiji započinje već kasnih godina 19. stoljeća u cilju suzbijanja infekcija i poticanja rana na cijeljenje. Od 1912. godine londonska podzemna željeznica koristi ozon za pročišćavanje i osvježavanje zraka te suzbijanje infekcija.

1920. godine dr. Edwin Parr, švicarski stomatolog, počinje koristiti ozon kao sredstvo za dezinfekciju. Od 1872. godine ozon se naziva „ozoniranim kisikom“, a dr. Julian Holmes ga naziva „schizofreničnim plinom“ (2).

Ozon ima dugu povijest kao terapijsko sredstvo upotrebljavano u poljima medicinske i alternativne terapije. Brojne su objavljene studije koje dokazuju antimikrobni učinak ozona na mikroorganizme, gljivice i viruse. S druge strane, uočena je toksičnost ozona kada se on primjeni u prevelikim koncentracijama, a očituje se oštećenjem plućnog parenhima. U Njemačkoj je 1980. godine provedena studija Njemačkog medicinskog društva za ozonoterapiju o nuspojavama vezanim uz primjenu ozona kao terapijskog sredstva. Rezultati su pokazali kako je na 5.579.238 zahvata uočeno svega 0,000007% neželjenih učinaka te četiri smrtna ishoda zbog neadekvatne intravenske primjene ozona. Usporedimo li to s prosječnim brojem smrtnih slučajeva u bolnicama (42000 pacijenata samo u SAD-u) zbog nepoželjnih učinaka lijekova uočavamo kako je štetni učinak ozona gotovo pa zanemariv ukoliko se ozon primjeni u propisanim koncentracijama (3). Ozon je prvi puta primijetio i opisao Van Marum 1785. godine. On je uočio kako zrak u blizini njegovog elektrostatskog uređaja poprima karakterističan miris kao zrak nakon udara groma. 1801. Cruickshank je zamijetio istu pojavu oko anode za vrijeme elektrolize vode. 1840. godine Schonbein je imenovao taj novootkriveni plin prema grčkoj riječi ozein – miris zahvaljujući neobičnom mirisu koji nastaje nakon udara groma za vrijeme jakih oluja ili mirisu svježine i ugone koji se može osjetiti na obalama mora.

Formula mu je određena tek 1863. godine. 1857. Werner Von Siemens konstruirao prvi generator ozona, vrsta generatora koji se i danas rabi, a često ga nazivaju „Siemens tipom“ generatora ozona. 1896. Nikola Te-



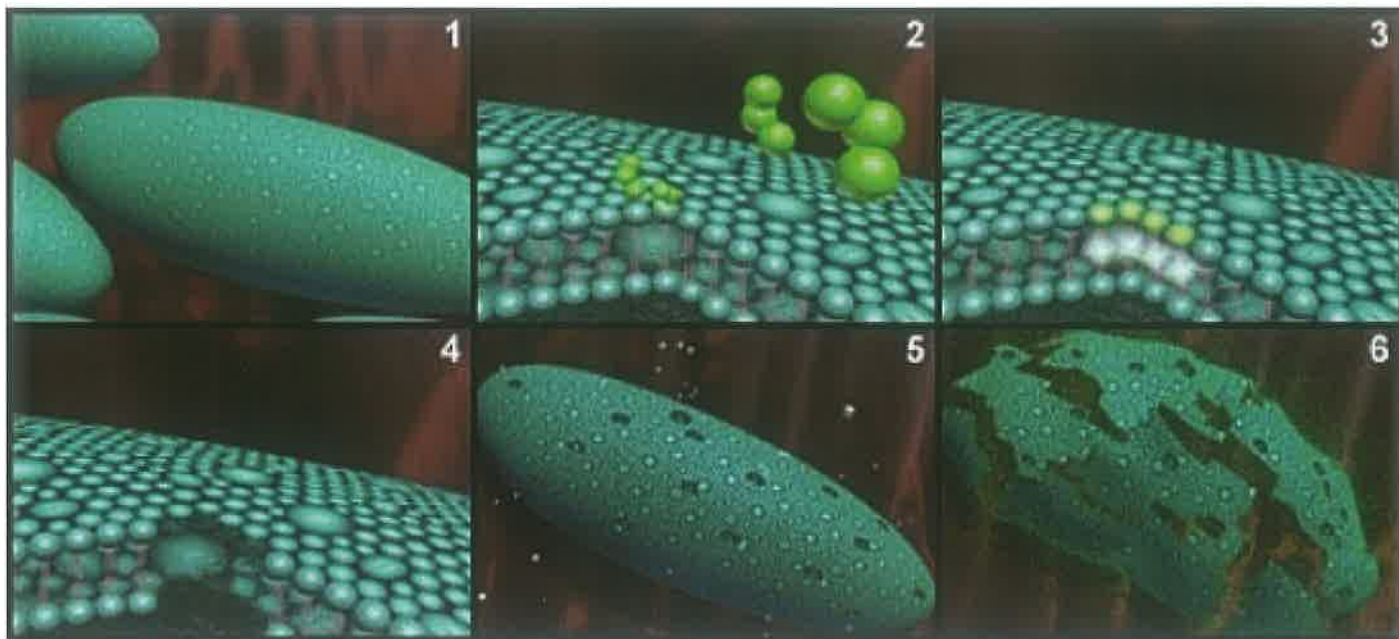
Slika 1. Molekula ozona

(preuzeto s <http://commons.wikimedia.org>)



Slika 2. Nastajanje ozona

(preuzeto s <http://earth.rice.edu/mtpe/atmo/atmosphere/topics/ozone/o3.html>)



**Slika 3.** Kompjuterski prikaz djelovanja molekula ozona na bakterijsku stanicu - 1) Intaktna bakterijska stanica; 2) Molekule ozona u kontaktu sa stijenkom bakterijske stanice; 3) Penetracija ozona unutar bakterijske stanice i stvaranje prolaznih prostora; 4) Zatvaranje prolaznih prostora; 5) Izgled bakterijske stanice nakon kontakta s molekulama ozona; 6) Liza bakterijske stanice; (preuzeto s [www.canadianglobalservices.com/effect-of-ozone-on-bacteria.html](http://www.canadianglobalservices.com/effect-of-ozone-on-bacteria.html))

sla konstruira drugačiji generator ozona, koji izbijanjem iskri stvara ozon oko uređaja, također se danas rabi i često se naziva „Teslinim tipom“ generatora ozona.

Nakon otkrića te dvije vrste ozon generatora započinje široka primjena ozona kao sredstva za pročišćavanje vode, osvježavanje zraka, primjene u medicini u borbi protiv infekcija, tumora, bolesti imunosnog sustava, bolesti krvnih žila, čime ozon postaje terapijsko sredstvo sa širokim spektrom djelovanja te brojnim mogućnostima i načinima primjene. Tijekom Prvog svjetskog rata, ozon se rabio u terapiji rana i trauma, gangrene te kao sredstvo za detoksikaciju nakon trovanja otrovnim plinom. 1915. godine berlinski liječnik dr. Albert Wolff počinje rabiti ozon u terapiji karcinoma debelog crijeva, karcinoma grlića maternice te dekubitalnih rana. Velio Bocci, profesor sa sveučilišta u Sieni, Italija, objavljuje mnoge radove i rezultate istraživanja ozona te njegov terapijski učinak u brojnim bolestima (3,4). Dr. Edwin Fisch, švedski oralni kirurg, prvi je stomatolog koji koristi ozon u svakodnevnoj praksi. 1932. godine patentirao je uređaj „Cytozon“, prvi uređaj za stomatološku primjenu ozona.

#### Kemijske karakteristike ozona

Ozon je alotropska modifikacija kisika, građena kao ciklička molekula sastavljena

od tri atoma kisika (slika 1). Izrazito je nestabilan te se pri visokim koncentracijama brzo i u potpunosti raspada na reaktivni slobodni atom i dvoatomni oblik. Nastaje djelovanjem energije na molekule kisika, pri čemu se oslobađa visokoreaktivni monoatomni kisik. On dalje stupa u reakciju s molekulom kisika ( $O_2$ ) stvarajući molekulu ozona. Ozon se potom spontano raspada na stabilniju dvoatomnu molekulu (slika 2).

1.  $O_2 + hv \rightarrow 2O (O + O)$
2.  $O + O_2 \rightarrow O_3$
3.  $O_3 + O \rightarrow 2O_2 (5)$ .

Ozon je u plinovitom stanju svijetloplave boje, jakoga, karakterističnog mirisa, osjetiti se u zraku već pri volumnom udjelu od 1 ppm. Na temperaturi od  $-112^\circ C$  formira plavu tekućinu, a na temperaturi ispod  $-193^\circ C$  tamnoplave kristale. Izrazito je jako oksidacijsko sredstvo, reaktivan je te stupa u brojne kemijske reakcije.

U prirodi nastaje djelovanjem sunčevih zraka na molekule kisika prilikom čega nastaje foto-dislokacija molekula kisika u aktivirane kisikove atome. Oni reagiraju s molekulama kisika stvarajući ozon, koji također nastaje kao produkt električnoga odnosno elektromagnetskog pražnjenja u atmosferi.

- $$O_2 \text{ (ultravioletno zračenje)} \rightarrow 2O$$
- $$2O + 2O_2 \rightarrow 2O_3 (6)$$

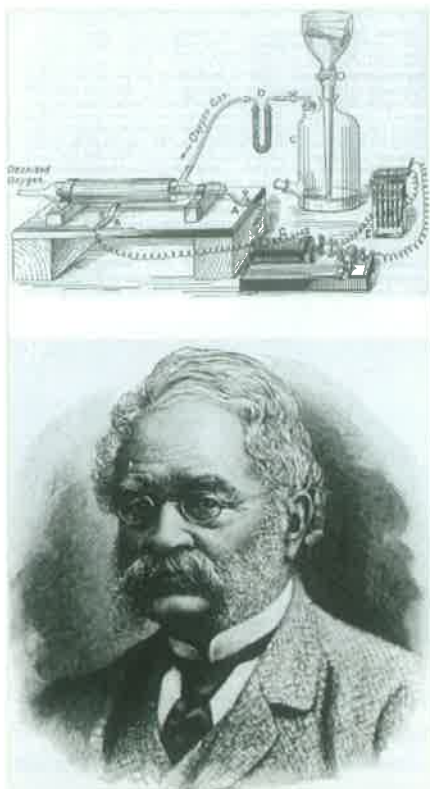
U višim slojevima atmosfere, iznad 20 km, ozon sprječava prolaz štetnog ultravioletnog zračenja. U stratosferi filtrira zračenje valnih duljina kraćih od 320 nm koje pokazuju štetni učinak na živa bića. U nižim dijelovima atmosfere, troposferi, prisustvo ozona znak je zagađenja jer nastaje kao produkt otrovnih plinova iz industrije. Uz dušikov oksid čini neznatni udio u sastavu gradskog smoga.

#### Učinak ozona na mikroorganizme

Molekula ozona je visokoreaktivna, pokazuje odličan baktericidni, virucidni i fungicidni učinak uz istodobno očuvanje



**Slika 4.** Generator ozona Ozonix, Biozonix GmbH, Munich, Germany. (Ljubavnošću prof.dr.sc. Božidara Pavelića, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu)



Slika 5. Werner von Siemens i njegov prototip ozon generatora

humanih stanica bez razvitka nuspjava ili bilo kakvih štetnih posljedica na ljudsko zdravlje ukoliko se pravilno primjenjuje.

Baktericidni učinak ostvaruje se u trenutku dodira visokoreaktivne molekule ozona s bakterijskom stanicom. Molekule ozona se raspadaju uz oslobađanje aktivnoga kisika stvarajući kinetičku energiju i oksidativni potencijal koji razara staničnu stijenku bakterije i dovodi do lize stanice. Inhibicija bakterijske proliferacije temeljno je načelo djelovanja ozona u terapiji karijesnih lezija (slika 3.).

Pretpostavlja se da na viruse ozon djeluje tako da razbija lipidne molekule na mjestima višestrukih veza čime se virus inaktivira. Kod virusa bez ovojnice ozon djeluje stvarajući protein hidroksid i hiperoksid neutralizirajući virus. Napada i zaražene stanice koje nemaju antioksidativni potencijal (4).

Jako je fungicidno sredstvo. Posebno se učinkovitim pokazao u terapiji patoloških stanja sluznice uzrokovanih gljivicom *Candida albicans*, kao što je palatitis prothetica.

Svojstvo ozona da sterilizira vodu svojim snažnim oksidacijskim učinkom iskorištava se u terapijske svrhe detoksikacije krvi, limfe, intracelularnih i ekstracelularnih tekućina.

### Kako ozon djeluje na karijesnu leziju?

Jedno od najvećih dostignuća moderne stomatologije je terapija početne karijesne lezije bez mehaničkog uklanjanja zahvaćenog tkiva. Primjena ozona kao terapijskog sredstva predstavlja ostvarenje tog cilja.

Remineralizirana zubna tkiva rijeđe ponovno budu zahvaćena karijesom. „Otpornost“ na karijes povezana je s brojnim čimbenicima uključujući promjenu morfologije dentina, promjenu u sastavu minerala te promjenu tvrdoće tkiva. Precipitacija minerala između dentinskih tubulusa remeti i obliterira morfološku građu dentina i time onemogućava penetraciju mikroorganizama ili njihovih kiselih produkata. Primjena ozona na karijesom zahvaćenom zubnom tkivu dovodi do brojnih promjena koje zajedno s mineralima iz pacijentove sline ili preparata za oralnu higijenu zaustavljaju napredovanje karijesne lezije i pospješuju remineralizacijski proces.

Učinak ozona:

1. Izrazito smanjenje broja mikroorganizama karijesne lezije
2. Oksidacija pirogroždane kiseline na acetat i ugljični dioksid
3. Redukcija spojeva koji su prirodni inhibitori remineralizacije
4. Postoji mogućnost da se dentinski tubulusi otvaranju pod utjecajem ozona čine je pospješeni proces remineralizacije (2).

### Ponašanje i sudbina ozona nakon kontakta s tjelesnim tekućinama

Poput drugih plinova, ozon se u čistoj vodi raspada prema Henry-evom zakonu u ovisnosti o temperaturi, tlaku i koncentraciji ozona. U takvom otopljenom obliku ozon nije reaktivan. Za razliku od toga, ozon u kontaktu s biološkim tekućinama (plazma, limfa, urin), djeluje trenutačno, raspada se na atomarni kisik koji je vrlo reaktivan.



Ozon sudjeluje u brojnim biokemijskim reakcijama ljudskog organizma. Povećava brzinu glikolize u eritrocitima, stimulira 2,3-difosfoglicerat koji je odgovoran za po-

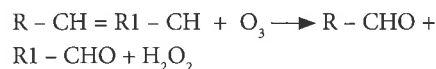
većano otpuštanje kisika u okolno tkivo te poticanje stvaranja eritrocita.

Utječe na Krebsov ciklus, potičući proizvodnju ATP-a.

Oksidira citokrom C te stimulira brojne enzime koji imaju ulogu u neutralizaciji slobodnih radikala.

Ozon reagira s polinezasićenim masnim kiselinama i antioksidansima kao što je askorbinska i urična kiselina te tiolnim spojevima sa -SH skupinama (cistein, glutation i albumin). Ovisno o koncentraciji ozona zapažen je utjecaj ozona i na ugljikohidrate, enzime i RNA. Svi navedeni spojevi se ponašaju kao elektron donori, koji podliježu oksidaciji.

Niže navedena reakcija prikazuje simultanu formaciju reaktivnih kisikovih spojeva (ROS - Reactive oxygen species) i produkata lipidne oksidacije (LOP - lipid oxydation products (2)).



Temelj ROS molekule je vodikov peroksid koji nije radikalni oksidans no ponaša se poput „glasnika“ za ozon, odgovoran za mnogo bioloških i terapijskih učinaka. Prisutnost tragova fero iona ( $Fe^{2+}$ ) bi trebalo izbjegavati iz razloga što oni kataliziraju formiranje vrlo reaktivnih  $OH^{\cdot}$  iona.

Potrebno je obratiti pažnju (kod sistemske primjene) na to da ostaci ROS-a mogu dovesti do stvaranja toksičnih spojeva kao što je peroksinitrit ( $O=NOO$ ) ili hipokloritni anioni ( $ClO^{\cdot}$ ). ROS ima poluvrijeme manje od jedne sekunde, no ipak može dovesti do oštećenja ključnih staničnih elemenata. Potrebno je, dakle, precizno odrediti stvaranje tih spojeva u svrhu postizanja bioloških učinaka bez štetnih posljedica. To je omogućeno određivanjem terapijske koncentracije ozona pomoću ozon generatora (2).

LOP produkti prate peroksidaciju polinezasićenih masnih kiselina koje su prisutne u plazmi. Radikali i aldehidi koji nastaju su toksični te se moraju stvarati u vrlo niskim koncentracijama. U takvom slučaju, nakon krvne reinfuzije ti spojevi budu podvrgnuti razrijeđenju u tjelesnim tekućinama, ekskreciji i metaboliziranju pomoću GSH - transferaze i aldehyd dehidrogenaze. Na taj način submikromolarne koncentracije dosežu sve organe, posebice koštano srž, jetru itd. gdje



Slika 6. Nikola Tesla i njegov prototip ozon generatora

se ponašaju kao signalizacijske molekule za vrijeme trajanja akutnog oksidacijskog stresa. Plazma je ključna sredina gdje se ozon razlaže i reagira: hidrofilni i lipofilni antioksidansi suzbijaju znatnu količinu ozona, no ako je koncentracija pravilno dozirana, oni omogućuju stvaranje ROS-a i LOP-a.

Ozon, kao i njegove reaktivne oblike (superoksidi, atomarni kisik, peroksidi) prirodno proizvode bijele krvne stanice i drugi biološki sustavi u cilju uništavanja štetnih čimbenika. Mijenja i potiče imunostanov, odnosno limfocite, te tako potiče proizvodnju interferona, TNF-a i interleukina 2 koji pokreću daljnje imunostne reakcije. Inhibira metabolizam tumora oksidirajući vanjski lipidni sloj te uništava stanice raka lizom stanice. Utječe na razgradnju kolesterola u krvnim žilama, čime je jedan od čimbenika u prevenciji i terapiji ateroskle-

rotskih oboljenja krvnih žila i posljedica te bolesti.

Štetnost ozona vidljiva je pri dugotrajnom izlaganju velikim koncentracijama ozona i očituje se smanjenjem plućne funkcije.

Želi li se rabiti u medicini, potrebno je izbjegavati njegove štetne učinke (toksičnost) što može biti kontrolirano jedino brižljivom primjenom:

1. Uporabom preciznih ozon generatora sa standardiziranim fotometrom
2. Kontrolirati volumen plina s definiranim koncentracijom ozona
3. Uporabiti optimalne doze za postizanje terapijskog učinka. Za razliku od krvi, oko i respiratorna sluznica su ekstremno osjetljive na djelovanje ozona zbog toga što posjeduju minimalne količine antioksidativnih i neutralizirajućih komponenti. Čisti se ozon stoga ne bi smio udisati (2).

### Mogućnosti primjene ozona

Ozon može biti primjenjen na brojne načine, no nikako se ne smije injektirati intravenozno zbog mogućnosti izazivanja embolusa i neizvjesne aktivnosti ozona. Na temelju eksperimenatlnih podataka te na temelju procjene antioksidativnog kapaciteta ljudske krvi, definiran je „terapijski okvir“ kojim su određene koncentracije ozona s kojima se postiže terapijski učinak bez izazivanja štetnih posljedica. Taj je raspon iznenađujuće širok: od najmanje koncentracije od 10 – 15  $\mu\text{g}/\text{mL}$  pa do 80  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (2).

### Kada uporabiti ozon kao terapijsko svojstvo

Ozon se može rabiti u kombinaciji s osnovnom terapijom ili samostalno kod različitih infektivnih i/ili degenerativnih bolesti:

1. Akutne ili kronične infektivne bolesti, uzrokovane kemorezistentnim bakterijama, virusima ili gljivicama.
2. Osteomijelitis, plućni empijem, peritonitis, fistulirajući abscesi, kronične ulceracije, dijabetičko stopalo, opekotine, ubodi insekata, inficirane rane, opekotine uzrokovane međuzama.
3. Hepatitis, infekcije uzrokovane herpes virusima, infekcije uzrokovane papiloma virusima, gljivične infekcije, parazitarne infekcije.

4. Autoimune bolesti (multipla skleroza, reumatoidni artritis, Crohnova bolest).
5. Ishemične bolesti (moždana i srčana ishemija, limfatična ishemija, venska staza).
6. Degenerativni poremećaji (makularna degeneracija u ovisnosti sa starenjem, dijabetička retinopatija, senilna demencija, gubitak sluha).
7. Bolesti pluća (empijem, astma, kronična opstruktivna bolest pluća, akutni respiratorni distress sindrom).
8. Kožna oboljenja (psorijaza, atopični dermatitis).
9. Kemorezistentni metastatski tumori.
10. Ortopedski problemi, osteoartroza.
11. Sindrom kroničnog umora.
12. Traume, opekotine
13. Hitni kirurški zahvati
14. Prije transplantacije i prije elektivne kirurgije.

### Ozon kao sredstvo za neinvazivnu terapiju

Pažnja neinvazivne terapije za razliku od minimalno invazivne terapije usmjerena je na prevenciju karijesnih lezija te na maksimalno očuvanje demineraliziranog ali ne kavitiranog dentina ili cakline. U tom slučaju remineralizacija predstavlja „restitutio ad integrum“ te postaje moguća ukoliko se uklone svi štetni čimbenici kao i bakterije iz karijesne lezije uz istovremeno poticanje remineralizacije primjenom fluorida. Neinvazivni pristup takvim karijesnim lezijama opravdan je time što sam proces u caklini napreduje vrlo sporo (2).

### Zašto je terapija ozonom posebno primjenjiva kod djece?

Studije pokazuju kako je ta vrsta terapija daleko prihvatljivija za djecu u usporedbi s klasičnim stomatološkim zahvatom. Kontinuirano praćenje i neinvazivni oblik terapije predstavljaju za dijete pozitivno iskustvo te smanjuju anksioznost vezanu uz zvuk bušilice.

Nakon ovih osnova, u sljedećem broju obradit će se vrste generatora ozona i mogućnosti kliničke primjene te dati pregled korištene literature. 