

# KRİYOCERRAHİ VE AĞIZ CERRAHİSİNDE KULLANIM ALANLARI

## CRYOSURGERY AND ITS UTILIZATION TO ORAL SURGERY

A. Harika KUTLUAY<sup>1</sup>

Dilek Aynur ÇANKAL<sup>2</sup>

Süleyman BOZKAYA<sup>3</sup>

### ÖZET

Dondurma yoluyla doku yıkımı metodu olan kriyocerrahi, çeşitli lezyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kriyocerrahi kolay uygulanması, yüksek tedavi oranı ve iyi kozmetik sonuçları nedeniyle tercih edilmektedir. Bu tekniğin dezavantajı özel ekipman gerektirmesidir. Bu derlemede, aşırı soğuk dokular üzerinde oluşturduğu etkiler değerlendirilerek, kriyocerrahinin ağız cerrahisindeki endikasyonları, avantaj, dezavantaj ve komplikasyonları ile hasta seçimi hakkında genel bilgiler verilmiştir. Donma ısısını monitörize eden tekniklerin gelişmesi ve yeni kriyojenlerin kullanıma girmesi ile gelecekte kriyocerrahi uygulamasının çeşitli tıp dallarında daha yaygın olarak kullanılacağı düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Kriyocerrahi, kriyojenler, ağız cerrahisi

### SUMMARY

Cryosurgery, an effective method of tissue destruction by freezing, has been widely used to treat various lesions. Cryosurgery is preferred due to its simple application, high cure rates and good cosmetic results. Requirement of special equipment is disadvantage of this technique. In this review, an overall information is given about the indications of cryosurgery in oral surgery and its advantages, disadvantages and complications along with the selection of patients considering the effects of extreme cold to the tissues. By development of new techniques that monitor the freezing temperature and by use of new cryogens, it is thought that cryosurgery will be used widely in the future in different disciplines of medicine.

**Key Words:** Cryosurgery, cryogens, oral surgery

**Makale Gönderiliş Tarihi** : 29.06.2009

**Yayına Kabul Tarihi** : 05.10.2009

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı, Dt.

<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı, Prof.Dr.

<sup>3</sup>Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı, Dr.

## GİRİŞ

Kriyojenik cerrahi, kriyoablasyon ya da kriyo-koagülasyon olarak da adlandırılan<sup>2</sup> kriyocerrahi yöntemi, Latince 'kryos' kelimesinden kaynağını alan ve uygulandığı dokudaki hücreleri dondurmak yoluyla doku nekrozuna yol açan bir tedavi metodudur.

## TARİHÇE

Kriyocerrahinin tarihi oldukça eskilere dayanmaktadır. Mısır papirüslerinde M.Ö.3000 yılında soğuk kompreslerin Mısırlılar tarafından compound kafa kırıklarında, göğüs yaralanmalarında<sup>16</sup> ve enfekte yaralarda<sup>11,16</sup> uygulandığı bildirilmiştir. Soğuk uygulamalarının tıbbi tedaviler arasına girmesi, Dr. James Arnott'un çalışmalarıyla başlamıştır. Arnott soğuğun hem anestetik hem terapötik etkisini bir arada gösterdiği ilk cihazı geliştirmiştir<sup>11</sup>. Kriyocerrahinin gelişiminde en önemli aşama 17. yüzyılın sonlarında atmosferik gazların sıvılaştırılabileceğinin keşfedilmesi olmuştur<sup>2,10,11</sup>. İkinci önemli gelişme, 1899 yılında J.Dewar tarafından geliştirilen ve bu gazların depolanabildiği, halen kendi adıyla anılan vakum tankının keşfedilmesidir<sup>2,11</sup>. Kriyocerrahiye dermatolojide ilk kullanan kişi Newyork'lu dermatolog White, 1899 yılında deri kanserlerini etkin olarak tedavi etmiştir<sup>10,11</sup>. 1900'lü yıllarda dokunun donma derinliğinin ultrasonografik olarak belirlendiği görüntüleme yöntemleri eşliğinde uygulamalar başlamıştır. 1942-1970 yılları arasında, likit nitrojen ve diğer kriyojenik ajanların kullanıldığı kriyocerrahi cihazları geliştirilmiştir.

1800'lü yıllarda başlayan ve 1968 yılında bugün kullandığımız haline getirilen kriyocerrahi yöntemi, günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır<sup>2</sup>.

## KRİYOCERRAHİDE DOKU HASARININ MEKANİZMASI

Yapılan araştırmalar sonucunda dokuların bir kısmında donma olayının -2°C'de başladığı, ancak çoğu hücrelerin -5°C veya daha altındaki bir ısıda donduğu ve -20°C'nin, daimi hücre harabiyeti için ideal olduğu bildirilmiştir.

Proben ucu ile -20°C sınırındaki alan 'letal alan' olarak adlandırılır. Bu alan içindeki hücreler kriyonekroza uğrarlar. -20°C ve 0°C arasındaki bölgede bulunan hücreler ise donmadan kurtulurlar. Bu önemli bölge iyileşme alanını oluşturur<sup>1,19</sup>.

Günümüze kadar kriyocerrahlar, -20°C'i malignite tabanında oluşan en soğuk ısı olarak kullanırken, günümüzde bazal ve skuamöz hücreli karsinomaların tedavisinde lezyonu tamamen dondurabilmek için -50°C'lik ısı derecesinin gerekli olduğu savunulmaktadır<sup>10</sup>. Gage ve Baust 1998 yılında kesin hücre ölümü için -50°C'yi rehber olarak önermişlerdir<sup>7,14</sup>.

Kriyocerrahi uygulaması sırasında oluşan hasar temel olarak, donmanın hücrelerde oluşturduğu direkt etki ile erimenin oluşturduğu vasküler staza bağlıdır<sup>10</sup>. Donmanın dokudaki hasar etkisi erken ve gecikmiş olarak iki şekilde gerçekleşir. Erken doku hasarı soğuma ve donma ile ilişkili iken, kriyocerrahi uygulamasını takip eden birkaç saat içinde meydana gelen gecikmiş doku hasarı, vasküler staza bağlı olarak ortaya çıkar<sup>7</sup>.

Düşük ısının yumuşak ve sert dokular üzerine uygulandığı zaman oluşturduğu biyolojik değişiklikler iki mekanizma ile meydana gelir. Bu mekanizmalar direkt ve indirekt etkilerdir<sup>11</sup>.

### 1. Direkt Etkiler

1- İntrasellüler ve ekstrasellüler sıvılarda buz kristalleri oluşur.

2- Hücrelerde dehidratasyon ve elektrolitik değişiklikler meydana gelir.

3- Aşırı soğuk hücresel enzimler üzerinde inhibitör etki yapar.

4- Hücre membranındaki ve mitokondrilerdeki lipid-protein kompleksleri denatüre olur.

5- Buz kristallerinin yeniden erimesi sırasında intrasellüler elektrolit seviyesinin ve hücre membranı permeabilitesinin artması nedeniyle ekstrasellüler sıvı hücre içine girer. Bu da hücrelerin şişmesine ve yırtılmasına neden olur<sup>11,29</sup>.

Donmadan sonra, erime süresince özellikle -20°C ila -25°C'de rekristalizasyon olarak adlandırılan süreç gerçekleşir yani buz kristalleri birbiriyle kaynaşır ve membran için zararlı daha büyük kristaller oluşur. Erime ile ekstrasellüler çevre kısa sürede hipotonik hale gelir, su zarar görmüş hücrelere girer, hücre hacmi artar ve membran yırtılabilir.

### 2. İndirekt Etkiler

1- Vasküler Etkiler: Donma sırasında tam bir vasküler staz oluşur. Kan akımı 10 dakika sonra nor-

male döner. Vasküler değişiklikler ve kan akımındaki staz mikrotrombüse yol açarak iskemik nekroz oluşur<sup>11,15,19</sup>.

2- İmmünolojik Etkiler: Normalde hücre içinde mevcut olan antijenik maddelerin hücrenin soğuk tesiri ile parçalandıktan sonra serbest hale geçmesi ve donma olayının moleküler yapıda bir değişim meydana getirmesinden doğar<sup>11,15,19</sup>.

### DONMA-ERİME SIKLUSLARI

Kriyocerrahideki doku hasarı mekanizmasını anlamak, kriyocerrahinin önemli parçası olan donma-erime sikluslarının incelenmesini gerektirir. Dondurulan her dokunun soğuma-ısıma parametreleri değişkenlik gösterir. Örneğin, kriyocerrahi probuna yakın olan doku çabuk soğurken, periferik doku yavaşça soğur. Erime dereceleri ve zamanları da farklılık gösterir. Donma süresi, dondurulan dokunun hacmine, derinliğine ve cerrahın tecrübesine göre saniyelerden dakikalara kadar değişmektedir<sup>29</sup>.

Hızlı erime hücrelerin ölümüne engel olacağı için, erime süresi hızlandırılmamalıdır. Erime süresinin daha uzun olması, buz kristallerinin çok büyümesi ve erime etkilerinin artması sebebiyle hücrelere verilen zararı artıracaktır. Yapılan araştırmalar, hücre ölümü mekanizmasında yavaş erimenin hızlı soğutmadan daha önemli olduğunu göstermiştir<sup>14</sup>.

Donma-erime sikluslarının tekrarlanması son olarak meydana gelen nekrozu önemli ölçüde artırır. Donma-erime siklusları arasındaki boşluk da önemli bir faktördür. Bu süreç uzun tutulursa takibindeki donma siklusu daha verimli olur<sup>14</sup>.

Yavaş donma ekstrasellüler, hızlı donma ise intrasellüler buz oluşumuna yol açar. Yavaş erime sırasında dokularda elektrolit ve kimyasal madde artışı görülür. Bu nedenle hızlı donma ve yavaş erime teknik açıdan tercih edilmektedir<sup>10,21</sup>.

### KRİYOJENİK LEZYON

Kriyojenlerin cerrahi uygulanması sonucu 'kriyolezyon' meydana gelir. Kriyolezyonun gelişimi dokunun ısı iletkenliği, lezyona komşu dokunun kendine özgü ısısı ve dokunun kan perfüzyon oranı tarafından yönetilir<sup>19</sup>. Kriyolezyon dondurulan dokunun hacmine tamamen uyumlu, sınırları keskince belli nekroz ile karakterizedir. Kriyolezyonun mer-

kezi tamamıyla nekroze olurken periferindeki 2-5 mm'lik doku ise kısmen zarar görür<sup>14</sup>.

### EKİPMAN

Ekipman, şiddetli soğuk elde edilmesinde kullanılan ajan olan kriyojen bir madde ve bunu lezyona uygulayacak aksesuarlardan oluşmaktadır. Kriyocerrahi uygulamasında nitröz oksit, likit nitrojen, karbon dioksit gibi pek çok kriyojen madde kullanılmaktadır<sup>10,27,29</sup> (Tablo I).

En soğuk ve en geniş hacmi hasara uğratan kriyojen olması<sup>10</sup> nedeniyle yumuşak doku lezyonlarının tedavisinde en sık likit nitrojen tercih edilmektedir. Ucuz olup hastalar tarafından kolay kabul edilen likit nitrojen<sup>1,27</sup>, izole edilmiş bir Dewar tankında güvenli bir basınçta saklanmalıdır<sup>10,13</sup>.

Kriyocerrahi uygulamalarında çapları 1 mm'den 30 mm'e kadar değişen temas problemleri kullanılmaktadır. Lezyonun çeşidine göre seçilen prob farklı olmaktadır. Kriyocerrahi öncesinde uygulanan problemler, huni şeklindeki araçlar ve ısıya duyarlı uçları mutlaka otoklavda, en az 5 dakika süre 250°C'de sterilize edilmelidir. Hastalar arasında kontaminasyon oluşmasını engellemek amacıyla bir kez kullanılıp değiştirilebilen pamuk uçlu aplikatörler, huni şeklinde aygıtlar ve plastik kaplar kullanılabilir<sup>10</sup>.

### KRİYOCERRAHİ TEKNİĞİ

Kriyocerrahi tekniğinin temel özellikleri, letal sıcaklığa çabuk ulaşma, erimenin yavaş olması ve donma-erime sikluslarının tekrarlanmasıdır<sup>14</sup>. Bu amaçla kriyojenlerin dokuya uygulamasında başlıca iki sistem vardır<sup>11,29</sup>.

**Tablo I.** Bazı kriyojen maddeler ve donma dereceleri

Kriyojen Maddeler	Donma Dereceleri (°C)
Nitröz oksit	-90
Likit nitrojen	-196
Likit argon	-185,7
Freon 114	+4
Freon 22	-41
Freon 12	-29,8
Klorodiflorometan	-41
Dimetileter ve propan	-24, -42
Karbondioksit (solid)	-78,5
Helyum	-189,5

**1- Açık sistem:** Açık sistemde tekniğe bağlı olarak kriyojenin soğuk etkisi derin dokulara penetre olamayıp, sadece 2 mm derinliğe kadar dondurma işlemi yapabilmektedir<sup>11</sup>. Bununla birlikte açık sistem ekstra alet gerektirmeyen, likit nitrojen ve pamuk çubukların ucuzca elde edilebileceği<sup>29</sup>, kolay uygulanabilen bir teknik olup, geniş, benign ve enflamatuvar yüzeysel lezyonlarda kapalı sisteme üstünlük sağlamaktadır<sup>11</sup>. Yüzeysel lezyonlarda kullanılan bu sistemde, karbondioksit (-78.5°C) veya likit nitrojen (-196°C) direkt olarak lezyon üzerine uygulanmaktadır.

Bu uygulama iki şekilde yapılmakta olup, birincisi çok ince çubukların ucuna sarılan pamukların direkt olarak likit nitrojene batırılması ve lezyon üzerine tatbikidir. Lezyonun çapına uygun pamuk uçlu çubuklarla yapılan bu uygulamaya 'dipstick teknik' denilmektedir<sup>10,31</sup>. Bu tekniğin dezavantajları, kontaminasyona yol açabilmesi ve derin dondurmalarda kontrolünün zor olmasıdır<sup>10</sup>.

Açık sistemdeki ikinci yöntem bu amaçla geliştirilmiş olan likit nitrojen spreylelerinin direkt olarak lezyon üzerine sıkılması ile soğuk tatbikidir. Lezyon üzerinde spreyle rahatlıkla dolaştırılabilir ve geniş yüzeylere kolaylıkla uygulanabilir. Ancak dokuya yapılan spreyle işlemi sırasında likit nitrojenin uçması sonucu kriyojenin donma etkisi azalabilmektedir<sup>11</sup>.

**2- Kapalı Sistem:** Daha derin lezyonlarda kullanılabilen kapalı teknikte kriyojenin lezyonla direkt ilişkisi yoktur<sup>29</sup>. Hassas ve kompleks aletlerin kullanımını gerektirir<sup>27</sup>. Kapalı bir kriyocerrahi sisteminin kriyojen silindiri, basınç subabı, kriyojen, kriyotabanca ve kriyoprob ile uçları olmak üzere beş ana bölümü vardır. Probun ucu iyi iletken bir metalden yapılmış olup, kriyojenin tüm ısını lezyon üzerine iletir.

Kapalı sistem ile uygulanan bölgede daha keskin sınırlı donma ve nekroz sağlanır. Donma, merkezi bir odaktan düzgün bir şekilde yayılır. Proba, lezyon üzerine uygulanırken baskı yapılarak dokuların sıkıştırılması ve düşük ısının daha derinlere homojen olarak iletilmesi sağlanır.

Yüzeysel dondurma, 2 cm'den derin lezyonlarda başarısız olmaktadır. Yüzeysel minimum, derinde maksimum etkiyi elde etmek için intralezyoner kriyocerrahi yöntemi, özel uçlar ile direkt lezyonun ta-

banına uygulanır. Kriyocerrahinin tekniklerine ek olarak, dondurulmuş karbondioksitin kuru, katılaştırılmış çubuk ya da kalıplar halinde direkt olarak deriye uygulandığı karbondioksit tekniği de sıralanabilir<sup>10</sup>.

### Donma Derecesinin Ölçülmesi:

Oluşturulan etkinin yeterli olup olmadığını belirlemek için donma derecesini bilmek çok önemlidir. Kriyocerrahi uygulanırken hedef dokuda, etraftaki normal dokuyu da içine alacak şekilde bir buz topu oluşumu hem görülebilir, hem palpe edilebilir. Bu değerlendirmeyi yaparken kullanılan ölçütler vardır:

1. Donma zamanı

2. Halo erime zamanı: Lezyonun çevresindeki normal dokudaki erime zamanı

Koplet erime zamanı: Tüm buz topunun erime zamanı

3. Hedefte oluşan buz topunun ölçülmesi: Buz topu özellikle hızlı dondurma sırasında daha belirgin olmaktadır<sup>10</sup>.

Derin dondurma söz konusu olduğunda donma derecesini belirlemek oldukça güç olmaktadır. Özellikle malign lezyonların kriyocerrahisi sırasında ek monitörizasyon yöntemlerine ihtiyaç vardır. Bunlar:

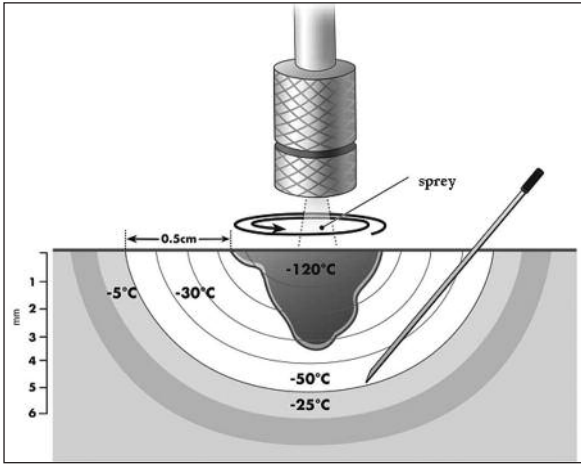
1- Termokapıl kullanımı: Isıya duyarlı uçların lezyon tabanına yerleştirilmesi ve ısının pirometre tarafından değerlendirilmesidir. Termokapıl, kriyocerrahi ile tedavi edilen lezyonun marjinal bölgelerindeki ısıyı izleme olanağı verir. Kriyocerrahi uygulanan alan ile çevresindeki ısı farklılıkları termokapıl kullanımının gerekliliğini gösterir<sup>9,19</sup> (Şekil 1).

2- Elektrodlardan faydalanarak elektrik empedansının ölçümü: Bu tekniğin esası donma sırasında elektrik iletiminin artmasına dayanmaktadır.

3- Ultrasonografi tekniği: Lezyonun kalınlığı ve ısıya duyarlı uçların nereye yerleştirileceğini belirler.

4- Lateral yayılımın hesaplanması da donma derecesinin belirlenmesinde çok önemli bir parametredir<sup>10</sup>.

Günümüzde CT, MRI, ve elektrik empedans tomografi monitörizasyon için kullanılmaktadır<sup>7</sup>.



Şekil 1. Kriyocerrahi uygulanan alan ile çevresindeki ısı farklılıkları

Bu yöntemler kullanılmazsa dokunun yıkımının gerçekleştirildiği kesin olarak değerlendirilemez<sup>19</sup>.

## KRİYOCERRAHİ UYGULANMASINDA TEMEL PRENSİPLER

### Benign Lezyonlar

Benign lezyonların tedavisinde bir donma-erime siklusunun açık sprey tekniği ile, lezyonların büyüklüğüne göre değişmesi ile birlikte 3-60 saniye süreyle uygulanması yeterli olmaktadır.

### Premalign Lezyonlar

Premalign lezyonların tedavisinde daha uzun donma zamanı kullanılmaktadır. Lezyon tipine ve derinliğine bağlı olarak bir veya iki donma-erime siklusu uygulanmaktadır. -25°C ila -50°C derece arasındaki donma ısıları tercih edilmektedir. Keratoakantoma ve lentigo maligna, malign lezyonların kriyocerrahi prensipleri ile tedavi edilmelidir.

### Malign Lezyonlar

Bir santimetrelik bir alan için 30 - 60 saniyelik bir dondurma uygulanmalıdır. Lateral yayılım en az 3-5 mm olmalıdır. 3 mm'den daha derin lezyonların tedavisinde 2 donma-erime siklusu uygulanmalıdır. Lezyon tabanında ölçülen ısının -40°C ila -60°C olması tercih edilmektedir. Büyük lezyonlarda lezyonun 'shave ekzizyon' ile destrüksiyonundan sonra kriyocerrahi uygulamasıyla daha başarılı sonuçlar alınmaktadır<sup>10</sup>.

## Dokunun Cevabı

Kriyocerrahinin sert dokularda oluşturduğu etkiler incelendiğinde kemik dokusundaki değişikliklerin nekrotik, osteojenik ve remodelasyon dönemi olmak üzere üç aşamada olduğu bildirilmiştir<sup>11</sup>.

İnsan organizmasında dokuların donmaya karşı hasarlanmaları farklı derecelerde olmaktadır (Tablo II). Kollajen fibriller ve kıkırdak doku donmaya oldukça dirençlidir. Melanositler, keratonistlere göre donmaya karşı daha duyarlıdır. Örneğin, melanositler -4°C ila -7°C'de ölüirken, keratinositlerde hasar oluşması için -30°C ila -40°C'lik soğutma gerekir<sup>10,27</sup>.

Kriyocerrahinin ağız mukozasında oluşturduğu klinik olarak izlenebilen değişiklikler:

İlk 24 saat içinde dokuda hiperemi ve hafif bir şişlik, daha sonra sınırları oldukça belirgin bir nekrotik alandır<sup>11,14</sup>. Geç dönemde donmuş doku çevresinde demarkasyon başlar ve nekrotik bölge atılır. Hastada bu dönemde hafif ağrı şikayeti olabilir.

Benign ve premalign lezyonlar, 2-4 hafta, malign lezyonlar ise 4-6 hafta içerisinde iyileşme eğilimindedirler<sup>10</sup>.

### Postoperatif Bakım:

Benign lezyonların kriyocerrahisi sonrasında genellikle postoperatif bakım gerekmemektedir. Malign lezyonların tedavisinden sonra, eksudatif aşamada su ve sabun ile yıkama, hidrojen peroksit, alkol ve antibiyotikli pomad uygulaması, iyileşmenin zor olduğu vakalarda ise sentetik örtücülerin kullanılması önerilmektedir<sup>10</sup>.

Tablo II. Farklı hücre tiplerinin soğuğa karşı gösterdiği hassasiyet

Melanositler	soğuğa en çok hassasiyet
Bazal Hücreler	
Spinoz Hücreler	
Keratinositler	
Bakteriler	
Bağ Dokusu	
Sinir Bağ Dokusu Kılıfı	
Endotel Kan Damarları	
Virüsler	soğuğa en az hassasiyet

## KRİYOCERRAHİNİN ENDİKASYONLARI

Kriyocerrahinin; dermatoloji, nörocerrahi, üroloji, jinekoloji<sup>5,11,13</sup>, oftalmoloji, onkoloji<sup>5,13</sup>, plastik cerrahi, gastroenteroloji, kulak-

burun-boğaz ve ağız cerrahisinde kullanım alanlar bulunmaktadır<sup>11</sup>.

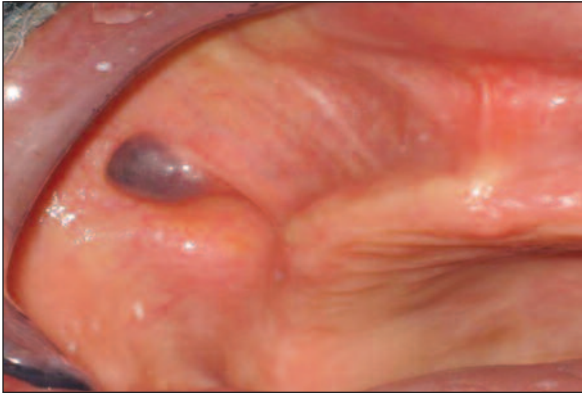
Kriyocerrahi çeşitli benign ve malign deri lezyonlarının tedavisinde uygulanabilmektedir<sup>8,10</sup>.



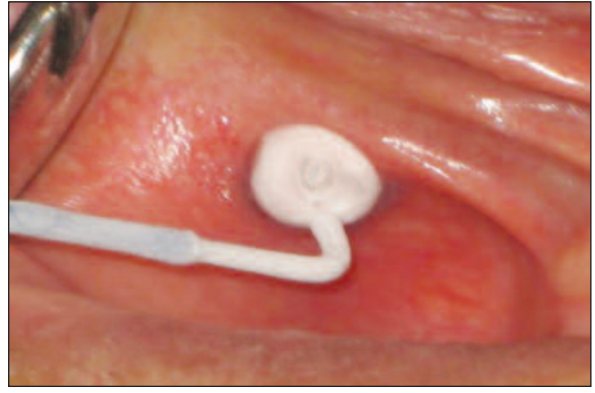
**Resim 1.** Kliniğimizde tedavi edilen 57 yaşında erkek hastanın diaskopi yöntemiyle klinik olarak hemanjiyom tanısı konan, sağ tüber palatinal mukozada lokalize lezyonu



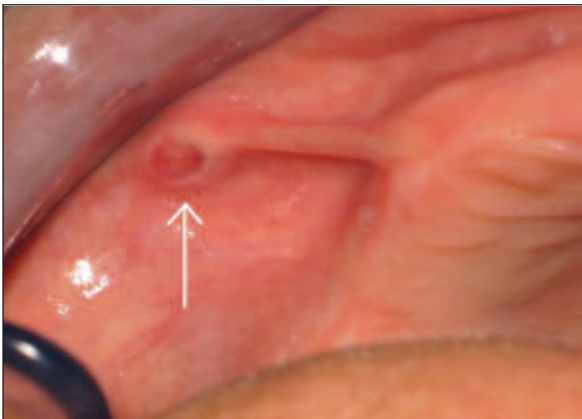
**Resim 2.** Sağ tüber palatinal mukozada lokalize hemanjiyomun kriyocerrahi ile tedavisinden 3 gün sonraki görünümü



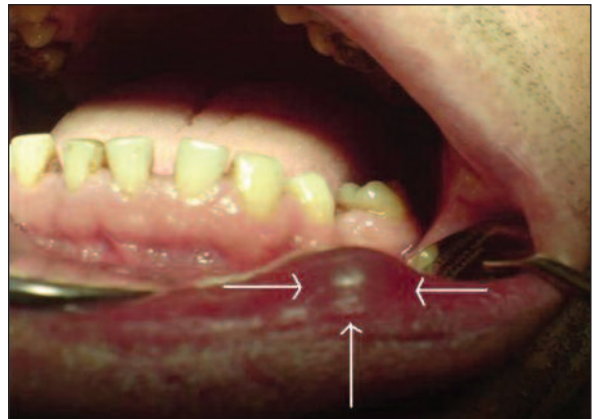
**Resim 3.** Kliniğimizde tedavi edilen 76 yaşında erkek hastanın sağ vestibül mukozasında lokalize hemanjiyom



**Resim 4.** Sağ vestibül mukozada lokalize hemanjiyomun kriyocerrahi ile tedavisi sırasında görünümü



**Resim 5.** Sağ vestibül mukozada lokalize hemanjiyomun kriyocerrahi ile tedavisinden 2 hafta sonraki görünümü



**Resim 6.** Kliniğimizde tedavi edilen 43 yaşında erkek hastanın sol alt dudığında lokalize mukosel



**Resim 7.** Sol alt dudakta lokalize mukoselin kriyocerrahi ile tedavisinden 1 hafta sonraki görünümü



**Resim 8.** Kliniğimizde tedavi edilen 59 yaşında kadın hastanın sol bukkal mukozasında lokalize fibrom



**Resim 9.** Sol bukkal mukozada lokalize fibromun kriyocerrahi ile tedavisinden 3 hafta sonraki görünümü



**Resim 10.** Kliniğimizde tedavi edilen 27 yaşında kadın hastanın sağ bukkal mukozasında lokalize liken planus

Gage ve Baust<sup>13</sup> yayınladıkları makalede; kriyocerrahinin, deri kanserlerinde, göz, beyin, farinks, larinks, bronşiyal, karaciğer, pankreas, böbrek, prostat, kemik, meme tümörlerinde ve ağız kanserlerinde uygulanabileceğini belirtmişlerdir.

Kriyocerrahinin ağız cerrahisindeki kullanım endikasyonları ise şunlardır:

Hemanjiyom gibi kanama kontrolünün güç olduğu vasküler anomaliler (Resim 1-5),

Hiperplastik oluşumlar, epulis fissuratum, mukozal kistleri, mukosel (Resim 6,7) ve fibrom (Resim 8,9) gibi küçük hacimli benign lezyonlar,

Liken planus (Resim 10,11) ve lökoplaki gibi atipik epitelyal oluşumlar ve prekanseröz lezyonlar,

Malign melanom, osteosarkom, adenokistik karsinom, karsinoma in situ, skuamöz hücreli karsinom gibi malign lezyonlar,



**Resim 11.** Sağ bukkal mukozada lokalize liken planusun kriyocerrahi ile tedavisinden 2 hafta sonraki görünümü

Herpes lezyonları, kaposi sarkomu gibi viral lezyonlar,

Piyojenik granülom, diskoid lupus eritematozus gibi enflamatuvar lezyonlar,

Paroksizmal trigeminal nevralkji<sup>11,21</sup>.

Hemanjiyomlar, kriyocerrahi için çok uygun lezyonlardır. Çünkü normal cerrahi prosedürde ciddi kanama problemleri ile karşılaşılabilir. Bu lezyonlardan biyopsi yapılması da yine aynı sebeple tedavi şeklini değiştirebilir ve komplike hale getirebilir. Bu nedenle bu lezyonlar, hastanın hikayesi alınarak ve palpasyon yapılarak arteriovenöz malformasyonlardan; diaskopi yöntemi uygulanarak mavi nevustan ayırıcı tanısı yapılip hemanjiyom klinik tanısı konarak, kriyocerrahi ile kan kaybı olmadan tedavi edilirler ve operasyon sonrası minimum skarla iyileşirler<sup>6,11</sup>. Tal ve arkadaşları, dudakta lokalize hemanjiyomları kriyocerrahi ile tedavi etmişler, lezyonların 2 ila 4 haftada tamamen iyileştiğini, 2,5 yıllık takipte hiçbir skar ve nüks gözlenmediğini belirtmişlerdir<sup>26</sup>.

Toida ve arkadaşlarının<sup>28</sup> ağız boşluğunun mukozal kistlerine kriyocerrahi uyguladıkları 18 hasta üzerinde yapılan çalışmada, tüm lezyonlar 2-4 hafta sonra tamamen iyileşmiş ve 5 yıllık takip döneminde nüks görülmemiştir<sup>19</sup>. Mocan ve arkadaşları<sup>18</sup> ise ağız boşluğundaki biri dile, diğerleri alt dudağa ait 3 mukosele uyguladıkları kriyocerrahi yönteminin, tükürük bezi kistlerinde kolay uygulanabilir olduğunu ve nüks olasılığını azalttığını bildirmişlerdir.

Yeh<sup>29</sup>, yaptığı çalışmada, 92 hastada mevcut mukosel, lökoplaki, hemanjiyom, fibrom, eroziv liken planus ve verrüköz hiperplaziye içeren 102 benign oral lezyonun basit kriyocerrahi ile tedavi etmiştir.

Yeh<sup>30</sup>, yaptığı diğer bir çalışmada, oral melanotik makülü bulunan yaşları 5-65 arasında değişen 15 hastada likit nitrojenli pamuk çubukları lezyon üzerine uygulamıştır. Melanotik maküllerin 1 hafta içinde kaybolduğunu, operasyondan sonra ağrı, kanama, enfeksiyon ve skar oluşmadığını belirtmiştir.

Yeh<sup>31</sup>, başka bir çalışmasında 17'si verrüköz hiperplazi ve 9'u verrüköz karsinom olan 26 lezyonu, ekzofitik bölümlerini mukoza yüzeyinden 'shave' ekzizyon ile uzaklaştırdıktan sonra, lezyonların tabanına basit kriyocerrahi uygulayarak tedavi etmiştir.

McCreary ve McCartan<sup>17</sup> oral liken planusun tedavisi konulu makalelerinde, kriyocerrahi ile yeterli tedavinin yapılabileceğini belirtmişlerdir.

Arıkan ve arkadaşları<sup>3</sup>, minör ya da rekürrent aftöz stomatit bulunan hastalarda kriyocerrahinin ağrıyı azaltmadaki etkisini araştırdıkları çalışmalarının sonucunda, ağrının şiddetinde ya da aftöz stomatitin boyutlarında farklılık gözlenmediğini, ancak kriyocerrahi tedavisi yapılan grupta daha az ağrı oluştuğu belirtmişlerdir.

Schmidt ve Pogrel<sup>24</sup>, likit nitrojen kriyocerrahisinin, kemik yapısında bozulmaya sebep olmadan kemik içindeki hücrelere etki etmesi avantajına dayanarak çene lezyonlarının tedavisinde kriyocerrahi kullanımını araştırmışlardır. Yazarlar, sadece enüklasyon ile yapılan tedavilere göre enüklasyon ile likit nitrojen kriyocerrahisinin kombinasyonu yönteminin, agresiv çene lezyonları tedavisinde başarıyla uygulanabileceğini belirtmişlerdir<sup>24,25</sup>.

Schmidt ve Pogrel<sup>23</sup>, panoramik radyografilerinde inferior alveoler kanal ile ilişkili 15'inde odontojenik keratokist, 1'inde fibrosarkom bulunan 16 hastaya, enüklasyonu takiben kriyocerrahi uygulamışlardır. Erken dönemde, 2 hastada anestezi, diğer 14 hastada parestezi gözlemlenmişlerdir. Ortalama 91 gün sonunda hastalar normal hislerini kazanmış, anormal sinir fonksiyonu ise olmamıştır. Yazarlar araştırmaları sonucu enüklasyonu takiben kriyocerrahi tedavisinin likit nitrojenin vital yapıları koruması avantajı ile inferior alveoler sinirinde minimal değişim oluşturacağını belirtmişlerdir.

Curi ve arkadaşları<sup>9</sup> çenelerinde solid ameloblastoma bulunan 36 hastada önce küretaj, ardından likit nitrojen ile kriyocerrahi uygulamışlardır. Amaçları invaziv kemik lezyonlarında radikal cerrahi uygulamalarının oluşturduğu problemlerle karşılaşmadan tedavi sağlamak olan araştırmacılar, kemikte oluşabilecek komplikasyonlardan patolojik fraktür ve sekestr formasyonun, otojen kansellöz kemik grefti kullanılarak engellenebileceğini belirtmişlerdir. Sadece 1 vakada patolojik fraktür gelişen bu çalışmanın sonucunda küretajı takiben kriyocerrahi tedavisinin lokal nüks oranını azaltabileceği sonucuna varmışlardır<sup>9</sup>.

Pogrel ve arkadaşları<sup>20</sup> domuzlar üzerinde yaptıkları çalışmalarda, yapay kemik defektlerinde likit nitrojen kriyocerrahisi ve kemik greftlerinin etkilerini araştırmışlardır. Likit nitrojen kriyospresiyinin, de-



fektin etrafındaki kemik bölgesini devitalize ettiğini belirtmişlerdir. Prekanseroz lezyonlar, kriyocerrahi ile başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir. Çoğu yüzeysel lezyonlar gerek sprey gerekse proplar ile tedavi edilebilirler ancak lezyonlar derin ise kriyoprob birkaç seans uygulanmalıdır<sup>11</sup>.

Kriyocerrahi ile genellikle lenf nodlarına metastaz yapmayan lezyonlar fokal olarak tedavi edilirler. Çapı 2 cm'den küçük ağız içi malign tümörlerin tedavisi için uygulanabilecek iyi bir tedavi yöntemidir. Lezyon metastatik karakter kazandığı veya lokal yöntemlerle kontrolü sağlanamadığı zaman, uygulanan kriyocerrahiye destek olarak cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi tek veya kombine olarak uygulanmalıdır<sup>11</sup>.

### HASTA SEÇİMİ

Hastanın genel sağlık durumu iyi olmalıdır. Hastanın immün sisteminde problem ve soğuğa karşı aşırı hassasiyet olmamalıdır. Ürtiker ve soğuğa karşı bir duyarlılığın görüldüğü, kan damarlarının kasıldığı ya da daraldığı bir rahatsızlık olan 'Raynaud Fenomeni' olanlarda kriyocerrahi uygulanmamalıdır<sup>1</sup>.

Kriyocerrahi 'pace-maker' kullanan, oral anti-koagulan tedavisi alan hastalar gibi diğer cerrahi yöntemlerin riskli olduğu durumlarda, lokal anesteziyi tolere edemeyen olgularda, çok sayıda lezyonu olan hastalarda, Hepatit-B ve HIV gibi kan yoluyla geçebilecek enfeksiyonu olan kişilerde, yaşlılarda, çocuklarda, kemik ya da kırıkdağa fikse ya da sık tekrarlayan tümörleri olan hastaların tedavisinde özellikle tercih edilmektedir<sup>10</sup>.

### KRİYOCERRAHİNİN AVANTAJLARI

- 1- Çalışma ortamı için uygundur.
- 2- Ağrısız bir tekniktir. Genellikle anesteziye gerek duyulmaz.
- 3- Kanama yoktur.
- 4- Cerrahi kapatmaya gerek yoktur. Sutür gerektirmez.
- 5- Yaşlı hastalar ve çocuklar tarafından kolaylıkla tolere edilebilir.
- 6- Bütün tedavi süresi birkaç dakikadır.
- 7- Tedavi tekrar edilebilir.

8- Komplikasyon oranı düşüktür.

9- Estetik sonucu iyidir. Kriyocerrahide genellikle skar dokusu oluşmamaktadır.

10- Kemik veya kırıkdağa fikse ya da sık tekrarlayan tümörlerin tedavisinde radyoterapi ve kemoterapi gibi diğer tedavi yöntemleri ile birlikte kullanılabilir.

11- Hastanın kanıyla direkt kontakt kurulmadığından kontaminasyon riski azdır.

12- Uygulanan soğuğun derin dokulara infiltrasyonu monitörize edilebilir.

13- Gebelikte kullanılabilir.

14- Ucuz bir tedavi yöntemidir<sup>4,11,29</sup>.

15- Cerrahi müdahalenin riskli olduğu ve aşırı cerrahi anksiyetesi olan hastalarda kullanılabilir<sup>10,11,29</sup>.

Kriyocerrahinin bir başka avantajı, donmuş dokudan biyopsi alınabilmesidir<sup>11</sup>. Bununla birlikte, Fabio ve arkadaşları, oral biyopsi için kriyocerrahinin kullanılmasını, dokuda harabiyet oluşturarak, histopatolojik incelemeyi engelleyebileceği nedeniyle önermemişlerdir<sup>4</sup>. Bu nedenle, ön tanısı şüpheli olan oral lezyonların biyopsisi amacıyla kriyocerrahi tekniğinin kullanımı ilk sırada tercih edilmemelidir.

### KRİYOCERRAHİNİN DEZAVANTAJLARI

- 1- Özel ekipman gerektirir.
- 2- Genellikle yüzeysel lezyonlarda kullanılır. Derin lezyonlarda cerrahi yöntemlere ihtiyaç duyulur.
- 3- Dokuların yoğunluklarına göre etkinliği farklıdır. Kemik, sinir kılıfı, arter gibi bazı dokular donmaya karşı diğerlerinden daha dirençlidir.
- 4- Yaranın iyileşmesi normal yaranın iyileşmesinden daha uzun sürer.
- 5- Az sıklıkla görülse de meydana gelen skar dokusu, protez açısından diş hekimi için problem yaratabilir<sup>3,18,29</sup>.
- 6- Prob ucu 3,5 santimetreden geniş lezyonlara uygulanamaz<sup>11</sup>.

### KRİYOCERRAHİNİN KOMPLİKASYONLARI

Kriyocerrahinin komplikasyon oranı oldukça düşüktür<sup>11</sup>. Kriyocerrahinin komplikasyonları geçici

ve kalıcı komplikasyonlar olarak iki grup altında toplanabilir:

### Geçici Komplikasyonlar:

En sık rastlananları, ağrı ve ödemdir<sup>10-12,27</sup>. Uygulamanın başlangıcında, donma, batma ve yanma hissi verebilir; ancak bu durum, kişiden kişiye değişen bir olaydır. Bölge tamamen donduğunda bir anestezi hali olur. Fakat erimeye başladığında bulgular tekrar geri gelir.

Kriyocerrahiye takiben bölgede çoğu zaman hafif bir ödem olur<sup>10,22</sup>. Ağız ve yüz bölgesine yapılan uygulamalarda yanakta şişliklere neden olabilir.

Sekonder enfeksiyon nadir görülen bir komplikasyondur. Bölgeyi operasyon sonrası travmaya karşı korumak, antibiyotik tozlar ve kremler kullanmak bu komplikasyonu azaltır<sup>11</sup>.

Diğer geçici komplikasyonlar; senkop, ateş, soğuk ürtikeri, nitrojen gazının deri altına kaçması, piyojenik granülom, hipertrofik skar, parestezi olarak sıralanabilir<sup>10-12</sup>.

### Kalıcı Komplikasyonlar:

Kriyocerrahi uygulanacak bölgenin yakınından geçen yüzeysel sınırlar uygulama sırasında hasar görülebilirler. Bu durum dikkatlice değerlendirilmezse kalıcı parestezilere neden olmaktadır. Buna karşın alınacak önlemler, zamanı sınırlı tutmak ve uygulama basıncını azaltmaktır. Uygulama sonunda oluşabilecek ülserasyonlar genellikle operasyon sırasında hekimin dikkatsiz yaklaşımı sebebiyle oluşurlar. Böyle durumlarda iyileşme sonrası kalıcı skarlar meydana gelebilmektedir. Diğer kalıcı komplikasyonlar; atrofi, hiperpigmentasyon, hipopigmentasyondur<sup>10-12</sup>.

### Kriyocerrahinin Başarılı Olmasında

#### Etkili Faktörler

Lezyonun iyi seçimi, tekniğin iyi uygulanması, tek siklus ya da çift siklus donmanın uygun seçimi, kriyocerrahi öncesi derin kazıma ve küretajın tedaviye eklenmesidir<sup>10</sup>.

Etkin bir kriyocerrahi uygulaması;

- 1- Donan lezyonun büyüklüğüne ve genişliğine,
- 2- Kriyojenlerin özelliğine,
- 3- Proben (veya spreyin) genişliğine,
- 4- Dokuya uygulanan basınca,

5- Dondurulan dokunun derinliğine ve hacmine,

6- Uygulanan dokunun iletkenliğine ve ozmolaritesine,

7- Hücre yapısına ve dokunun damar yoğunluğuna bağlıdır<sup>11</sup>.

### GELECEKTE KRİYOCERRAHİ

Kriyocerrahideki gelişmeleri değerlendirmek ve takip etmek amacıyla ilki 1971 yılında Girit adasında olmak üzere birçok uluslararası kongre düzenlenmiştir. Birçok cerrah ve terapist tarafından 'power of cold' yani soğüğün gücü fark edilmiş ve kabul edilmiştir.

Görüntüleme teknolojisindeki gelişmeler ve yeni kriyocerrahi aparatlarının geliştirilmesi, kriyocerrahinin uygulanabilirliğini artırırken; uzay teknolojisindeki ilerlemeler sayesinde daha yüksek dondurma güçleri araştırılmaktadır. Etkili tıbbi teknik aletlerin geliştirilmesine paralel olarak yakın gelecekte çeşitli kanser tiplerine modern kriyocerrahinin başarıyla uygulanması beklenilmektedir.

Kriyocerrahinin gelişmesiyle eş zamanlı olarak biyolojik sistemlerde sıfırın altı sıcaklıkların etkilerinin araştırıldığı kriyobiyoloji adı verilen yeni bilim alanı doğmuştur. Kriyobiyoloji bilim alanındaki gelişmelere paralel olarak kriyocerrahi yönteminin de gelişeceği öngörülmektedir<sup>16</sup>.

### KAYNAKLAR

1. Abramotivis W, Losornio M, Marais G, Perlmutter A. Cutaneous cryosurgery. Dermatol nursing 18: 456-459, 2006.
2. Adışen E, Aksakal B. Dermatolojik cerrahinin tarihçesi. T Klin Dermatoloji 17: 192-200, 2007.
3. Arikan OK, Birol A, Tuncez F, Erkek E, Koc C. A prospective randomized controlled trial to determine if cryotherapy can reduce the pain of patients with minor form of recurrent aphthous stomatitis. Oral Surg Oral Pathol Endod 101: E1 2006 -5.Epub, 2005.
4. Camacho-Alonso F, Lopez-Jornet P, Bermejo-Fenoll A. Effects of scalpel (with and without tissue adhesive) and cryosurgery on wound healing in rat tongues. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 100:E58-63, 2005.
5. Chorowski M, Piotrowska A. Comparative analysis of the cryogens used in cryomedical applications. Proceedings of the Twentieth International Cryogenic Engineering Conference 27: 987-990, 2005.

6. Choung JW. Cryosurgical treatment of cavernous hemangioma in oral cavity. *Int J Oral Maxillofac Surg* 34: 116, 2005
7. Chua KJ, Chou SK, Ho JC. An analytical study on the thermal effects of cryosurgery on selective cell destruction. *J Biomech Eng* 40: 100-116, 2007.
8. Cryosurgery. *Curr Probl Dermatol* 15: 223-250, 2003.
9. Curi Martin M, Dib Luciano L, Pinto S. Management of solid ameloblastoma of the jaws with liquid nitrogen spray cryosurgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 84: 339-344, 1997
10. Çalhkoğlu E, Gürgey E. Kriyocerrahinin dermatolojide kullanım alanları. *T Klin Dermatoloji* 9: 104-111, 1999.
11. Çılbır Ö, Karaca I. Kriyocerrahi ve ağız cerahisindeki uygulamaları. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg* 7: 94-99, 1997.
12. Ekmekçi T.R, Altunay Kıvanç İ, Köşlü A. Kriyocerrahi uygulanan hastalarda görülen komplikasyonlar. *Türkderm* 35: 285-292, 2001.
13. Gage AA, Baust J. Cryosurgery for tumors. *J Am Coll Surg*. 205: 342-356, 2005.
14. Gage AA, Baust J. Mechanisms of tissue Injury in cryosurgery. *Cryobiology* 37: 171-186, 1998.
15. Hoffmann N, Bischof J. The cryobiology of cryosurgical injury. *Urology* 60: 40-49, 2002.
16. Korpan N. A history of cryosurgery: Its development and future. *J Am Coll Surg* 204: 314-324, 2007.
17. McCreary CE, McCartan BE. Clinical management of oral lichen planus. *Br J Oral and Maxillofac Surg* 37: 338-343, 1999.
18. Mocan A, Duran S, Kaya M. Minör tükürük bezi kistleri ve kriyoterapi. *Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Dergisi* 8: 40-45, 2004.
19. Peterson Larry J. Principles of oral and maxillofacial surgery. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997, 912-916.
20. Pogrel M, Regezi A, Fong B, Hakin-Faal Z, Rohrer M, Tran C, Schiff T. Effects of liquid nitrogen cryotherapy and bone grafting on artificial bone defects in minipigs: a preliminary study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 31: 283-293, 2002.
21. Pradel W, Hlawitschka M, Eckelt U, Herzog R, Koch K. Cryosurgical treatment of genuine trigeminal neuralgia. *Br J Oral and Maxillofac Surg* 40: 244-247, 2002.
22. R.A. Cawson, J.D. Langdon, J.W. Eveson. Surgical pathology of the mouth and jaws. Oxford: Wright, 1996, 240.
23. Schmidt B, Pogrel M. Neurosensory changes after liquid nitrogen cryotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 62: 1183-1187, 2004.
24. Schmidt B, Pogrel M. The use of enucleation and liquid nitrogen cryotherapy in the management of odontogenic keratocysts. *J Oral Maxillofac Surg* 59: 720-725, 2001.
25. Schmidt B, Pogrel M. The use of liquid nitrogen cryotherapy in the management of jaw lesions. *Int J Oral Maxillofac Surg* 28: 35-36, 1999.
26. Tal H. Cryosurgical treatment of hemangiomas of the Lip. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 73: 650-654, 1992.
27. Thai Keng-Ee, Sinclair R. Cryosurgery of benign skin lesions. *Australas J Dermatol* 40: 175-186, 1999.
28. Toida M, Ishmaru JI, Hobo N. A simple cryosurgical method for treatment of oral mucous cysts. *Int J Oral Maxillofac Surg* 22: 353-355, 1993.
29. Yeh CJ. Simple cryosurgical treatment for oral lesions. *Int J Oral Maxillofac Surg* 29: 212-216, 2000.
30. Yeh CJ. Simple cryosurgical treatment for oral melanotic macule. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 90: 12-13, 2000.
31. Yeh CJ. Treatment of verrucous hyperplasia and verrucous carcinoma by shave excision and simple cryosurgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 32: 280-283, 2003.

#### Yazışma Adresi

Dt.A.Harika KUTLUAY

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

Ankara

e-posta: a.harika@gmail.com