

**T.C.**  
**AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**CERRAHİ (VETERİNER)**  
**YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**KÖPEKLERİN DERİ VE MUKOZALARINDA BULUNAN  
LEZYONLARIN KRİYOCERRAHİ İLE TEDAVİSİ**

**EMİNE MERVE YILMAZ**  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**  
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep CENGİZ

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-22024 proje numarası ile desteklenmiştir.

**T.C.**  
**AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**CERRAHİ (VETERİNER)**  
**YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**KÖPEKLERİN DERİ VE MUKOZALARINDA BULUNAN  
LEZYONLARIN KRİYOCERRAHİ İLE TEDAVİSİ**

**EMİNE MERVE YILMAZ**  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**  
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep CENGİZ

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-22024 proje numarası ile desteklenmiştir.

## KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Cerrahi Anabilim Dalı (Veteriner) Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Emine Merve YILMAZ tarafından hazırlanan “Köpeklerin Deri ve Mukozalarında Bulunan Lezyonların Kriyocerrahi ile Tedavisi” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 22/01/2024

Üye (T.D.) : Dr. Öğr. Üyesi Zeynep CENGİZ ADÜ Veteriner Fakültesi .....

Üye : Prof. Dr. Ali BELGE ADÜ Veteriner Fakültesi .....

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Osman BULUT MSKÜ Veteriner Fakültesi .....

### ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün ..... tarih ve ..... sayılı oturumunda alınan ..... nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Süleyman AYPAK

Enstitü Müdürü V.

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim ve tez çalışmam süresince ilgi ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Zeynep CENGİZ'e teşekkürü bir borç bilirim.

Öğrenim hayatım ve tez çalışmam süresince katkılarını esirgemeyen Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Sayın Prof. Dr. Ali BELGE'ye, Sayın Prof. Dr. Murat SARIERLER'e, Sayın Prof. Dr. Nuh KILIÇ'a, Sayın Doç. Dr. İbrahim AKIN'a, Sayın Doç. Dr. Rahime YAYGINGÜL'e, Sayın Doç. Dr. Zeynep BOZKAN ÜNAL'a; tez çalışmamda sıvı azot temininde ve tez çalışmamda kullandığım tabloların oluşturulmasında bilgilerini paylaşan, hiçbir yardımını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Büşra KİBAR KURT'a, doktora öğrencisi Vet. Hek. Aylin ATEŞ'e, doktora öğrencisi Vet. Hek. Ezgi Sude AYBAK'a, yüksek lisans öğrencisi Vet. Hek. Gencer ÇELİK'e, yüksek lisans öğrencisi Vet. Hek. Onur HALICIOĞLU'na, yüksek lisans öğrencisi Vet. Hek. Özge ÖZCAN'a ve Cerrahi Anabilim Dalı'nda bulunan doktora ve yüksek lisans öğrencileri ile emeği geçen tüm öğrencilere teşekkür ederim.

Tez çalışmama VTF-22024 numaralı proje ile sağladığı maddi kaynaklarından dolayı Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine teşekkür ederim.

Çalışma esnasında kullanılan kriyo sprey cihazının teminini sağlayan Boratay Derma Sciences'e teşekkür ederim.

Çalışma esnasında kriyojenik madde olarak kullanılan sıvı azot teminini sağlayan Zeybek Veteriner Ecza Deposu'na teşekkür ederim.

İstatistik verilerinin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Öğr. Gör. Yalçın Alper ÖZTURAN'a teşekkür ederim.

Ayrıca eğitim-öğretim sürecimde her konuda bana destek olan anneme, babama, ablama ve akademik bilgisini hiçbir zaman esirgemeyen abim Enes Rıdvan YILMAZ'a çok teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>ii</b>
<b>İÇİNDEKİLER .....</b>	<b>iii</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....</b>	<b>vi</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ.....</b>	<b>vii</b>
<b>RESİMLER DİZİNİ .....</b>	<b>viii</b>
<b>TABLOLAR DİZİNİ .....</b>	<b>xii</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>xiii</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>xv</b>
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
2.1. Tarihçe .....	2
2.2. Kriyocerrahi Etki Mekanizması.....	4
2.2.1. Hücre Hasarı .....	6
2.2.1.1. Doğrudan Hücre Hasarı .....	6
2.2.1.2. Hücre İçi Buz Oluşumu .....	7
2.2.1.3. Vasküler Etkiler.....	8
2.2.1.4. İmmünolojik Etkiler .....	9
2.2.1.5. Donma-Erime Döngüleri .....	10
2.2.1.6. Kriyonekrozun İyileşmesi.....	12
2.3. Kriyocerrahi Ekipmanları ve Uygulama Teknikleri .....	13
2.3.1. Kriyocerrahi Uygulamalarında Kullanılan Kriyojenik Maddeler .....	15
2.3.1.1. Sıvı Nitrojen.....	15
2.3.1.2. Karbondioksit.....	15
2.3.1.3. Azot Oksit .....	15
2.3.1.4. Dimetil Eter ve Propan .....	16
2.3.1.5. Argon .....	16

2.4. Kriyojenik Maddeleri Uygulama Teknikleri .....	16
2.4.1. Sprey Yöntemi .....	18
2.4.2. Kriyoprob Yöntemi .....	19
2.4.3. Dipstik Yöntemi .....	22
2.4.4. Termokapıl Cihazı.....	22
2.4.5. Forseps Tekniği.....	23
2.5. Kriyocerrahinin Kullanım Alanları .....	23
2.5.1. Oral Olgularda Kriyocerrahi .....	23
2.5.2. Deri ve Deri Altı Tümörlerinin Tedavisinde Kriyocerrahi .....	24
2.5.3. Nazal Olgularda Kriyocerrahi.....	26
2.5.4. Perianal Fistül Olgularında Kriyocerrahi .....	26
2.5.5. Göz Kapağı Tümörlerinde Kriyocerrahi.....	27
2.6. Postoperatif Bakım.....	29
2.7. Kriyocerrahinin Avantaj ve Dezavantajları .....	30
2.7.1. Avantajları .....	30
2.7.2. Dezavantajları .....	30
2.8. Kriyocerrahinin Komplikasyonları ve Konrendikasyonları .....	31
2.8.1. Komplikasyonlar .....	31
2.8.2. Kontrendikasyonlar .....	32
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>33</b>
3.1. Gereç.....	33
3.1.1. Cihaz.....	33
3.1.2. Hayvan Materyali.....	34
3.2. Yöntem.....	36
3.2.1. Sprey Yöntemi Öncesi Hazırlıklar .....	36
3.2.2. Sprey Yöntemi .....	37
3.2.3. Kriyocerrahi Sonrası Bakım .....	37
3.2.4. Histopatolojik İnceleme.....	38
3.3. İstatistiksel Değerlendirme .....	39
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>40</b>
4.1. Laboratuvar Bulguları .....	40
4.2. Akciğer Radyografisi .....	40

4.3. Klinik Bulgular .....	41
4.3.1. Olgu 1 .....	41
4.3.2. Olgu 2 .....	42
4.3.3. Olgu 3 .....	43
4.3.4. Olgu 4 .....	44
4.3.5. Olgu 5 .....	45
4.3.6. Olgu 6 .....	46
4.3.7. Olgu 7 .....	47
4.3.8. Olgu 8 .....	48
4.3.9. Olgu 9 .....	53
4.3.10. Olgu 10 .....	53
4.3.11. Olgu 11 .....	54
4.3.12. Olgu 12 .....	56
4.3.13. Olgu 13 .....	57
4.3.14. Olgu 14 .....	58
4.3.15. Olgu 15 .....	60
4.3.16. Olgu 16 .....	62
4.3.17. Olgu 17 .....	63
4.3.18. Olgu 18 .....	65
4.3.19. Olgu 19 .....	67
4.3.20. Olgu 20 .....	68
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>71</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>75</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>76</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>81</b>
<b>Ek 1 (ADÜ-HADYEK).....</b>	<b>81</b>
<b>Ek 2. HASTA SAHİBİ BİLGİ ONAM FORMU .....</b>	<b>82</b>
<b>BİLİMSEL ETİK BEYANI.....</b>	<b>83</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>°C</b>	: Santigrad derece
<b>°F</b>	: Fahrenheit derece
<b>cm</b>	: Santimetre
<b>DNA</b>	: Deoksiribo Nükleik Asit
<b>hf</b>	: Hafta
<b>HMGB1</b>	: Yüksek mobilite grup kutusu 1 (High Mobility Group Box 1) (Histon olmayan DNA proteindir, hasarlanmış tümör hücrelerinden salınır)
<b>HSP70</b>	: Isı şoku proteinleri (Heat shock proteins)
<b>kg</b>	: Kilogram
<b>L/L</b>	: Latero-lateral
<b>mg</b>	: Miligram
<b>MHC</b>	: Major doku uygunluk kompleksi (Major Histocompatibility Complex)
<b>mm</b>	: Milimetre
<b>NSAİİ</b>	: Non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar
<b>RNA</b>	: Ribonükleik Asit
<b>SS</b>	: Standart sapma
<b>TCR</b>	: T hücre antijen reseptörleri (T Cell Receptor)
<b>V/D</b>	: Ventro-dorsal



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kriyoterapi mekanizması (a) Hücre hasarı ve buz kristali oluşumu (b) Damar hasarı (c) Kısmi hasar (d) İmmunomodülasyon (Fesseha ve Yilma, 2020). .....	5
Şekil 2. Doğrudan hücre hasarı ve hücre içi buz oluşum mekanizması (Yakkala ve diğerleri, 2019). .....	7
Şekil 3. Vasküler etki mekanizması (Goel ve diğerleri, 2009). .....	9
Şekil 4. İmmünolojik etki mekanizması (Goel ve diğerleri, 2009). .....	10

## RESİMLER DİZİNİ

- Resim 1.** Kriyocerrahi ekipmanları (A) Püskürtme tabanlı kriyosprey (B) Sıvı nitrojen tankı (C) Geri çekme tüpü (D) Bölge sınırlandırıcı (E) Açık sprej uygulaması için düz uç ve bükülmüş sprej uzatma (F) Lezyon içi kriyocerrahi için Luer kilidi (G) Kriyocerrahi uygulaması için açık uç (Krunic ve Marini, 2015; Zimmerman ve Crawford, 2012). ..... **13**
- Resim 2.** Kriyocerrahi cihazları (A) Pamuk uçlu bir aplikatör (B) Sıvı nitrojen spreji (C) Kriyoprob (Zimmerman ve Crawford, 2012). ..... **17**
- Resim 3.** Sıvı nitrojen uygulaması (A) Kriyosprey (B) Dairesel püskürtme ucu (C) Sebasöz adenomun sıvı nitrojen kriyoterapisi (Angileri ve diğerleri, 2019). ..... **19**
- Resim 4.** Çeşitli boyutlarda Kriyoprob lar. Temas probu lezyona basınç uygulayarak vasküler akışı azaltır, daha hızlı ve derin dondurma oluşturarak donma süresini azaltır. Bu şekilde kapalı prob lar lezyonu bazen açık sprej uygulamalarından daha hızlı tedavi edebilir (Abramovits ve diğerleri, 2016). ..... **20**
- Resim 5.** Sıvı nitrojene batırılmış svap. Dondurma işleminin etkinliğini arttırmak için basınç uygulanarak lezyon üzerine yerleştirilir (Rodriguez ve diğerleri, 2019). ..... **22**
- Resim 6.** Bir köpeğin ön ekstremitesinde şekillenmiş granülom. (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Kriyocerrahi uygulaması (C) Kriyocerrahiden 10 hafta sonra (Limmer, 2016). ..... **25**
- Resim 7.** Donma alanını sınırlandırmak ve çevresindeki dokuya zarar gelmesini önlemek için bir röntgen filmi parçası kullanılarak koni yapılmıştır (Rodriguez ve diğerleri, 2019). ..... **28**
- Resim 8.** Kriyo sprej cihazı ..... **33**
- Resim 9.** Kriyocerrahi ekipmanları. A) Kriyocerrahi işleminde kullanılan açık uç lar. A açıklık: 0,04 inç, B açıklık: 0,031 inç, C açıklık: 0,016 inç, D açıklık: 0,016 inç B) Bölge sınırlandırıcı C) Uzun eğik sprej (3 inç) D) Kısa düz sprej (1 inç). ..... **34**
- Resim 10.** Olgu 11. Sağ metakarpal bölgedeki lezyona kriyo sprej uygulaması ..... **37**
- Resim 11.** Olgu 7 ve Olgu 8. (A) Sağ kulak kepçesi içi papilloma (B) Kuyruk kaidesi skuamöz hücreli karsinom ..... **38**
- Resim 12.** L/L ve V/D Pozisyonlarda akciğer radyografisi (A1-A2) Olgu 1 (B1-B2) Olgu 2 (C1-C2) Olgu 7 (D1-D2) Olgu 8 (E1-E2) Olgu 9 (F1-F2) Olgu 10 (G1-G2) Olgu 16 (H1-H2) Olgu 19 (I1-I2) Olgu 20 ..... **41**
- Resim 13.** Olgu 1. Sağ nazal kıvrım (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Lezyonun boyutu (C-D) Kriyocerrahi uygulaması (E) Kriyocerrahi sonrası (F) İki hafta sonra (G) Dört hafta sonra (H)

Altı hafta sonra (I) Sekiz hafta sonra (İ) On hafta sonra (J) On iki hafta sonra (K) On altı hafta sonra.....	42
<b>Resim 14.</b> Olgu 2. Sol skapular bölge (A-B) Kriyocerrahi öncesi (C) Lezyonun boyutu (D) Kriyocerrahi uygulaması (E) Kriyocerrahi sonrası (F) İki hafta sonra (G) Dört hafta sonra...	43
<b>Resim 15.</b> Olgu 3. Femoral bölge (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Lezyonun boyutu (C) Kriyocerrahi uygulaması (D) Kriyocerrahi sonrası (E) İki hafta sonra (G) Dört hafta sonra (H) Altı hafta sonra (I) Sekiz hafta sonra (J) On hafta sonra (K) On iki hafta sonra (L) Yirmi hafta sonra.....	44
<b>Resim 16.</b> Olgu 4. Sağ tibia bölgesi (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Lezyonun boyutu (C-D) Kriyocerrahi uygulaması (E) Kriyocerrahi sonrası (F) İki hafta sonra (G) Dört hafta sonra (H) Altı hafta sonra .....	45
<b>Resim 17.</b> Olgu 5. Sol antebrachium bölgesi (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Lezyonun boyutu (C) Kriyocerrahi uygulaması (D) Uygulama sonrası (E) İki hafta sonra (F) Dört hafta sonra (G) Altı hafta sonra .....	46
<b>Resim 18.</b> Olgu 6. Frontal bölge (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Lezyonun boyutu (C) Kriyocerrahi uygulaması (D) Uygulama sonrası (E) İki hafta sonra (F) Dört hafta sonra (G) Altı hafta sonra (H) Sekiz hafta sonra.....	47
<b>Resim 19.</b> Olgu 7. Sağ kulak kepçesi içi (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Lezyonun boyutu (C) Kriyocerrahi uygulaması (D) Uygulamadan beş gün sonra (E) Bir hafta sonra (F) Sekiz gün sonra (G) İki hafta sonra (H) Dört hafta sonra (I) Altı hafta sonra (J) Sekiz hafta sonra (K) On hafta sonra (L) On iki hafta sonra (M) On dört hafta sonra (N) On altı hafta sonra (O) On sekiz hafta sonra .....	48
<b>Resim 20.</b> Olgu 8. (A) Kuyruk kaidesi (B) Lezyonun boyutu (C) Kriyocerrahi uygulaması (D) Donma- erime döngüsü (E) Uygulama sonrası (F) İliak bölge (G) Lezyonun boyutu (H) Kriyocerrahi uygulaması (I) Donma-erime döngüsü (İ) Uygulama sonrası (J) Occipital bölge (K) Lezyonun boyutu (L) Kriyocerrahi uygulaması (M) Donma-erime döngüsü (N) Uygulama sonrası (O-Ö) Lumbal bölge lezyonların boyutu (P) Kriyocerrahi uygulaması (R) Uygulama sonrası .....	50
<b>Resim 21.</b> Kriyocerrahi uygulaması (A) Sol femoral bölge (B) Lezyonun boyutu (C) Kriyocerrahi uygulaması (D) Uygulama sonrası (E) Sağ skapula bölgesi (F) Kriyocerrahi uygulaması (G) Uygulama sonrası (H) Sol kulak kepçesinin dışı (I) Lezyonun boyutu (İ) Kriyocerrahi uygulaması (J) Uygulama sonrası .....	51
<b>Resim 22.</b> Kriyocerrahi uygulaması (A) Sağ tibia bölgesi (B) Lezyonun boyutu (C) Kriyocerrahi uygulaması (D) Sağ popliteal bölge (E) Lezyonun boyutu (F) Donma- erime	

döngüsü (G-H) Uygulama sonrası (I) Lumbal bölge (İ) Lezyonun boyutu (J) Donma- erime döngüsü (K) Uygulama sonrası .....	52
<b>Resim 23.</b> Kriyocerrahi sonrası takip (A-B-C-D) Uygulamadan iki hafta sonra (E-F-G-H) Sekiz hafta sonra.....	52
<b>Resim 24.</b> Olgu 9. Anorektal bölge (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Lezyonun boyutu (C) Kriyocerrahi uygulaması (D) Uygulama sonrası (E) İki hafta sonra (F) Dört hafta sonra (G) Altı hafta sonra (H) Sekiz hafta sonra (I) On hafta sonra .....	53
<b>Resim 25.</b> Olgu 10. Sol üst dudak (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Lezyonun boyutu (C) Kriyocerrahi uygulaması (D-E-F) Uygulama sonrası (G) İki hafta sonra (H) Dört hafta sonra (I) Altı hafta sonra.....	54
<b>Resim 26.</b> Olgu 11. Sağ metakarpus (A) Sağ metakarpus (B) Lezyonun boyutu (C-D) Kriyocerrahi uygulaması (E) Uygulama sonrası (F) Sekiz gün sonra (G) İki hafta sonra (H) Dört hafta sonra (I) Altı hafta sonra (İ) Sekiz hafta sonra (J) On hafta sonra.....	55
<b>Resim 27.</b> Olgu 11. İkinci lezyon (A) Sağ metakarpus, küçük lezyon (B) Lezyonun boyutu (C) Kriyocerrahi uygulaması (D) Uygulama sonrası (E) İki hafta sonra (F) Altı hafta sonra (G) Sekiz hafta sonra (H) On hafta sonra.....	56
<b>Resim 28.</b> Olgu 12. Sol metatarsus (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Lezyonun boyutu (C-D) Kriyocerrahi uygulaması (E) Uygulama sonra (F) Beş gün sonra (G) İki hafta sonra (H) Dört hafta sonra (I) Altı hafta sonra (İ) Sekiz hafta sonra (J) On hafta sonra .....	57
<b>Resim 29.</b> Olgu 13. Sağ kulak altı (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Lezyonun boyutu (C-D) Kriyocerrahi uygulaması (E) Uygulama sonrası (F) İki hafta sonra (G) Dört hafta sonra (H) Altı hafta sonra .....	58
<b>Resim 30.</b> Olgu 14. Atlas-aksis bölgesi (A-E) Kriyocerrahi öncesi (B-F) Lezyonun boyutu (C-G) Kriyocerrahi uygulaması (D-H) Uygulama sonrası (I) İki hafta sonra (İ) Dört hafta sonra (J) Altı hafta sonra .....	59
<b>Resim 31.</b> Olgu 14. (A) Sağ boyun bölgesi (B) Lezyonun boyutu (C) Kriyocerrahi uygulaması (D) Uygulama sonrası (G) Sağ skapula bölgesi (H) Lezyonun boyutu (I) Kriyocerrahi uygulaması (İ) Uygulama sonrası (L) Trake bölgesi (M) Lezyonun boyutu (N) Kriyocerrahi uygulaması (O) Uygulama sonrası (E-J-Ö) İki hafta sonra (F-K-P) Altı hafta sonra.....	60
<b>Resim 32.</b> Olgu 15. Sağ üst göz kapağı (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Lezyonun boyutu (C) Kriyocerrahi uygulaması (D) Uygulama sonrası (E) İki hafta sonra (F) İkinci protokol (G) Uygulama sonrası (H) Dört hafta sonra (I) Üçüncü protokol (İ) Uygulama sonrası (J) Sekiz hafta sonra .....	61

- Resim 33.** Olgu 15. Sternum bölgesi (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Lezyonun boyutu (C) Kriyocerrahi uygulaması (D) Uygulama sonrası (E) İki hafta sonra (F) İkinci kriyocerrahi protokolü (G) Uygulama sonrası (H) Dört hafta sonra (I) Sekiz hafta sonra..... **62**
- Resim 34.** Olgu 16. Sakral bölge (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Lezyonun boyutu (C) Kriyocerrahi uygulaması (D) Uygulamadan sonra (E) İki hafta sonra (F) Dört hafta sonra (G) Altı hafta sonra (H) Lezyonun boyutu (I) İkinci kez kriyocerrahi protokolü (İ) Uygulama sonrası (J) Sekiz hafta sonra (K) On hafta sonra (L) On iki hafta sonra (M) On dört hafta sonra..... **63**
- Resim 35.** Olgu 17. Sol inguinal lenf yumrusu hizası (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Lezyonun boyutu (C) Kriyocerrahi uygulaması (D) Uygulama sonrası (E) İki hafta sonra (F) Dört hafta sonra (G) Altı hafta sonra (H) Lezyonun boyutu (I) İkinci kriyocerrahi protokolü (İ) Uygulamadan sonra (J) Sekiz hafta sonra (K) On hafta sonra (L) On iki hafta sonra (M) On dört hafta sonra ..... **64**
- Resim 36.** Olgu 17. Frontal bölge (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Lezyonun boyutu (C) Uygulamadan sonra (D) İki hafta sonra. İkinci protokol (E) Altı hafta sonra (F) On iki hafta sonra. Üçüncü protokol (G) On dört hafta sonra (H) On altı hafta sonra ..... **65**
- Resim 37.** Olgu 18. Frontal bölge (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Lezyonun boyutu (C) Kriyocerrahi uygulaması (D) Uygulama sonrası (E) İki hafta sonra (F) Dört hafta sonra (G) İkinci protokol (H) Altı hafta sonra ..... **66**
- Resim 38.** Olgu 18. Nazal bölge (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Lezyonun boyutu (C) Uygulama sonrası (D) İki hafta sonra (E) Dört hafta sonra. İkinci protokol (F) Altı hafta sonra..... **66**
- Resim 39.** Olgu 19. Sağ üst göz kapağı (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Lezyonun boyutu (C) Kriyocerrahi uygulaması (D) Uygulama sırasında düşen lezyon (E) İki hafta sonra (F) Dört hafta sonra ..... **67**
- Resim 40.** Olgu 20. Sol skapula bölgesi (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Lezyonun boyutu (C) Kriyocerrahi uygulaması (D) Uygulama sonrası (E) İki hafta sonra (F) Dört hafta sonra (G) Lezyonun bölgeden uzaklaştırılması (H) Lezyon (I) Altı hafta sonra (İ) Sekiz hafta sonra (J) On hafta sonra (K) On iki hafta sonra..... **68**

## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Kriyojenik maddeler ve donma dereceleri (Krunic ve Marini, 2015; Kutluay ve diğeri, 2010; Sharma ve Khandpur, 2009).....	<b>14</b>
<b>Tablo 2.</b> Hastaların ırk, yaş, cinsiyet ve vücut ağırlıkları.....	<b>35</b>
<b>Tablo 3.</b> Çalışmaya dahil edilen hayvanlarda bulunan lezyonların lokalizasyonu, sayısı, boyutu, kriyocerrahi müdahale bilgileri ve tedavi süresi .....	<b>69</b>
<b>Tablo 4.</b> Çalışmada yer alan hayvanların lezyon boyutları gruplarına göre lezyon büyüklüğü ve iyileşme sürelerinin ortalama ve standart sapmaları. ....	<b>70</b>

## ÖZET

### KÖPEKLERİN DERİ VE MUKOZALARINDA BULUNAN LEZYONLARIN KRİYOCERRAHİ İLE TEDAVİSİ

**Yılmaz E. M. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Cerrahi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2024.**

**Amaç:** Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi Cerrahi Anabilim Dalı'na getirilen köpeklerin deri ve mukozalarında bulunan lezyonların kriyocerrahi ile tedavisi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma materyalini Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi Cerrahi Anabilim Dalı'na başvuran, deri ve mukozada lezyonu olan, farklı ırk, yaş, cinsiyet ve kilodaki 20 köpek çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara kriyocerrahi işlem öncesi tam bir fiziksel muayene yapılarak, tam kan, tam biyokimya parametreleri değerlendirilmiş ve çift yönlü (V/D-L/L) akciğer radyografileri görüntülenmiştir. Lezyonların boyutları ölçülerek kaydedilmiştir. Sprey yöntemi ile sıvı azot kullanılarak Brymill B-700, CRY-AC kriyo sprey cihazı ile lezyonlara donma işlemi uygulanmıştır.

**Bulgular:** 11 dişi, 9 erkek olmak üzere toplam 20 tane köpek çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen köpeklerin lezyonlarının boyutu <0,5 cm (n=8), 0,5-1 cm arası (n=27) ve >1 cm (n=7) olarak belirlenmiştir. Bir hastada birden fazla lezyon varsa ayrı ayrı kriyocerrahi uygulanmıştır. Tek kriyocerrahi ile iyileşmeyen hastalara işlem tekrarlanmıştır. Bir hastaya 6 kez donma-erime, 11 hastaya 7 kez donma-erime, 6 hastaya 8 kez donma-erime, 1 hastaya 9 kez donma-erime, 1 hastaya da 10 kez donma-erime döngüsü uygulanmıştır. Hastalarımızın 17 tanesine herhangi bir anestezi madde kullanmadan kriyocerrahi yapılmıştır. Üç hastamızın bir tanesi işlem sırasında hareketli olduğu için sedasyona alınmıştır. İki hastamıza ise başka bir cerrahi müdahale daha yapıldığı için kriyocerrahi uygulaması genel anestezi altında tamamlanmıştır. Uygulama sonrası bölgede oluşan yaranın takibi her hasta için 2 haftada bir düzenli olarak yapılmış ve kaydedilmiştir. Hastaların iyileşme süreleri lezyonun boyutuna göre değişmekte olup ortalama olarak 0,5 cm'den küçük

lezyonların 7,5 haftada (52,5 gün), 0,5-1 cm arası lezyonların 8,38 haftada (58,56 gün), 1 cm'den büyük lezyonların 13,14 haftada (91,98 gün) şekillenmiştir. Kriyocerrahi sonrası hiçbir hastamızda nüks gözlemlenmemiştir.

Sonuç olarak kriyocerrahinin deri ve mukozada bulunan lezyonların tedavisinde etkili olduğu gözlemlenmiştir, özellikle anestezi riski olan geriatric hastalar için alternatif bir uygulamadır. Hasta sahiplerinin anestezi riskini ve operatif müdahaleyi kabul etmemesi, kriyocerrahinin basit, hızlı, maliyetinin düşük olması ve özellikle hastalara ayakta tedavi imkânı sunmasından dolayı hasta sahipleri tarafından da ilgi gören bir yöntem olmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Deri, Kriyocerrahi, Köpek, Lezyon, Mukoza



## ABSTRACT

### TREATMENT OF LESIONS FOUND ON THE SKIN AND MUCOUS MEMBRANES OF DOGS WITH CRYOSURGERY

**Yilmaz E. M. Adnan Menderes University Institute of Health Sciences Department of Surgery Master's Thesis, Aydın, 2024.**

**Objective:** It was aimed to treat the lesions found on the skin and mucous membranes of dogs brought to Aydın Adnan Menderes University Veterinary Faculty Animal Hospital Department of Surgery with cryosurgery.

**Materials and Methods:** Study material 20 dogs of different breeds, ages, sexes and weight with lesions on the skin and mucosa were included in the Aydın Adnan Menderes University Veterinary Faculty Animal Hospital Department of Surgery. A complete physical examination was performed on the patients before the cryosurgical procedure, whole blood, complete biochemical parameters were evaluated and bidirectional (V/D-L/L) lung radiographs were displayed. The size of the lesions was measured and recorded. Freezing process was applied to the lesions with Brymill B-700, CRY-AC cryo spray device using liquid nitrogen by spray method. Results: A total of 20 dogs, including 11 female and 9 male, were included in the study. The size of the lesions of the dogs included in the study was determined as <0.5 cm (n=8), between 0.5-1 cm (n=7) and >1 cm (n=5). The size of the lesions of the dogs included in the study was determined as <0.5 cm (n=8), Dec.0.5-1 cm (n=7). If a patient has more than one lesion, cryosurgery was performed separately. The procedure was repeated to patients who did not recover with single cryosurgery. Freezing-melting cycle was applied to one patient 6 times, freezing-melting cycle to 11 patients 7 times, freezing-melting cycle to 6 patients 8 times, freezing-melting cycle to 1 patient 9 times, freezing-melting cycle to 1 patient 10 times. Cryosurgery was performed on 17 of our patients without using any anesthetic agent. One of our three patients was sedated because he was mobile during the procedure. Since another surgical intervention was performed on two of our patients, the cryosurgery application was completed under general anesthesia. The follow-up of the wound formed in the area after the application was performed and recorded regularly every 2 weeks for each patient. Deceleration times of patients vary according to the size of the lesion and on average, lesions smaller than 0.5 cm were formed at 7.5 weeks (52.5 days), lesions between

0.5-1 cm were formed at 8.38 weeks (58.56 days), lesions larger than 1 cm were formed at 13.14 weeks (91.98 days). Relapse has not been observed in any of our patients after cryosurgery. As a result, it has been observed that cryosurgery is effective in the treatment of lesions found on the skin and mucosa, it is an alternative application, especially for geriatric patients with a risk of anesthesia. Patient owners do not accept the risk of anesthesia and operative intervention, cryosurgery is simple, fast, cost-effective and has also been a method of interest to patient owners, especially because it offers outpatient treatment opportunities to patients.

**Keywords:** Skin, Cryosurgery, Dog, Lesion, Mucosa

# 1. GİRİŞ

Kriyocerrahi, hastalıklı dokunun yok edilmesi için dondurma işleminin iyi amaçlı ve kontrollü bir şekilde uygulanması anlamına gelir (Krunic ve Marini, 2015). Bu amaçla düşük sıcaklıklar (0°C'nin altı) terapötik olarak uygulanır. Bazen kriyoterapi veya kriyoablasyon olarak da adlandırılan kriyocerrahi terimi, Yunanca "buz gibi soğuk" anlamına gelen kriyo ve "el işi" anlamına gelen cerrahi kelimelerinden türetilmiştir (Fesseha ve Yilma, 2020; Rubinsky, 2000). Kriyoablasyon, dokuyu dondurarak yok etmenin tüm yöntemlerini ifade eder (Erinjeri ve Clark, 2010).

Kriyocerrahinin geleneksel tedavi yöntemlerine göre birçok avantajı olduğu bilinmektedir (Fraser, 1975). Bunlar arasında güvenli, etkin, düşük maliyetli, kullanımının kolay olması, başarılı kozmetik sonuçlar vermesi ve anestezi gerektirmemesi yer alır. Çoğu zaman tedavi hospitalizasyona gerek kalmadan uygulanabilmektedir (Zimmerman ve Crawford, 2012). Ayrıca modern ekipmanlar ile uygulama esnasında tahrip edilen doku hacmini doğru ve güvenli bir şekilde ölçmek de mümkündür (Fraser, 1975). Bu tür bir tedavide genellikle -196°C (-346°F ile -320°F) bir sıcaklığa sahip sıvı nitrojen kullanılır, ancak karbondioksit ve argon da kullanılabilir (Fesseha ve Yilma, 2020). Kriyocerrahi minimal invaziv cerrahi teknikler arasında önemli bir yer tutar. Günümüzde dermatoloji, jinekoloji, üroloji, nöroloji, akciğer cerrahisi, kardiyoloji, onkoloji, oftalmoloji gibi birçok alanda kullanılmaktadır (Rubinsky, 2000).

Çalışmada Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı'na getirilen, deri ve mukoza lezyonları saptanan köpeklerin kriyocerrahi yöntemi ile sağaltımının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Bu kapsamda kriyocerrahi yönteminin operasyonel cerrahiye alternatif oluşturmasını sağlayarak anestezi riski teşkil eden hastalarda ve anestezi istemeyen hasta sahiplerinin kriyocerrahi işlemiyle hayvanının deri ve mukoza lezyonlarının operasyon olmaksızın ayakta gerçekleştirilmesi hedeflenmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe

Kriyocerrahinin tarihi antik Mısır'a dayanmaktadır. M.Ö. 3000 yılında soğuk kompreslerin Mısırlılar tarafından çeşitli kırık, yaralanma ve enfeksiyonlarda uygulandığı papirüslerde yer almaktadır (Kutluay ve diğerleri, 2010).

Erken Modern Çağ'da, İngiltere Brighton'da Dr. James Arnott'ın (1797-1883) baş ağrısı ve nevroz de dahil olmak üzere çeşitli semptomların tedavisinde lokal soğuk uygulamaların faydalarını tanımlamasıyla 1845 ve 1851 arasındaki dönemde kriyoterapi tıbbi tedaviler arasına girmiştir (Gage, 1998). James Arnott, doku yıkımı için aşırı soğuğu lokal olarak kullanan ilk hekim olmuştur (Fesseha ve Yılma, 2020).

Kanser tedavisinde, meme ve rahim ağzı gibi erişilebilir bölgelerde bulunan tümörleri dondurmak için  $-18^{\circ}$  ile  $-24^{\circ}\text{C}$  aralığında kırılmış buz içeren tuz çözeltileri uygulanmıştır. 1883'te Openchowski adlı araştırmacı, köpeklerin serebral korteksinin bölümlerini dondurmak için düşük sıcaklıklı bir sistem kullandığını bildirmiştir. Bununla birlikte, çalışmasında dondurma işlemi terapötik kullanımlardan ziyade öncelikle beyindeki lezyonları indüklemenin bir yolu olarak kullanılmıştır (Rubinsky, 2000).

On yedinci yüzyılın ikinci yarısında bilim adamları, atmosferik gazların sıkıştırıldığında ısındığını ve genleştiğinde soğuduğunu gözlemlemişler. Bu ilke kullanılarak, oksijen ilk kez 1877'de küçük miktarlarda sıvılaştırılmıştır. Sonraki birkaç yıl içinde; oksijen, nitrojen, hidrojen gibi gazların tümü sıvılaştırılmıştır. 1892'de İngiliz bilim adamı James Dewar, sıvılaştırılmış gazları depolamak için bir vakum şişesi geliştirmiştir (Cooper ve Dawber, 2001; Gage, 1998). Katı karbondioksit ilk olarak 1907'de William Pusey tarafından tedavi amaçlı kullanılmıştır. Kısa süre sonra 18'inci yüzyılın ilk yarısında en popüler doku dondurma yöntemi haline gelmiştir (Rubinsky, 2000).

Sıvı oksijen ( $-182,9^{\circ}\text{C}$ ), 1920'lerde bir kriyojenik ajan olarak klinik kullanıma girmiştir. Irving ve Turnacliif, siğiller ve diğer cilt hastalıklarının tedavisinde iyi sonuçlar verdiğini bildirmiştir. 1930'larda Loortat-Jacobs ve Solente sadece deri lezyonlarını tedavi etmek için değil aynı zamanda jinekolojik lezyonları tedavi etmek için çeşitli boyutlarda bakır uçlar aracılığıyla sıvı karbondioksit uygulamışlardır (Gage, 1998). Fay adlı bilim adamı 1936-1940 yılları arasında metal kapsüller kullanarak; serviks uteri ve memenin semptomatik, büyük,

ameliyat edilemeyen tümörleri de dahil olmak üzere birçok hastalığı tedavi etmek için lokal ve genel soğutma tekniklerini kullanmıştır. Ayrıca beyin lezyonları gibi derin yerleşimli lezyonlarda da kriyocerrahi uygulamıştır (Gage, 1998; Yiu ve diğerleri, 2007).

Sıvı nitrojen (-196°C) ilk kez Allington (1950) tarafından tanıtılmış ve daha sonra tümöral olmayan lezyonların tedavisinde popüler hale gelmiştir (Allington, 1950). 1960'lardan önce kriyocerrahi için kullanılan ekipmanlar verimli olmamış, sadece birkaç milimetre derinliğe etki edebilmiştir. Bu nedenle, birkaç istisna dışında, dondurma işlemi öncelikle istenmeyen dokuların yüzeysel katmanlarının tedavisi için genellikle de dermatoloji ve jinekoloji alanlarında kullanılmıştır (Rubinsky, 2000).

Kriyocerrahi, 1960'lı yıllarda Cooper ve Lee'nin -190°C'lik sıcaklığa ulaşabilen sıvı nitrojen sistemi ile çalışan bir probu tanıtmasından sonra kabul görmeye başlamıştır (Greiner ve diğerleri, 1975). Cooper, probun tümörlerin tedavisinde işlevsel olduğunu, Kelman ile yaptığı çalışmalarda ise kriyocerrahinin göz hastalıklarında da kullanılabildiğini bildirmiştir (Gage, 1998).

Veteriner hekimlikte ise kriyocerrahi uygulamaları, Borthwick'in ilk çalışmalarıyla 1970 yılında başlamış ve 1971'de perianal fistüllerin sağaltımında aynı araştırmacı tarafından ilk kez uygulanmıştır (Samsar ve Akın, 2003). 1970'lerden sonra kriyocerrahi gözden düşmeye başlamıştır. Bunun bir nedeni, alternatif tekniklerin ve yeni ilaçların geliştirilmesi olmuştur (Yiu ve diğerleri, 2007).

1980'li yıllarda kriyocerrahi yeniden kullanılmaya başlanmış ve kalp cerrahisinde taşikardilerin tedavisinde yaygın olarak uygulanmıştır. 1990'lı yıllarda kriyocerrahiye olan ilgi, intraoperatif olarak ultrasonla doku dondurma sürecinin izlenebilmesi ile daha da artmıştır (Gage, 1998).

Kriyocerrahi yöntemiyle, teorik, deneysel ve klinik bilgi birikimleri doğrultusunda, iyi ve kötü huylu tümörlerin başarılı bir şekilde tedavi edilmesi mümkündür ve bugün uluslararası alanda kabul görmektedir (Korpan, 2001).

## 2.2. Kriyocerrahi Etki Mekanizması

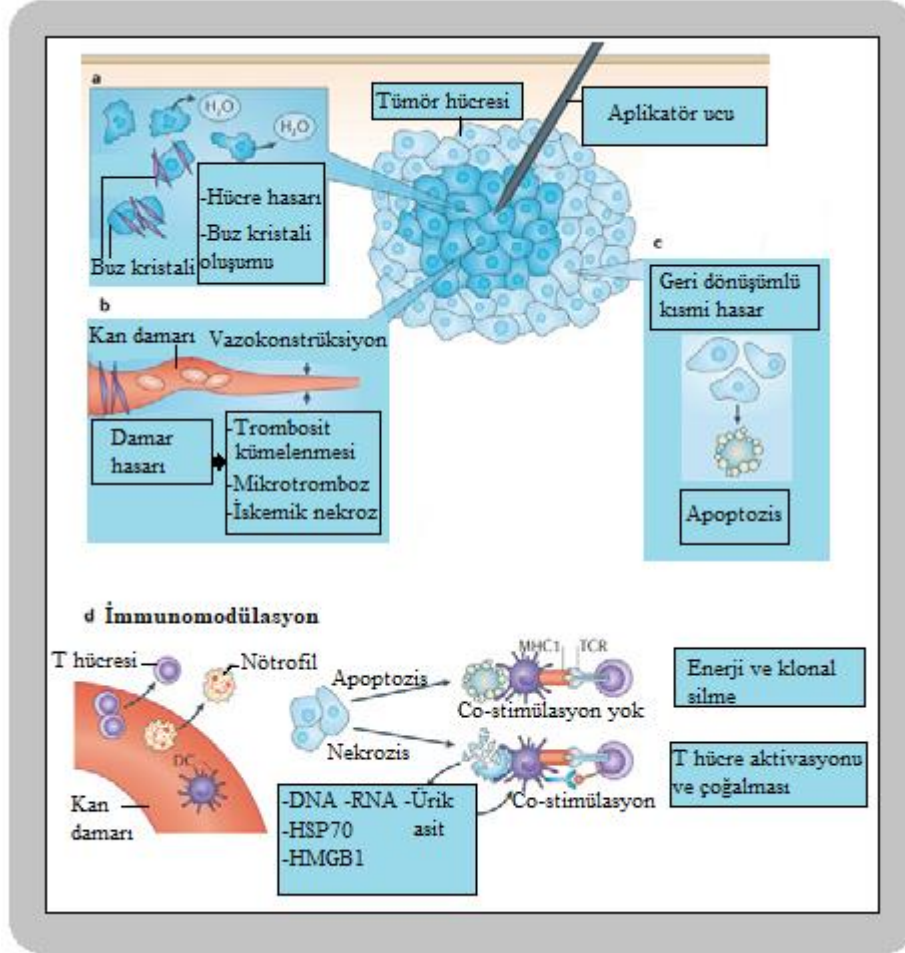
Kriyocerrahi, geleneksel yöntemlere yanıt vermeyen veya tedavisi zor olan bazı neoplastik hastalıkların tedavisi için bir alternatiftir. Hedef, hastalıklı bölgedeki tüm hücreleri öldürürken çevre dokularda hasarı minimal düzeyde tutmak olmalıdır (Liska ve diğerleri, 1975).

Kriyocerrahi uygulamak ve kullanım alanını genişletmek için donmanın hücrelerde meydana getirdiği hasarı ve mekanizmalarını anlamak, ayrıca dokudaki ısı değişikliklerini kontrol etmek önemlidir (Yiu ve diğerleri, 2007). Kriyocerrahi tekniği hızlı donma, yavaş erime ve donma-erime döngüsünün tekrarı olarak uygulanmalıdır. Dokunun hızlı ve yoğun bir şekilde dondurulması, lokal, keskin sınırlı bir yara oluşturur. Doku yanıtı, hasarın yoğunluğuna göre değişir: Minör kriyolezyon sadece yangısal bir yanıt üretir, ancak daha büyük kriyolezyon doku yıkımına neden olur. Genellikle kriyocerrahi tedavisindeki amaç, iyi veya kötü huylu tümör hücrelerini yok etmektir ve bu nedenle tedavide nüks gözlenmemesi önemlidir. Fonksiyonel ve kozmetik nedenlerle normal doku mümkün olduğunca korunmalıdır (Gage ve Baust, 1998).

Yapılan araştırmalar sonucunda dokuların bir kısmında donma olayının  $-2^{\circ}\text{C}$ 'de başladığı, ancak çoğu hücrenin  $-5^{\circ}\text{C}$  veya daha altındaki bir ısıda donduğu ve  $-20^{\circ}\text{C}$ 'nin, kriyonekroz için ideal olduğu bildirilmiştir (Kutluay ve diğerleri, 2010). Proben ucu ile  $-20^{\circ}\text{C}$  sınırdaki alan 'letal alan' olarak adlandırılır. Bu alan içindeki hücreler kriyonekroza uğrarlar.  $-20^{\circ}\text{C}$  ve  $0^{\circ}\text{C}$  arasındaki bölgede bulunan hücreler ise donmadan kurtulurlar. Bu bölge iyileşme alanını oluşturur (Gage ve Baust, 1998; Kutluay ve diğerleri, 2010).

Geçmişte hekimler  $-20^{\circ}\text{C}$ 'yi malignite tabanında oluşan en soğuk ısı olarak kullanırken, günümüzde bazal ve skuamöz hücreli karsinomların tedavisinde lezyonu tamamen dondurabilmek için  $-50^{\circ}\text{C}$ 'nin gerekli olduğu savunulmaktadır (Kutluay ve diğerleri, 2010).

Donma işlemi sırasında meydana gelen biyolojik değişiklikler: Hücre hasarı, vasküler etkiler ve immünolojik etkiler olarak sınıflandırılır (Hoffmann ve Bischof, 2002; Krunic ve Marini, 2015) (Şekil 1).



**Şekil 1.** Kriyoterapi mekanizması (a) Hücre hasarı ve buz kristali oluşumu (b) Damar hasarı (c) Kısmi hasar (d) İmmunomodülasyon (Fesseha ve Yılma, 2020).

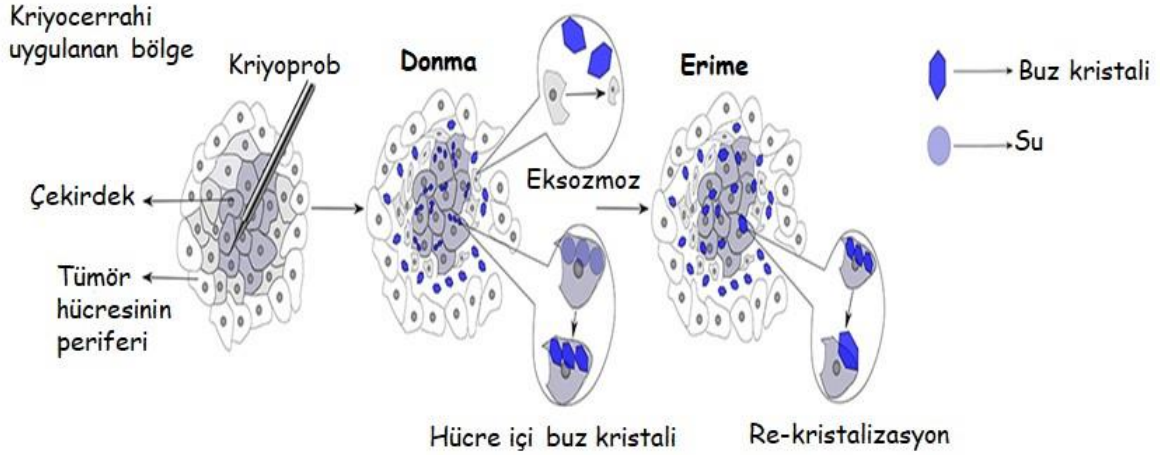
## **2.2.1. Hücre Hasarı**

### **2.2.1.1. Doğrudan Hücre Hasarı**

Kriyojenik sistemin soğutucu probu (temas probu) hedef alana yerleştirildiğinde dokunun sıcaklığı azalır. Dokunun sıcaklığı azaldıkça, hem hücre içi hem de hücre dışı boşluklardaki su donmaya başlar. Ardından dokunun sıcaklığı donma noktasına ulaşır ve etrafa yayılır (Erinjeri ve Clark, 2010; Lane, 1974; Liska ve diğerleri, 1975). Düşük sıcaklığın hücreler üzerindeki letal etkileri, sıcaklık hipotermik aralığa ulaştığında başlar. Hücre membranındaki ve mitokondrilerdeki lipid-protein yapılarının işlevi ve yapısı etkilenir (Kutluay ve diğerleri, 2010). Sıcaklık düştükçe, hücre metabolizması giderek yavaşlar. Soğuk yeterince uzun süre uygulandığında, hücre donma sıcaklıklarına maruz kalmasa bile, iskemik nekroz ile sonuçlanabilir (Gage ve Baust, 1998).

Hücre dondurulduktan sonra erime sırasında hücre hasarı meydana gelir (Şekil 2). Buz kristallerinin erimesi sırasında hücre içi elektrolit seviyesinin ve hücre membranı permeabilitesinin artması nedeniyle hücre dışındaki sıvı hücre içine girer. Bu da hücrelerin şişmesine ve yırtılmasına neden olur. Donmadan sonra, erime süresince özellikle -20°C ile -25°C'de rekristalizasyon olarak adlandırılan süreç gerçekleşir yani buz kristalleri birbiriyle kaynaşır ve membran içinde zararlı daha büyük kristaller oluşur. Erime ile hücre dışı ve çevresi kısa sürede hipotonik hale gelir, su zarar görmüş hücrelerin içine girer, hücre hacmi artar ve membran yırtılabilir (Kutluay ve diğerleri, 2010; Yiu ve diğerleri, 2007). Hızlı donma ve yavaş erime epitel hücrelerinde doku hasarını en üst düzeye çıkarır ve malign olguların tedavisi için en uygun yöntem haline gelir (Fesseha ve Yilma, 2020).





Şekil 2. Doğrudan hücre hasarı ve hücre içi buz oluşum mekanizması (Yakkala ve diğerleri, 2019).

### 2.2.1.2. Hücre İçi Buz Oluşumu

Buz kristali oluşumu ilk olarak hücre dışı boşluklarda gerçekleşir. Suyun çekilmesi hücre dışı ortamı hiperozmotik hale getirir. Bu durum suyun donma derecesini  $-20^{\circ}\text{C}$ 'ye kadar yaklaştırır. Süreç devam ettikçe buz kristalleri büyür, hücreler küçülür, zarlar ve hücre bileşenleri zarar görür. Hızlı sıcaklık düşüşü ile oluşan daha büyük kristaller dokulara daha fazla zarar verdiği için buz kristallerinin boyutu çok önemlidir. (Yiu ve diğerleri, 2007).

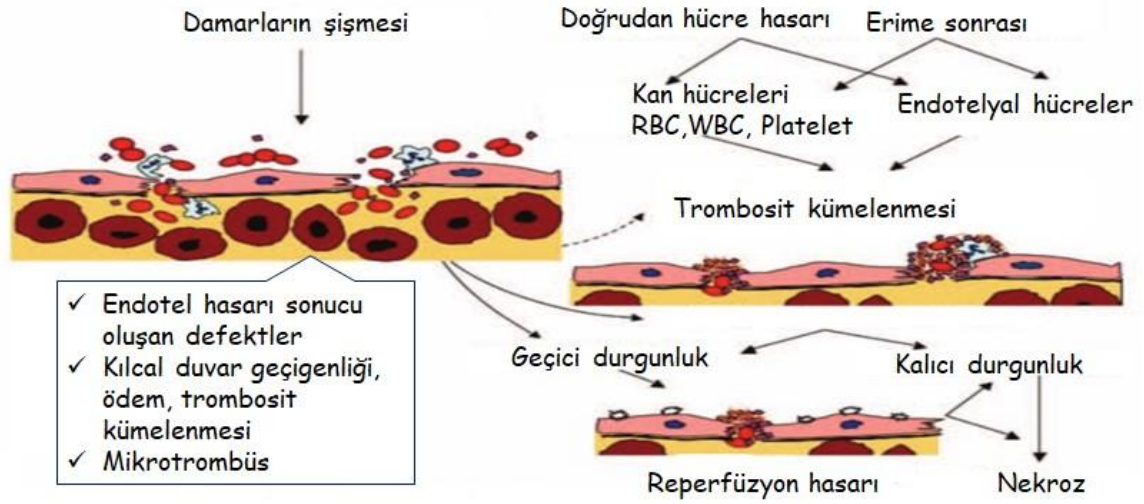
Büyüyen buz kristalleri tarafından hücresel şeklin bozulması ve elektrolit konsantrasyonunun neden olduğu değişiklikler kriyonekroza katkıda bulunur (Liska ve diğerleri, 1975). Hücre içi buz kristalleri mitokondri, endoplazmik retikulum ve diğer hücre organellerine zarar vererek homojen çekirdeklenme olarak da bilinen geri dönüşü olmayan hücre yıkımına neden olur. Hücre içindeki buz oluşumu donma derecesiyle ilişkilidir. Donma derecesi düştükçe hücre içi buz oluşumu daha fazla olur. Hücre zarının,  $-7$  ile  $-10^{\circ}\text{C}$  sıcaklıklara kadar buz çekirdeklenmesine ve kristal oluşumuna karşı bir bariyer olduğu düşünülmüştür. Birçok hücre  $-15^{\circ}\text{C}$ 'ye kadar buz kristalleri içerebilir (heterojen çekirdeklenme). Ancak hücre içi buz oluşumu kesinlikle  $-40^{\circ}\text{C}$ 'den daha düşük sıcaklıklar gerektirir (homojen çekirdeklenme) (Fesseha ve Yılma, 2020; Gage ve Baust, 1998; Kronic ve Marini, 2015; Yiu ve diğerleri, 2007).

### 2.2.1.3. Vasküler Etkiler

Soğuğa maruz kalımdan sonra dolaşımında şekillenen durgunluk, donma üzerine yapılan araştırmalar sayesinde iyi bilinmektedir. Kriyolezyonun ana mekanizmasının dolaşım bozukluğu ve hücrel anoksi olduğu kabul edilmektedir. İn vivo deneysel çalışmalar, önceden donmuş dokunun çözülmesinden sonra hızla mikrostaz geliştiğini göstermiştir. Vasküler staz, kriyocerrahi tedavisi sırasında dolaşımdaki bir dizi değişikliğin sonucunda şekillenir (Gage ve Baust, 1998).

Dokunun soğumasına verilen ilk tepki vazokonstrüksiyon ve kan akışında azalmadır. Donma ile dolaşım durur. Doku eridikçe ve doku sıcaklığı 0°C'nin üzerine çıktıkça, dolaşım vazodilatasyon ile geri döner. Daha sonra hiperemi oluşur. Hiperemik yanıt kısadır ve birkaç dakika içinde vasküler geçirgenlik artar. Birkaç saat içinde ödem gelişir ve yayılır. Elektron mikroskopik tekniklerin kullanılmasıyla, erime işleminden yaklaşık 2 saat sonra kılcal endotel hücrelerinde ve bağlantılarında defektler gözlenmiştir. Endotel hasarı, kılcal duvarın geçirgenliğinin artması, ödem, trombosit kümelenmesi ve mikrotrombüs oluşumu ile sonuçlanır. Bu durum dolaşımın yaklaşık 30-45 dakika içinde durmasına neden olur. Birçok damar çözüldükten 4 saat sonra trombüs tarafından tamamen tıkanır. (Fesseha ve Yilma, 2020; Gage ve Baust, 1998; Yiu ve diğerleri, 2007) (Şekil 3).

Kriyocerrahide, donmanın damar sistemi üzerindeki etkisi, hücre ölümünün en kritik nedenidir (Gage ve diğerleri, 2009). Donma-erime sonrası dokudaki mikrodolaşım yetmezliği artar ve yaklaşık 1 saat içinde vasküler staz ile sonuçlanır, bu da iskemik nekroz sonucu dolaşımın durmasına ve hücre ölümüne neden olur (Fesseha ve Yilma, 2020; Gage ve Baust, 1998; Yiu ve diğerleri, 2007).

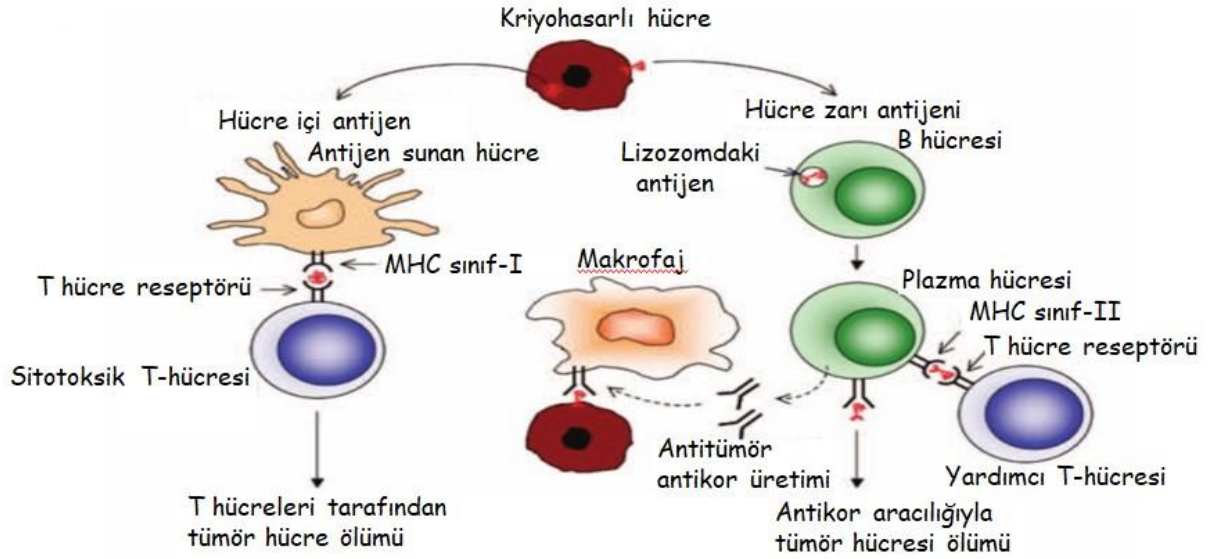


Şekil 3. Vasküler etki mekanizması (Goel ve diğerleri, 2009).

#### 2.2.1.4. İmmünolojik Etkiler

İmmünolojik etkilerin çeşitli mekanizmalarla şekillendiği öne sürülmektedir. İlk teori, antitümör antikorlarının üretilmesidir. Tümör hücreleri öldüğünde, hücrelerin içindeki antijenler hücre zarına salınır. Antijene özgü antikorlara sahip B lenfositleri uyarılır. B lenfositler yüzey immunglobülinleri ile tümör antijenlerini tanır. Antikor oluşumu kompleman fiksasyonunu indükleyerek nötrofil ve makrofaj kemotaksisine yol açar. Bu hücreler, geride kalan tümör hücrelerini öldüren serbest radikalleri ve enzimleri serbest bırakır (Yiu ve diğerleri, 2007).

İkinci mekanizma sitotoksik T hücrelerinin indüklenmesidir. Normalde, hücre içi antijenler hücre zarına aktarılır ve enzimleri serbest bırakan ve hücreleri öldüren sitotoksik T hücreleri tarafından tanınır. Kriyocerrahinin sitotoksik T hücrelerini duyarlı hale getirebileceği veya antijen sunumunu değiştirebileceği öne sürülmüştür. Kriyocerrahi, hücre lizisine neden olur, böylece tümör hücrelerinde bulunan tümör antijenlerini içeren proteinleri kan dolaşımına bırakır. Bu antijenler, bağışıklık hücrelerini tümör hücrelerine karşı antikor üretmeleri için uyararak tümöre karşı bir bağışıklık reaksiyonu şekillendirir (Goel ve diğerleri, 2009; Greiner ve diğerleri, 1975; Yiu ve diğerleri, 2007) (Şekil 4).



Şekil 4. İmmünolojik etki mekanizması (Goel ve diğerleri, 2009).

#### 2.2.1.5. Donma-Erime Döngüleri

Donma ve sonraki erime hızı hem hücre içi hem de hücre dışı buz kristallerinin boyutunu ve yerini belirler.

- Hızlı donma.
- Yavaş erime: Dokuda buzun erimesi için 20-30 dakika beklenmelidir.
- İlk uygulanan dondurma işleminin etkilerinden kurtulmuş olabilecek hücreler için donma işleminin ikinci kez tekrarlanması. Donma işlemi, çıkartılması istenen kitlenin sınırının 5 mm ilerisine kadar uygulanmalıdır. İyileşme sürecinin tamamlanmasından önce ve sonra daima biyopsi yapılmalıdır (Greiner ve diğerleri, 1975).

Donma-erime döngüsünün tamamı doku hasarı oluşturur. Müdahale edilerek hasar manipüle edilebilir (Gage ve diğerleri, 2009). Kriyocerrahideki doku hasarı mekanizmasını anlamak, kriyocerrahinin önemli parçası olan donma-erime döngülerinin incelenmesini gerektirir. Dondurulan her dokunun soğuma-ısıtma 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 (Kutluay ve diğerleri, 2010).

Memeli hücreleri,  $-20^{\circ}\text{C}$  sıcaklığa soğutulduğunda hücre ölümü meydana gelir. Birincil hasar, hem hücre içi hem de hücre dışı buz kristallerinin oluşumu ile başlar. Hücrenin dış zarı hücre içi kristaller tarafından parçalanır (Graham ve Barham, 2003). Donmaya bağlı ikincil hasar, vasküler stazdan kaynaklanır. Hücre içi buz konsantrasyonu en yüksek seviyeye hızlı dondurma yöntemiyle çıkar. Daha sonra uygulanacak yavaş erime, buz kristallerinin çok büyümesine ve erime etkilerinin artarak hücre hasarının daha fazla olmasına neden olur. Hedeflenen tüm dokularda kriyolezyon oluşması amacıyla ikinci bir donma-erime döngüsü uygulanır. Döngünün ikinci aşamasında doku daha hızlı donar. Bu nedenle döngünün tekrarı hedef dokuda daha etkin bir nekroz oluşmasını sağlar (Fesseha ve Yilma, 2020).

Hücrelerin donma hasarına karşı duyarlılıkları farklılık gösterse de, sıcaklık düştükçe nekrotik etki artar. Hayvanlarda tümör hücrelerinin dondurulmasıyla ilgili araştırmalar, tekli donma-erime döngülerinde  $-15$  ile  $-20^{\circ}\text{C}$  aralığındaki doku sıcaklıklarının yıkım için yeterli olduğunu göstermiştir.  $-20$  ile  $-30^{\circ}\text{C}$  sıcaklık aralığında kesinlikle geniş doku hasarı meydana geldiği bildirilmiştir (Gage ve diğerleri, 2009; Miller, 1969).

Optimum dondurma süresi, dokunun donmuş halde ne kadar süre tutulması gerektiği bilinmemektedir fakat doku  $-50^{\circ}\text{C}$ 'den daha düşük sıcaklıklarda tutulursa sürenin önemli olmadığı görülmektedir. Bununla birlikte, dokuyu daha yüksek bir sıcaklıkta ( $-40^{\circ}\text{C}$ 'den daha yüksek sıcaklık) donmuş halde tutmak tahribatı artıracaktır (Gage ve Baust, 1998).

Yavaş erime, birincil yıkıcı faktör olarak kabul edilmektedir. Erime periyodunun hızlı olması hücrenin hayatta kalma ihtimalini artırır. Erime süresi uzadıkça buz kristallerinin büyüklüğü ve beraberinde hücre hasarı artar. Büyük kristaller, hücrelerin mekanik olarak bozulmasına neden olur. Kristal büyüklüğü  $0$  ile  $-40^{\circ}\text{C}$  aralığında, özellikle yaklaşık  $-20$  ile  $-25^{\circ}\text{C}$  aralığında daha fazladır. Donma işleminin tekrarı ile hücrelerdeki yıkıcı etkiler artar. Hücre içi buz kristalleri ikinci donma döngüsünde daha büyüktür. Kriyolezyon oluşturmada yavaş erimenin hızlı donmadan daha etkili bir hücre ölümü doğurduğu anlaşılmıştır (Gage ve Baust, 1998; Greiner ve diğerleri, 1975; Miller, 1969).

Kriyojenlerin cerrahi uygulaması sonucu 'kriyolezyon' meydana gelir. Kriyolezyonun gelişimi dokunun ısı iletkenliği, lezyona komşu dokunun kendine özgü ısısı ve dokunun kan perfüzyon oranı tarafından yönetilir (Kutluay ve diğerleri, 2010). Kriyolezyon dondurulan dokunun hacmiyle tamamen uyumlu, sınırları keskince belli nekroz ile karakterizedir. Kriyolezyonun merkezi tamamıyla nekroze olurken periferindeki  $2-5$  mm'lik doku ise kısmen zarar görür (Gage ve diğerleri, 2009).

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 arttıracaktır. Yapılan araştırmalar, hücre ölümü mekanizmasında yavaş erimenin hızlı soğutmadan daha önemli olduğunu göstermiştir (Gage ve Baust, 1998).

Donma-erime döngülerinin tekrarlanması son olarak meydana gelen nekrozu önemli ölçüde artırır. Donma-erime döngüleri arasındaki süre de önemli bir faktördür. Bu süreç uzun tutulursa takibindeki donma aşaması daha verimli olur. 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 (Kutluay ve diğerleri, 2010).

#### **2.2.1.6. Kriyonekrozun İyileşmesi**

Kriyonekroz, donma hasarının ciddiyeti ve doku tipi ile ilişkilidir. Yaklaşık  $-10^{\circ}\text{C}$ 'lik bir sıcaklığa, kısa süre maruz kalan bir dokuda küçük donma hasarı oluşur ve muhtemelen çok az doku kaybıyla sonuçlanacak ve hızla iyileşecektir.  $-20^{\circ}\text{C}$  ile  $-30^{\circ}\text{C}$ 'lik bir doku sıcaklığında, doku kaybı daha büyük olacaktır ve donma sıcaklığı ve süresi ile doğrudan ilişkili olacaktır. Dokudaki hasarın iyileşmesi, yangısal bir reaksiyonla başlayan aktif bir süreçtir. Nötrofillerin, daha sonra mononükleer hücrelerin erken infiltrasyonu, prostaglandinler, histamin ve sitokinler dahil inflamasyon araçları tarafından uyarılır. Bu hücrel infiltrasyon, donmuş dokunun çözülmesiyle gelişen hipotermi ve ödemi takip eder. Araştırmacılar, yangısal hücre sızıntılarının apoptoz gelişimine ve doku yıkımına katkıda bulunduğunu öne sürmüşlerdir. Bir granülasyon dokusu oluştuğunda, fibroblastlar miyofibroblastlara farklılaşır ve hasarlı kolajenin yerine yeni kolajen dokusu şekillenir. Hücrel infiltrasyon, cansız dokunun onarım süreci için kritik olan yeni damar sisteminin kurulmasına yardımcı olur. İyileşmedeki gecikme, kriyonekrotik dokunun özelliğidir. Nekrotik dokuyu, kabuklanma veya rezorbsiyon yoluyla temizlemek için zamana ihtiyaç vardır. Bu nedenle, kriyocerrahi sonrası bir hasarın, operatif müdahale sonucu dikiş uygulaması ile karşılaştırıldığında iyileşmesi yavaştır (Gage ve diğerleri, 2009; Gage ve Baust, 1998).

### 2.3. Kriyocerrahi Ekipmanları ve Uygulama Teknikleri

Kriyocerrahi, kriyojen bir madde, ekipman ve uygulama yönteminin seçilmesi ile başlar. Seçilen ekipman ve kriyojen madde kullanılacak kriyocerrahi tekniğini belirleyecektir (Liska ve diğerleri, 1975). Hasta kriyocerrahi öncesi değerlendirilmelidir. Bu adım atlanmamalı ve gerekli bakım standartları, uygun sitolojik ve histopatolojik tanı aşamaları prosedüre göre gerçekleştirilmelidir (Fesseha ve Yilma, 2020).

Lezyon dondurulmadan önce hasta sahibi işlem hakkında bilgilendirilmeli ve sözlü veya yazılı onam alınmalıdır. Çoğu zaman, kriyocerrahi sedasyon veya genel anestezi olmadan yapılır, istenen sonuçları elde etmek için bazı lezyonlar kimyasal immobilizasyon gerektirebilir. Ayrıca %1 lidokain gibi lokal anestezik veya topikal anestezik kullanılabilir (Fesseha ve Yilma, 2020; Sharma ve Khandpur, 2009).

Kriyocerrahi ekipmanları (Resim 1), kriyojen sıvı ve kabından, farklı kriyoproblardan, sprey uygulama için püskürtme tabancalı kriyosprey, sprey uçları ve intralezyonel kriyocerrahi ekipmanlarından oluşur (Krunic ve Marini, 2015).



**Resim 1.** Kriyocerrahi ekipmanları (A) Püskürtme tabancalı kriyosprey (B) Sıvı nitrojen tankı (C) Geri çekme tüpü (D) Bölge sınırlandırıcı (E) Açık sprey uygulaması için düz uç ve bükülmüş sprey uzatma (F) Lezyon içi kriyocerrahi için Luer kilidi (G) Kriyocerrahi uygulaması için açık uç (Krunic ve Marini, 2015; Zimmerman ve Crawford, 2012).

Kriyojen madde, dokuyu dondurmak için kullanılan gaz veya sıvı maddeye verilen isimdir. En sık kullanılan kriyojen maddeler Tablo 1’de verilmiştir.

**Tablo 1.** Kriyojenik maddeler ve donma dereceleri (Krunic ve Marini, 2015; Kutluay ve diğerleri, 2010; Sharma ve Khandpur, 2009).

<b>Kriyojen Madde</b>	<b>Donma Dereceleri (°C)</b>
Sıvı Nitrojen	-196
Karbondioksit	-78
Azot oksit	-89
Dimetil Eter ve Propan karışımı	-57
Sıvı Argon	-185,7
Freon 114	+4
Freon 22	-41
Freon 12	-29,8
Klorodiflorometan	-41
Helyum	-189,5



## **2.3.1. Kriyocerrahi Uygulamalarında Kullanılan Kriyojenik Maddeler**

### **2.3.1.1. Sıvı Nitrojen**

Lezyonları dondurmanın yaygın bir yöntemi kriyojenik madde olarak sıvı nitrojen kullanılmasıdır.  $-196^{\circ}\text{C}$ 'de soğuk sıvı, hastalıklı dokuya püskürtülerek, kriyoprob veya dipstik yöntemiyle uygulanır. Vücudun dışında bulunan lezyonu yok etmek için sıvı nitrojen doğrudan pamuklu çubuk veya sprey cihazı ile uygulanır. Deri yüzeyinin altında ve vücudun derinliklerinde bulunan lezyonlar için hekim aplikatör veya kriyoprob kullanarak ultrasonografi rehberliğinde sıvı nitrojeni iletmelidir (Fesseha ve Yilma, 2020; Knottenbelt, 2019). Sıvı nitrojen aşırı soğuk bir kriyojendir bu yüzden uygulayan operatörün ve hastanın kazara yaralanmasını önlemek için çok dikkatli kullanılmalıdır. Sıvı nitrojeni uygulayacak hekim, koruyucu eldiven kullanmalı, göze sıvı nitrojen sıçrama riskine karşı koruyucu gözlük takılmalı, sıvı nitrojeni sprey cihazına aktarırken özel basıçlı çekme tüpü kullanılmalı veya bir huni yardımı ile cihaza aktarılmalıdır. Hastanın da sağlıklı dokusuna hasar vermemek adına bölge sınırlandırıcı kullanılmalıdır. Sıvı nitrojen de özel basınçlı kaplarda saklanmalıdır (Baxter, 1977; Rodriguez ve diğerleri, 2019).

### **2.3.1.2. Karbondioksit**

Karbondioksit sprey olarak mevcuttur ve çeşitli benign tümoral oluşumları tedavi etmek için kullanılır. Nadiren, tedavi edilen dokuya doğrudan uygulanan aseton ile karıştırılmış "karbondioksit karı" kullanır (Bosch ve Klein, 2005; Cooper ve Dawber, 2001; Graham ve Barham, 2003).

### **2.3.1.3. Azot Oksit**

Azot oksitin basınçlı şişelerde kullanılabildiği özel ekipmanlar vardır. Düğmeye basıldığı zaman gaz tüpün içinden geçerek aplikatör ucunda hızlı bir şekilde genişler (Joule-Thomson prensibi) ve  $-89^{\circ}\text{C}$  sıcaklıkta donmaya neden olur (Rodriguez ve diğerleri, 2019).

Joule-Thomson soğutması, karbondioksit veya azot gibi gazların yüksek basınçtan düşük basınca genişlediğinde meydana gelen sıcaklıktaki düşüğe verilen isimdir (Oldenburg, 2007).

#### **2.3.1.4. Dimetil Eter ve Propan**

Dimetil eter ve propan karışımı  $-57^{\circ}\text{C}$ 'lik sıcaklığa ulaşan aerosol formda kullanılır. Karışım, oda sıcaklığında aerosol sprey tipi bir kaptaki saklanır ve normalde doku üzerine tam olarak uygulanmasına izin veren farklı boyutlarda svaplar kullanılarak uygulanır. Tetra floretan veya diğer maddeler de kullanılabilir (Fesseha ve Yilma, 2020).

Bu yöntem çoğu bening ve yüzeysel neoplastik lezyonlar için uygundur. Komplikasyonları önlemek için sağlam dokuyu korumak gerekir (Gage ve Baust, 2007; Sharma ve Khandpur, 2009). Özel depolama gereksinimi yoktur ve uzun ömürlüdür, ancak donma kapasitesi azot oksit ve sıvı nitrojenden daha azdır (Rodriguez ve diğerleri, 2019).

#### **2.3.1.5. Argon**

Teknolojideki son gelişmeler sayesinde Joule-Thomson etkisi kullanılarak buz oluşumunu sağlamak için argon gazı kullanılabilir. Hekimin buz üzerindeki kontrolünü mükemmel bir noktaya taşır ve ultra ince uçlu iğneler kullanarak komplikasyonları en aza indirir (Korpan, 2001).

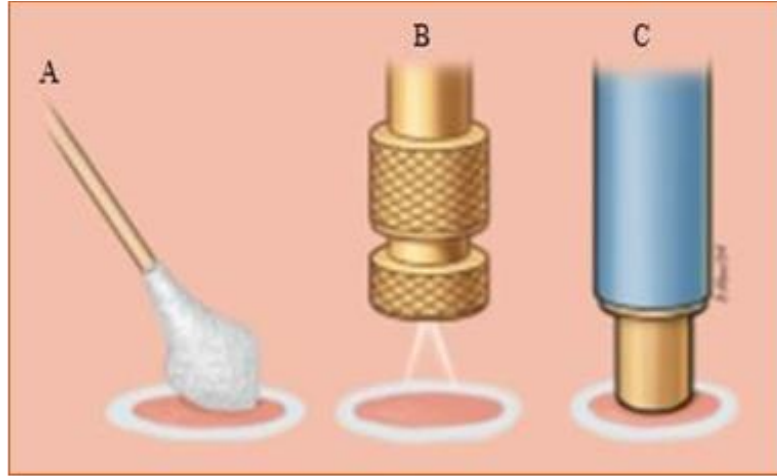
### **2.4. Kriyojenik Maddeleri Uygulama Teknikleri**

Kriyojenlerin dokuya uygulanmasında başlıca iki sistem vardır açık sistem ve kapalı sistem (Kutluay ve diğerleri, 2010).

Açık sistemde, tekniğe bağlı olarak kriyojenik maddenin soğuk etkisi derin dokulara penetre olamaz. Sadece 2 mm derinliğe kadar dondurma işlemi yapabilmektedir. Bununla birlikte açık sistem ilave ekipman gerektirmeyen, sıvı nitrojen ve pamuk çubuk gibi ucuza elde edilebilen, kolay uygulanabilir bir tekniktir. Geniş, yüzeysel, bening ve yangısal

lezyonlarda kapalı sisteme üstünlük sağlar. Yüzeysel lezyonlarda kullanılan bu sistemde, karbondioksit (-78.5°C) veya sıvı nitrojen (-196°C) direkt olarak lezyon üzerine uygulanmaktadır.

Bu uygulama iki şekilde yapılır. Birincisi çok ince çubukların ucuna sarılan pamukların direkt olarak sıvı nitrojene batırılması ve lezyon üzerine uygulanmasıdır. Lezyonun çapına uygun pamuk uçlu çubuklarla yapılan bu uygulamaya 'dipstik teknik' denilmektedir. Bu tekniğin dezavantajları, kontaminasyona yol açabilmesi ve derin dondurmalarda kontrolünün zor olmasıdır. Açık sistemdeki ikinci yöntem bu amaçla geliştirilmiş olan sıvı nitrojen spreylерinin direkt olarak lezyon üzerine sıkılması ile soğuk uygulamasıdır (Resim 2). Lezyon üzerinde sprej rahatlıkla dolaştırılabilir ve geniş yüzeylere kolaylıkla uygulanabilir. İşlem sırasında sıvı nitrojenin uçması sonucu kriyojenin donma etkisi azalabilmektedir (Kutluay ve diğerleri, 2010).



**Resim 2.** Kriyocerrahi cihazları (A) Pamuk uçlu bir aplikatör (B) Sıvı nitrojen spreji (C) Kriyoprob (Zimmerman ve Crawford, 2012).

Kapalı sistemde, kriyojenik maddelerin lezyonla doğrudan ilişkisi yoktur. Hassas ve kompleks aletlerin kullanımını gerektirir. Kapalı bir kriyocerrahi sistem; kriyojen silindiri, basınç subabı, kriyojenik maddesi, kriyotabanca ve kriyoprob ile uçları olmak üzere beş ana bölümü vardır. Proben ucu iyi iletken bir metalden yapılmış olup, kriyojenin tüm ısısını lezyon üzerine iletir. Kapalı sistem ile uygulanan bölgede daha keskin sınırlı donma ve nekroz sağlanır.

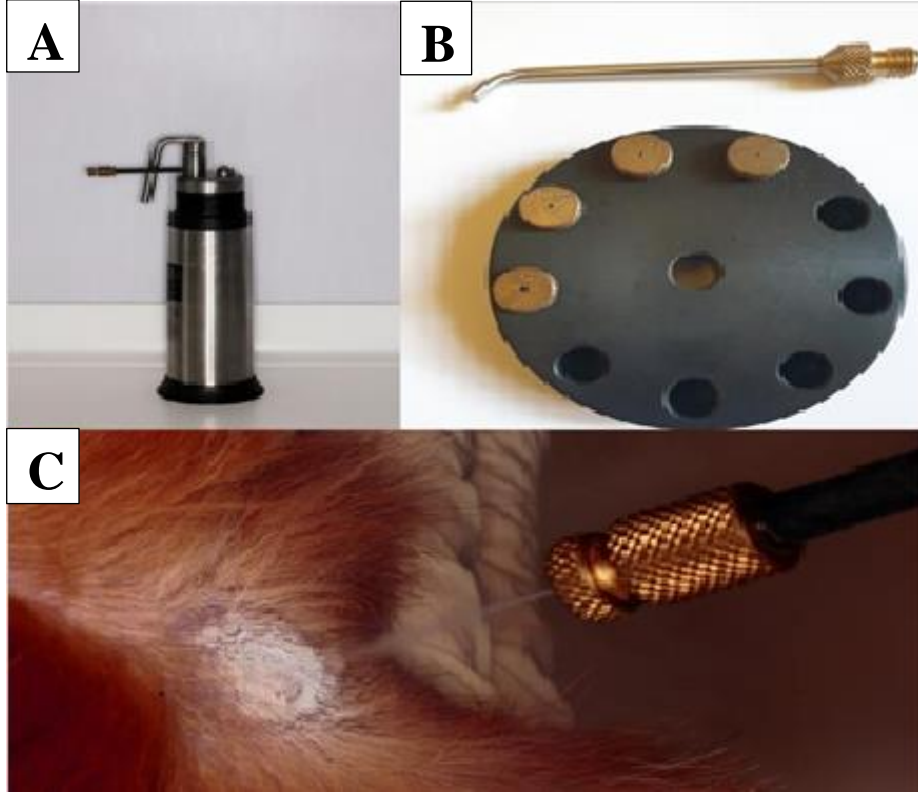
Donma, merkezi bir odaktan düzgün bir şekilde yayılır. Uygulama esnasında proba baskı yapılarak dokuların sıkıştırılması ve düşük ısının daha derinlere homojen olarak iletilmesi sağlanır.

Yüzeysel dondurma, 2 cm'den derin lezyonlarda başarısız olmaktadır. Yüzeyde minimum, derinde maksimum etkiyi elde etmek için intralezyonel kriyocerrahi yöntemi, özel uçlar ile direkt lezyonun tabanına uygulanır. Kriyocerrahinin tekniklerine ek olarak, dondurulmuş karbondioksit doğrudan deriye uygulanabilir (Kutluay ve diğerleri, 2010).

Sıvı nitrojen, düşük kaynama noktası ve kullanım kolaylığı nedeniyle en çok tercih edilen ve en başarılı bulunan dondurma kaynağıdır. Freon, karbondioksit ve azot oksit daha yüksek kaynama noktaları nedeniyle tedavide sıvı nitrojen kadar etkin değildir (Fesseha ve Yilma, 2020; Gage ve Baust, 2007; Stick, 2006).

#### **2.4.1. Sprey Yöntemi**

Kendinden basınçlı püskürtme tabancaları (Resim 3) sıvı kriyojenik maddenin buhar ve damlacıklarını birlikte uygulamamızı sağlar ve en etkili yöntemdir. Kriyoterapiden önce kıllar tıraşlanabilir ve sıvı nitrojen lezyona dik bir şekilde uygulanır (Angileri ve diğerleri, 2019).



**Resim 3.** Sıvı nitrojen uygulaması (A) Kriyosprey (B) Dairesel püskürtme ucu (C) Sebazöz adenomun sıvı nitrojen kriyoterapisi (Angileri ve diğerleri, 2019).

Sıvı nitrojen, doku ile temas ettiğinde buharlaşır veya sıvıdan gaz fazına geçer. Bu yöntemle kriyoprobulara göre bölgeden daha fazla ısı uzaklaştırıldığı bildirilmiştir. Sprey kriyoterapi tekniği muhtemelen en sık kullanılan yöntemdir. Bu yöntem çoğu benign ve bazı yüzeysel neoplastik lezyonlar için uygundur. Sıvı kriyojenik maddenin deriye çok fazla bulaşmamasına dikkat edilmelidir. Bunu önlemek için çevre dokular vazelin emdirilmiş süngerlerle doldurulabilir. Alternatif olarak, akış kontrolü sağlayan bir spreycabı kullanılabilir. Lezyonun üzerine oturacak uygun kab boyutu seçilir ve spreycabı uygulandıkça damlacıklar tümörün üzerinde bir havuz oluşturur (Andrews, 2004; Fesseha ve Yılma, 2020).

#### 2.4.2. Kriyoprob Yöntemi

Tedavi bölgesine ince bir katman halinde beyaz vazelin uygulanabilir ve soğutulan prob lezyona sıkıca bastırılır. Birçok hekim, kullanım zorluğu nedeniyle ve zaman alıcı olduğu için probu kullanmayı tercih etmez. Primer malign kemik tümörleri olan hastalarda prob ile uygulanan kriyoterapi ile başarılı sonuçlar gözlemlendiği bildirilmiştir (Firnhaber, 2012). Isı

iletken problar farklı metallerden üretilebilmektedir. Bakır, yüksek iletkenliği nedeniyle sık kullanılır (Resim4) (Fesseha ve Yılma, 2020).

İçi boş problar, içlerinde sıvı kriyojenik madde dolaştırılarak soğutulur. İçi boş prob ile dondurma işlemini kontrol etmek kolaydır, ancak bir alanı soğutma hızı, sprey ve solid problarla elde edilen hıza kıyasla yavaştır. İçi boş problar, doğrudan lezyonun üzerine yerleştirilerek dondurma işleminde kullanılabilir. Kriyoprobalar sıklıkla, sıvı nitrojen dağılımının istenmediği durumlarda yani daha küçük lezyonların (örn. göz kapaklarında) tedavisinde kullanılır. Ayrıca bu yöntem, vasküler lezyonların tedavisinde de faydalıdır (Andrews, 2004).



**Resim 4.** Çeşitli boyutlarda Kriyoprobalar. Temas probu lezyona basınç uygulayarak vasküler akışı azaltır, daha hızlı ve derin dondurma oluşturarak donma süresini azaltır. Bu şekilde kapalı problar lezyonu bazen açık sprey uygulamalarından daha hızlı tedavi edebilir (Abramovits ve diğerleri, 2016).

Temaslı kriyoprob uygulanırken probun ucu doğrudan lezyonun üzerine yerleştirilir kriyojenik maddenin doğrudan lezyona verilmesi sağlanır. Temaslı kriyoterapinin donma derinliğinin izlenmesi, subjektif inceleme ya da sıcaklık değişikliklerinin objektif ölçümü ile yapılabilir. Subjektif değerlendirme, buz topunun gözle muayenesi veya palpasyonu ile yapılır. Temas donma derinliğinin, buz topunun yarıçapından biraz daha az olduğu tahmin edilmektedir. Hedef doku sınırlarının ötesinde elde edilen sıcaklığı ölçmek için pirometreler kullanılabilir. Tek veya çok kanallı monitörler mevcuttur. Hedef dokunun en derin kısmına bitişik dokuya iğne şeklinde prob yerleştirilir.  $-20^{\circ}\text{C}$  ( $-4^{\circ}\text{F}$ ) sıcaklık kaydedildiğinde istenmeyen tüm dokular yok edilir. Kriyoprobun soğutma gücü ne kadar büyük olursa, dokuda o kadar hızlı ve derin donma şekillenir. Sıvı nitrojen problemlerinde, probun çapı arttıkça daha yüksek soğutma gücüne ve soğutma hızına sahip olunur (Burkov ve diğerleri, 2022).

Genel olarak kriyocerrahi uygulamalarında, sıvı nitrojen ve argon problemleri kullanılmaktadır. Bu iki kriyojen arasında, soğutma gücü ve sıcaklık bakımından farklılıklar vardır. Sıvı nitrojen problemleri beyin cerrahisi ve dermatoloji dahil olmak üzere benign ve malign tümör tedavisinde kullanılır. Argon problemleri ise kanser tedavisi ve ağrı yönetiminde kullanılır. Her iki uygulamada da operasyonel zorluklar vardır. Dewar vakum kabındaki kriyojenik sıvı kademeli olarak buharlaşır ve bu durumun ısı transferinin verimliliği üzerinde bir etkisi vardır. Sıkıştırılmış argonun yüksek basıncı dolayısıyla ek güvenlik gereksinimleri bulunur. Prob boyutu sabittir (Burkov ve diğerleri, 2022).

Kriyocerrahi sonrası oluşan buz topunun büyüklüğünün ultrasonik olarak değerlendirilmesi, donma derecesini belirlemenin farklı bir yöntemi olabilir. Lezyon belirgin bir ultrasonik görünüme sahipse kontrollü dondurmada başarı oranı yükselir. Bölgeye küçük bir ensizyon yapılır. Görüntüleme rehberliği kullanılarak, deri yoluyla hastalıklı doku bölgesine bir veya daha fazla aplikatör, kriyoprob yerleştirilir. Aplikatörler veya kriyoprobler yerleştirildiğinde, sıvı azot verilir. Bir "buz topu" oluşana kadar işleme devam edilir. Böylece probun yerleştirildiği alanın suyu tamamen donar. Ultrason eşliğinde görüntüleme ile aplikatörlerin ve probun yerleşimini yönlendirmek ve donma işlemini izlemek için kullanılır. Ultrasonik görüntüde bir buz topu oluştuğunda donma işlemi tamamlanır (Gage ve Baust, 2007; Littrup ve diğerleri, 2009).

### 2.4.3. Dipstik Yöntemi

Dipstik aplikatör yöntemi, lezyonlara sıvı nitrojen uygulamak için kullanılan orijinal bir yöntemdir. Pamuk uçlu bir aplikatör, polistiren bir kaptan sıvı nitrojene daldırılır. Aplikatör daha sonra istenen süre boyunca lezyona sıkıca bastırılır (Resim 5). Dipstik aplikatör yönteminde sprej tekniğinde olduğu gibi düşük sıcaklıklar elde edilemez. Bu nedenle sadece bening lezyonlar için uygundur.

Adenovirüs, sıvı nitrojen içinde yaşama yeteneğine sahiptir bu sebeple aynı sıvı nitrojen kaynağı farklı hastalarda kullanılmamalıdır. Her hasta için daha önce kullanılmamış sıvı nitrojen ve polistiren kap kullanılır ve ardından atılır (Orengo ve Salasche, 1994).



**Resim 5.** Sıvı nitrojene batırılmış svap. Dondurma işleminin etkinliğini arttırmak için basınç uygulanarak lezyon üzerine yerleştirilir (Rodriguez ve diğerleri, 2019).

### 2.4.4. Termokapıl Cihazı

Eksi 75 °C'ye kadar okuma kapasitesine sahip dijital termometre ve buna bağlı bir prob kullanılarak lezyon çevresindeki ısı ölçülebilir. Genellikle malign lezyonların tedavisinde tercih edilir. Lezyona lokal anestezi enjekte edilir ve lezyonun tahmin edilen derinliğine sıcaklık probu yerleştirilir. Genellikle, dondurma işlemini kontrol etmek için metal bir koni kullanılır. İstenen sıcaklığa, genellikle -50°C ile -60°C, ulaşılan kadar koniye sıvı nitrojen püskürtülür (Fesseha ve Yilma, 2020).



### **2.4.5. Forseps Tekniği**

Forseps veya klemp teknikleri, dondurma işlemini daha yoğun uygulamak ve çevre doku hasarını önlemek için kullanılabilir. Dondurma işlemi sırasında bir klemp kullanılmaktadır. Genellikle 15 saniyelik 2 donma döngüsü uygulaması gerekir (Fesseha ve Yilma, 2020).

### **2.5. Kriyocerrahinin Kullanım Alanları**

Kriyocerrahi, cerrahi yolla tedavi gerektiren, doku ve organlara yakınlığı nedeniyle cerrahisi zor olan olgularda, nüks eden tümörlerin sağaltımında, genel anestezi riski olan hastalarda, kanamanın durdurulması güç olan olgularda, boyutları nedeniyle cerrahi işlem yapılamayan deri tümörlerinde, kemik ve kıkırdak dokuda, büyük sinir ve damarlara bitişik bulunan tümör olgularında endikedir (Sağlam ve Kaya, 2008).

Köpeklerde kriyocerrahi uygulanan tümör tipleri ve yerleşim yerleri aşağıdaki gibi gruplandırılmıştır:

Oftalmik olgular: Adenom, papillom, skuamöz ve bazal hücreli karsinom

Oral olgular: Adenom, skuamöz hücreli karsinom, epulis, melanom, fibrosarkom, papillom, osteosarkom

Nazal olgular: Adenokarsinom, kondrosarkom, fibrosarkom, osteosarkom

Dermatolojik olgular: Papillom, fibrom, adenom, sebasöz kist, skuamöz ve bazal hücreli karsinom, melanom, granulom, fibrosarkom, kist

Anal olgular: Adenom, rektal polip, rektal karsinom, perianal fistül (Samsar ve Akın, 2003).

#### **2.5.1. Oral Olgularda Kriyocerrahi**

Skuamöz hücreli karsinomlar, melanomlar, fibrosarkomlar, adamantinomlar, karsinomlar ve papillomlar gibi çoğu oral tümörün cerrahi tekniklerle rezeksiyonunun birçok

kompliksiyonu bulunur. Kriyocerrahi bu anlamda birçok avantaj sağlar (Greiner ve diğeri, 1975).

Hayvanlar, lezyon boyutlarının ölçülmesi, bölgesel lenf yumruları ve çevre dokuların değerlendirilmesi dahil olmak üzere tam bir fiziksel muayeneye tabi tutulur. Tedavi öncesinde hemogram, serum biyokimyasal profili, elektrokardiyogram ve göğüs radyografisi incelenmelidir (Richman ve diğeri, 2017).

Bölgedeki oluşumlardan biyopsi alındıktan sonra uygun boyuttaki prob ucu lezyonunun merkezine yerleştirilir. Doku sıcaklığını izlemek ve dondurma işleminin ne zaman yeterli olduğunu anlamak için lezyonun çevresine termokapıl yerleştirilir (De Queiroz ve diğeri, 2008). Bölgede bulunan tüm lezyonlara -20°C'lik sıvı nitrojen, lezyonun yaklaşık 1 cm uzağından 90°lik açı ile lezyonlar donup buz topu oluşturana kadar püskürtülmelidir. Lezyonların kendiliğinden erimesine izin verilmelidir. Tüm lezyonlara en az 5-6 kere donma-erime döngüsü uygulanabilir. Lezyonun boyutuna bağlı olarak döngü başına 3-6 saniye dondurma işlemi yapılabilir (Richman ve diğeri, 2017). Geniş tümörlerde, istenen sonuçlar elde edilene kadar tekrar dondurma işlemi yapılır. Kriyocerrahi oral lezyonlara uygulandığında, ağrının ve kokunun azalması, genel görünümün düzelmesi, hastanın yemek yeme, yutma ve nefes almasının kolaylaşması sağlanır (Krahwinkel, 1980).

### **2.5.2. Deri ve Deri Altı Tümörlerinin Tedavisinde Kriyocerrahi**

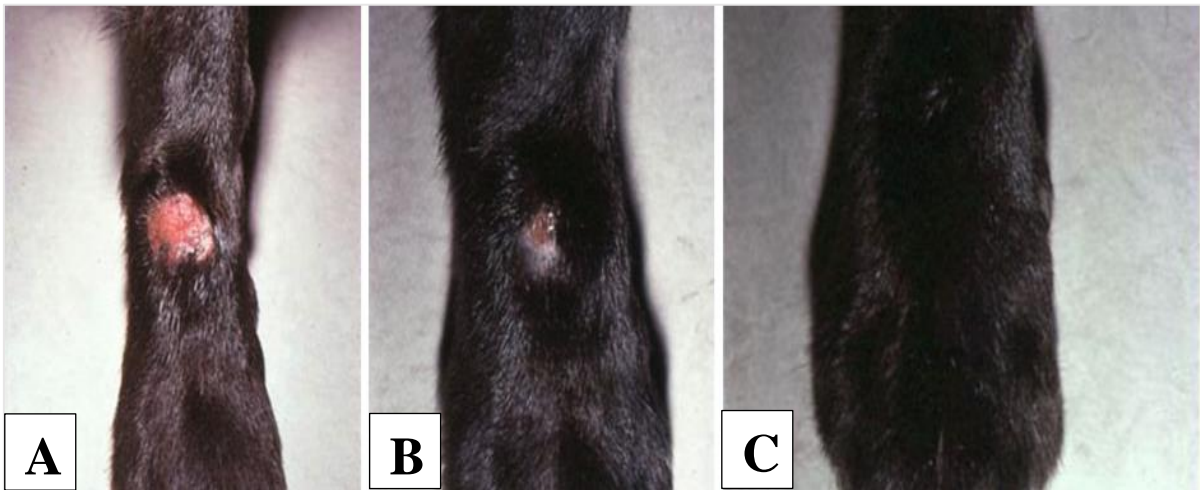
Deri ve deri altı dokusunun primer tümörlerinin köpeklerde %50-65'inin malign olduğu belirlenmiştir. Hastalar, lezyon boyutlarının ölçülmesi, bölgesel lenf düğümleri ve bitişik dokuların değerlendirilmesi dahil olmak üzere tam bir fiziksel muayeneye tabi tutulmalıdır. Tedavi öncesinde hemogram, serum biyokimyasal profili, elektrokardiyogram ve göğüs radyografisi alınmalıdır (De Queiroz ve diğeri, 2008).

Deri ve deri altı tümörlerde, sıvı nitrojene batırılmış pamuklu aplikatör, prob veya püskürtme teknikleri kullanılır. Güvenliği, etkinliği, düşük maliyeti, kullanım kolaylığı, iyi kozmetik sonuçları ve anestezi gerektirmemesi nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır (Angileri ve diğeri, 2019). Neoplastik doku boyunca -50°C ile -60°C sıcaklıklar elde ederek, neoplastik dokuya açık püskürtme, kapalı püskürtme ve kriyoprob yöntemleri uygulanabilir (De Queiroz ve diğeri, 2008) .

Taşkın lezyonlar bir bistüri kullanılarak küçültülebilir ve hacimli lezyonlar eksize edilebilir. Lezyon küçükse, biyopsi alındıktan sonra prob ucu kitlenin merkezine yerleştirilir. Sprey eklentisi, sıvı nitrojeni doğrudan büyük veya yaygın lezyonlara uygulamak için kullanılır. Sıvı nitrojenin, dondurulan kütlenin çevresindeki normal deriyi dondurmasını önlemek için önlemler alınmalıdır. Dokunun sıcaklığını izlemek için de kütlenin altına termokapıl yerleştirilebilir (Angileri ve diğerleri, 2019; Zimmerman ve Crawford, 2012).

Lezyon küçükse, biyopsi alındıktan sonra prob ucu kitlenin merkezine yerleştirilir. Sprey eklentisi, sıvı nitrojeni doğrudan lezyona uygulamak için kullanılır. Çevre dokunun korunmasına özen gösterilmelidir (De Queiroz ve diğerleri, 2008; Krahwinkel, 1980). Bir cm çapındaki lezyonlar için küçük bir püskürtme ucu kullanılabilir. Sıvı nitrojen, lezyon çevresinde 5 mm'lik bir donmuş doku halesi elde edilene kadar 90°'lik bir açıyla püskürtülmelidir. İşlem dokuya 1 cm uzaklık kalacak mesafeden gerçekleştirilmelidir. Daha sonra lezyonun erimesi beklenir. Erime süresi, tümörün etrafındaki buz halesinin kaybolması ile tanımlanabilir. En az 2 donma-erime döngüsü uygulanmalıdır (De Queiroz ve diğerleri, 2008). İkinci veya üçüncü dondurma döngüsü, önceki dondurmanın tamamen erimesinden sonra gerçekleştirilmelidir (De Queiroz ve diğerleri, 2008; Gage ve diğerleri, 2009).

Kriyocerrahi sonrasında analjezik, antibiyotik ve yara bölgesinin temizliği için antiseptik solüsyonlar önerilebilir. Yara iyileşene kadar günlük bakımı yapılmalıdır, herhangi bir komplikasyon gelişmediği takdirde 7-16 hafta arasında iyileşme tamamlanır (Resim 6) (De Queiroz ve diğerleri, 2008).



**Resim 6.** Bir köpeğin ön ekstremitesinde şekillenmiş granülom. (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Kriyocerrahi uygulaması (C) Kriyocerrahiden 10 hafta sonra (Limmer, 2016).

### **2.5.3. Nazal Olgularda Kriyocerrahi**

Kedi ve köpeklerde, sitopatolojik ve histopatolojik incelemeler sonucu teşhis edilen skuamöz hücreli karsinom lezyonlarında, metastaz riskini değerlendirmek için torasik radyografiler ve abdominal ultrasonografi de yapılmalıdır (Prado ve diğerleri, 2017).

Lezyonlar, püskürtme sıvı nitrojen ile dondurulabilir. Sıvı nitrojen, tümörden 1 cm uzaklıkta olacak şekilde ve en az 60 saniye süreyle uygulanır (Hoffmann ve Bischof, 2002; Prado ve diğerleri, 2017). Bu bölgelerde istenmeyen doku nekrozlarını önlemek için yumuşak damak ve burun delikleri nemli süngerlerle kapatılmalıdır. Sert damağın dondurulması postoperatif nekroza neden olacağından, termokapıl oral taraftaki sert damağa submukozal olarak yerleştirilir. Operasyon sonrası oluşabilecek yüz ödemi için 2-4 gün süreyle kortikosteroid uygulaması önerilir. Protokole analjezikler de eklenmelidir (Liska ve diğerleri, 1975).

Birden fazla lezyon olması durumunda, tek bir prosedürde ayrı ayrı dondurma işlemi yapılabilir. Erime süresi, tümörün etrafındaki buz halesinin kaybolması ile tanımlanabilir. En az 2 veya 3 donma-erime döngüsü uygulanır (Prado ve diğerleri, 2017; Thomson, 2007). Uygulama sonrası hasta sahiplerine, bölgeyi antiseptik solüsyonlar ile temizlemeleri ve Elizabeth yakalığı takmaları önerilmelidir (Prado ve diğerleri, 2017; Rodriguez ve diğerleri, 2019). Lezyonlar donma anında ve yara tamamen iyileşene kadar yaklaşık 15 günde bir değerlendirilmelidir. Nüks eden olgularda başka bir dondurma prosedürü uygulanmalıdır (Prado ve diğerleri, 2017).

### **2.5.4. Perianal Fistül Olgularında Kriyocerrahi**

Özellikle küçük ırklarda en sık görülen perianal bölge hastalığıdır (Sağlam ve Kaya, 2008). Perianal fistüller, kriyocerrahinin başlıca endikasyonudur. Prosedür için bir sıvı nitrojen spreyi veya kriyoprob ile dondurma gerçekleştirilebilir. Dondurma işleminden önce, bilateral anal sakküektomi yapılır ve tüm fistül yolları ve hastalıklı anal mukozalar küt bir şekilde açığa çıkarılır, bu işlemden sonra tüm fistül yollarının ve hastalıklı dokunun derinliğine ince bir sıvı nitrojen spreyi yönlendirilir (Liska, 1980). Fistül kanalının incelenmesinden sonra lezyona -20°C'lik sıvı nitrojen püskürtülür. Dondurma işlemi

yapılırken rektum korunmalı, tüm anal sfinkter dondurulmamalıdır. Bunun için rektal duvara ve anal sfinktere termokapılar yerleştirilmelidir (Sağlam ve Kaya, 2008).

Donmuş dokunun tam nekrozunu sağlamak için sıcaklık aniden  $-20^{\circ}\text{C}$  ile  $-30^{\circ}\text{C}$ 'ye indirilmelidir, dışardan yardım almadan dokudaki buz kendiliğinden erimelidir. Bölgede yeniden fistül oluşma olasılığını önlemek için 2-3 kez daha donma-erime işlemi uygulanmalıdır. Uygulama sonrası kanama minimum olup, fistülün nüks olasılığı çok azdır (Samsar ve Akın, 2003).

Bazı durumlarda, özellikle hastalık şiddetliyse, kalan fistülleri ortadan kaldırmak için 4-8 hafta içinde tekrar dondurma gerekebilir. Perianal bölge, yaklaşık 8-10 hafta içinde granülasyon yoluyla iyileşir (Liska, 1980; Sağlam ve Kaya, 2008; Samsar ve Akın, 2003).

### **2.5.5. Göz Kapağı Tümörlerinde Kriyocerrahi**

Göz kapağı tümörleri, çoğu iyi huylu olmak üzere geriatric köpeklerde ve kedilerde yaygındır (Aquino, 2008). Göz kapağının yapısal işlevindeki değişiklikler oküler yüzey tahrişine neden olur ve ülseratif hale gelebilir (Aquino, 2007).

Genel olarak, göz kapağı tümörü tedavisi için altın standart, cerrahi kitle rezeksiyonu ve blefaroplastidir. Ancak kriyocerrahi yüzeysel, küçük ve non-invaziv lezyonlarda, bölgesel anatomiden kaynaklanan kısıtlamaların mevcudiyetinde, hasta sahibinin anestezi istememesi, cerrahi kitle rezeksiyonunun yapılamadığı durumlarda faydalı bir tedavidir (De Queiroz ve diğerleri, 2008).

Palpebral kitleler herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir, ancak en sık geriatric hayvanlarda görülür. Kriyocerrahi bu hastalarda genel anestezinin potansiyel risklerini düşündürür. Kriyoterapi uygulaması öncesi lokal anestezi uygulaması yapılabilir ve donma alanını sınırlandırarak çevresindeki dokuların zarar görmesi engellenmelidir (Resim 7) (Han ve Kim, 2021).

Kriyocerrahi uygulamasında, doku yıkımı için  $-60^{\circ}\text{C}$  ile  $-80^{\circ}\text{C}$  arasında ideal bir sıcaklık sağlamak üzere sıvı nitrojen sprey uygulanabilir. Uygulama süresi lezyonun derinliğine ve boyutuna bağlıdır. Dondurma hızı, kullanılan aplikatöre bağlıdır. Sıvı nitrojen kapalı bir sonda kullanılarak kitleye mümkün olduğunca yakın tutulur ve kriyojenik madde

uygulanmasından sonra uygulama alanı çevresinde donan alanı gösteren bir buz halesi şekillenir (Gage ve diğçerleri, 2009; Han ve Kim, 2021).

İlk donma dçngüsünden sonra, ikinci donma dçngüsünden önce dokunun yaklaşık 30 saniye ççözülmesine izin verilmelidir. Özellikle, ikinci dondurma, dokunun birinciden daha hızlı donmasına neden olur. Prosedürün sonunda topikal antibiyotikler uygulanabilir. Postoperatif bakım için, tüm hastalara 7-14 gün boyunca topikal oftalmik neomisin, polimiksin B ve deksametazon merhem veya oksitetrasiklin hidroklorür reçete edilebilir (Han ve Kim, 2021).

Kriyojenik madde olarak sıvı nitrojen veya azot oksit de kullanılabilir. Donma işlemleri 15 saniye uygulanmalıdır. En az üç donma-erime dçngüsü şeklinde tekrarlanmalıdır. Tedavi edilen alanda depigmentasyon olacağı, fakat bunun zamanla düzeleceğı unutulmamalı ve hasta sahipleri bilgilendirilmelidir. Hasta sahipleri belirli aralıklarla kontrole çağırılarak iyileşme süreci takip edilmelidir (Rodriguez ve diğçerleri, 2019).



**Resim 7.** Donma alanını sınırlandırmak ve çevresindeki dokuya zarar gelmesini önlemek için bir röntgen filmi parçası kullanılarak koni yapılmıştır (Rodriguez ve diğçerleri, 2019).

## 2.6. Postoperatif Bakım

Hastada kriyoterapi sonrası oluşabilecek ani reaksiyonlar hakkında hasta sahiplerine bilgi verilmelidir. Uygulamadan 30 dakika sonra hücre yıkımlanmasının bir sonucu olarak, vasküler staz ve iskemik nekroz nedeniyle bölgede yangı ve ödem meydana gelecektir (Sharma ve Khandpur, 2009).

On üç gün sonra bulla şekillenir ve ardından 2 haftaya kadar süren kabuklanma şekillenir. Kabuk düştükten sonra arkasında hafif pembemsi bir renk değişikliği veya eritematöz atrofik bir yara izi bırakır. Hastaya hafif ile orta derecede güçlü bir topikal steroid ve antibiyotik kombinasyonu uygulanabilir. Bulla büyükse, steril bir iğne ile punksiyon yapılabilir veya bırakılarak vücut tarafından rezorbe olması beklenir (Rodriguez ve diğerleri, 2019; Sharma ve Khandpur, 2009).

Özellikle biyopsi yapılan hastalarda, erimeden sonra bazı yaralarda kanama şekillenebilir. Bu durumda pansuman yapılmalı ve her gün değiştirilmelidir (Rodriguez ve diğerleri, 2019). Steroid olmayan bir antiinflamatuvar ilaç (NSAII) eşzamanlı olarak uygulanır. Tedavi edilen alan açık bırakılacak ise hasta sahibine bölgenin temizliğine dikkat etmesi için antiseptik solüsyonlar ve pomadlar tavsiye edilebilir (Sharma ve Khandpur, 2009). Donma melanositleri ve kıl foliküllerini yıkımlar ve yeni doku bu nedenle depigmente ve tüysüz hale gelir. Doku normalde birkaç hafta veya ay sonra depigmentasyonu onarır. Kriyocerrahinin amacı, nekroz odağı oluşturmaktır. Oluşan nekroz birkaç gün içinde iyileşmektedir. Ancak bu durum hasta sahibi tarafından hoş karşılanmaz. Kriyocerrahi ağız bölgesine uygulandıysa, yara sürekli nemli olacağı için hızla enfekte olabilir ve kötü kokabilir.

Bu nedenle, ağız günlük olarak antiseptik bir çözelti ile yıkanmalıdır. Bölgede oluşabilecek yangı ve kaşıntı göz önüne alındığında, hayvanın kaşıma ve ısırmasını önlemek için Elizabeth yakalığı takılmalıdır (Rodriguez ve diğerleri, 2019).

## **2.7. Kriyocerrahinin Avantaj ve Dezavantajları**

### **2.7.1. Avantajları**

Hızlı, basit, non-invaziv ve ağrısız bir tekniktir. Genellikle anesteziye gerek duyulmaz. İhtiyaç dahilinde lokal anestezi altında uygulanabilir ve hospitalizasyon gerektirmez. Bu durum özellikle fiziksel durumu genel anesteziye veya geleneksel cerrahiye uygun olmayan ve geriatrik hastalarda önemlidir. Ulaşılması zor dokuların eksizyonuna ve kanama olmadan risksiz bir uygulamaya olanak tanır. Kriyocerrahi uygulanan bölgenin dikiş ile kapatılmasına gerek yoktur. Ekstremitelerin distal kısmı gibi dikiş ve rekonstrüksiyonu zor alanlarda, lezyonların rahatça uzaklaştırılmasına yardımcı olur. Geriatrik hastalar gibi pediatrik hastalar tarafından da kolaylıkla tolere edilebilir. Sağlıklı dokuya verilen hasar minimal düzeydedir (Kutluay ve diğerleri, 2010; Rodriguez ve diğerleri, 2019).

Tedavi süresi birkaç dakikadır. Tedavi sonrası enfeksiyonlar nadirdir. Gerektiğinde tekrar uygulama yapılabilir. Ucuz bir tedavi yöntemidir. Kriyocerrahide genellikle skar dokusu oluşmamaktadır, kozmetik sonuçları başarılıdır (Kutluay ve diğerleri, 2010; Rodriguez ve diğerleri, 2019).

### **2.7.2. Dezavantajları**

Özel ekipman gerektirir. Hekim, dokuyu dondurduktan sonra komplikasyonları azaltmak için yeterli tecrübeye sahip olmalıdır. Genellikle yüzeysel lezyonlarda kullanılır. Derin lezyonlarda cerrahi yöntemlere ihtiyaç duyulabilir. Dokuların yoğunluklarına göre etkinliği farklıdır. Kemik, sinir kılıfı, arter gibi bazı dokular donmaya karşı diğer dokulara göre daha dirençlidir. Yaranın iyileşmesi uzun sürer. İşlemden sonra 2-3 hafta boyunca nekrozun görünümü ve kokusu hoş olmayabilir. Alanda depigmentasyon ve allopesi şekillenebilir. Tedavi edilen alanın çevresindeki dokularda hasar meydana gelir. Örneğin; anal sfinkter hasarı nedeniyle dışkıının tutulamaması gibi durumlar gözlemlenebilir. Tedavi edilen tümörü besleyen damarlar hasar görmüş olabilir ve işlemden sonra kanama şekillenebilir. Öncesinde biyopsi yapılmamış malign kitleler için endike değildir (Kutluay ve diğerleri, 2010; Rodriguez ve diğerleri, 2019).



## **2.8. Kriyocerrahinin Komplikasyonları ve Konrendikasyonları**

Tüm tedavi yöntemlerinde olduğu gibi kriyocerrahide de komplikasyon riski vardır. Donma yöntemlerinin çoğunda iyileşmenin gerçekleşmesi için gerekli olan yangısal değişiklikler ortaya çıkar. Uygulanan tekniğe, lezyonun yerine, patolojisine ve boyutuna bağlı olarak farklı komplikasyonlar şekillenebilir (Dawber, 1990).

### **2.8.1. Komplikasyonlar**

Komplikasyonlar akut, gecikmiş, uzun süreli, geçici ve kalıcı olarak ayrılabilir. Akut komplikasyonlar ağrı ve ödem oluşumunu içerir. İlk 48 saat seröz kolleksiyonlar veya hematomlar görülebilir (Rodriguez ve diğerleri, 2019).

Gecikmiş komplikasyonlar; kanama, enfeksiyon, ülser ve aşırı granülasyon dokusu oluşumunu içerir. Uzun süreli geçici komplikasyonlar arasında milia, hiperpigmentasyon ve duyu kaybı yer alır. Kalıcı komplikasyonlar arasında alopesi, atrofi, keloidler, skar, hipopigmentasyon ve ektropion oluşumu yer alır (Krunic ve Marini, 2015; Sharma ve Khandpur, 2009; Slatter, 2003).

Donmadan hemen sonra artan damar geçirgenliği ve vazodilatasyon nedeniyle ödem meydana gelir. Genellikle 48 saat içinde düzelir. Ülser bulunan veya biyopsi yapılan dokulara donma işlemi uygulandığı takdirde vazodilatasyon sebebiyle kanama daha şiddetli olabilir. Bu nedenle biyopsi sırasında ve ülserli lezyonlarda hemostaz sağlanmalıdır (Korpan, 2012).

Nekroz 14-21 gün içinde ortaya çıkar. Yara büzülür ve nekrotik doku üzerinde oluşan kuru bir eskar altında epitelizasyon şekillenir. Eskar atıldığında, genellikle sağlıklı granülasyon dokusu veya nüks ortaya çıkar. Melanositler ve kıl folikülleri donarak yok edildiğinden, deri depigmentasyon gösterecektir (Sharma ve Khandpur, 2009). Tedaviden önce hasta sahipleri bu konuda bilgilendirilmelidir. Büyük tümör nekrozunda kötü koku oluşabilir bu nedenle bölgenin günlük olarak temizlenmesi ve nekrotik dokunun eksizyonu gerekebilir (Fesseha ve Yilma, 2020).

### **2.8.2. Kontrendikasyonlar**

Soğuk uygulamasına aşırı reaksiyon gösteren ve iyileşmenin gecikmesi beklenen hastalarda kriyocerrahi kontrendikedir (Krunic ve Marini, 2015).

Agammaglobuliemi, soğuk intoleransı, soğuk ürtiker, otoimmün hastalıklar, immünosupresif ilaçlarla eş zamanlı tedavi, trombosit eksikliği, pyoderma gangrenozum gibi bazı hastalıklarda da kriyocerrahi uygulanmamalıdır. Ayrıca, kullanımı kolay ancak yıkıcı etkileri olan kriyocerrahi ekipmanları yeterli deneyim ve eğitimi olmayan hekimler tarafından kullanılmamalıdır (Dawber, 1990; Sharma ve Khandpur, 2009).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

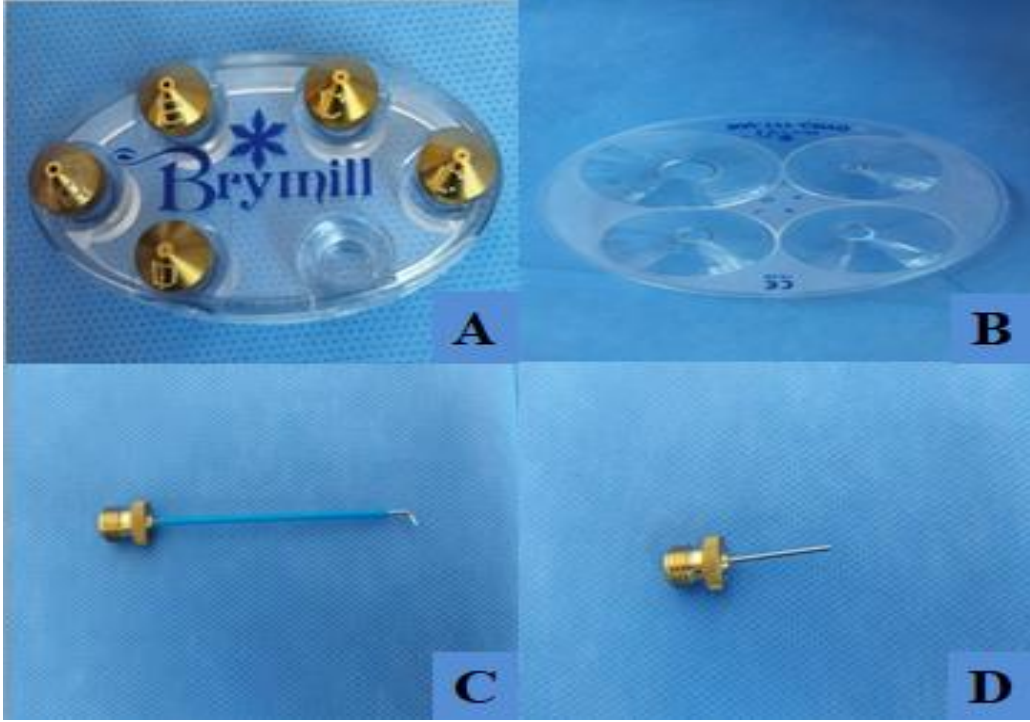
#### 3.1.Gereç

##### 3.1.1.Cihaz

Araştırma, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi Cerrahi Anabilim Dalında bulunan kriyosprey cihazı (Brymill B-700, CRY-AC, İzmir, Türkiye) kullanılarak yapıldı (Resim 8). Kriyosprey cihazında A açıklık spray ucu (0,04 inç) kullanıldı (Resim 9).



**Resim 8.** Kriyosprey cihazı



**Resim 9.** Kriyocerrahi ekipmanları. A) Kriyocerrahi işleminde kullanılan açık uçlar. A açıklık: 0,04 inç, B açıklık: 0,031 inç, C açıklık: 0,016 inç, D açıklık: 0,016 inç B) Bölge sınırlandırıcı C) Uzun eğik sprej (3 inç) D) Kısa düz sprej (1 inç)

### 3.1.2. Hayvan Materyali

Çalışma materyalini 08.07.2022- 20.08.2023 tarihleri arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Hastanesi Cerrahi Anabilim Dalı'na deri ve mukozalarında lezyon şikâyeti ile getirilen 20 köpek oluşturdu. Hastaların yaş, cinsiyet, ırk ve ağırlıklarına ilişkin bilgiler Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Hastaların ırk, yaş, cinsiyet ve vücut ağırlıkları

<b>Olgu No</b>	<b>İrk</b>	<b>Yaş</b>	<b>Cinsiyet</b>	<b>Vücut Ağırlığı (kg)</b>
1	French Bulldog	1	Erkek	12
2	Golden Retriever	10	Dişi	35
3	Golden Retriever	9	Dişi	38
4	Golden Retriever	9	Erkek	40
5	Golden Retriever	11	Dişi	32
6	Labrador Retriever	16	Dişi	28
7	Beagle	3.5	Erkek	18
8	Terrier	13	Dişi	8
9	Terrier	10	Erkek	10
10	Beagle	10	Erkek	22
11	Beagle	12	Dişi	20
12	Beagle	11	Erkek	18
13	Beagle	10	Dişi	15
14	Terrier	8	Dişi	6
15	Labrador Retriever	10	Dişi	40
16	Alman Çoban Köpeği	5	Erkek	30
17	Beagle	10	Erkek	25
18	Labrador Retriever	9.5	Dişi	37
19	Cavalier King Charles	10.5	Dişi	6
20	Rottweiler	8	Erkek	42

Hastalar araştırmaya dahil edilmeden önce sahipleri bilgilendirildi ve hasta sahibi bilgi onam formu imzalatıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm hayvanların kriyocerrahi işlemi öncesi fiziksel muayeneleri yapıldı.

Çalışma, ADÜ-HADYEK' in 13/04/2022 tarih ve 2022-16-III sayılı onayı ile Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi Cerrahi Anabilim Dalı'nda; Dr. Öğretim Üyesi Zeynep CENGİZ rehberliğinde ve kontrolünde yürütülmüştür.

### **3.2. Yöntem**

Kriyocerrahi öncesi hastalarımızın fiziksel muayenesini yaparken baş bölgesinden başlayarak sırasıyla konjunktivalar, ağız içi mukozası, mandibular, skapular, popliteal lenf yumrularının muayenesi yapıldı. Son olarak derinin detaylı bir şekilde muayenesi yapıldı. Fiziksel muayene sonrası akciğer radyografisi çift yönlü olarak (L/L- V/D) alındı. Tam kan ve tam biyokimya parametrelerini değerlendirmek amacıyla v. cephalica veya v. saphane kateterizasyonu ile 2-4 ml kan alındı. Gerekli görülen hastaların lezyonlu bölgelerindeki kıllar jilet yardımıyla tıraş edildi.

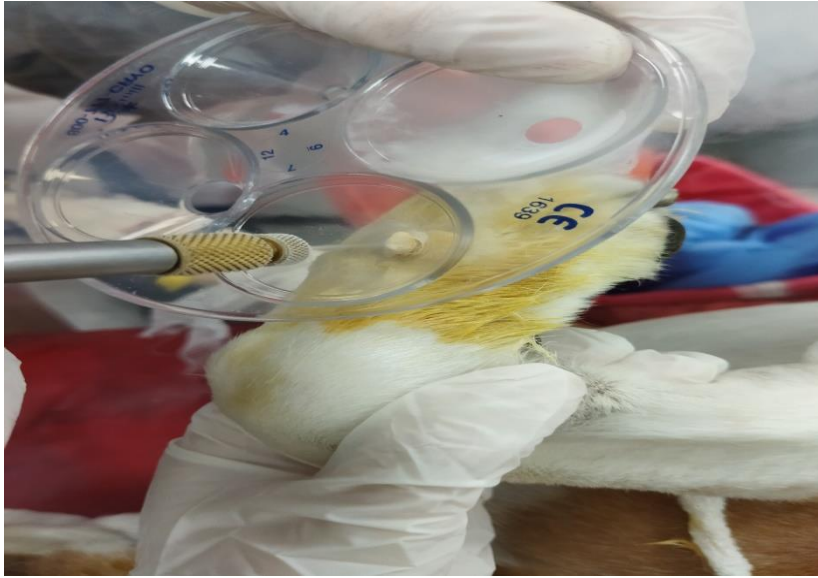
Sedasyona ihtiyaç duyulan vakalarda 1 mg/kg dozda ksilazin ( Xylazinbio %2, 20 mg/ml, İntermed Ecza Deposu İthalat, İhracat, Ticaret ve Taahhüt Ltd. Şti.) kas içi yolla uygulandı. Başka cerrahi işlem uygulanması gereken iki hastamıza kriyocerrahi bu esnada genel anestezi altında uygulandı. Bunun için premedikasyon amacıyla 1 mg/kg dozunda ksilazin (Xylazinbio %2, 20 mg/kg İntermed Ecza Deposu İthalat, Ticaret ve Taahhüt Ltd. Şti.) sonrasında indüksiyon için 10 mg/kg dozda ketamin (Keta-control, 100 mg/ml, Doğa Veteriner Hiz. İlaç Üretim Gıda Paz. Turz. İth. İhr.Tic. Ltd. Şti.) kas içi yolla uygulandı. Hastalar entübe edildikten sonra anesteziye Sevofluran (Sevoflorane USP) ile devam edilmiştir. Geriye kalan 17 hastamızın tedavisi ayakta uygulandı. Tüm hastalarımıza açık sistem kriyosprey yöntemi uygulandı.

#### **3.2.1. Sprey Yöntemi Öncesi Hazırlıklar**

Hastaların fiziksel muayeneleri tamamlandıktan sonra deri veya mukozalarındaki lezyonlar tespit edildi. Hemogram ve tam biyokimya değerleri, akciğer grafileri incelendikten sonra uygun olan köpekler çalışmaya dahil edildi.

### 3.2.2. Sprey Yöntemi

İşleme başlamadan önce sağlam dokuları korumak amacıyla lezyon sınırlandırıldı. Lezyonun yaklaşık olarak 1 cm gerisinden kriyosprey cihazı dik bir şekilde tutularak lezyonun boyutuna göre değişen sürede  $-196^{\circ}\text{C}$  sıvı nitrojen uygulandı (Resim 10). İşleme lezyonda bir buz topu oluşana kadar devam edildi. Her lezyonun buz topu oluşma süresi farklı olmakla birlikte 0,5 cm ve daha küçük lezyonlara 30 saniye, 1 cm ve daha büyük lezyonlara 60 saniye süreyle sıvı azot uygulandı. Bu işlem yine hastanın lezyon boyutuna göre değişmekle birlikte en az 6 kez en fazla 10 kez donma-erime döngüsü şeklinde tekrarlandı. Donma-erime süresi yine lezyonun boyutuna göre değişmekle birlikte yaklaşık olarak 10 dakika sürmüştür. Uygulama süresi her hastada lezyonun boyutuna göre değişkenlik göstermiştir. En az 45 dakika, en çok ise 1,5 saat sürmüştür.



**Resim 10.** Olgu 11. Sağ metakarpal bölgedeki lezyona kriyo sprej uygulaması

### 3.2.3. Kriyocerrahi Sonrası Bakım

İşlem sonrası oluşacak olan yara bölgesinin enfeksiyondan korunması amacıyla, lokal olarak, hipokloröz asit'in (Crytalın sprej, NHP İlaç San. ve Tic. A.Ş ) günde 4-5 kez sıkılması önerildi. Ardından Nitrofrozan (Furacin, Zentiva Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.) ve Centella asiatica'nın (Madéccassol pomad, Bayer Consumer Care AG.) yara bölgesine

karıştırılarak sürülmesi tavsiye edildi. Crystalin sprej ve kremlerin uygulanmasına kriyocerrahi sonrası oluşan yaraların iyileşmesi sağlanana kadar devam edildi. Ayrıca göz bölgesindeki lezyonlar için Oksitetrasiklin hidroklorür/polimiksin sülfat (TERRAMYCIN 5 mg/10.000 IU göz merhemi, Pfizer PFE İlaçları A.Ş.) reçete edildi. Sistemik olarak 1 ml/20 mg dozda Amoksisilin-klavulanikasin'in (Synulox, Zoetis Hayvan Sağlığı Ltd. Şti.) deri altı yolla günde bir defa 5 gün süreyle uygulanması tavsiye edildi. Üç gün boyunca günde bir defa 0,2 mg/kg dozda deri altı yolla meloxicam (Bavet Meloxicam, 5mg/ml, Arion İlaç San. Tic. A.Ş.) ve 1mg/kg dozda famotidin'in (FAMODİN, Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş.) günde iki defa oral yolla kullanılması önerildi. Bununla birlikte hastanın bölgeyi kaşımaması veya ısırması için Elizabeth yakalığı önerildi.

### 3.2.4. Histopatolojik İnceleme

İki hastanın kriyocerrahi öncesi lezyonlu bölgelerinden doku örnekleri alınarak histopatolojik yönden incelenmesi sağlanmıştır (Resim 11).

Yedinci hastanın sağ pinna bölgesinden bir adet 0,3 cm çapında, beyaz renkte doku örneği alınmıştır. Sekizinci hastanın boyun ve kuyruk bölgesinden alınan 4 cm çapındaki 2 adet kitle histopatolojik incelemeye gönderilmiştir.



**Resim 11.** Olgu 7 ve Olgu 8. (A) Sağ pinna papilloma (B) Kuyruk kaidesi skuamöz hücreli karsinom



### **3.3. İstatistiksel Değerlendirme**

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 23.0 (Inc., Chicago, II, USA) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi.

Lezyon boyutları gruplarına göre lezyon büyüklüğü ve iyileşme sürelerinin ortalama ve standart sapmaları bildirildi.

## **4. BULGULAR**

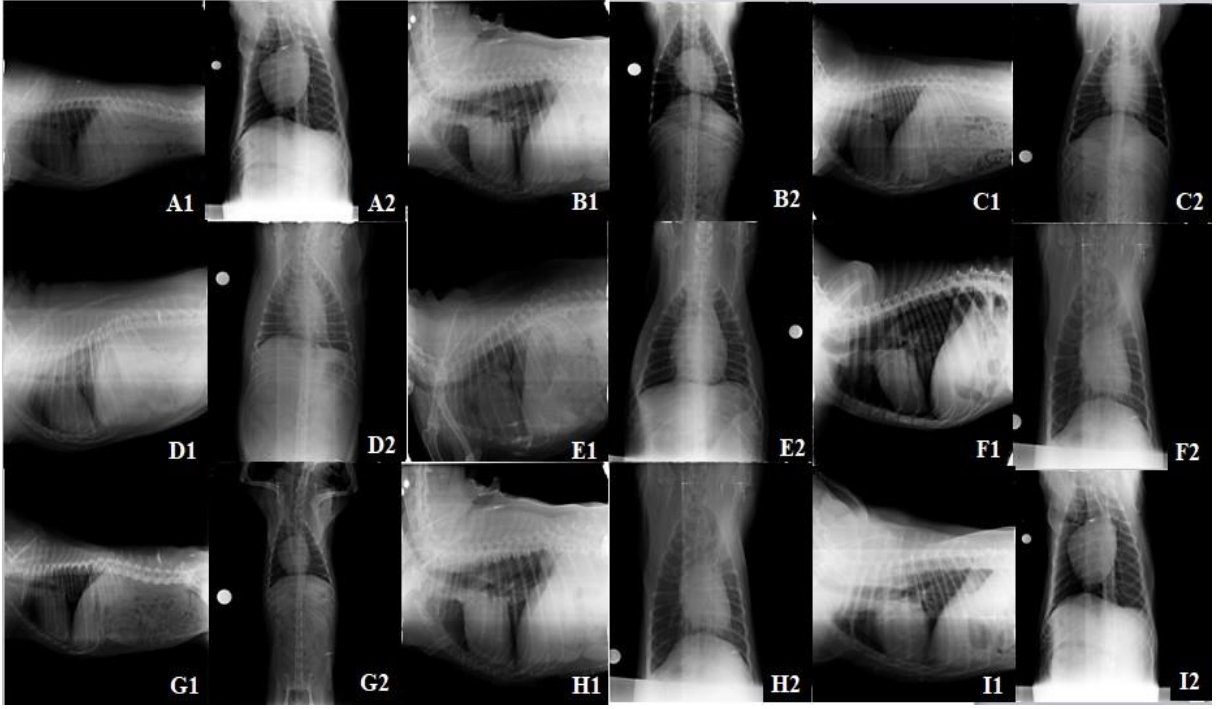
Çalışmada 20 köpeğe kriyocerrahi yöntemi uygulandı, iki haftada bir kontrolleri yapıldı. Kriyocerrahi işlem sonrası bölgede şekillenen yaraların iyileşme süresi her olguda farklılık gösterdi.

### **4.1. Laboratuvar Bulguları**

Kriyocerrahi uygulaması için anestezi gerekebileceği, enfeksiyon varlığının anlaşılması ve tedavi esnasında antibiyotik kullanılacağı için çalışmaya dahil edilen tüm hastaların tam kan, tam biyokimya parametrelerine bakıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalarımızın uygulama öncesi kan parametrelerinde herhangi bir sorun ile karşılaşılmadı.

### **4.2. Akciğer Radyografisi**

Çalışmaya dahil edilen hastaların V/D-L/L pozisyonlarda akciğer radyografileri görüntülendi ve herhangi patolojiye rastlanmadı (Resim 12).



**Resim 12.** L/L ve V/D Pozisyonlarda akciğer radyografisi (A1-A2) Olgu 1 (B1-B2) Olgu 2 (C1-C2) Olgu 7 (D1-D2) Olgu 8 (E1-E2) Olgu 9 (F1-F2) Olgu 10 (G1-G2) Olgu 16 (H1-H2) Olgu 19 (I1-I2) Olgu 20

### 4.3. Klinik Bulgular

#### 4.3.1. Olgu 1

Bir yaşlı, 12 kg ağırlığında, erkek French Bulldog olan hastanın, üç aydan beri sağ nazal kıvrım üzerinde (Resim 13A) yaklaşık 2 X 1 cm çapında (Resim 13B), büyüme gösteren bir lezyonu olduğu için fakültemize getirilmiştir. Gerekli prosedürler gerçekleştirildikten sonra hastamıza kriyocerrahi uygulandı. İlk uygulama sırasında hastanın hareketli oluşu ve uygulama yapılan bölgenin göze yakın olmasından kaynaklı olarak hasta sahibinin onayı doğrultusunda sedasyona alındı.

Sağlıklı dokuların kriyocerrahiden etkilenmesini engellemek amacıyla lezyon sınırlandırıldı (Resim 13C-Resim 13D) ve sedasyon altındaki hastamıza işlem 8 kez donma-erime döngüsü takip edilerek yapıldı (Resim 13E).

Bölgedeki kitle birinci haftanın sonunda düşmüş olup, yaranın 2 haftada bir düzenli takibi yapıldı (Resim 13F-Resim 13G-Resim 13H-Resim 13I-Resim 13J-Resim 13K). Tam iyileşme 16'ncı haftanın sonunda şekillenmiştir (Resim 13K).



**Resim 13.** Olgu 1. Sağ nazal kıvrım (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Lezyonun boyutu (C-D) Kriyocerrahi uygulaması (E) Kriyocerrahi sonrası (F) İki hafta sonra (G) Dört hafta sonra (H) Altı hafta sonra (I) Sekiz hafta sonra (İ) On hafta sonra (J) On iki hafta sonra (K) On altı hafta sonra

#### 4.3.2. Olgu 2

On yaşlı, 35 kg ağırlığında, dişi, Golden Retriever ırkı köpek, iki yıldan beri sol skapular bölgede kitlesi olduğu için fakültemize getirildi (Resim 14A-Resim 14B). Yapılan ölçümlerde 0,5 X 0,1 cm çapında (Resim 14C) bir lezyonu olduğu tespit edildi. Hastaya herhangi bir sedasyon ve genel anestezi yapılmadan ayakta kriyocerrahi uygulandı.

Sağlıklı dokuların kriyocerrahi işleminden etkilenmesini engellemek amacıyla lezyon sınırlandırıldı (Resim 14D). Hastamıza işlem 6 kez donma-erime döngüsü takip edilerek yapıldı. Uygulama sonrası hastamızın lezyonlu bölgesi fotoğraflandı (Resim 14E).

Lezyonun 2 haftada bir düzenli takibi yapıldı (Resim 14F). Bölgedeki kitlenin 3 gün sonra düştüğü bilgisine ulaşıldı. Tam iyileşme 4'üncü haftada gerçekleşmiştir (Resim 14G). Elde edilen sonuçlar Resim 14'te sunulmuştur.



**Resim 14.** Olgu 2. Sol skapular bölge (A-B) Kriyocerrahi öncesi (C) Lezyonun boyutu (D) Kriyocerrahi uygulaması (E) Kriyocerrahi sonrası (F) İki hafta sonra (G) Dört hafta sonra

#### 4.3.3. Olgu 3

Dokuz yaşlı, 38 kg ağırlığında, dişi bir Golden Retriever, üç yıldır femoral bölgede (Resim 15A) yaklaşık 1,5 X 1 cm çapında (Resim 15B) lezyonu olduğu için fakülteye getirilmiştir. Hastaya herhangi bir sedasyon ve genel anestezi yapılmadan ayakta kriyocerrahi işlemi uygulandı.

Sağlıklı dokuların kriyocerrahi işleminden etkilenmesini engellemek amacıyla bölge sınırlandırıcı kullanıldı (Resim 15C). Hastaya işlem 8 kez donma-erime döngüsü takip edilerek yapıldı. Lezyon ilk kriyocerrahi protokolüyle iyileşmeyip (Resim 15E-15F) dördüncü (Resim 15G-15H) ve onuncu haftada (Resim 15J-15K) yeniden kriyocerrahi uygulandı. Lezyonun 2 haftada bir düzenli takibi yapıldı (Resim 15). Bölgedeki kitle üçüncü gün sonunda düşmüştür. Tam iyileşme 20'nci haftanın sonunda gerçekleşmiştir (Resim 15L).



**Resim 15.** Olgu 3. Femoral bölge (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Lezyonun boyutu (C) Kriyocerrahi uygulaması (D) Kriyocerrahi sonrası (E) İki hafta sonra (G) Dört hafta sonra (H) Altı hafta sonra (I) Sekiz hafta sonra (J) On hafta sonra (K) On iki hafta sonra (L) Yirmi hafta sonra

#### 4.3.4. Olgu 4

Dokuz yaşlı, 40 kg ağırlığında, erkek, Golden Retriever ırkı bir köpek, son iki yıldır sağ tibia bölgesinde (Resim 16A) yaklaşık 0,5 cm çapında (Resim 16B) lezyon olduğu fark edilerek fakülteye getirilmiştir. Kriyocerrahi işlemi ayakta uygulandı. Lezyon sınırlandırıldı (Resim 16C). Hastaya işlem 7 kez donma-erime döngüsü şeklinde (Resim 16D- 16E) uygulandı.

Lezyonun 2 haftada bir düzenli takibi yapıldı (Resim 16). Bölgedeki kitle iki hafta sonunda düşmüştür (Resim 16F) tam iyileşme 6'ncı haftanın sonunda gerçekleşmiştir (Resim 16H).

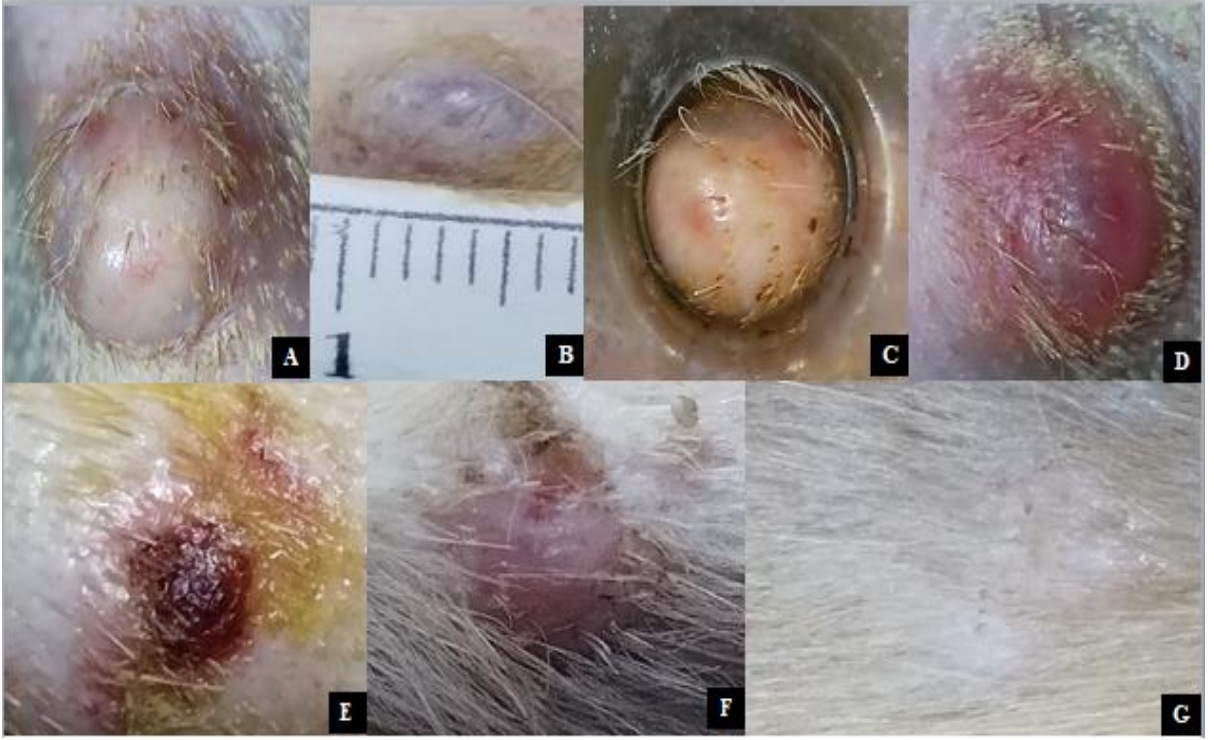


**Resim 16.** Olgu 4. Sağ tibia bölgesi (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Lezyonun boyutu (C-D) Kriyocerrahi uygulaması (E) Kriyocerrahi sonrası (F) İki hafta sonra (G) Dört hafta sonra (H) Altı hafta sonra

#### 4.3.5. Olgu 5

Üç yıldır sol antebrachium üzerinde (Resim 17A) yaklaşık 0,6 cm çapında (Resim 17B) bir kitlesi olan 11 yaşlı, dişi, 32 kg ağırlıkta Golden Retriever ırkı bir köpek şikâyetlerinden ötürü kliniğe getirilmiştir. Kriyocerrahinin uygun olduğu düşünüldü. Kriyocerrahi işleme uygun görüldü. İşlem hastaya herhangi bir sedasyon veya genel anestezi yapılmadan uygulandı. İşlem 7 kez donma-erime döngüsü takip edilerek yapıldı (Resim 17C-Resim 17D).

İki haftada bir düzenli takibi yapıldı (Resim 17E-Resim 17F), elde edilen sonuçlar Resim 17'de bildirilmiştir. Bölgedeki kitle bir hafta sonra düşmüştür, tam iyileşme 6'ncı haftada gerçekleşmiştir (Resim 17G).



**Resim 17.** Olgu 5. Sol antebrachium bölgesi (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Lezyonun boyutu (C) Kriyocerrahi uygulaması (D) Uygulama onrası (E) İki hafta sonra (F) Dört hafta sonra (G) Altı hafta sonra

#### 4.3.6. Olgu 6

Labrador ırkı, dişi, 16 yaşlı, 28 kg ağırlığında, frontal bölgesinde (Resim 18A) yaklaşık 1 cm çapında (Resim 18B) lezyonu olan bir köpek 6. olguyu oluşturdu. Lezyon 2 ay önce bir kedi tarafından tırmalanmış ve büyümeye başlamış. Fakültede gerekli prosedürler gerçekleştirildi. Kriyocerrahi işlem uygulandı. Hastaya işlem 8 kez donma-erime döngüsü takip edilerek yapıldı (Resim 18C-Resim 18D).

Lezyonun 2 haftada bir (Resim 18E-Resim 18F-Resim 18G) hasta sahibinden fotoğraf istemek suretiyle takibi yapıldı. Bölgedeki kitle bir hafta sonra düştü. Tam iyileşme 8'inci haftada gerçekleşmiştir (Resim 18H).





**Resim 18.** Olgu 6. Frontal bölge (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Lezyonun boyutu (C) Kriyocerrahi uygulaması (D) Uygulama sonrası (E) İki hafta sonra (F) Dört hafta sonra (G) Altı hafta sonra (H) Sekiz hafta sonra

#### 4.3.7. Olgu 7

Beagle ırkı, erkek, 3,5 yaşlı, 18 kg ağırlığında, sağ pinna bölgesinde (Resim 19A) 1,5 cm çapında (Resim 19B) büyüme gösteren ve lezyonu bulunan bir köpek, 1 ay önce başka bir köpek tarafından ısırılmış, zamanla bölgede küçük bir lezyon şekillenmiş, bir ay içinde de lezyon hızla büyümüştür. Hasta sahibinin öncesinde yaptırdığı histopatolojik bulgular sonucunda incelenen dokuda epidermisteki epitel hücrelerin proliferasyon olarak papiller uzantılar yaptığı gözlemlenmiştir. Epitel hücrelerinde çok sayıda mitoz ve vakuoler dejenerasyonlar izlenmiştir. Tanı: Viral Papilloma.

Fakülteye gelmeden önce başka bir klinikte kriyopen yöntemiyle bir uygulama yapılmış ancak yeterli sonuç alınamamıştır. Hastaya herhangi bir sedasyon ve genel anestezi yapılmadan ayakta kriyocerrahi işlem uygulandı. İşlem 8 kez donma-erime döngüsü takip edilerek yapıldı (Resim 19C). Hastanın lezyonu beşinci günde düşmüştür (Resim 19D). Yedinci gününde enfeksiyon şekillenmiştir (Resim 19E). Bölgenin bakımı için furacin, madecassole ek olarak rifamisin (RİF 125 mg I.M. enjeksiyonluk çözelti, KOÇAK FARMA İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.) uygulandı.

Lezyonun 2 haftada bir düzenli takibi yapıldı (Resim 19G-Resim 19H-Resim 19I-Resim 19J-Resim 19K-Resim 19L-Resim 19M-Resim 19N), elde edilen sonuçlar Resim 19'da sunuldu. Tam iyileşme 18'inci haftada gerçekleşmiştir. Bölgede depigmentasyon şekillenmiştir (Resim 19O).



**Resim 19.** Olgu 7. Sağ pinna (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Lezyonun boyutu (C) Kriyocerrahi uygulaması (D) Uygulamadan beş gün sonra (E) Bir hafta sonra (F) Sekiz gün sonra (G) İki hafta sonra (H) Dört hafta sonra (I) Altı hafta sonra (J) Sekiz hafta sonra (K) On hafta sonra (L) On iki hafta sonra (M) On dört hafta sonra (N) On altı hafta sonra (O) On sekiz hafta sonra

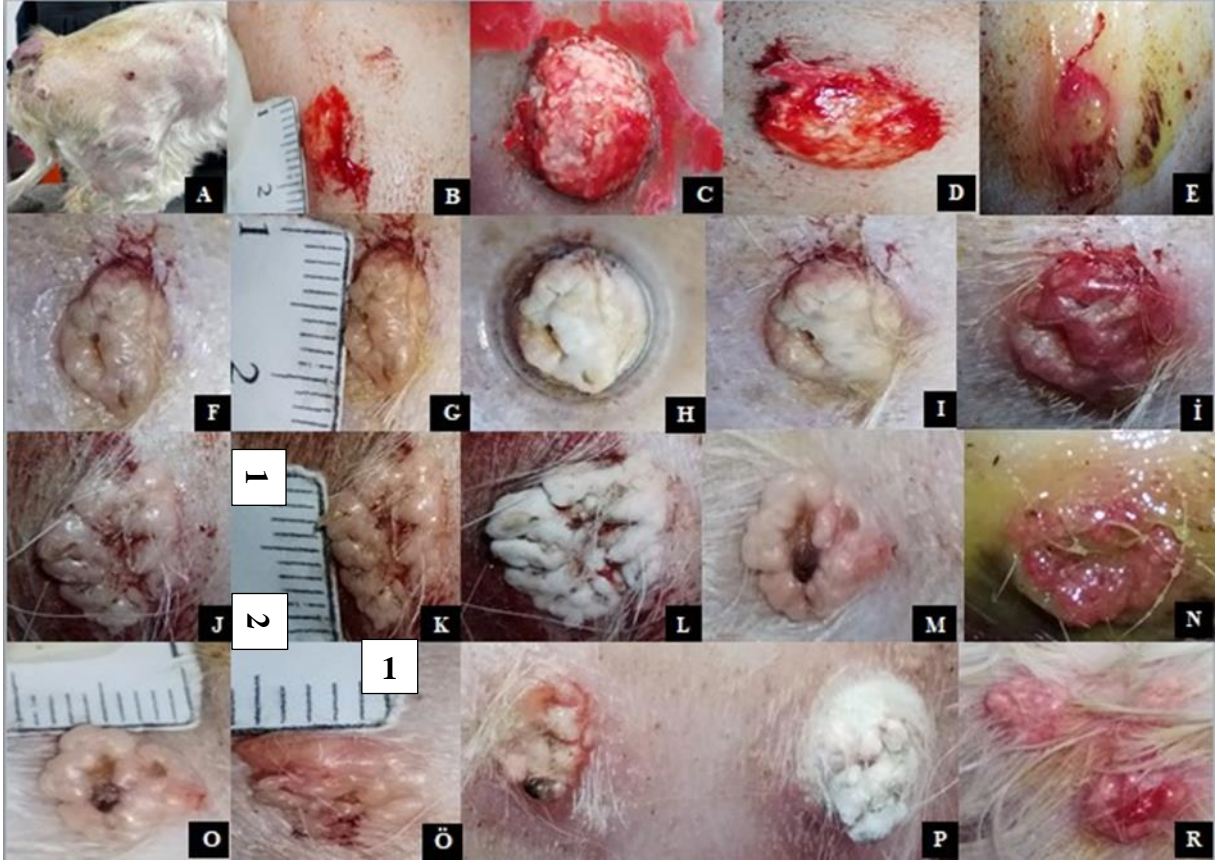
#### 4.3.8. Olgu 8

On üç yaşlı, Terrier ırkı, dişi, 8 kg ağırlığında, çeşitli bölgelerinde çoklu lezyonu olan bir köpek 8. olguyu oluşturdu. Hastanın kriyocerrahi uygulanan 0,6, 0,7, 0,8 cm çapında üç adet lezyonu, 1 cm çapında altı adet lezyon, iki tanesi 1,5 cm çapında olmak üzere toplamda 11 farklı lezyon bulunmaktadır (Resim 20B-Resim 20G-Resim 20K-Resim 20O-Resim 20Ö-Resim 21B-Resim 21I-Resim 22B-Resim 22E-Resim 22İ), (skuamöz hücreli karsinoma)- sol femoral bölge (Resim 21A), iliak bölge (Resim 20F), kuyruk kaidesi (Resim 20A), lumbal bölge (Resim 22I), sağ skapula (Resim 21E), sol dış kulak kepçesi (Resim 21H), frontal

bölge, sağ tibia distali (Resim 22A), sağ popliteal bölge (Resim 22D), occipital bölge (Resim 20O) ve daha birçok lezyona rastlandı. Hasta sahibinden edinilen bilgiye göre lezyonların bir yıl içinde sayılarının çoğaldığı ve boyutlarının büyüdüğü anlaşılmıştır. Ayrıca olgunun boyun ve sakral bölgelerindeki 4 cm çapındaki derin lezyonlar operatif yolla uzaklaştırıldı. Bir lezyon ise yaklaşık 3 cm çapında femoral bölgede ve kasların oldukça derininde bulunduğundan dolayı bırakıldı. Kriyocerrahi genel anestezi altında uygulandı. Her bir lezyona ayrı ayrı 7 kez donma-erime döngüsü uygulandı.

Kitlelerin histopatoloji sonucunda yüzeyde çok katlı skuamöz, epitelde akantoz, stromada atipik spiküler adalar, keratin inciler izlenmektedir. Tanıda: İyi diferansiye skuamöz hücreli karsinom olduğu teşhis edilmiş, buna istinaden kemoterapiye başlanmıştır. Haftada bir kez 15 mg bliomisin sülfat'ın (Bliocin-S 15 mg, Onko İlaç San. ve Tic. A.Ş.) 5 ml izotonik içerisinde tüm lezyonlara 1'er ml olacak şekilde enjekte edilmesi ve uygulamanın 4 kez tekrarlanması önerildi.

Lezyonların 2 haftada bir düzenli takibi yapıldı. Hasta sahibinden edinilen bilgiye göre bölgedeki kitleler üç gün sonra düşmüş, tam iyileşme 8'inci hafta gerçekleşmiştir (Resim 23E-Resim 23F-Resim 23G-Resim 23H). Hastanın kemoterapi tedavisi devam ederken 10'uncu haftada ex olduğu bilgisine ulaşıldı.



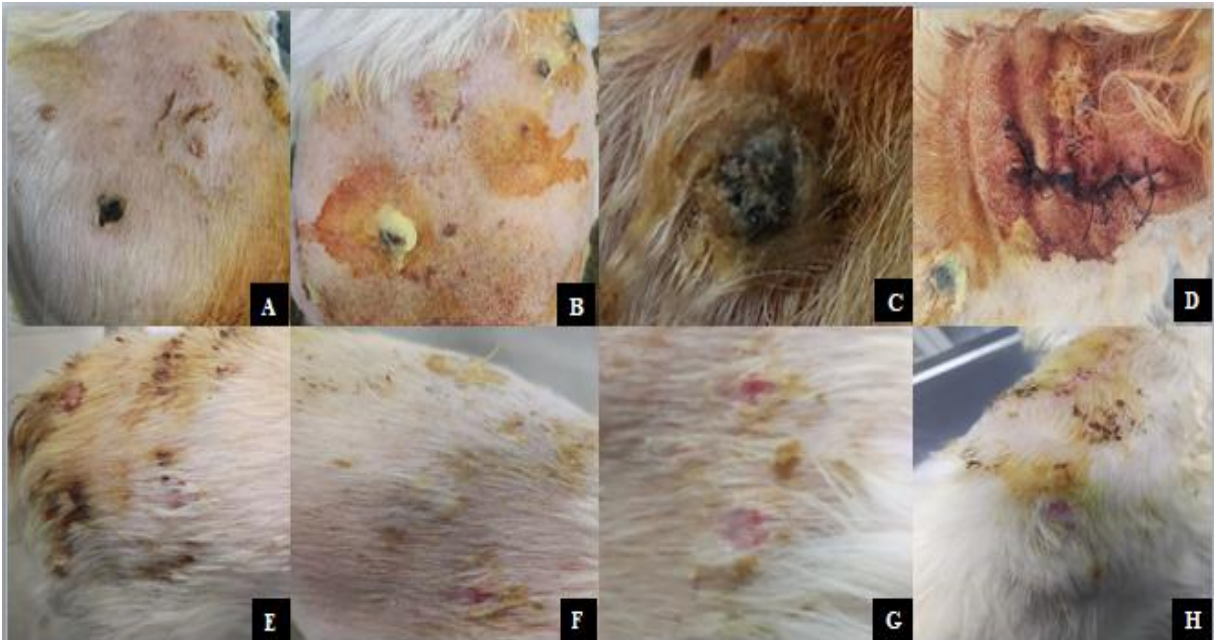
**Resim 20.** Olgu 8. (A) Kuyruk kaidesi (B) Lezyonun boyutu (C) Kriyocerrahi uygulaması (D) Donma-erime döngüsü (E) Uygulama sonrası (F) İliak bölge (G) Lezyonun boyutu (H) Kriyocerrahi uygulaması (I) Donma-erime döngüsü (İ) Uygulama sonrası (J) Occipital bölge (K) Lezyonun boyutu (L) Kriyocerrahi uygulaması (M) Donma-erime döngüsü (N) Uygulama sonrası (O-Ö) Lumbal bölge lezyonların boyutu (P) Kriyocerrahi uygulaması (R) Uygulama sonrası



**Resim 21.** Kriyocerrahi uygulaması (A) Sol femoral bölge (B) Lezyonun boyutu (C) Kriyocerrahi uygulaması (D) Uygulama sonrası (E) Sağ skapula bölgesi (F) Kriyocerrahi uygulaması (G) Uygulama sonrası (H) Sol kulak kepçesinin dışı (I) Lezyonun boyutu (İ) Kriyocerrahi uygulaması (J) Uygulama sonrası



**Resim 22.** Kriyocerrahi uygulaması (A) Sağ tibia bölgesi (B) Lezyonun boyutu (C) Kriyocerrahi uygulaması (D) Sağ popliteal bölge (E) Lezyonun boyutu (F) Donma- erime döngüsü (G-H) Uygulama sonrası (I) Lumbal bölge (J) Lezyonun boyutu (K) Donma- erime döngüsü (L) Uygulama sonrası

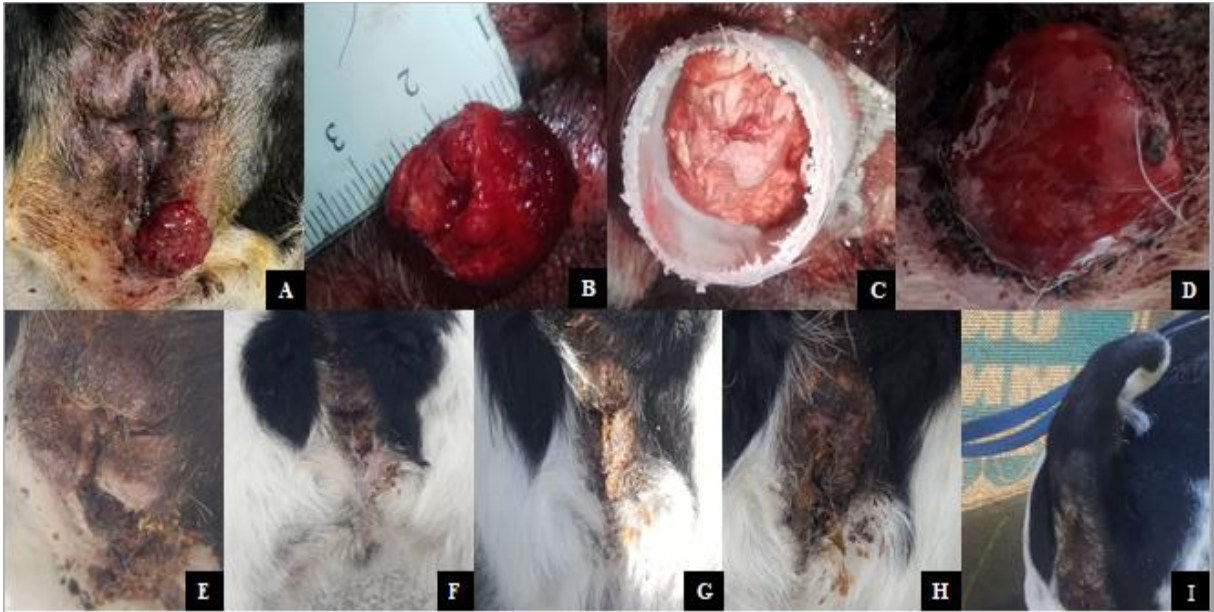


**Resim 23.** Kriyocerrahi sonrası takip (A-B-C-D) Uygulamadan iki hafta sonra (E-F-G-H) Sekiz hafta sonra

#### 4.3.9. Olgu 9

On yaşında, erkek, Terrier ırkı, 10 kg ağırlığında olan hastanın anorektal bölgesinde (Resim 24A) 3-4 ay önce kaşıntı başlamış ve küçük bir lezyon şekillenmiş, zamanla lezyonun büyüdüğü gözlemlenmiştir. Fakülteye getirildiğinde lezyon boyutunun 3 cm (Resim 24B) çapına ulaştığı tespit edildi. Hastanın gerekli tetkikleri yapıldıktan sonra anestezi kullanılmadan kriyocerrahi işlem uygulandı (Resim 24C). İşlem 9 kez donma-erime döngüsü takip edilerek yapıldı (Resim 24D).

Hasta sahibiyle 2 haftada bir görüşme sağlanarak yara bölgesinin fotoğrafları istendi (Resim 24E-Resim 24F-Resim 24G-Resim 24H). Elde edilen veriler Resim 24'te sunuldu. Bölgedeki lezyonun bir hafta sonra düştüğü bilgisine ulaşıldı. Tam iyileşme 10'uncu haftada gerçekleşmiştir (Resim 24I).



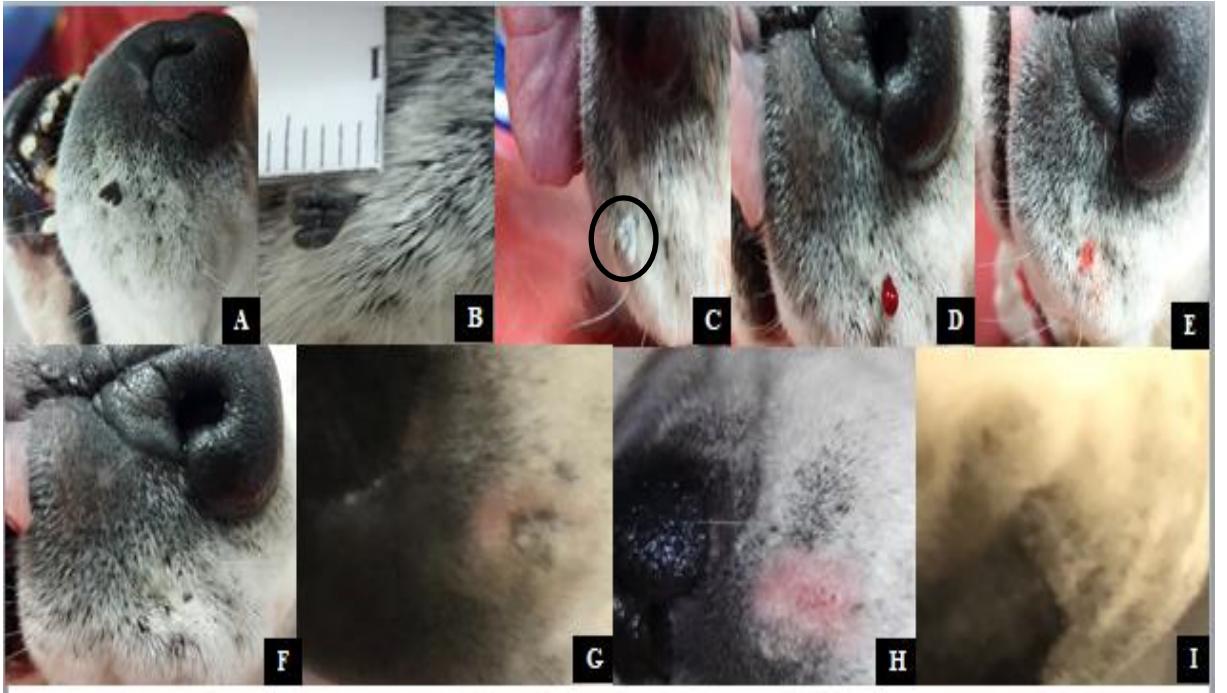
**Resim 24.** Olgu 9. Anorektal bölge (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Lezyonun boyutu (C) Kriyocerrahi uygulaması (D) Uygulama sonrası (E) İki hafta sonra (F) Dört hafta sonra (G) Altı hafta sonra (H) Sekiz hafta sonra (I) On hafta sonra

#### 4.3.10. Olgu 10

On yaşında, 22 kg ağırlığında, erkek, Beagle ırkı köpek, fakülteye kastrasyon işlemi için getirilmiştir. Hasta sahibinin verdiği bilgiler doğrultusunda sol üst dudak bölgesinde

(Resim 25A) lezyon olduğu söylenmiştir. Yapılan muayene sonucu yaklaşık 0,5 cm (Resim 25B) çapındaki lezyona kriyocerrahi işlem uygulandı. Hasta, kastrasyon için genel anesteziye alındığı için kriyocerrahi işleme genel anestezi altında devam edildi.

Hastaya işlem 7 kez donma-erime döngüsü takip edilerek yapıldı (Resim 25C). Dördüncü donma işlemi yapılırken lezyon düştü. Kalan üç donma-erime döngüsünü de lezyondan herhangi bir parça kaldıysa yok etmek amacıyla devam edildi (Resim 25D-Resim 25E-Resim 25F). İki haftada bir lezyonun takibi yapıldı (Resim 25G- Resim 25H). Tam iyileşme 6'ncı haftanın sonunda gerçekleşmiştir (Resim 25I).



**Resim 25.** Olgu 10. Sol üst dudak (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Lezyonun boyutu (C) Kriyocerrahi uygulaması (D-E-F) Uygulama sonrası (G) İki hafta sonra (H) Dört hafta sonra (I) Altı hafta sonra

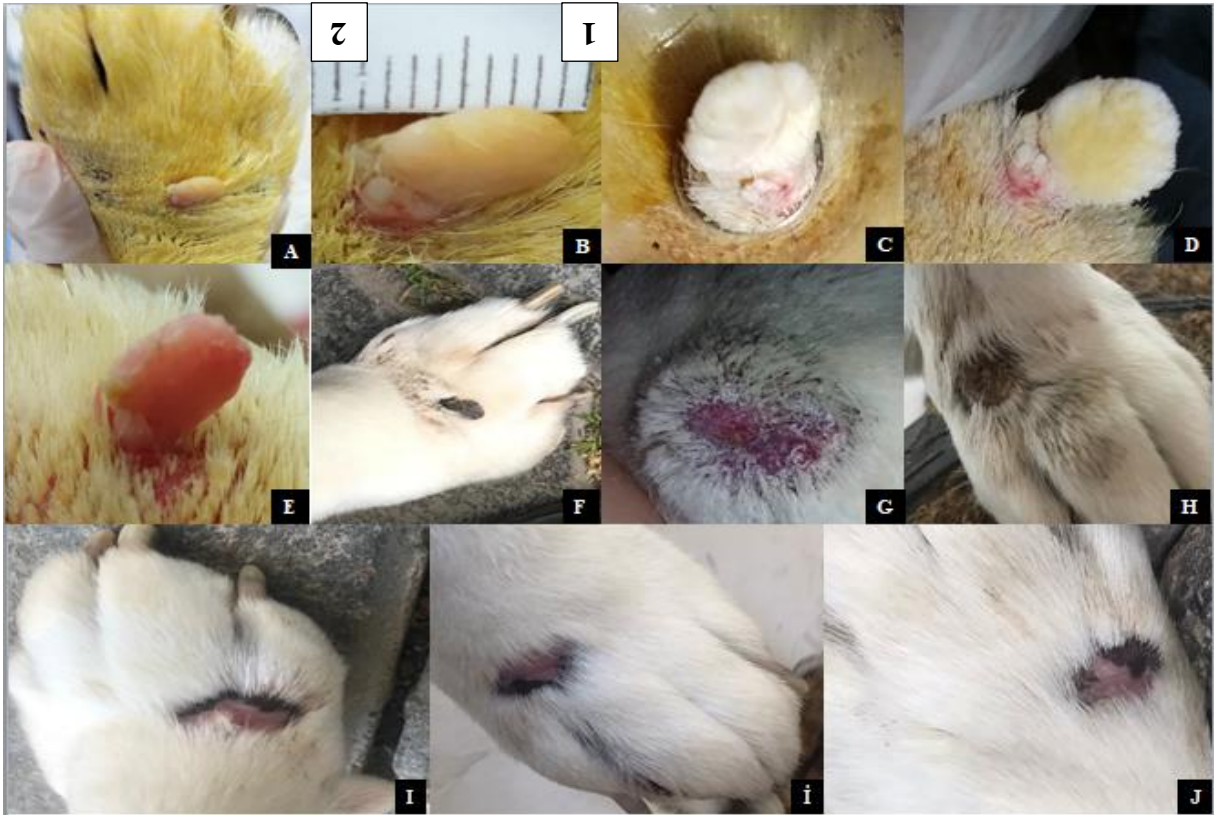
#### 4.3.11. Olgu 11

Beagle ırkı, dişi, 12 yaşlı, 20 kg ağırlığında olan hastanın sağ metakarpusu üzerinde iki adet (Resim 26A- Resim 27A) lezyonu bulunmaktadır. Lezyonların boyutu 1 X 0,3 cm (Resim 26B) ve 0,3 cm (Resim 27B) çapındadır. Hasta sahibinden edinilen bilgiye göre lezyonlar üç yıldır mevcut ve herhangi bir büyüme gözlemlenmemiştir. Hastaya sedasyon ve genel anestezi yapılmadan ayakta kriyocerrahi uygulandı.



Sağlıklı dokuların kriyocerrahi işleminden etkilenmesini engellemek için lezyonlar sınırlandırıldı (Resim 26C-Resim 27C). Hastanın her iki lezyonuna da ayrı ayrı 7 kez donma-erime döngüsü uygulandı (Resim 26D-Resim 26E-Resim27D).

Lezyonların iyileşme süreci 2 haftada bir düzenli olarak takip edildi (Resim 26F-Resim 26G-Resim 26H-Resim 26I-Resim 26İ-Resim 27E-Resim 27F-Resim 27G). Elde edilen sonuçlar Resim 26 ve Resim 27’de sunulmuştur. Hasta iki hafta sonra fakülteye kontrole getirildiğinde bölgedeki lezyonların nekrozlaşan dokuları uzaklaştırıldı (Resim 26G-Resim 27E). Tam iyileşme 10’uncu haftada gerçekleşmiştir (Resim 26J-Resim 27H).



**Resim 26.** Olgu 11. Sağ metakarpus (A) Sağ metakarpus (B) Lezyonun boyutu (C-D) Kriyocerrahi uygulaması (E) Uygulama sonrası (F) Sekiz gün sonra (G) İki hafta sonra (H) Dört hafta sonra (I) Altı hafta sonra (İ) Sekiz hafta sonra (J) On hafta sonra



**Resim 27.** Olgu 11. İkinci lezyon (A) Sağ metakarpus, küçük lezyon (B) Lezyonun boyutu (C) Kriyocerrahi uygulaması (D) Uygulama sonrası (E) İki hafta sonra (F) Altı hafta sonra (G) Sekiz hafta sonra (H) On hafta sonra

#### 4.3.12. Olgu 12

On bir yaşında, erkek, 18 kg ağırlığında Beagle ırkı hastanın sol metatarsusu üzerinde (Resim 28A) 0,5 cm (Resim 28B) çapında iki yıldır var olan lezyonu mevcuttur. Hasta sahibinden edinilen bilgiye göre lezyonun boyutunda herhangi bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Hasta kriyocerrahi işleme anestezi kullanmadan izin vermiştir.

Lezyon bölge sınırlandırıcı ile sınırlandırıldı (Resim 28C) ve 7 kez donma-erime döngüsü takip edilerek yapıldı (Resim 28D- Resim 28E).

Uygulamadan 5 gün sonra hasta sahibi tarafından fotoğraf gönderildi (Resim 28F), daha sonra hastanın takibi fakültede 2 haftada bir düzenli olarak yapıldı (Resim 28G-Resim 28H-Resim 28I-Resim 28J). Hasta iki hafta sonra kontrole getirildiğinde nekrozlaşan doku henüz düşmediği için uzaklaştırıldı (Resim 28G). Onuncu haftada ise tam iyileşme şekillenmiştir (Resim 28J).



**Resim 28.** Olgu 12. Sol metatarsus (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Lezyonun boyutu (C-D) Kriyocerrahi uygulaması (E) Uygulama sonra (F) Beş gün sonra (G) İki hafta sonra (H) Dört hafta sonra (I) Altı hafta sonra (J) Sekiz hafta sonra (J) On hafta sonra

#### 4.3.13. Olgu 13

On yaşlı, dişi, 15 kg ağırlığında, Beagle ırkı, sağ kulak altında (Resim 29A) 0,5 cm (Resim 29B) çapında lezyonu olan bir köpek 13. olguyu oluşturdu. Lezyonda zamanla herhangi bir büyüme gözlemlenmediği bildirildi. Anamnezde hastanın bu bölgeyi sürekli kaşıyarak yara yaptığı bilgisine ulaşılmıştır. Kriyocerrahi öncesi uygulanan prosedür sonrası hastaya herhangi bir sedasyon veya genel anestezi uygulamadan işlem gerçekleştirildi. Sağlıklı dokuları korumak için bölge sınırlandırıcı kullanıldı (Resim 29C-Resim 29D). Hastaya 7 kez donma-erime döngüsü gerçekleştirildi (Resim 29E).

Hastanın 2 haftada bir düzenli kontrolü yapıldı (Resim 29F). Elde edilen sonuçlar Resim 29'da sunulmuştur. Hastanın dört hafta sonraki kontrolünde nekrozlaşan dokunun kendiliğinden düşmediği fark edildi ve nekrotik doku uzaklaştırıldı (Resim 29G). Altıncı haftada ise tam iyileşme şekillenmiştir (Resim 29H).



**Resim 29.** Olgu 13. Sağ kulak altı (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Lezyonun boyutu (C-D) Kriyocerrahi uygulaması (E) Uygulama sonrası (F) İki hafta sonra (G) Dört hafta sonra (H) Altı hafta sonra

#### 4.3.14. Olgu 14

Terrier ırkı, dişi, 6 kg ağırlığında, 8 yaşındaki hastanın 5 yıldır vücudunun birçok yerinde tespit edilen on adet lezyonu bulunmaktadır. Lezyonlu bölgeler; sağ (Resim 31 A) ve sol boyun bölgesi, sağ skapula bölgesi (Resim 31G), atlas-aksis hizasındaki ense derisi (Resim 30A-Resim 30E), sağ ve sol kulak arkası ve trake bölgesinde (Resim 31L) lezyonlara rastlanmıştır. Hasta sahibinden edinilen bilgiye göre lezyonların boyutlarında herhangi bir değişiklik görülmemiştir. Hastanın kriyocerrahi uygulanan lezyonlarının boyutu; bir lezyonun çapı 1 cm (Resim 31M), bir tanesi 0,2, 0,3, 0,4 ve altı tanesi de 0,5 cm (Resim 30B-Resim 30F-Resim 31B-Resim 31H) çapındaydı. İşlem anestezişiz bir şekilde ayakta uygulandı. Her bir lezyona ayrı ayrı 7 kez donma-erime döngüsü tekrarlandı.

Hasta sahibiyle 2 haftada bir telefon görüşmesi yapıldı ve fotoğrafları istendi. Elde ettiğimiz sonuçlar Resim 30-31'de sunulmuştur. Bölgedeki kitlelerin üç gün sonra düştüğü bilgisine ulaşılmıştır, tam iyileşme ise 8'inci haftada gerçekleşmiştir.



**Resim 30.** Olgu 14. Atlas-aksis bölgesi (A-E) Kriyocerrahi öncesi (B-F) Lezyonun boyutu (C-G) Kriyocerrahi uygulaması (D-H) Uygulama sonrası (I) İki hafta sonra (İ) Dört hafta sonra (J) Altı hafta sonra



**Resim 31.** Olgu 14. (A) Sağ boyun bölgesi (B) Lezyonun boyutu (C) Kriyocerrahi uygulaması (D) Uygulama sonrası (G) Sağ skapula bölgesi (H) Lezyonun boyutu (I) Kriyocerrahi uygulaması (İ) Uygulama sonrası (L) Trake bölgesi (M) Lezyonun boyutu (N) Kriyocerrahi uygulaması (O) Uygulama sonrası (E-J-Ö) İki hafta sonra (F-K-P) Altı hafta sonra

#### 4.3.15. Olgu 15

Labrador ırkı, dişi, 10 yaşlı, 40 kg ağırlığındaki hastanın sağ üst göz kapağı (Resim 32A) ve sternum bölgesinde (Resim 33A) iki adet lezyon mevcuttur. Hasta sahibinden edinilen bilgiye göre lezyonların boyutlarında herhangi bir değişiklik görülmemiştir. Lezyonların boyutu 0,3 cm (Resim 32B) ve 1 cm (Resim 33B) çapındadır. Her iki lezyona da ayrı ayrı 7 kez donma-erime döngüsü uygulandı (Resim 32C-D-Resim 33C-D). Hastaya kriyocerrahi işlem sırasında herhangi bir sedasyon veya genel anestezik kullanılmadı.

Sağ üst göz kapağındaki lezyona ve sternum bölgesindeki lezyona 2 hafta sonra (Resim 32E-Resim 33E) ikinci kez kriyocerrahi protokolü uygulandı (Resim 32F-G-Resim 33F-G). Sağ üst göz kapağındaki lezyon tamamen iyileşmediği için dört hafta sonra (Resim 32H) üçüncü kez kriyocerrahi protokolü uygulandı (Resim 32I).

Lezyonların 2 haftada bir düzenli takibi yapıldı, elde edilen sonuçlar Resim 32 ve Resim 33'te sunulmuştur. Sternum bölgesindeki lezyon ikinci protokolden sonra yok

olmuştur. Sağ üst göz kapağındaki lezyon ise üçüncü protokolden sonra yok olmuştur. Her iki lezyonun tamamen iyileşmesi 8'inci haftanın sonunda gerçekleşmiştir (Resim 32J-Resim 33I).



**Resim 32.** Olgu 15. Sağ üst göz kapağı (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Lezyonun boyutu (C) Kriyocerrahi uygulaması (D) Uygulama sonrası (E) İki hafta sonra (F) İkinci protokol (G) Uygulama sonrası (H) Dört hafta sonra (I) Üçüncü protokol (İ) Uygulama sonrası (J) Sekiz hafta sonra



**Resim 33.** Olgu 15. Sternum bölgesi (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Lezyonun boyutu (C) Kriyocerrahi uygulaması (D) Uygulama sonrası (E) İki hafta sonra (F) İkinci kriyocerrahi protokolü (G) Uygulama sonrası (H) Dört hafta sonra (I) Sekiz hafta sonra

#### 4.3.16. Olgu 16

Otuz kilogram ağırlığında, 5 yaşlı, erkek bir Alman Çoban köpeği, iki yıldır sakral bölgesinde (Resim 34A) 1 cm (Resim 34B) çapında ve zamanla büyüyen bir lezyonu olduğu için fakülteye getirilmiştir. Hastaya herhangi bir sedasyon ve genel anestezi yapılmadan ayakta kriyocerrahi işlem uygulandı.

Sağlıklı dokuların kriyocerrahi işleminden etkilenmesini engellemek amacıyla lezyon sınırlandırıldı (Resim 34C). İşlem 8 kez donma-erime döngüsü takip edilerek yapıldı (Resim 34D).

Lezyonun 2 haftada bir düzenli takibi yapıldı, elde edilen sonuçlar Resim 42'de sunulmuştur (Resim 34E-Resim 34F). Bölgedeki lezyon ilk kriyocerrahi protokolünde iyileşmediği için altı hafta sonra (Resim 34G) bir kez daha protokol uygulandı (Resim 34H-Resim 34I). Yara bölgesinin iyileşme takibi yine 2 haftada bir düzenli olarak yapıldı (Resim



34İ-Resim 34J-Resim 34K-Resim 34L). Tam iyileşme 14'üncü haftanın sonunda gerçekleşmiştir (Resim 34M).



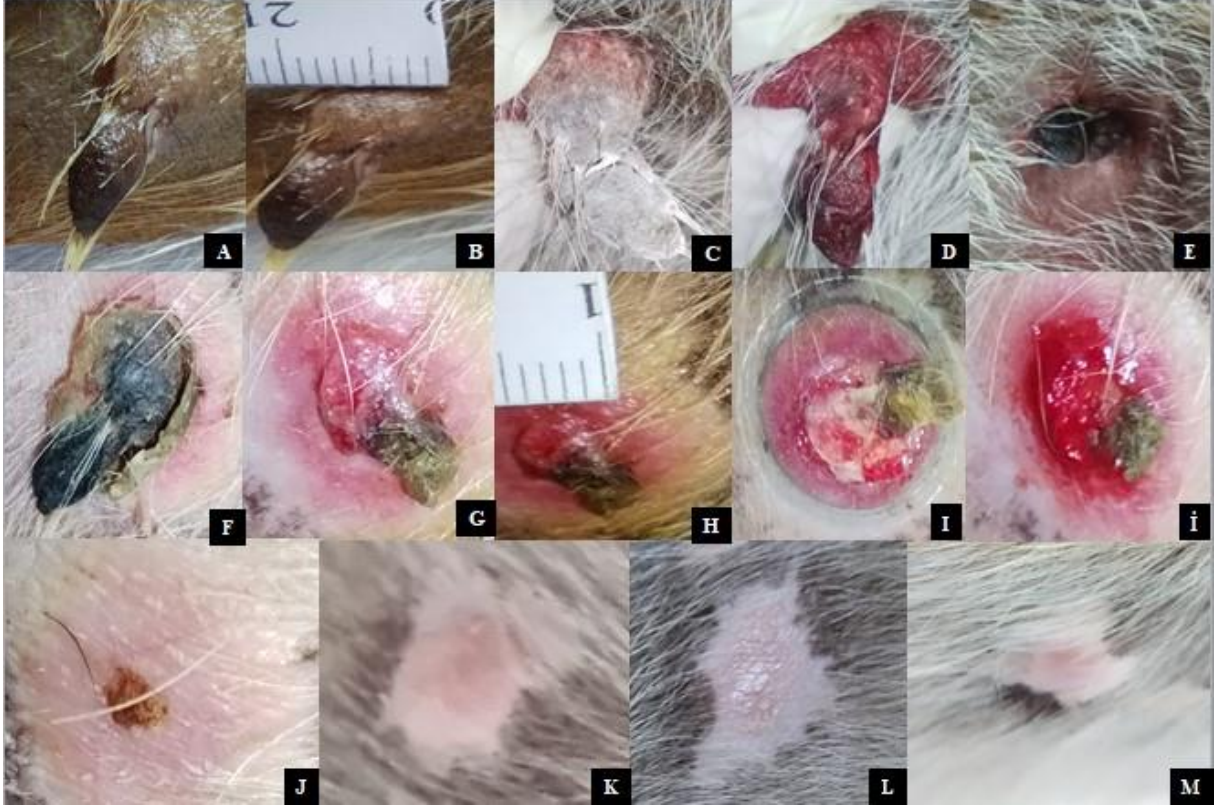
**Resim 34.** Olgu 16. Sakral bölge (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Lezyonun boyutu (C) Kriyocerrahi uygulaması (D) Uygulamadan sonra (E) İki hafta sonra (F) Dört hafta sonra (G) Altı hafta sonra (H) Lezyonun boyutu (I) İkinci kez kriyocerrahi protokolü (İ) Uygulama sonrası (J) Sekiz hafta sonra (K) On hafta sonra (L) On iki hafta sonra (M) On dört hafta sonra

#### 4.3.17. Olgu 17

On yaşlı, 25 kg ağırlığında, erkek, Beagle ırkı köpeğin dört yıldır sol inguinal lenf yumrusu hizasında (Resim 35A) ve frontal bölgesinde (Resim 36A) 1 cm çapında (Resim 35B- Resim 36B) iki adet lezyonu bulunmaktadır. Fakülteye de bu lezyonların zamanla büyüdüğü fark edildiği için getirilmiştir. Hastaya herhangi bir sedasyon veya genel anestezi yapılmadan ayakta, 8 kez donma-erime döngüsü takip edilerek her iki lezyona da ayrı ayrı kriyocerrahi işlem uygulandı (Resim 35C-D- Resim 36C).

Lezyonların 2 haftada bir düzenli takibi yapıldı (Resim 35E-F-G-H- Resim 36D), elde edilen sonuçlar Resim 35 ve Resim 36'da gösterilmiştir. Bölgedeki lezyonlar ilk kriyocerrahi protokolünde iyileşmediği için sol inguinal lenf yumrusu hizasındaki lezyona altı hafta sonra

ikinci kez kriyocerrahi protokolü uygulandı (Resim 35G- Resim 35H- Resim 35I), frontal bölgedeki lezyona iki hafta sonra (Resim 36D) ve on iki hafta (Resim 36F) sonra olmak üzere toplamda üç kez kriyocerrahi protokolü uygulandı. Sol inguinal lenf yumrusu hizasındaki lezyonun tam iyileşmesi 14'üncü haftada (Resim 35M), frontal bölgedeki lezyonun ise 16'ncı haftada gerçekleşmiştir (Resim 36H).



**Resim 35.** Olgu 17. Sol inguinal lenf yumrusu hizası (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Lezyonun boyutu (C) Kriyocerrahi uygulaması (D) Uygulama sonrası (E) İki hafta sonra (F) Dört hafta sonra (G) Altı hafta sonra (H) Lezyonun boyutu (I) İkinci kriyocerrahi protokolü (İ) Uygulamadan sonra (J) Sekiz hafta sonra (K) On hafta sonra (L) On iki hafta sonra (M) On dört hafta sonra



**Resim 36.** Olgu 17. Frontal bölge (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Lezyonun boyutu (C) Uygulamadan sonra (D) İki hafta sonra. İkinci protokol (E) Altı hafta sonra (F) On iki hafta sonra. Üçüncü protokol (G) On dört hafta sonra (H) On altı hafta sonra

#### 4.3.18. Olgu 18

Üç yıldır frontal bölgesinde (Resim 37A) ve nazal bölgesinde (Resim 38A) 0,5 cm (Resim 37B) ve 0,3 cm (Resim 38B) çapında iki adet lezyonu bulunan Labrador ırkı, dişi, 9,5 yaşında, 37 kg ağırlığındaki bir köpek 18. olguyu oluşturdu. Hastanın her iki lezyonuna da ayrı ayrı kriyocerrahi protokolü gerçekleştirildi. Hasta, işlem sırasında sakin bir şekilde durduğu için herhangi bir sedasyon veya genel anestezi yapılmadan 7 kez donma-erime döngüsü takip edilerek ayakta kriyocerrahi işlem uygulandı (Resim 37C-D-Resim 38C).

Lezyonların 2 haftada bir düzenli olarak takibi yapıldı (Resim 37E-F-Resim 38D), elde edilen sonuçlar Resim 37 ve Resim 38'de bildirilmiştir. Bölgedeki lezyonlar ilk kriyocerrahi protokolünde iyileşmediği için her iki lezyona da dört hafta sonra ikinci kez kriyocerrahi protokolü uygulandı (Resim 37G-Resim 38E). Tam iyileşme 16'ncı haftada gerçekleşmiştir (Resim 37H-Resim 38F).



**Resim 37.** Olgu 18. Frontal bölge (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Lezyonun boyutu (C) Kriyocerrahi uygulaması (D) Uygulama sonrası (E) İki hafta sonra (F) Dört hafta sonra (G) İkinci protokol (H) Altı hafta sonra



**Resim 38.** Olgu 18. Nazal bölge (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Lezyonun boyutu (C) Uygulama sonrası (D) İki hafta sonra (E) Dört hafta sonra. İkinci protokol (F) Altı hafta sonra

#### 4.3.19. Olgu 19

Cavalier King Charles ırkı, dişi, 10,5 yaşında, 6 kg ağırlığındaki hastanın sağ üst göz kapağında (Resim 39A) 4 yıldır var olan 0,4 cm (Resim 39B) çapında bir adet lezyonu bulunmaktadır. Hasta sahibinden edinilen bilgiye göre lezyonun boyutunda herhangi bir değişiklik görülmemiş ancak göz açıp kapatma esnasında lezyonun korneaya hasar verdiği, gözde akıntı oluşturduğu gözlemlenmiştir. Fakülteye de bu sebepten getirilmiştir.

Hastanın kriyocerrahi işlem için uygun olduğunu tespit ettikten sonra işleme sedasyon veya genel anestezi uygulamadan devam edildi. Göz dikkatli bir şekilde korundu. İşlem 7 kez donma-erime döngüsü takip edilerek yapıldı. Yedinci donma-erime döngüsü yapılırken lezyon düştü (Resim 39C-D).

Hastanın 2 haftada bir düzenli takibi yapıldı (Resim 39E), elde edilen sonuçlar Resim 39' da sunulmuştur. Tam iyileşme 4'üncü haftada gerçekleşmiştir (Resim 39F).

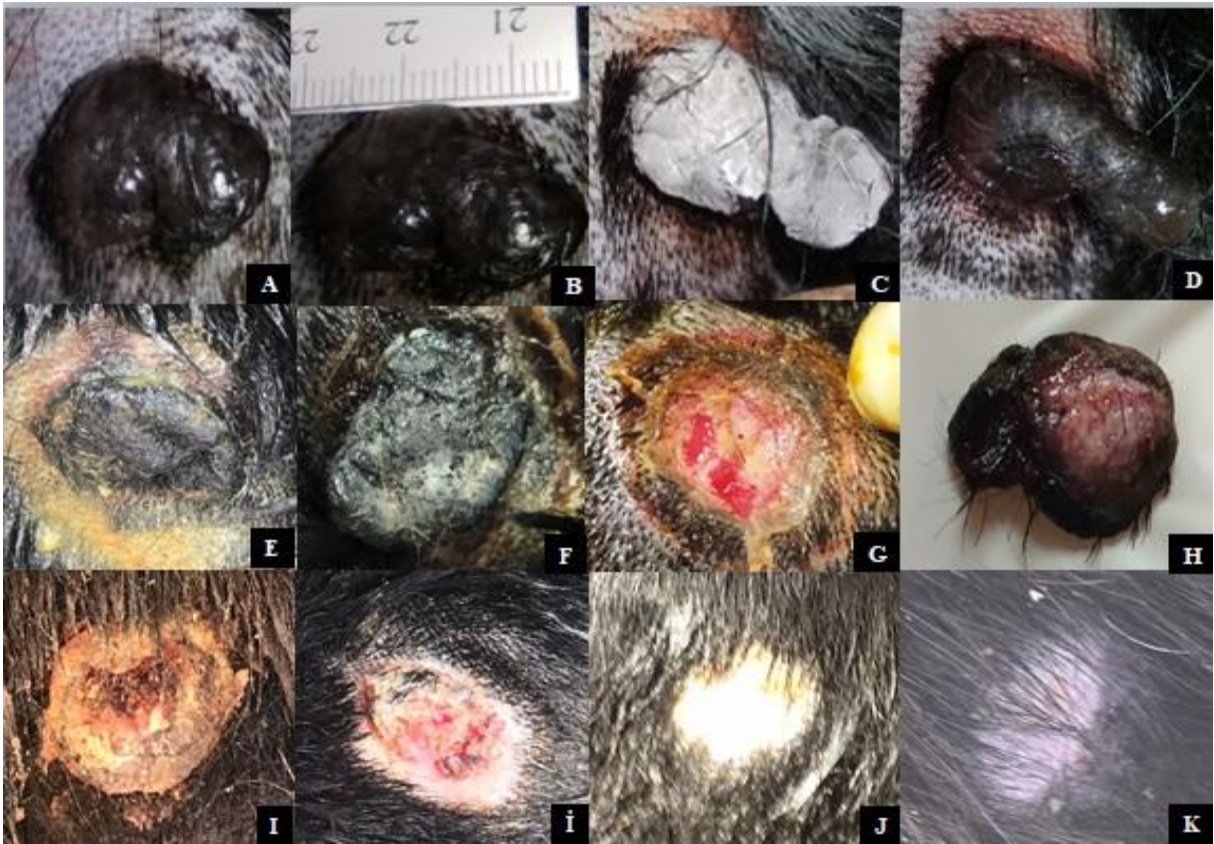


**Resim 39.** Olgu 19. Sağ üst göz kapağı (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Lezyonun boyutu (C) Kriyocerrahi uygulaması (D) Uygulama sırasında düşen lezyon (E) İki hafta sonra (F) Dört hafta sonra

#### 4.3.20. Olgu 20

Sekiz yaşlı, Rottweiler ırkı, erkek, 42 kg ağırlığındaki hastanın sol skapula bölgesinde (Resim 40A) 2,5 X 2 cm çapında (Resim 40B) bir adet lezyonu bulunmaktadır. Hasta sahibinin verdiği bilgiye göre lezyonun boyutu ilk başlarda 0,5 cm çapındayken zamanla büyümüştür. Fakültemize de bu sebepten getirilmiştir. Hastaya herhangi bir sedasyon veya genel anestezi yapılmadan ayakta kriyocerrahi işlem uygulandı.

Sağlıklı dokuların kriyocerrahi işleminden etkilenmesini engellemek için lezyon bölge sınırlandırıcı ile sınırlandırıldı. Lezyona 10 kez donma-erime döngüsü uygulandı (Resim 40C-D). Bölgenin 2 haftada bir takibi yapıldı (Resim 40 E-F). Nekroze olan doku dört hafta sonra hala düşmediği için kontrol sırasında uzaklaştırıldı (Resim 40G- Resim 40H). Lezyon uzaklaştırıldıktan sonra yeniden kriyocerrahi protokolü uygulandı. Yara iyileşmesinin takibi yine 2 haftada bir yapıldı (Resim 40I-İ-J). Tam iyileşme ise 12'nci haftada gerçekleşmiştir (Resim 40K).



**Resim 40.** Olgu 20. Sol skapula bölgesi (A) Kriyocerrahi öncesi (B) Lezyonun boyutu (C) Kriyocerrahi uygulaması (D) Uygulama sonrası (E) İki hafta sonra (F) Dört hafta sonra (G) Lezyonun bölgeden uzaklaştırılması (H) Lezyon (I) Altı hafta sonra (İ) Sekiz hafta sonra (J) On hafta sonra (K) On iki hafta sonra

Araştırmada yer alan hastaların genel bilgilerinin anlatıldığı, tüm çalışmaya dahil edilen hayvanlarda bulunan lezyonların lokalizasyonu, sayısı, boyutu, kriyocerrahi müdahale bilgileri ve tedavi süresi Tablo 3'te sunulmuştur.

**Tablo 3.** Çalışmaya dahil edilen hayvanlarda bulunan lezyonların lokalizasyonu, sayısı, boyutu, kriyocerrahi müdahale bilgileri ve tedavi süresi

<b>Olgu No</b>	<b>Lezyonun Yer Aldığı Vücut Bölümü</b>	<b>Lezyon Sayısı</b>	<b>Boyutu (cm)</b>	<b>Tek Uygulamada Yapılan Donma-Erime Döngüsü</b>	<b>Kriyocerrahi Müdahale Sayısı</b>	<b>Tam İyileşme Süresi (Hafta)</b>
1	Sağ Nazal Kıvrım	1	2,5	8	1	16
2	Sol Ön Ekstremitte	1	0,5	6	1	4
3	Sağ Arka Ekstremitte	1	1,5	8	3	20
4	Sağ Arka Ekstremitte	1	0,5	7	1	6
5	Sol Ön Ekstremitte	1	0,6	7	1	6
6	Frontal Bölge	1	1	8	1	8
7	Sağ Pinna	1	1,5	8	1	18
8	Multirejyonel	2	1/1,5/2	7	1	8
9	Anorektal Bölge	1	2	9	1	10
10	Sol Üst Dudak	1	0,5	7	1	6
11	Sol Ön Ekstremitte	2	0,3/1	7	1	10
12	Sol Arka Ekstremitte	1	0,5	7	1	10
13	Sağ Kulak Altı	1	0,5	7	1	6
14	Multirejyonel	5	0,2/0,5/1	7	1	6
15	Multirejyonel	2	0,3/1	7	3	8
16	Sakral	1	1	8	2	14
17	Multirejyonel	2	1	8	3	16
18	Frontal ve Nazal Bölge	2	0,3/0,5	7	2	6
19	Sağ Üst Göz Kapağı	1	0,4	7	1	4
20	Sol Ön Ekstremitte	1	2,5	10	2	12

Çalışmaya dahil edilen 20 hastanın, toplamda 42 adet lezyonun ortalama iyileşme süreleri Tablo 4'te sunulmuştur.

**Tablo 4.** Çalışmada yer alan hayvanların lezyon boyutları gruplarına göre lezyon büyüklüğü ve iyileşme sürelerinin ortalama ve standart sapmaları.

	<b>&lt; 0,5 Grubu</b>	<b>0,5-1 Grubu</b>	<b>&gt; 1 cm Grubu</b>
	<b>Ortalama±SS</b>	<b>Ortalama±SS</b>	<b>Ortalama±SS</b>
<b>Lezyon Büyüklüğü (cm)</b>	0,3±0,07	0,74±0,23	1,93±0,56
<b>İyileşme Süresi (hf)</b>	7,5±1,77	8,38±2,60	13,14±4,52

Hastaların iyileşme süresi lezyonun boyutuna göre farklılık göstermiştir. En az 4 hafta en fazla 20 haftada iyileşme görülmüştür. Hastaların tam iyileşme süreleri şu şekildedir: İki hastanın tam iyileşmesi 4 hafta, 6 hastanın 6 hafta, 2 hastanın 8 hafta, 4 hastanın 10 hafta, 2 hastanın 12 hafta, 1 hastanın 14 hafta, 2 hastanın 16 hafta, 1 hastanın 18 hafta ve 1 hastanın da 20 haftada tamamlanmıştır.



## 5. TARTIŞMA

Hastalar, lezyon boyutlarının ölçümü ve bölgesel lenf nodülleri ile komşu dokuların değerlendirilmesi dahil olmak üzere tam bir fiziksel muayeneden geçirilmiştir. Tedavi öncesinde hemogram, serum biyokimyasal profili incelenmiştir (De Queiroz ve diğerleri, 2008). Tüm bu hastalarda olası akciğer metastazı varlığını tespit etmek için akciğer radyografileri çekilmiştir (De Queiroz ve diğerleri, 2008; Maiti, 2018). Tüm tümörlerin ve büyümüş bölgesel lenf nodüllerinin histopatolojik incelemesi yapılmıştır (De Queiroz ve diğerleri, 2008). Literatür bilgilere benzer şekilde bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz tüm hastalarımızın da öncelikle tam bir fiziksel muayenesi gerçekleştirilmiştir. Lezyonların boyutları ölçülmüştür. Tam kan ve tam biyokimya parametreleri incelenmiştir. Hastalarımızın akciğer radyografileri çekilmiştir. Herhangi bir patoloji ile karşılaşmamıştır. Hastalarımızın kriyocerrahi işlem için uygun olduğuna karar verilmiştir. De Queiroz ve diğerleri (2008)'nden farklı olarak tüm hastamızdan histopatolojik örnek alınamamıştır. Sadece 2 olgunun histopatolojik incelemesi yapılabilmektedir. Diğer 18 hastamızın hasta sahiplerinin lezyonlardan histopatolojik inceleme için doku örneği alınmasını kabul etmemeleri ve bunun maliyetini karşılamak istememeleri doğrultusunda bu hastalarımıza histopatolojik inceleme yapılamamıştır.

De Queiroz ve diğerleri (2008) tarafından yapılan bir çalışmada kedi ve köpeklerde deri ve deri altı tümörlerinde kriyocerrahinin etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümör boyutu 0,3-11 cm arasında değişmekte olup 28'i 0,3-1 cm, 8'i 1,1-3 cm ve 11'i 43,4 cm çapında olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise yüzeysel deri lezyonlarında ve mukozadaki lezyonlarında kriyocerrahi işlem kullanılmıştır. Hastalarımızın lezyon boyutları 0,2-3 cm arasında değişmektedir. Sekiz tanesi 0,2-0,4 cm arasında, 27 tanesi 0,5-1 cm arasında, 7 tanesi ise 1,5-3 cm arasındadır. De Queiroz ve diğerleri (2008)'nin çalışmasına göre lezyonlar sıvı nitrojen spreyi ile dondurulmuştur (CRY-AC-3, Brymill Criogenic Systems, Ellington, CT). 1 cm çapındaki lezyonlar büyük bir açıklık (B) kullanılarak dondurulurken, 1 cm'den küçük çaptaki lezyonlar için küçük bir açıklık kullanılmıştır. Birden fazla lezyon varsa aynı anda tedavi edilmiştir. Donma süresi 15 ile 60 saniye arasında değişmiştir ve açıklık boyutu, lezyon boyutu ve sitolojik tanıya göre belirlenmiştir. Benzer şekilde araştırmamızda tüm lezyonlar için A açıklık sprey ucu (0,04 inç) kullanılmıştır. Çalışmamızdaki lezyonların donma süreleri 30-60 saniye arasında değişkenlik göstermiştir. Hasta sahiplerinin rıza göstermemesi sonucu sitolojik örnek

alınamamıştır. En az 6 kez donma-erime, en fazla 10 kez donma-erime döngüsü uygulanmıştır.

De Queiroz ve diğerleri (2008) tarafından yapılan çalışmada kontrol muayeneleri ilk ay her hafta, daha sonra yaralar tamamen iyileşene kadar ayda iki kez yapılmıştır. Bizim çalışmamıza dahil edilen hastalarımızın takibi ise uygulamadan sonra iyileşme şekillenene kadar 2 haftada bir düzenli olarak yapılmıştır.

Zouboulis (2015) tekrarlanan kriyocerrahi seanslarının hipertrofik skarlar ve deri üzerinde görülen doku büyümelerine önemli bir etkisi olduğunu ve nüksü önlediğini bildirmiştir. Fonksiyonel ve kozmetik olarak tatmin edici bir sonuç elde etmek için 1 veya 2 seans gerektiği bildirilmiştir. Monoterapi olarak kriyocerrahi ilk kez Shepherd ve Dawber tarafından kullanılmıştır. Keloidli 17 hastayı tek seansta kriyocerrahi ile tedavi etmişler ve hastaların %80'inde iyileşme elde etmişlerdir. Ancak, hastaların %33'ünde daha sonra nüks gözlemlenmişlerdir. 1987-1990 yılları arasında Mende, Zouboulis ve Orfanos tekrarlanan kriyocerrahi seanslarının kriyocerrahinin hipertrofik skarlar ve keloidler üzerinde önemli bir etkisi olduğunu ve nüksü önlediğini bildirmişlerdir. Genel olarak, hipertrofik skarlı 89 hastanın 72'sinde ve deri üzerinde doku büyümesi görülen 356 hastanın 241'inde tekrarlanan kriyocerrahi protokolü sonrasında lezyonların %50'den fazlasında iyileşme veya gerileme olduğu bildirilmiştir. Yaptığımız çalışmamızda bazı hastalarımızda tek bir kriyocerrahi protokolü yeterli olmamış ve yeniden protokol uygulanmıştır. On dört adet lezyona tek bir protokol yeterli olmuştur. Beş lezyona iki protokol, 3 lezyona ise 3 kez kriyocerrahi protokolü uygulanmıştır.

Richman ve diğerleri (2017) tarafından yapılan bir çalışmada 3 adet köpeğin papilomlarına kriyocerrahi yöntemiyle tedavi uygulandığı bildirilmiştir. Ve tüm lezyonlar kriyoterapi ile düzelmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde sağ pinna bölgesinde lezyonu olan bir köpeğe kriyocerrahi uygulanarak tek kürde tedavi sağlanmış, ayrıca nüks görülmemiştir.

Angileri ve diğerleri (2019) tarafından yapılan bir çalışmada ayakta uygulanan kriyoterapinin benign sebace tümörlerin ve foliküler kistlerin tedavisinde veya boyutlarının küçültülmesinde etkili olduğu bildirilmiştir. Lezyonun büyüklüğüne ve köpeğin mizacına bağlı olarak 5-30 saniye (ortalama 15 saniye) süren 1-4 donma-erime döngüsü uygulanmıştır. Prosedürün güvenli olduğu ancak tedavi sırasındaki ağrı derecesinin daha fazla araştırılması gerektiği belirtilmiştir. Bizim çalışmamıza dahil edilen 20 köpeğin 17'si herhangi bir

sedasyon veya genel anestezi uygulanmadan ayakta tedavi edilmiştir. Diğer 3 olguda farklı cerrahi müdahaleler de yapılacağı için bir olguda sedasyon, iki olguda genel anestezi uygulanmıştır.

Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz 20 adet köpeğin, toplam 42 adet lezyonun tedavisinde Angileri ve diğerleri (2019) ile benzer şekilde her hastanın lezyon boyutu farklı olduğu için donma-erime döngüsü de farklılık göstermiştir. Lezyonun boyutuna göre 1 cm'den küçük lezyonlarda 30 saniye donma, 5 dakika erime, boyutu 1 cm'den büyük olan olgularda 60 saniye donma 10 dakika erime şeklinde uygulama yapılmıştır.

Prado ve diğerleri (2017) kedilerde skuamöz hücreli karsinomun tedavisinde 3 donma-erime döngüsü uygulayarak kriyocerrahinin klinik yanıtını değerlendirmiştir. 11 kedide toplam 13 lezyon teşhis edilmiştir. Tam yanıt alınan lezyonlar dikkate alındığında, ortalama 66 günlük bir tedavi süresi ile iyileşmenin tamamlandığı bildirilmiştir. Ayrıca hastaların 5'inde tam, 6'sında kısmi iyileşme, 2'sinde ise iyileşme olmadığı sunulmuştur. Çalışmamızda 0,5 cm'den küçük lezyonların ortalama iyileşme süresi 52,5 gün, 0,5-1 cm arasındaki lezyonların ortalama iyileşme süresi 58,66 gün, 1 cm'den büyük lezyonların ise ortalama iyileşme süresi 91,98 gün olarak kaydedilmiştir. Deri altında 3 tane 4 cm çapında, deri de ise 11 adet lezyon bulunan 1 hastamıza histopatolojik olarak skuamöz hücreli karsinom teşhisi kondu. 2 lezyon klasik cerrahi ile uzaklaştırıldı, geriye kalan tüm lezyonlara 7 döngü olacak şekilde kriyocerrahi uygulandı. Prado ve diğerleri (2017)'nden farklı olarak tüm lezyonların uygulamadan 8 hafta sonra tamamen iyileştiği gözlemlendi. Ortalama iyileşme süresindeki farkın ise lezyonların boyutlarına göre sınıflandırılmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Dikbaş ve diğerleri (2021) tarafından bir köpeğin anüsünde yaklaşık 3 cm çapında, sfinkter ani internus ve eksternusu kapsayan, sürtünmeye bağlı ülserasyon ve kanama görülen kitle tespit edilmiştir. Anatomik konum, çeşitli komplikasyonlar göz önünde bulundurularak kriyoprob ile tedavi edilmiştir. Tedavi kapsamında 30 saniye süren 2 donma-erime döngüsü uygulandığı ve hastanın tam olarak iyileştiği bildirilmiştir. Araştırmamızda anorektal bölgede 3 cm boyutlu kitlesel lezyonu olan bir köpeğe 60 saniye süren 9 donma-erime döngüsü ile kriyocerrahi uygulanarak, 10. haftada tam iyileşme sağlanmıştır. Dikbaş ve diğerleri (2021)'nin sunduğu olguda kriyoprob kullanıldığı için daha az sayıda donma erime döngüsüne ihtiyaç duyulduğu anlaşılmıştır.

Holmberg (1980) yaptığı bir çalışmada göz kapağı neoplazmı bulunan 34 köpeğe 3 döngü şeklinde kriyocerrahi uygulamıştır. Olguların 31'inde tam iyileşme, 3'ünde nüks

olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da 2 adet köpeğin sağ üst göz kapağında 0,3 ve 0,4 cm çapında lezyon tespit edilmiştir. Benzer şekilde her iki hastamızda da tam iyileşme kaydedilmiştir.

M. G. Han ve Kim (2022) tarafından, 30 köpekte bulunan 38 kitleye, önce Westcott makası ardından cryopen kullanılarak kriyoterapi uygulaması yapılmıştır. 2 donma-erime döngüsü uygulanmış, hastalar 6 ay süreyle takip edilmiş, 10 kitlede nüks şekillendiği belirtilmiştir. Sunulan çalışmamızda göz kapağı bölgesinde lezyon olan 2 hastamıza kriyocerrahi öncesi herhangi bir uygulama yapılmamış, 7 donma-erime döngüsü kullanılmış, hastalarımızdan biri iyileşmediği için prosedür 3 kez tekrarlanmıştır. Sonuç olarak hastalarımızın biri 4, üç tekrar uygulanan hastamız ise 8 haftada iyileşmiş ve nüks görülmemiştir. M. G. Han ve Kim (2022)'in çalışmasından farklı olarak daha fazla donma-erime döngüsüyle iyileşme sağlanmıştır. Bunun nedeninin adı geçen çalışmada önce makasla rezeksiyon yapılması olduğu düşünülmüştür.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Köpeklerin deri ve mukozalarında bulunan lezyonların sağaltımında genellikle klasik cerrahi yöntemler kullanılmaktadır. Özellikle geriatric hastalarda yaşa bağlı görülen deri lezyonları, skuamöz hücreli karsinomlar, papillomlar klasik cerrahi ile uzaklaştırıldığında nüks oranları artmaktadır. Hasta sahiplerinin de anestezi risklerine ve maliyetlere korkuyla yaklaşmaları kriyocerrahi kullanımının alternatif olarak sunulabileceğini göstermektedir. Hastaların tümünde tam iyileşme görülmüş, herhangi bir nüks ile karşılaşılmamıştır. Yapılan çalışmalar her ne kadar sınırlı olsa da maliyetin ucuz olması, genel anestezi gerektirmeden ayakta tedavi imkânı sunması ve deneyimli bir hekim tarafından uygulandığında basit ve hızlı bir yöntem olması veteriner hekimlikte kullanımının artacağını düşündürmektedir.

Literatür bilgileri dahilinde yeterli sayıda araştırma olmadığı kanısına varılmış, bu nedenle kriyocerrahi hakkında daha çok çalışma yapılması gerektiği düşünülmüştür.

Araştırmamızda iyileşme süreleri farklı da olsa tüm lezyonlarda tam iyileşme gözlemlenmiştir. Sonuç olarak kriyocerrahinin deri ve mukoza lezyonlarında güvenli ve etkin şekilde kullanılabileceği kanısına varılmıştır.

## KAYNAKLAR

- Abramovits, W., Graham, G., Har-Shai, Y., & Strumia, R. (2016). *Dermatologic Cryosurgery* (W. Abramovits, G. Graham, Y. Har-Shai, & R. Strumia (eds.); Issue Ch 73). Springer-Verlag. <https://doi.org/10.1007/978-1-4471-6765-5>
- Allington, H. V. (1950). Liquid nitrogen in the treatment of skin diseases. *California Medicine*, 72(3), 153–155.
- Andrews, mark d. (2004). Cutaneous Cryosurgery for Common Skin Conditions. *American Family Physician*, 69(10), 399–406.
- Angileri, M., Furlanello, T., & De Lucia, M. (2019). Cryotherapy to treat benign skin tumours in conscious dogs. *Veterinary Dermatology*, 31(2), 163–166. <https://doi.org/10.1111/vde.12804>
- Aquino, S. M. (2007). Management of Eyelid Neoplasms in the Dog and Cat. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 22(2), 46–54. <https://doi.org/10.1053/j.ctsap.2007.03.001>
- Aquino, S. M. (2008). Surgery of the Eyelids. *Topics in Companion Animal Medicine*, 23(1), 10–22. <https://doi.org/10.1053/j.ctsap.2007.12.003>
- Baxter, J. S. (1977). The techniques of veterinary cryosurgery. *Journal of Small Animal Practice*, 19(1–12), 35–41. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1978.tb05455.x>
- Bosch, G., & Klein, W. R. (2005). Superficial keratectomy and cryosurgery as therapy for limbal neoplasms in 13 horses. *Veterinary Ophthalmology*, 8(4), 241–246. <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2005.00395.x>
- Burkov, I. A., Pushkarev, A. V., Ryabikin, S. S., Shakurov, A. V., Tsiganov, D. I., & Zherdev, A. A. (2022). Numerical simulation of controlled precision cryosurgery using argon Joule–Thomson and liquid nitrogen evaporation cryoprobe. *International Journal of Refrigeration*, 133, 30–40. <https://doi.org/10.1016/j.ijrefrig.2021.10.020>
- Cooper, S. M., & Dawber, R. P. (2001). The history of cryosurgery. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 94(4), 196–201. <https://doi.org/10.1177/014107680109400416>
- Dawber, R. P. R. (1990). Cryosurgery: Complications and contraindications. *Clinics in Dermatology*, 8(1), 108–114. [https://doi.org/10.1016/0738-081X\(90\)90073-A](https://doi.org/10.1016/0738-081X(90)90073-A)

- De Queiroz, G. F., Matera, J. M., & Zaidan Dagli, M. L. (2008). Clinical study of cryosurgery efficacy in the treatment of skin and subcutaneous tumors in dogs and cats. *Veterinary Surgery*, 37(5), 438–443. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2008.00411.x>
- Dikbaş, N., Acar, E., & Karabağlı, M. (2021). Bir köpekte perianal adenomun kriyoterapi ile sağaltımı. 1. *İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul*, 23.
- Erinjeri, J. P., & Clark, T. W. I. (2010). Cryoablation: Mechanism of action and devices. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 21(SUPPL. 8), S187–S191. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2009.12.403>
- Fesseha, H., & Yilma, T. (2020). Cryosurgery: Its Principles and Application- A Review. *Cient Periodique Medicine*, 10(2), 1–18. <https://doi.org/10.1177/1461444810365020>
- Firnhaber, J. M. (2012). Diagnosis and treatment of basal cell and squamous cell carcinoma. *American Family Physician*, 86(2), 161–168.
- Fraser, J. (1975). Cryosurgery. *Prog.Surg.*, 14, 136–159.
- Gage, A. A. (1998). History of cryosurgery. *Seminars in Surgical Oncology*, 14, 99–109. [https://doi.org/10.1142/9789814329668\\_0001](https://doi.org/10.1142/9789814329668_0001)
- Gage, A. A., & Baust, J. (1998). Mechanisms of Tissue Injury in Cryosurgery. *Cryobiology*, 37(3), 171–186. <https://doi.org/10.1006/cryo.1998.2115>
- Gage, A. A., & Baust, J. G. (2007). Cryosurgery for Tumors. *Journal of the American College of Surgeons*, 205(2), 342–356. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2007.03.007>
- Gage, A. A., Baust, J. M., & Baust, J. G. (2009). Experimental cryosurgery investigations in vivo. *Cryobiology*, 59(3), 229–243. <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2009.10.001>
- Goel, R., Anderson, K., Slaton, J., Schmidlin, F., Vercellotti, G., Belcher, J., & Bischof, J. C. (2009). Adjuvant approaches to enhance cryosurgery. *Journal of Biomechanical Engineering*, 131(7). <https://doi.org/10.1115/1.3156804>
- Graham, G. F. & Barham, K. L. (2003). Cryosurgery. *Current Problems in Dermatology*, 15(6), 229–250. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1040-0486\(03\)00077-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1040-0486(03)00077-2)
- Graham, G. F., & Barham, K. L. (2003). Cryosurgery. *Current Problems in Dermatology*, 15(6), 229–250. [https://doi.org/10.1016/S1040-0486\(03\)00077-2](https://doi.org/10.1016/S1040-0486(03)00077-2)
- Greiner, T. P., Liska, W. D., & Withrow, S. J. (1975). Symposium on surgical techniques in

- small animal practice. Cryosurgery. *The Veterinary Clinics of North America*, 5(3), 565–581. [https://doi.org/10.1016/s0091-0279\(75\)50070-5](https://doi.org/10.1016/s0091-0279(75)50070-5)
- Han, M. G., & Kim, J. Y. (2022). Application of local anaesthesia and cryosurgery for eyelid masses in dogs. *Veterinary Medicine and Science*, 8(2), 476–482. <https://doi.org/10.1002/vms3.688>
- Han, M., & Kim, J. (2021). Application of local anaesthesia and cryosurgery for eyelid masses in dogs. *Veterinary Medicine and Science*, 1–7. <https://doi.org/10.1002/vms3.688>
- Hoffmann, N. E., & Bischof, J. C. (2002). The cryobiology of cryosurgical injury. *Urology*, 60(2 SUPPL. 1), 40–49. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(02\)01683-7](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(02)01683-7)
- Holmberg, D. L. (1980). Cryosurgical treatment of canine eyelid tumors. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 10(4), 831–836. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(80\)50083-5](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(80)50083-5)
- Knottenbelt, D. C. (2019). The Equine Sarcoid: Why Are There so Many Treatment Options? *Veterinary Clinics of North America - Equine Practice*, 35(2), 243–262. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2019.03.006>
- Korpan, N. N. (2001). Cryosurgery in the 21st Century. *Basics of Cryosurgery*, 3–8. [https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6225-5\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6225-5_1)
- Korpan, N. N. (2012). *Basics of cryosurgery*. (N. N. Korpan (ed.)). Springer Science & Business Media.
- Krahwinkel, D. J. (1980). Cryosurgical treatment of skin diseases. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 10(4), 787–801. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(80\)50080-X](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(80)50080-X)
- Krunic, A. L., & Marini, L. G. (2015). European handbook of dermatological treatments, third edition. In *European Handbook of Dermatological Treatments, Third Edition* (pp. 1139–1149). <https://doi.org/10.1007/978-3-662-45139-7>
- Kutluay, A. H., Çankal, D. A., & Bozkaya, S. (2010). Kriyocerrahi ve ağız cerrahisinde kullanım alanları. *GÜ Diş Hek Fak Derg*, 27(1), 53–63.
- Lane, J. G. (1974). Practical cryosurgery—an introduction for small-animal Clinicians. *Journal of Small Animal Practice.*, 15(12), 715–725. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1974.tb05657.x>



- Limmer, B. L. (2016). A Photographic Walk in Veterinary Cryosurgery. *Dermatological Cryosurgery and Cryotherapy*, 737–743. <https://doi.org/10.1007/978-1-4471-6765-5>
- Liska, W. D. (1980). Anorectal and perianal cryosurgery. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 10(4), 803–820. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(80\)50081-1](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(80)50081-1)
- Liska, W. D., Greiner, T. P., & Withrow, S. J. (1975). Symposium on surgical techniques in small animal practice. Cryosurgery in the treatment of perianal fistulae. *The Veterinary Clinics of North America*, 5(3), 449–456. [https://doi.org/10.1016/s0091-0279\(75\)50060-2](https://doi.org/10.1016/s0091-0279(75)50060-2)
- Littrup, P. J., Jallad, B., Chandiwala-Mody, P., D'Agostini, M., Adam, B. A., & Bouwman, D. (2009). Cryotherapy for Breast Cancer: A Feasibility Study without Excision. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 20(10), 1329–1341. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2009.06.029>
- Maiti, S. K. (2018). Evaluation of cryotherapy in the management of epulis in dogs. *MOJ Biology and Medicine*, 3(4), 180–184. <https://doi.org/10.15406/mojbm.2018.03.00095>
- Miller, D. (1969). in Vitro. *Presented at the Meeting of the American Laryngological Association, New Orleans, Louisiana*, 786–791.
- Oldenburg, C. M. (2007). Joule-Thomson cooling due to CO<sub>2</sub> injection into natural gas reservoirs. *Energy Conversion and Management*, 48(6), 1808–1815. <https://doi.org/10.1016/j.enconman.2007.01.010>
- Orengo, I., & Salasche, S. J. (1994). Surgical Pearl: The cotton-tipped applicator—the ever-ready, multipurpose superstar. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 31(4), 658–660. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(08\)81732-X](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(08)81732-X)
- Prado, L. O. C., Rossetto, V. J. V., Carvalho, L. M. C. R., Ferreira, A. P., Matsubara, L. M., Rodrigues, J. C. Z., & Brandão, C. V. S. (2017). Evaluation of the cryosurgery for treatment of squamous cell carcinoma in cats. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinaria e Zootecnia*, 69(4), 877–882. <https://doi.org/10.1590/1678-4162-9060>
- Richman, A. W., Kirby, A. L., Rosenkrantz, W., & Muse, R. (2017a). Persistent papilloma treated with cryotherapy in three dogs. *Veterinary Dermatology*, 28(6), 625-e154. <https://doi.org/10.1111/vde.12469>
- Richman, A. W., Kirby, A. L., Rosenkrantz, W., & Muse, R. (2017b). Persistent papilloma

- treated with cryotherapy in three dogs. *Veterinary Dermatology*, 28(6), 1–6.  
<https://doi.org/10.1111/vde.12469>
- Rodriguez, J. Couto, G. Llinas, J. (2019). Surgery atlas, a step-by-step guide. Bloodless surgery. In J. Rodriguez (Ed.), *Cryotherapy and cryosurgery* (pp. 179–189).
- Rubinsky, B. (2000a). Cryosurgery. *Annual Reviews, Biomedical Engineer 2000.*, 2, 157–187.  
[www.annualreviews.org](http://www.annualreviews.org)
- Rubinsky, B. (2000b). *Key Words minimally invasive surgery, freezing of tissue, imaging of frozen tissue, freezing damage, cancer treatment.*
- Sağlam, M., & Kaya, Ü. (2008). Cryosurgical treatment of anal sac fistulae in dogs. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 32(6), 407–411.
- Samsar, E., & Akin, F. (2003). *Genel Cerrahi. Kriyoşirurji* (E. Samsar (ed.)). medipres.
- Sharma, V. K., & Khandpur, S. (2009). Guidelines for cryotherapy. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 75(SUPPL. 2), 90–100.
- Slatter, D. H. (2003). *Textbook of small animal surgery (Vol. 1). Elsevier Health Sciences.* (D. H. Slatter (ed.)).
- Stick, J. A. (2006). Cryosurgery. In *Equine Surgery* (pp. 172–176). W.B. Saunders.  
<https://doi.org/10.1016/B1-41-600123-9/50017-6>
- Thomson, M. (2007). Squamous Cell Carcinoma of the Nasal Planum in Cats and Dogs. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 22(2), 42–45.  
<https://doi.org/10.1053/j.ctsap.2007.03.002>
- Yakkala, C., Chiang, C. L. L., Kandalajt, L., Denys, A., & Duran, R. (2019). Cryoablation and immunotherapy: An enthralling synergy to confront the tumors. *Frontiers in Immunology*, 10(SEP). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02283>
- Yiu, W., Basko, M., Aruny, J., Cheng, S., & Sumpio, B. (2007). Cryosurgery: A review. *Int J Angiol*, 16(1), 1–6.
- Zimmerman, E. E., & Crawford, P. (2012). Cutaneous cryosurgery. *American Family Physician*, 86(12), 1118–1124. <https://doi.org/10.1201/b17660>
- Zouboulis, C. C. (2015). Kryochirurgie in der Dermatologie. *Hautarzt*, 66(11), 834–848.  
<https://doi.org/10.1007/s00105-015-3703-0>

# EKLER

## Ek 1 (ADÜ-HADYEK)



T.C.  
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU  
(AYDIN ADÜ-HADYEK)



Aydın 13/04/2023

**Oturum** : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2023 Yılı IV. Oturum  
**Sayı** : 64583101/2023/59  
**Proje Başlığı** : Köpeklerin deri ve mukozalarında bulunan lezyonların kriyocerrahi ile tedavisi  
**Proje Yürütücüsü** : Zeynep BİLGİN  
**Proje Ekibi** : Emine Merve YILMAZ

Bu çalışmanın hiçbir bölümünde  
İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması  
İnsan embriyosu ve fötüsü dokularının kullanılması  
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması

**Hayvan Çalışması**  
İnsanlarda araştırma  
İnsan olmayan primatların kullanılması  
Transgenik hayvanların kullanılması  
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

**Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.**

Prof. Dr. Mıydat SARIERLER  
Başkan

Prof. Dr. M. Dinçer BİLGİN  
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Turhan DOST  
Üye

Prof. Dr. Aşıl SÖNMEZ  
Üye

Prof. Dr. Serkan BAKIRCI  
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Solmaz KARAARSLAN  
Üye

Dr. Öğr. Üyesi A. Önder  
ÜSTÜNDAĞ  
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Aysun KOÇ  
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Asude Gülce ORYAŞIN  
Sor. Vet. Hek.  
Üye

Hayriyet YAMAN  
Serbest Vet. Hek. Üye

Öğr. Gör. Dr. Mehmet ÖZTÜRK  
AYDIN  
Sor. Vet. Hek. Üye

Şenay TEKİNBAŞ  
HAYTAP Üye.

Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir.

## Ek 2 (HASTA SAHİBİ BİLGİ ONAM FORMU)

### HASTA SAHİBİ BİLGİ ONAM FORMU

Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı'nda Dr. Öğr. Üyesi Zeynep CENGİZ'in danışmanlığında Veteriner Hekim Emine Merve YILMAZ tarafından yürütülmekte olan "Köpeklerin deri ve mukozalarında bulunan lezyonların Kriyocerrahi ile tedavisi" isimli yüksek lisans tez çalışması kapsamında sahibi olduğum köpeğin tedavisinin ve verilerinin kullanılmasında herhangi bir sakınca yoktur.

#### **Hasta Sahibinin;**

Ad-Soyad:

İmza:

Tarih:

Adres:

Telefon No:

#### **Hastanın;**

Türü:

İrki:

Yaşı:

Cinsiyeti:

**T.C. AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK  
BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BİLİMSEL ETİK BEYANI**

“Köpeklerin Deri ve Mukozalarında Bulunan Lezyonların Kriyocerrahi ile Tedavisi” başlıklı Yüksek Lisans tezindeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yaptığımı bildiririm. İfade ettiklerimin aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Emine Merve YILMAZ

