

## KRONİK SERVISİTİS TEDAVİSİNDE KRİYOTERAPİ.

Dr. Seblâ Arınç\*\*  
Dr. Ata Kocaer\*\*\*

### ÖZET

*Yirmi altı kronik servisitisi hastaya kriyoterapi uygulandı. Yirmi üç vakada (%88,4), 5-8 hafta içinde iyileşme oldu. İki vakada (%7.7), iyileşmediği için ikinci kez tedavi uygulandı ve bunlarda 8 hafta sonra tam iyileşme görüldü. Bir vaka ise (%3.9), tam iyileşme göstermedi.*

*Bu tedavinin ucuz, pratik, ağrısız ve çok az yan etki ve komplikasyonları olduğu kanısına varıldı.*

### SUMMARY

*Cryotherapy has been applied to twenty-six patients with chronic uterine cervicitis. Recovery has been obtained in twentythree cases (88.4 %) within 5 to 8 weeks. In two patients (7.7 %) cryotherapy has been applied twice because they did not have any improvement and after 8 weeks those two cases had complete recovery. Only one patient (3.9 %) did not have perfect recovery.*

*It was concluded that this therapy is very inexpensive, practical, painless and has minimal side-effects and complications.*

Kriyoterapi, sıfırın altında çok düşük derecelerde canlı dokunun harabiyetine dayanan bir tedavi metodudur. Alçak düzeyde dondurma işlemi ile ekstrasellüler veya bizzat hücrelerin içinde buz kristallerinin oluşumu, hücre zarının parçalanması, hücre içi enzim ve proteinlerin denatürasyonu, elektrolitlerin toksik derecede konsantrasyonu yaşayan hücrelerin

- Bu çalışma 1976 yılında yapılmıştır.
- Bursa Tıp Fakültesi Kadın-Doğum Kliniği Asistanı
- Bursa Tıp Fakültesi Kadın-Doğum Kliniği Uzmanı

ölmesine, fonksiyonlarını yitirmesine neden olmaktadır.

M.Ö.3500 yıllarında eski Mısırlılar bazı hastalıklarda tedavi için soğuk tatbik etmişlerdir. Hipokrat döneminden bu yana kanama kontrolünde, travmatik şişliklerin azaltılmasında, soğuk anesteziinde kriyojenik etkiden faydalanılmıştır. Ancak ilk literatürü Dr. John ARNOTT 1851 de yayınlamıştır. Dr. Arnott özellikle göğüs kanserlerinde tuzla karıştırılmış buz tatbik ettiğini ve hastalığın gerilediğini bildirmiştir. Bundan sonra 1907'de PUSSEY, Amerika'da solid karbon-dioksit kullanarak derinin iyi tabiatlı tümörlerinin iyi olduğunu açıklamıştır<sup>1,2</sup>.

1961'de COOPER ve LEE, likit nitrojen kullanarak parkinsonlu bir hastada thalamusu dondurarak tahrip edince tremorun durduğunu bildirmesinden sonra, modern kriyoterapi tıbbın pek çok dalında kullanılmaya başlanmış ve de çok parlak sonuçlar alınmıştır<sup>3</sup>.

Bugün elde edilen dondurucu maddelerin isim ve sıcaklıkları şöyledir: sıvı hidrojen-250°C, sıvı azot-196°C, sıvı hava-194°C, sıvı oksijen-182°C, katı karbon-dioksit-78°C, sıvı ethyl-chlorure-35°C ve sıvı fereon ise +25 ilâ -81°C arasındadır. Fereon karbon tetraklorürden türetilir. Cl yerine F geçer. CFCL<sub>3</sub>'ün kaynama noktası +25°C, CF<sub>2</sub>CL<sub>2</sub> nin -29°C, CF<sub>3</sub>Cl'un ise -80°C dir. Bugün en çok CF<sub>3</sub>Cl, CO<sub>2</sub> ve N<sub>2</sub>O kullanılmaktadır.

Kriyoterapi ile hücrelerde olan yıkım üç faza ayrılır.

A-Ani faz: Aplikasyon sırasında buzlaşma ile hücre membranının yırtılması, artan elektrolit konsantrasyonu ile intrasellüler dehidratasyon, protein denatürasyonu ve nihayet hücrenin hipotemabolizması sonucu enzim inhibisyonudur.

B-Gecikmiş faz: Uygulamadan birkaç saat sonra oluşur; mikrosirkülasyonun tromboz ve harabiyeti sonucu ortaya çıkan staz ve iskemidir. Anoksi ve pH değişikliğine yol açar.

C-Geç faz: Denatüre olan tümör hücrelerinden çıkan proteinlerin antijenetikisiyle immünolojik faz olasılığı teorik olarak düşünülmektedir. Malign tümörlerde kriyoterapi ile alınan başarılı sonuçlar bu teoriye dayanmaktadır<sup>1,4,5,6,7,8</sup>.

Literatürün bu ışığı altında kriyoterapinin kronik serivitis tedavisindeki etkisini araştırmak amacıyla bu çalışmayı gerçekleştirdik.

## MATERYEL VE METOD

1976 yılında polikliniğimize başvuran hastalar arasında,

kronik servisitisin bir veya birkaç semptomunu taşıyan 26 vaka seçilmiştir. Bu vakalarda özellikle neoplâzma olmaması üzerinde durulmuştur.

Tedavi amacıyla kullandığımız kriyoterapi cihazımız "Dynatech Cryomedical" yapımı ENC-6200 modeli olup CO<sub>2</sub> ve N<sub>2</sub>O ile çalışabilmektedir.

Hastaların hepsinde fizik muayene yöntemleri uygulandıktan sonra servikal akıntı kültürü ve antibiyogramı yapılmış, servikal lezyonun iyi tabiatlı olup olmadığı kolposkop ve servikal smear yöntemleri ile araştırılmıştır. Lezyonun iyi tabiatlı olduğu makroskopik ve mikroskopik olarak kanıtlandıktan sonra hastaların âdet bitiminin 1-3 üncü günü kriyoterapi uygulanmıştır. Böylece bir sonraki âdet kanamasına kadar üç hafta sürecek bir iyileşme süresi sağlanmıştır. Servikste ki lezyonun büyüklüğüne ve tipine göre uygun prob kullanılarak 2-3 dakika kadar dondurulmuştur. Dokudaki donmanın derinliği, prob çevresinde oluşan beyaz-buzlu alanın milimetrik ölçüsüne eşdeğer olduğundan, istenilen derinlik prob çevresine bakarak sağlanmıştır. Genellikle lezyonu içine alan 5-6mm. lik çember bizi amacımıza erdirmmiştir. Geniş alanı kapsayan servisitislere birden fazla uygulama gerekmiştir.

Kriyoterapi uygulandıktan sonra hastalar haftalık kontrollara çağırıldılar. Bu kontrollarda iyileşme olayı izlendi, ağrı, spontan kanamalar, menstrüasyon düzeni, vaginal akıntı ve sistemik semptomatoloji araştırıldı.

İşlemden sonra gelen ilk dört hafta içinde hastaların tümüne vaginal lavaj, koit ve küvet banyoları yasaklandı.

## BULGULAR

Yaşları 19-39 arasında olan 26 hastamızın yaş ortalaması 27.1 idi. Bu hastalarımızın biri dışında diğerlerinin bir veya daha fazla doğum yaptıklarını saptadık. Bir hastanın doğumu yoktu fakat bir düşüğü vardı. Doğum ortalamasını 2.3, düşük ortalamasını 0.6 olarak bulduk (Tablo:1). Tablonun incelenmesinden de anlaşılacağı üzere doğum ve düşük ortalamaları yaşla doğru orantılı olarak artmakta, buna karşın servisitisin en çok 30-34 yaş grubunda (%50) oluştuğu görülmektedir.

Vaginal kültür araştırmaları sonucunda 19 örnekte (%73) bakteri üretildi; 7 örnekte ise bakteri üretilmedi. Üretilen bakterilerin %73.7'si patojen, geri kalan %26.3'ünde non patojen olduğu saptandı.

Tablo:1 Araştırmaya Giren Hastaların Doğum ve Düşüklerinin Yaş Grubuna Göre Dağılımı

Yaş Grubu	Doğum Ortalama	Düşük Ortalama	Vaka Sayısı	%
A-19-24*	0.8	0.4	5	19.2
B-25-29	1.8	0.6	5	19.2
C-30-34	2.8	0.6	13	50.0
D-35-39	3.6	1.3	3	11.6
Genel Ortalama :	2.3	0.6	Toplam :26	100.0

\*24 yaşındaki bir vakanın hiç doğumu yok, fakat bir düşüğü bulunmaktadır.

Kriyoterapiden önce kolposkopik muayene ile hiç bir hastada servikal maligniteye işaret eden bir bulguya rastlanmadığı gibi, yapılan smear'lerin tümünün kronik servisitisi dışında malignite belirtileri göstermemesiyle neoplazma olasılığı ortadan kaldırıldı.

Tedaviyi izleyen günlerde başlayıp ortalama 3-4 hafta süren sulu bir akıntının olduğu görüldü. Bu akıntı gittikçe azalarak tam iyiliğe kadar sürdü. Hiç bir hastada, iyileşme süresince kanama komplikasyonuna rastlamadık.

Eritroplaki zeminine uygulanan kriyoterapiyi izleyen ilk 24 saat içinde keskin bir demarkasyon çizgisi ile çevresindeki eritem bölgesinden ayrılan geniş bir jelatinoid nekrotik alanın olduğu izlendi. Vazokonjesyon, ödem ve hemorajiler, serviksin görünümünde değişikliklere neden oldu. Nekrozun ilk hafta içinde iyice belirginleştiği ve bundan sonraki haftalarda deskuamasyon ile birlikte ödemin gerilemeye başladığı görüldü.

İyileşme yirmüç vakada (%88.4) 5-8 hafta içinde tamamlandı. İki vakamızda (%7.7) 8.inci hafta sonuna kadar iyileşme görülmediği için ikinci bir uygulama yapıldı, bundan 8 hafta sonra tam iyileşme oldu. Bir vakamızda (%3.9) 10.uncu hafta sonuna kadar lezyonda hafif bir gerilme görüldü fakat tam iyileşme olmadı. Bu hasta âdet bitimine rastlayan 12.inci haftada tekrar uygulamaya çağırılmasına rağmen gelmedi. Daha önce servisitisi teşhisi konularak elektrokoiterizasyon veya kimyasal ajanlarla tedavi gördüklerini söyleyen hastalarımızın tümünde, servikal dokuda infeksiyon, inflamasyon, ödem, ektropiyon ve erezyon bulgularında biri veya birkaçı bulunmaktaydı.

Tüm vakalarımızda tedaviden sonra serviks çaplarında küçülme saptadık. Ancak hiçbir hastamızda servikal kanal stenozu söz konusu olmadı.

Kriyoterapi sırasında üç hastamız karın alt bölgesinde hafif ağrı uyandığını belirttiler. Çok hafif duyulan bu ağrı tedavinin yarıda bırakılmasını veya anestezi uygulamasını gerektirecek nitelikte değildi.

## TARTIŞMA

Kronik servisitise, evvelce hiç gebe kalmıyanlarda rastlamayışımız anlamlı bulunmaktadır. 26 vakamızın hepsinde de doğum veya düşük bulunması (bir vakada sadece bir düşük) serviksin doğum veya düşük sırasında travmaya uğradığını göstermektedir (laceration). Yırtılan canalis externum cervicii'de serviksin silindirik epiteli vaginaya doğru prolabe olur (eversio). Mikroorganizmaların buraya yerleşmesi sonucu serviks sekresyonunda artma olmaktadır; artan alkalen vasiptaki sekresyon portio vaginalisin çok katlı yassı epitelinin devamlı tahriş etmekte, buraya mikropların invazyonunu kolaylaştırmaktadır. Böylece bir "circus viciosus" oluşmaktadır. Olaya katılan mikroorganizmalar genellikle streptokok, stafilokok, koliform basiller gibi nonspesifik tiptendirler<sup>9</sup><sup>10,11</sup>. Gerçi kronik servisitisin etiolojisinde ano-vaginal kontaminasyon, hipoöstrojenemiye bağlı infeksiyonlara rezistansın azalması, peser ve tampon gibi yabancı cisimlerin devamlı irritasyonu, gonokok infeksiyonunun kronikleşmesi birer faktör olabilmektedir, fakat bizim vakalarımız arasında bu faktörlere rastamadık.

Taslo:1'in incelenmesinden anlaşılacağı gibi, vakalarımız arasında kronik servisitisi en çok 30-34 yaş grubunda (%50) bulunmaktadır. Bu durumu biz, bu yaşlarda artan doğum ve düşükle serviksin daha fazla travmaya maruz kalmasına bağladık. Ancak 35-39 yaşlar arasında daha az bir oranda görülmesini pek yorumlayamadık. Halbuki bu yaşlarda gerek doğum, gerekse düşük ortalaması en yüksek düzeyde bulunmaktadır. Demek oluyor ki kronik servisitisi oluşmasında başka etkenlerde bulunmaktadır. Belki son grupta seksüel aktivitenin, bir önceki gruba oranla azalması bu durumu yansıtmaktadır.

Vaginal akıntıdan yapılan kültür sonuçlarından pek memnun kalmadık. 26 örnekten dörtte birinde bakteri ürememesi her halde teknik bir hataya bağlı bulunmaktadır. Geri kalan dörtte üç nümunedeki üreyen mikroorganizmaların %73.7'sinin patojen olması, iltihap dolayısıyla vaginal floranın değiştiği-

ni göstermektedir.

Kriyoterapi uyguladığımız hastaların neoplâzma dışında saf kronik servisitisi olmalarına özellikle dikkat ettiğimizi bildirmiştik. Gerçi serviksin displâzi, carcinoma in situ, hatta erken invaziv kanserlerinde kriyoterapi ile, üst üste 2-3 uygulamada parlak sonuçlar alındığına değin pek çok yayın yapılmıştır<sup>12,13,14,15,16</sup>. Hatta ağır displâzi saptanan, az doğum yapmış ve çocuk isteyen genç kadınlardan seçilmiş vakalarda, konizasyon veya histerektomi yerine kriyoterapi uygulanabileceğini ileri sürenler dahi vardır<sup>16</sup>. Biz bu durumu ayrı bir araştırma konusu olarak almayı düşündüğümüzden araştırmamızın dışında bıraktık.

Hastalarımızın 23'ü (%88.4) tek dordurma ile beş ilâ sekiz haftada tamamen iyileştiler. 2 hasta (%7.7) ise ikinci uygulamadan sekiz hafta sonra tam iyileşme gösterdiler. Böylece 25 (%96) hasta tam sağlığa kavuşmuş oldu.

Pappas ve Collins, 300 vakalık bir araştırmada tek dondurma ile sekiz haftada % 100 sonuç aldıklarını, Ostergard ve Townsend ise 20 vakada % 95 iyileşme olduğunu bildirmişlerdir<sup>8,17</sup>. Ostergard ve arkadaşlarının elektro ve kriyoterapinin karşılaştırmalı diğer araştırmalarında % 33 elektrokoter ile tedavide, % 90 kriyokoter ile tedavide tam iyileşmeyi belirtmişlerdir<sup>18</sup>. Ve gene Jackson'da 1972'de diyatermi koterizasyonu ve kriyoterapinin karşılaştırmalı araştırmasında tek uygulama ile %62 elektrokoterizasyondan ve %83 kriyoterapidan oniki haftada iyi sonuç alındığını, %17 vakada ikinci uygulama gerektiğini ileri sürmüştür<sup>19</sup>. Bizim sonuçlarımız yaklaşık olarak Jackson'un bulgularının dışında diğer araştırmacılarınkine uymaktadır.

Kriyoterapi uyguladığımız hastalarda tedaviyi izleyen günlerde başlayıp, ikinci haftada maksimal düzeye erişen sulu akıntı dörtle sekiz hafta içinde gittikçe azalarak kaybolmuştur. Hastalarımızın hiç birinde gerek uygulama sırasında, gerekse post operatuvar dönemde kanama görülmediği gibi, servikal kanal stenozu da oluşmadı. Pappas<sup>8</sup>, post operatuar dönemde %3 oranında kanama oluştuğunu, bunların bir kısmının seksüel abstinansa uyulmamasından doğduğunu; Ostergard ve arkadaşları<sup>18</sup>, %50 vakada leke halinde kanama oluştuğunu ve müdahale gerekmediğini; Jackson<sup>19</sup> ise, %20 vakada müdahale gerekmiyen kanama ile %16 vakada post koital fazla kanama olduğunu bildirmişlerdir. Bu araştırmacıların tümü servikal kanalda stenoz görmemişlerdir.

Gerek uygulama sırasında, gerekse ondan sonra hastalarımızın hiç birinde şiddetli ağrı semptomuna rastlanılmadı.

3 hastamız, uygulamada karın alt bölgesinde hafif ağrı duyduklarını belirtmişlerdir. Bu durum tedavinin yarım bırakılmasını gerektirmemiştir. Bu bulgumuz yukarıda adı geçen araştırmacılarınkine uymaktadır.

Sonuç olarak biz de diğer araştırmacılara katılarak kriyoterapinin polikliniklerde anestezi veya analjezi gerektirmeden kolaylıkla uygulanabileceği kanısına vardık.

### KAYNAKLAR

1. HOLDEN, H.B., SAUNDERS, S.: "Cryosurgery: Its Scientific Basis and Clinical Application". The practitioner, 210: 543, 1973.
2. MELDRUM, S.J.: "Some Aspects of Cryosurgery". Bio. Med. Engineering, 5:120, 1970.
3. COOPER, I.S.: "Cold as a Surgical Instrument". N.Eng.J.Med. 268:743, 1963.
4. KARROW, A.M., WEBB, W.R.: "Tissue Freezing. A Theory for Injury and Survival". Cryobiology 2:99, 1965.
5. MAZUR, P.: "Causes of Injury in Frozen and Thawed Cells". Fed. Proc. 24(suppl): 175, 1965.
6. NORUM, M.L., MOYER, D.L., TOWNSEND, D.L., HIROSE, F.M.: "Ultrastructural changes in normal human ectocervical epithelium immediately following cryosurgery". Lab.Invest. 21:11, 1969.
7. SHERMAN, J.K., KİM, K.S.: "Correlation of cellular ultrastructure before freezing, while frozen and after thawing". Cryo, Biol, 2:61, 1967.
8. PAPPAS, H.J., COLLINS, R.J.: "Cryosurgical Therapy in Gynecology". DAVIS' Gynecology and Obstetrics, Med. Department Harper and Row Publishers, New Yory 1973, III, 67:1-10
9. NOVAK, E.R., WOODRUFF, J.D.: Novak's Gynecologic and Obstetric Pathology, with Clinical and Endocrine Relations. Seventh Edition, 1974 F.B Saunders Comp. Philadelphia-London-Toronto, pp:79-80
10. JEFFECOATE, SIR N.: Principles of Gyneacology. Fourth Edition, 1975. Butterworths and Co (Publishers) Ltd. London-Boston, pp:315-316
11. BENSON, R.C.: Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment. First Ed. 1976, Lange Medical Publications,

Los Altos-California. pp:170-172

12. KAUFMAN, R.H., CONNER, J.S.: "Cryosurgical Treatment of Cervical Dysplasia". Am.J.Obstet. Gynec. 109:1167, 1971
13. TREDWAY, D.R., TOWNSEND, D.E., HOVLAND, D.N., UPTON, R.T.: "Colposcopy and Cryosurgery in Cervical Intraepithelial Neoplasia". Am.J.Obstet. Gynecol. 114:1020, 1972.
14. CRISP, W.E.: "Cryosurgical Treatment of Neoplasia of the Uterine Cervix". Obstet. and gynecol. 39:497, 1972.
15. KAUFMAN, R.H., STRAMA, T., NORTON, P.K., CONNER, J.S.: "Cryosurgical Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia". Obstet. and Gynecol. 42:881, 1973.
16. CREASMAN, W.T., WEED, J.C., CURRY, S.L., JOHNSTON, W.W., PARKER, R.T.: "Efficacy of Cryosurgical Treatment of Severe Cervical Intraepithelial Neoplasia". Obstet. and Gynecol. 41:501, 1973.
17. OSTERGARD, D.R., TOWNSEND, D.E.: The use of Freon for the Cryosurgical Treatment of Chronic Cervicitis. A Preliminary Report" J.Cryosurg. 1:67, 1968.
18. OSTERGARD, D.R., TOWNSEND, D.E., HIROSE, F.M.: "Comparison of Electrocauterization and Cryosurgery for the Treatment of Benign Disease of the Uterine Cervix". Obstet. and Gynecol. 33:58, 1969.
19. JACKSON, W.D.: "Comparative Trial of Cryosurgery and Diathermy Cauterization in the Treatment of Cervical Erosion". J. Obstet. and Gynaec. British Commonwealth, 79: 756, 1972.