ERCİYES ÜNİVERSİTESİ VETERİNER FAKÜLTESİ DERGİSİ
Journal of Faculty of Veterinary Medicine, Erciyes University
Derleme / Review
22(1), 51-57, 2025
DOI: 10.32707/ercivet.1499714

Kedi ve Köpek Dermatolojisinde Kriyoterapi Uygulamaları

Said CAFER[1,a], Remzi GÖNÜL[1,b], Mehmet Erman OR[1,c]

[1]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul-TÜRKİYE
ORCID: [a]0009-0002-4470-9890; [b]0000-0001-9425-0964; [c]0000-0002-8764-1956

Sorumlu yazar: Mehmet Erman OR; E-posta: ermanor@iuc.edu.tr
Atıf yapmak için: Cafer S, Gönül S, Or ME. Kedi ve köpek dermatolojisinde kriyoterapi uygulamaları. Erciyes Univ Vet Fak Derg 2025; 22(1):51-57

Öz: Kriyoterapi hızlı dondurma ve yavaş çözdürme prensibiyle çalışan, çevre dokulara minimum hasar verirken hedef doku parçasının dondurularak yok edilmesini sağlayan minimal invazif terapötik bir prosedürdür. Tüm vücut kriyoterapisi, buz uygulamaları, kriyojen madde türleri içeren kriyocerrahi uygulamaları gibi birçok çeşitten oluşur. Genellikle dermatolojide, lezyon tedavilerinde kullanılır ancak kullanım alanları sadece bununla sınırlı değildir ve beyin gibi ulaşılması zor dokularda da kullanımı raporlanmıştır. Temel prensibi olan ısı difüzyonu, bir kriyonekroz alan yaratır ve lezyondaki hücrelerin yıkımını sağlar. Bunun için üretilmiş olan veteriner kriyocerrahi ünitelerinde, genellikle, sıvı nitrojen ve nitröz oksit kullanılır. Doku boyutuna ve sitolojisine göre birkaç seans sonrasında, doku alanında tamamen iyileşmeler görülür. Günümüzde, ayakta tedavi olanakları, minimal anestezi süreleri ve düşük komplikasyon riskleri sayesinde özellikle yaşlı veya kalp yönünden riskli hayvanların kitle tedavilerinde umut ışığı olmaktadır. Bu derlemede, kriyoterapinin kedi ve köpek dermatolojisindeki kullanımının incelenmesi amaçlanmıştır.
Anahtar kelimeler: Dermatoloji, kriyoterapi, neoplazi

Cryotherapy Applications in Cat and Dog Dermatology

Abstract: Cryotherapy is a minimally invasive therapeutic procedure that works on the principle of rapid freezing and slow thawing, allowing the target tissue to be destroyed by freezing while causing minimal damage to surrounding tissues. It consists of many types such as whole body cryotherapy, ice applications, and cryosurgery applications containing cryogenic substance types. It is generally used in dermatology and lesion treatments, but its areas of use are not limited to this and its use has also been reported in hard-to-reach tissues such as the brain. Its basic principle, heat diffusion, creates a cryonecrosis field and ensures the destruction of cells in the lesion. In veterinary cryosurgery units produced for this purpose, liquid nitrogen and nitrous oxide are generally used. Depending on the tissue size and cytology, complete recovery is observed in the tissue area after a few sessions. Today, thanks to outpatient treatment opportunities, minimal anesthesia times and low complication risks, it is a ray of hope in the mass treatment of especially elderly or heart-risk animals. This review aims to examine the use of cryotherapy in cat and dog dermatology.
Keywords: Cryotherapy, dermatology, neoplasia

Giriş

Kriyoterapi, Yunanca donmuş anlamına gelen “Kryos” ve tedavi anlamına gelen “Terapi” kelimelerinin birleştirilmesiyle oluşturulan, yara ve iltihapların tedavisinde antik çağlardan beri kullanılan terapötik bir yöntemdir (Tarım ve ark., 2000; Verebová ve Staničová, 2022). Kriyoterapi çevre dokulara minimum hasar verirken hedef doku parçasının dondurularak yok edilmesini sağlayan minimal invazif terapötik bir prosedürdür ve tüm vücut kriyoterapisi, buz uygulamaları, kriyojen madde türleri içeren kriyoterapi gibi birçok çeşitten oluşur (Richman ve ark., 2017). Tarih kayıtlarında ilk olarak M.Ö. 3000’de antik Mısır toplumunda, yaralanmaların ve enflamasyonların tedavisi için soğuk kompres uygulamaları yer almaktadır. Daha sonraki kayıtlarda Hipokrat’ın Antik Yunan topraklarında kriyoterapi uygulamasını önerdiği görülmüştür. Malign hastalıkta kullanımı ise ilk olarak 19. yüzyılda bildirilmiştir (Nayeema ve Subha, 2013). Yirminci yüzyılın başlarına gelindiğinde cilt lezyonlarının tedavisinde sıvı karbondioksit uygulamalarına başlanmıştır (Verebová ve Staničová, 2022). Uzun bir süre kullanımda kalan sıvı karbondioksit kullanımı daha sonra, hazırlanışının, bulunmasının kolaylığı ve daha fazla soğutması gibi avantajlarından dolayı, sıvı azotun ve nitröz oksitin kriyojen olarak kullanımları yaygınlaşmıştır (Tarım ve ark., 2000).

Prosedür esasında hedef dokuların kısa sürede dondurulması ve ardından çözülmesi suretiyle hedef dokudaki hücre ölümünü sağlamaya dayanmaktadır (Angileri ve ark., 2020). Bu amaçla dokunun sıcaklığından daha düşük kriyojen uygulaması, dokudan ısı çekilmesine sebep olur (Barış ve Türkyılmaz, 2023). Hedef dokunun sıcaklıkları nitröz oksit ile -70°C’ye ulaşabilirken sıvı nitrojen uygulamalarında -185°C’ye ulaşabilmektedir (Miller ve ark., 2013). Isı transferi ve sonrasındaki yavaş çözünme işlemleri sonucunda

Geliş Tarihi/Submission Date : 11.06.2024
Kabul Tarihi/Accepted Date : 24.09.2024

hedef dokunun hücreleri hasar görür ve nekroze olur (Verebová ve Staničová, 2022).

Genellikle iyi huylu kutanöz neoplazmalar veya neoplastik olmayan dokuları yok etmek için yaygın olarak kullanılan kriyoterapi; enflamasyonlarda, insan tıbbındaki ağrı tedavisinde, rehabilitasyonlarda, yaralanmalarda ayrıca yorucu aktiviteler sonrası ağrıyı hafifletmek gibi birçok terapötik alanda kullanılmaktadır (Chesterton ve ark., 2002; Prado ve ark., 2017; Woo ve ark., 2022). Günümüzde, özellikle insan tıbbında, kriyoterapinin uygulanma alanları sadece dermatolojiyle sınırlı kalmamakla beraber kalp cerrahisi, nörocerrahi ve jinekoloji gibi tıbbın çok farklı alanlarında da kullanılmaktadır (Tarım ve ark., 2000). Veteriner tıbbında yaygın olarak tümörlerin (deri ve deri altı) tedavisinde kullanılmakta ve teknolojinin ilerlemesiyle beraber kullanım alanları da genişlemektedir (Ma ve ark., 2021).

Kriyoterapi, veteriner tıpta giderek daha popüler hale gelmektedir; çünkü kedi ve köpekte ayakta tedavi yapılabilmesi, minimal anestezi süreleri, düşük komplikasyon riski ve lazer terapisi, ultrason gibi çeşitli uygulamalardan çok daha kolay öğrenilebilir olması gibi temel avantajlar sunmaktadır (Sharp, 2012). Bunun yanı sıra kriyoterapi sonucu doku nekrozu 2-3 haftalık kozmetik olarak istenmeyen görüntülere veya hayati yapıların (sinirler, kan damarları gibi) hasarlarına sebep olabilir (Scott ve Miller, 2011). Yanlış koşullar altında uygulama yapılması veya tecrübeye dayalı uygulama gerektirmesi kriyoterapi sonucunda çeşitli komplikasyonlarla karşı karşıya kalınmasına neden olduğundan kriyoterapi uygulamalarının tercih edilmediği durumlar söz konusu olabilmektedir (Miller ve ark., 2013). Slovakya'da yapılan bir araştırmada veteriner hekimlerin kriyoterapi yöntemlerini kullanmadıkları veya çok sınırlı sayıda hastada kullandıkları raporlanmıştır (Verebová ve Staničová, 2022).

Bu makalede kriyojen içerikli kriyoterapinin kedi ve köpek dermatolojisi pratiğinde uygulama alanları hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Temel Prensipleri

Deri üzerine uygulanan kriyoterapi, ısı çıkarım işlemi ile derideki ve bir miktar deri altındaki dokuların sıcaklıklarını düşürür. Donan ve ardından çözülen hücreler yıkıma uğrar ve bu sayede benign ve malign lezyonları yok etmede kullanılır (Fesseha ve Yilma, 2020). Kullanım kolaylıkları ve maliyetleri bakımından daha ucuz buz kasetlerinden, nispeten daha pahalı kriyoterapi cihazlarına kadar uzanan farklı uygulama modaliteleri mevcuttur. Bu çeşitlilik kullanım alanlarını ve tedavi prensiplerini de değiştirmektedir (Chesterton ve ark., 2002).

Kriyoterapi işlemine başlanmadan önce hedef doku bölgesinin topografik bir planı oluşturulur. Bu plan, lezyon dışındaki bölgelerin soğuktan etkilenerek yapılarının bozulmaması için önemlidir. Daha sonra hedef dokunun kenarlarına termoelektrik termometre olarak bilinen termokupllar yerleştirilir. Termokupllar dijital bir termometre görevi görerek ve hedef bölge dışındaki alanların sıcaklarını ölçer, istenmeyen sıcaklık değişimlerine karşı kriyoterapi operatörünü bilgilendirir (Knottenbelt ve ark., 2009). Daha sonra kriyojen madde, dokuyu dondurarak, bölgedeki lezyonları minimum acıyla yok eder. Doku nekrozunun yanı sıra, antijenitenin artması ile birtakım yararlı immünolojik yanıtların görülmesi, lezyonun yok edilmesinde olumlu sonuçlar doğurur (Miller ve ark., 2013).

Kriyoterapi cihazları, gazların genleşme prensiplerini kullanırlar. Bu prensipler, Joule-Thomson etkisi (Joule-Kelvin etkisi veya Kelvin-Joule etkisi) olarak bilinir. Bir kriyojen madde, sonda veya sprey aracılığıyla, dar bir tüp içerisinden kriyoterapi cihazının ucuna doğru ilerler ve burada hızla genleşerek çok düşük sıcaklıklara ulaşır. Bu sayede dokuya doğru hedeflenen prob, doku üzerinden ısı çeker ve dokunun soğumasını sağlar (Ferris ve Ho, 1992). Probun temas ettiği ve çok düşük sıcaklıklara ulaşan doku alanına "buz topu" veya "buz kristali", donmuş doku hacmine ise "ölümcül bölge" denir. Genellikle ölümcül bölgeler, -20°C sıcaklıktadırlar (Ferris ve Ho, 1992).

Hücre dışındaki donmuş alan, hücre içerisinde su kaybına, elektrolit konsantrasyonunun ve pH'ın değişmesine sebep olur (Fesseha ve Yilma, 2020). Bu sayede %70'i su olan hücre içinde buz kristalleri oluşur ve ozmotik basınç çok hızlı bir şekilde artar. Buna bağlı olarak fosfolipid zarlar hasar alır ve hücre içerisindeki maddelerin kaybına sebep olur (Knottenbelt ve ark., 2009). Hücre içi ve dışındaki, anormal su ve elektrolit konsantrasyonları toksik seviyelere ulaşır (Verebová ve Staničová, 2022). Hücre, iyon geçiş yeteneğini kaybeder, bax protein expresyonu artar ve kaspaz aktivasyonu ile birlikte apoptoza girer. Apoptoza, mitokondriyal hasar da katkıda bulunur (Gage ve ark., 2009).

Kriyoterapi uygulamasının hücre dışı etkilerinden biri ise vasküler değişikliklerdir. Yüzeye yakın kılcal damarlar vazomotor (vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon) aktiviteler ile cilt sıcaklığını düzenlerler. Cilt yüzeyinceki ısı kaybı kılcal kan damarlarının daralmasına sebep olur. Bölgede ısı kaybeden kan, hipotalamusu uyararak vazokonstriksiyonun kalıcığını sağlar (Olson ve Stravino, 1972). Vazokonstriksiyon ile yavaşlayan dolaşım (staz), interstisyel ödeme sebep olan hücre zarı hasarları ve endotelyal hasarlar, damarlarda, trombüs oluşumunu sağlar. Bu trombüs çeşidine kriyotromboz ismi verilir ve kriyoterapi uygulamalarından birkaç saat ile 48 saat içerisinde ortaya çıkar (Verebová ve Staničová, 2022). Kriyotromboz oluşumundan sonra dokular kandan mahrum kalır ve iskemi gerçekleşir. Buna bağlı olarak dokuda bir nekroz alanı oluşur. Bu bölgeye "kriyonekroz alan" denir. Vaskülerite, kriyonekrozun cilde olan etkileriyle pozitif

bir korelasyon gösterir. Örneğin, kornea gibi damardan yoksun dokular, kriyoterapiye olumlu yanıt vermezler (Fesseha ve Yilma, 2020).

Lezyonun yok edilmesindeki temel prensip, hızlı dondurma ve yavaş (kendiliğinden) çözülmedir. Isı difüzyonu, dokunun nemine, temas derecesine, dondurma süresine ve doku ile prob arasındaki sıcaklık farkına bağlıdır (Ferris ve Ho, 1992). -70°C (nitröz oksit) ve -185°C (sıvı nitrojen) sıcaklıklara ulaşan probun ucu ile, doku kitlesi -20°C (minimum ulaşılması gereken sıcaklık) ile -30°C'nin altına soğutulabilir. Bu dondurma işlemi üç döngüde tekrarlanarak maksimum hücre hasarına ulaşılır. Dondurma sonrasında doku kendiliğinden çözünmeye bırakılır (Miller ve ark., 2013). İşlemden sonraki 12-24 saat içerisinde kriyoterapi uygulanan bölge şişer. Beş gün sonra enflamasyon ve ödem bölgeleri makroskopik olarak görünür hale gelir. Bölge 10-21 gün içerisinde nekrotik hale gelir ve granülasyon dokusu oluşur. Daha sonraki günlerde skar doku dökülür ve iyileşme görülür (Knottenbelt ve ark., 2009). Nekrotik alanın hızlı iyileşmesi için enzimatik tedaviler uygulanabilir veya granülasyon dokusuna masaj yapılabilir. Bu sebeple hayvanların yara bölgelerini yalamaları bu granülasyon dokusunun iyileşmesini hızlandırır (Verebová ve Staničová, 2022). Bu işlemler esnasında fibroblastların kolajen üretimleri azalır. Pigmentasyonu sağlayan melanoistler -5°C'de yıkımlandıkları için renk değişimleri gözlenebilir (Fesseha ve Yilma, 2020). Bölgedeki tüy kaybı ve pembeleşme geri döndürülemez. Tedavi bölgesinin yanındaki (dondurulmayan alandaki) tüylerde beyazlaşma dahi rapor edilmiştir (Knottenbelt ve ark., 2009).

İstenilen etkinin oluşması için tecrübeli ve bilgili bir kriyoterapi uygulayıcısına ihtiyaç vardır. Bu şekilde, uygun dondurma hızı, dondurma ve çözdürme döngüsü sayısı, son sıcaklık (minimum -20°C) ve çözülme hızı gibi parametreler kontrol altında tutulabilir. Her bir parametre, kriyoterapinin başarısı için hayati öneme sahiptir. Kısa süreli dondurma işlemi, dokunun yüzeyini dondurmayı başarsa da cildin altında kalan ve görünmeyen kısımlarını yok edemez. Uzun süreli uygulamalar ise derin yapılara zarar verir. Dondurma işleminin dikkatli bir şekilde yapılabilmesi için operatörün, termokupllardan yararlanması gerekir. Dondurma ve çözdürme döngüleri en az iki kez tekrarlanmalıdır ve optimal uygulamalarda üç kez tekrar yapılır. Bu sayede hedef dokuda yok edilmeyen hücre kalmaz. İkinci ve üçüncü dondurmalar bölgedeki dolaşım ağına zarar verilmemesi için daha kısa süreli uygulanmalıdır. Çözdürme işlemi ise kendiliğinden ve dondurma işlemine göre 2-3 kat daha yavaş gerçekleşir (Miller ve ark., 2013).

Tüm terapi neredeyse ağrısızdır. Düşük sıcaklıklar, kan akışını azaltarak lezyon bölgesindeki ödem oluşma riskini en aza indirgerler. Sinir iletim hızı yavaşlar ve lokal analjezi oluşur. Tedavi esnasında önlem amaçlı lokal anestezi veya lezyonun boyutuna göre genel anestezi kullanılabilir. Büyük lezyonlar küçük parçalara ayrılabilir ve her birine ayrı kriyoterapi işlemi uygulanabilir. İşlemin komplikasyon riski çok azdır ve işlem tekrarlanabilir (Verebová ve Staničová, 2022).

Uygulama Teknikleri ve Kriyoterapi Üniteleri

Kriyojen madde, cilt yüzeyine, sprey, kriyoprob, aplikatör tekniği ve termo-bağlayıcı yöntemlerle uygulanır. Kriyocerrahi üniteleri, kriyo tabancası ve ona bağlı bir uç, basınç regülatörü, gaz basınç göstergesi ve gaz silindirinden oluşmaktadır. Bunlara ek olarak, uygulamalarda, termokupllardan da yararlanılır. Kriyoterapi ünitelerinin uçları sprey veya prob olabilir. Sprey uçlar püskürtme metodu ile çalışırlar. Yüzey alanı daha küçük hedeflerde ise kriyoproblar kullanılır (Fesseha ve Yilma, 2020).

Problar, tek bağlantıları olan, kriyo tabancalarına bağlıdırlar. Gümüş, bakır veya altın gibi yüksek termal iletken maddelerden üretilirler ve direkt olarak lezyona hedeflenirler. Özellikle skar dokuların tedavilerinde kullanılır (Karakuzu ve Tatlı, 2018; Fesseha ve Yilma, 2020). Bu uçlar tedavi edilecek bölgeye veya canlıya göre farklı boyut ve şekillerde (yuvarlak, düz, kavisli, sivri) piyasada bulunmaktadırlar (Miller ve ark., 2013). Bazı kriyoterapi ünitelerinin problarında, temassız sıcaklık ölçümü sağlayan, pirometreler bulunur (Ferris ve Ho, 1992). Problu uygulamlarda kriyojen olarak sıvı nitrojen veya nitröz oksit seçilir ve küçük cilt lezyonlarının tedavisinde kullanılır. Aynı zamanda vasküler lezyonların tedavilerinde de kullanılabilir. Problar, içi boş ve katı olmak üzere ikiye ayrılır. Sıvı prob içerisinden dolaştırılarak uç tarafından yüksek basınç altında çıkan türüne içi boş; sıvı kriyojen ile dondurma işlemi yapılabilenler ise katı problar olarak sınıflandırılır. Donmanın en kolay kontrol edilebileceği prob türü içi boş olanlardır fakat donma hızı katı problara göre yavaştır. İçi boş problar penetrasyonlu veya temaslı dondurma işlemi yapabilir. Kriyoproblar, her bir uygulama sonrası dezenfekte edilmelidir (Fesseha ve Yilma, 2020).

Sprey tekniğinde, basınçlı püskürtme tabancaları kullanılır (Şekil 1). Açık veya kapalı olarak uygulanırlar. Açık teknikte sprey uzaktan, dik bir açıyla sıkılır. Genellikle düzgün olmayan cilt yüzeylerinde tercih edilir. Kapalı teknikte ise huni benzeri bir aparat kullanılır. Kriyojen madde püskürtme metodu ile bu huniden cilde aktarılar. Kapalı teknik, küçük lezyonlarda kullanılır (Karakuzu ve Tatlı, 2018). Kriyojen, kriyoproblar gibi tek yüzeye etki etmez ve bir miktar yayılırlar. Genellikle, sıvı nitrojen seçilen kriyojen madde cilde temas eder ve cildin sıcaklığıyla beraber kaynar, daha sonra buharlaşarak gaz fazına geçer. Bu buhar cilt yüzeyinden ısı çekerek lezyonu dondurur (Fesseha ve Yilma, 2020). Kriyojen seçimine göre buhar ve sıvı karışım oranları, %15-55 buhar oranından, %45-85 sıvı oranına kadar değişkenlik gösterir. Sıvı oranı arttıkça ısı transferi daha derin dokulara

ilerler (Miller ve ark., 2013). Bu metot, kriyoproblara göre ciltten daha fazla ısı çeker. Basınç tabancası ve tetik olmak üzere ünitenin iki parçasının kullanılması kolaylık sağlar. Bu durum onu en sık kullanılan kriyocerrahi uygulaması yapmaktadır. Aynı zamanda iyi huylu lezyonlar için oldukça uygundur. Hedef bölgeye kolay uygulanan sprey metodunda fazla kriyojen kullanımı çevredeki dokulara akma riskinden dolayı dikkatli kullanılmalıdır. Bu akıntının engellenmesi için vazelin emdirilmiş süngerlerle veya püskürtme kaplarıyla çevre dokular korunur (Fesseha ve Yilma, 2020).



Şekil 1. Sıvı nitrojenli kriyoterapi cihazının basınçlı püskürtme tabancası ve uçları.

Kriyo tabancalarının bir tetiği ve tutma kolu bulunur. Namlusu dokuya hedeflenirken gövdesi gaz silindirine bağlıdır. Tetiğe basıldığı zaman kriyojen madde dokuyu dondurmaya başlar. Gaz silindiriyle kriyo tabancası arasında bir basınç göstergesi yer alır. Bu basınç göstergeleri kg/cm² veya lbs/inç² olarak gaz silindirinin içindeki gazın basıncını gösterir. Yüksek basınçtan, güvenlik tehlikesi sebebiyle ve düşük basınçtan, yetersiz donma ihtimali sebebiyle kaçınılmalıdır. Bazı kriyo tabancalarına pirometreler entegre edilmiştir (Ferris ve Ho, 1992). Pirometreler, hedef dokuda elde edilen sıcaklığın, monitörler aracılığıyla ölçümlerini sağlar (Fesseha ve Yilma, 2020).

Termokupllar, hedef dokunun sıcaklıklarını ölçen cihazlardır. Genellikle metal yapılıdırlar. Pirometreler ile birlikte kullanıldıklarında lezyon içindeki sıcaklığın gerçek ölçümünü yapabilirler. Bir iğne içerisinde bulunurlar ve dokunun belirli bir miktar derinliklerine yerleştirilirler (Ferris ve Ho, 1992). Dokuya yerleştirme esnasında lezyona lokal anestezik uygulanır ve lezyon boyutu kadar doku içerisine yerleştirilir. Termokupllar, -75°C'ye varan sıcaklıkları okuyabilirler ve dokunun istenen yıkımının yapılabilmesi için gereken sıcaklığa ulaşılmayı kolaylaştırır (Fesseha ve Yilma, 2020).

Dipstik aplikatör yöntemi, sıvı kriyojen maddenin (sıvı nitrojen) bir pamuk uçlu aplikatör ile lezyona uygulanmasını baz alan bir uygulama şeklidir (Karakuzu ve Tatlı, 2018). Aplikatör önce bir kaptaki sıvı nitrojene batırılır. Daha sonra lezyona bastırılır. Sprey ve kriyoproblara göre daha az düşük sıcaklıklar elde edilir. Kullanımı kolay ve pratiktir fakat çok düşük sıcaklıklara ulaşılamadığı için dokuda kontamine olabilir. Özellikle Adenovirüsler, aplikatörün uygulandığı bölgeden başka bir dokuya veya canlıya geçişi muhtemeldir. Bu sebeple bir aplikatör, sadece bir canlıda kullanılmalı daha sonra atılmalıdır (Fesseha ve Yilma, 2020).

Kriyojen Seçimi

Piyasada çeşitli kriyojen maddeler bulunmaktadır. Veteriner hekimlikte en çok sıvı nitrojen ve nitröz oksit kullanılır. Nadir olmakla beraber karbondioksit ve freon da kullanılır (Miller ve ark., 2013). Sıvı nitrojen, düşük kaynama noktası (-195.8°C), kolay tedarik edilebilmesi ve kullanım kolaylığı bakımından beşeri ve veteriner tıbbında yaygın bir şekilde kullanılır (Fesseha ve Yilma, 2020; Miller ve ark., 2013). Düşük kaynama noktası, hedef dokuda çok düşük sıcaklıkların elde edilmesini sağlar (Ferris ve Ho, 1992). Yalıtımlı kapta iki gün aktif kalabilir ve maksimum bir aya kadar orjinal kaplarında saklanabilirler (Miller ve ark., 2013). Sprey, kriyoprob ve aplikatör metodlarında kullanıma uygunlardır (Fesseha ve Yilma, 2020).

En yaygın dondurucu ajanlardan bir diğeri nitröz oksittir. Kaynama noktası -89.5°C'dir. Sıvı nitrojene göre daha yüksek kaynama noktasına sahip olması sebebiyle daha uzun süre dondurma işlemi istenen donmayı sağlar. Özel kapalı kaplarda depolanırlar ve özel tasarlanmış kriyoterapi ünitelerine ihtiyaç duyulur. Bu sebeple sıvı nitrojen kadar kolay saklama koşullarına sahip değildir (Ferris ve Ho, 1992). Sıvı nitrojene kıyasla daha maliyetli olmaları, uzun dondurma süreleri ve özel ünite gereksinimleri gibi dezavantajlarına rağmen; atık üretmemeleri, daha uzun saklama sürelerine sahip olmaları ve daha kolay erişilebilir olmaları avantajlarıdır. (Miller ve ark., 2013).

Kriyoterapi öncesinde hastanın genel bir muayenesinin yapılması; lezyonun, sitolojik ve histopatolojik yönlerden incelenmesi gerekir. Kriyocerrahinin, çoğu zaman sedasyon veya lokal anestezi ile uygulanması

komplikasyonları en aza indirmektedir (Fesseha ve Yilma, 2020). Buna rağmen hasta sahibinin oluşabilecek komplikasyonlar hakkında ve diğer tedavi yöntemleri bakımından bilgilendirilmesi ve yazılı onaylarının alınması gereklidir (Tarım ve ark., 2000). Kitlenin kötü huylu olması durumunda, cerrahi ve onkolojik yönlerden tedavi edilmesi endikedir (Fesseha ve Yilma, 2020).

Uygulama sonrası donma derinliği izlenmeli, gerekli ölçümler yapılmalıdır. Doku tahribatının derecesi belirlenirken öldürücü derinliğe ulaşılıp ulaşılmadığı kontrol edilmelidir. Beşeri tıpta uygulama sonrası kortikosteroid uygulamaları yapılmaktadır (Yosipovitch ve ark., 2001).

Endikasyonları ve Kullanım Alanları

Kriyoterapi veteriner hekimlikte sıklıkla dermatolojik vakalarda tercih edilmektedir. Genellikle sebasöz hiperplazilerde ve adenomlarda kriyocerrahi uygulamalarına başvurulur. Bu tip olgularda genellikle kötü huylu lezyonlara üç donma/çözülme döngüsü uygulanırken iyi huylu lezyonlarda iki döngü uygulaması yeterli olur.

Kedilerde ağız boşluğu hastalıkları ve iltihaplanmaları çok yaygındır. Ülser ve erozyon gibi ağız boşluğu bozukluklarına sahip 220 kedide yapılan bir çalışmada bu bozuklukların sebeplerinin altta yatan sistemik hastalıklardan eozinofilik granülomlara, böbrek hastalıklarına kadar geniş bir yelpazesinin olduğu raporlanmıştır (Dokuzeylul ve ark., 2016). Erişimin zor olduğu ağız boşluğu lezyonlarında ve diş eti epulislerinde kriyocerrahi uygulamaları, kanamanın çok aza indirgenmesi ile en iyi tedavi seçeneği olarak yer alır (Miller ve ark., 2013). Anal fistül tedavisinde de kullanılan kriyoterapi, operasyonel tedavi seçeneklerine nazaran anal sfinktere zarar verme riski taşımaz (Rhodes ve Werner, 2018). Hemanjiomların nüks etmesi dolayısıyla cerrahi uygulamalar yerine kullanımı tartışılmaktadır (Jackson ve Marsella, 2012).

Folliküler tümörler, perianal bez tümörleri, nodüler dermatofibrozis, kutanöz histiositoma, kedi sporotrichosis tedavilerinde kullanılması önerilir (Coyner, 2020; Han, 2020). Bazal hücreli karsinomlarda, solar veya solar olmayan dermatitlerde kullanımı yaygındır (Campbell, 2004; Kılıç ve ark., 2011). Küçük hayvanların yanı sıra atlarda *Mycobacterium ulcerans*'ın cilt ülserlerinde ve melanotik tümörlerinin tedavilerinde kriyoterapinin etkinliği kanıtlanmıştır (Lloyd, 2003; Malik ve ark., 2013). Ayrıca yumuşak doku yaralanmalarından sonra akut inflamasyonun tedavisi için uygulanır. Fakat dokunun türü değiştikçe donmaya karşı olan tolerans seviyeleri de değişir (Bleakley ve Davison, 2010). Bunların yanı sıra kriyoterapinin uygulama esnasında ve sonrasında, köpeklerde, stres ve kaygı oluşturmaması, tüy kalitesini bozmaması ve hareketliliği azaltmaması gibi bir dizi amacından bağımsız faydaları bulunmaktadır (Verebová ve Staničová, 2022). Ayrıca periferik sinir uçlarının geçici ölümü sonucu kaşıntı ve yalama isteği azalır (Patel ve ark., 2008).

Köpeklerde yapılan bir çalışmada, iyi huylu sebasöz neoplazi ve folliküler kistlerden oluşan 52 deri tümörüne sıvı nitrojenle, sprey kriyoterapisi uygulanmıştır. Uygulama öncesinde sedatif, anestezik veya analjezik bir uygulama yapılamayan köpeklerin, uygulama esnasında bilinçleri açık bırakılmıştır. Ağrı hissiyatı çok azında bildirilmiş olup, ortalama 15 saniyelik 1-4 döngü şeklinde uygulanmıştır. Dört hafta sonra küçülme gözükmeyen lezyonlara bir seans daha uygulama yapılmıştır. Köpeklerin büyük çoğunluğunda, lezyonlar tamamen iyileşmiştir (Angileri ve ark., 2020). Bir başka çalışmada ise, viral papilloma lezyonlu üç köpekte, 5-6 döngülü sıvı nitrojen uygulaması yapılmış ve lezyonlarda kalıcı gerileme gözlenmiştir. Sıklıkla kullanılan 2-3 dondurma/çözülme döngüsü yerine daha fazla uygulanan döngü sayısına rağmen bir yan etki bildirilmemiştir (Richman ve ark., 2017). Deri ve derialtı tümörlü 20 köpekte kriyoterapi uygulaması sonrası ise lezyonların %94.5' inin tamamen iyileştiği görülmüştür (Ma ve ark., 2021). Cilt lezyonlarının yanı sıra köpeklerde, kornea pigmentasyonu sonucu göz üzerine uygulamalarda da başarılı sonuçlar elde edilmiştir (Azoulay, 2013).

Kedilerde yapılan bir çalışmada, skuamoz hücreli karsinomlara sıvı nitrojen spreyi uygulanmış, sonrasında meloksikam tedavisine başlanılmıştır. Vakaların %38.5' inde tam iyileşme, %46.1' inde kısmi iyileşme gözlenmiştir. Burun lezyonlarındaki uygulamalarda burun deliği stenozu bildirilmiştir (Prado ve ark., 2017). Bir başka çalışmada, *Leishmania mexicana* sebepli ülseratif burun lezyonlu bir kedide sıvı nitrojenli sprey kriyoterapisi kullanılmış ve iki seans sonrasında lezyonlar tamamen iyileşmiştir. Fakat işlem sonrasında hipopigmentasyon düzelmemiştir (Mendoza ve ark., 2022).

Deri lezyonlarına belirli bir miktar uzaklıktan yapılan kriyoterapi uygulamaları harici intrakranial ve endoskopi tabanlı metodlar da mevcuttur. Beşeri tıpta 1960'lı yıllardan beri uygulanan intrakranial uygulamalar, veteriner tıbbında köpeklerde de günümüzde uygulanmaya başlanmıştır. Kranyektomi ile kriyoprobun geçişi için küçük delikler açılır ve problar, beyin loblarına doğru ilerletilir. Özellikle beşeri tıpta hareket bozukluğu tedavisi için kullanılmasına karşın, veteriner tıbbında yalnızca deneysel çalışmalar raporlanmıştır (Quigley ve ark., 1992).

Trakeal stenozlu hastaların tedavisinde ise endobronşiyal kriyoterapiden faydalanılmaktadır (Rodgers ve ark., 1979). Köpeklerde yapılan bir deneysel çalışmada da endoskoplu kriyoterapi cihazı, özofagus mukozasına uygulanmıştır. Buna göre ülser modelinde çalışmalar tanımlanmıştır (Pasricha ve ark., 1999).

Bir başka çalışmada ise 30 kediye endoözofageal kriyoterapi uygulamaları yapılıp, kedi özofagusunun -100°C'ye kadar olan sıcaklıkları tolere edebildiği gözlenmiştir (Rodgers ve Pappelis, 1985).

İnsanlarda bu gibi lezyonel ve postoperatif örneklere ek olarak farklı alanlarda da kullanımı bildirilmiştir. Örneğin halk arasında saçkıran hastalığı olarak bilinen alopesi areata olgularının büyük bir kısmında iyileşme gözlenmiştir (Aksakal ve ark., 2000). Zührevi hastalıklardan, prostat hastalıklarına kadar birçok hastalıkta olumlu sonuçlar kaydedilmiştir (Gökşin ve ark., 2020; Gürbüz ve Yurdakul, 2020). Ayrıca kriyoterapi ve kortikosteroidlerin kombine kullanımının sonucunda, sadece kriyoterapi uygulamasından daha iyi yanıtlar alındığı öne sürülmüştür (Yosipovitch ve ark., 2001).

Sonuç

Kriyoterapi, basit soğuk uygulamalarından karmaşık kriyocerrahi ünitelere kadar uzanan geniş bir yelpazede yıllardır yara tedavilerinde kullanılan etkili bir terapi yöntemidir. Özellikle veteriner tıbbında, neoplastik lezyonların tedavisinde yaygın olarak tercih edilmekte olup, neredeyse ağrısız bir deneyim sunarak komplikasyon riskini minimuma indirir. Ağrısız, sedasyonsuz ve anestezisiz uygulanabilen bu yöntemin kedi ve köpek dermatolojisinde etkinliğini artırarak daha fazla kullanım alanı bulacağı kanısındayız.

Kaynaklar

Aksakal AB, Akar A, Erbil H, Kurumlu Z. Kriyoterapi alopesi areata tedavisinde ilk seçeneklerden birisi olabilir mi? Turkiye Klinikleri J Dermatol 2000; 10 (3): 184-7.

Angileri M, Furlanello T, Lucia MD. Cryotherapy to treat benign skin tumours in conscious dogs. Vet Dermatol 2020; 31(2): 163-6.

Azoulay T. Adjunctive cryotherapy for pigmentary keratitis in dogs: A study of 16 corneas. Vet Ophthalmol 2013; 17(4): 241-9.

Barış SD, Türkyılmaz A. Endodontide post-operatif ağrı yönetimine güncel bir yaklaşım: Kriyoterapi. Eur J Dent 2023; 7(3): 163-71.

Bleakley C, Davison GW. Cryotherapy and inflammation: evidence beyond the cardinal signs. Phys Ther Rev 2010; 15(6): 430-5.

Campbell KL. Small Animal Dermatology Secrets. First Edition. Pennsylvania: Elsevier Science, 2004; p. 319.

Chesterton LS, Foster NE, Ross L. Skin temperature response to cryotherapy. Arch Phys Med Rehabil 2002; 83(4): 543-9.

Coyner KS, ed. Clinical Atlas of Canine and Feline Dermatology. First Edition. New Jersey: Wiley-Blackwell, 2020; pp. 404-9.

Dokuzeylul B, Kayar A, Or ME. Prevalence of systemic disorders in cats with oral lesions. Vet Med-Czech 2016; 61(4): 219-23.

Ferris DG, Ho JJ. Cryosurgical equipment: A critical review. J Fam Pract 1992; 35(2): 185-93.

Fesseha H, Yilma T. Cyrosurgery: Its principles and application-A review. CPQ Med 2020; 10(2): 1-18.

Gage AA, Baust JM, Baust JG. Experimental cryosurgery investigations in vivo. Cryobiology 2009; 59 (3): 229-43.

Gökşin Ş, Aksoy S, Duygulu Ş. Atipik yerleşimli kutanöz larva migrans olgusu. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi 2020; 7(1): 57-9.

Gürbüz C, Yurdakul İ. Prostat kanseri tedavisinde fokal tedaviler. Endourol Bull 2020; 12(1):53-61.

Han HS. Sporothrichosis. Noli C, Colombo S. eds. In: Feline Dermatology. First Edition. Gewerbestrasse: Springer Cham 2020; pp. 329-43.

Jackson HA, Marsella R. BSAVA Manual of Canine and Feline Dermatology. Third Edition. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association 2012; p. 241.

Karakuzu A, Tatlı EU. Kriyoterapi. Turkderm-Turk Arch Dermatol Venerol 2018; 52(2): 76-7.

Kılıç S, Eröksüz Y, Ünsaldı S, Canpolat İ, Kulualp K. Bir ineğin göz kapağında bazal hücre karsinomu. YYU Veteriner Fakültesi Dergisi 2011; 22(1): 49-51.

Knottenbelt DC, McGarry JW, Pascoe RR. Pascoe's Principles & Practice of Equine Dermatology. Second Edition. Edinburgh: Elsevier/Saunders 2009; pp. 123-5.

Lloyd DH, Littlewood JD, Craig JM, Thomsett LR. Practical Equine Dermatology. First Edition. Oxford: Blackwell Science 2003; p. 70.

Ma J, Yu X, Lv J, Lin D, Lin J, Bai Y, Wang Y, Li X, Dong J. Cryotherapy mediates histopathological and microstructural changes during the treatment of skin and subcutaneous tumors in dogs. Cryobiology 2021; 98: 164-71.

Malik R, Smits B, Reppas G, Laprie C, O'Brien C, Fyfe J. Ulcerated and nonulcerated nontuberculous cutaneous mycobacterial granulomas in cats and dogs. Vet Dermatol 2013; 24(1): 146-e33.

Mendoza Y, Colmenares A, Hernández-Pereira CE, Shaban MV, Mogollón A, Morales-Panza RJ, Sua-

rez-Alvarado MJ, Sordillo EM, Kato H, Paniz-Mondolfi AE. Cutaneous leishmaniosis due to Leishmania mexicana in a cat treated with cryotherapy. Vet Dermatol 2022; 33(5): 450-3.

Miller WH, Griffin CE, Campbell KL. Muller & Kirk's Small Animal Dermatology. Seventh Edition. Missouri: Elsevier Mosby 2013; pp. 156-8.

Nayeema S, Subha DRM. Cryotherapy–a novel treatment modality in oral lesions. Int J Pharm Sci 2013; 5(4): 4-5.

Olson JE, Stravino VD. A review of cryotherapy. Phys Ther 1972; 52(8): 840-53.

Pasricha PJ, Hill S, Wadwa KS, Gislason GT, Okolo III PI, Magee CA, Canto MI, Kuo WH, Baust JG, Kalloo AN. Endoscopic cryotherapy: experimental results and first clinical use. Gastrointest Endosc 1999; 49(5): 627-31.

Patel A, Forsythe P. Saunders Solutions in Veterinary Practice: Small Animal Dermatology. First Edition. UK: Saunders Elsevier 2008; p. 268.

Prado LOC, Rossetto VJV, Carvalho LMCR, Ferreira AP, Matsubara LM, Rodrigues JCZ, Brandão CVS. Evaluation of the cryosurgery for treatment of squamous cell carcinoma in cats. Arq Bras Med Vet Zootec 2017; 69(4): 877-82.

Quigley MR, Loesch DV, Shih T, Marquardt M, Lupetin A, Maroon JC. Intracranial cryosurgery in a canine model: A pilot study. Surg Neurol 1992; 38(2): 101-5.

Rhodes KH, Werner AH. Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult Clinical Companion Small Animal Dermatology. Third Edition. West Sussex: John Wiley & Sons 2018; pp. 161-3.

Richman AW, Kirby AL, Rosenkrantz W, Muse R. Persistent papilloma treated with cryotherapy in three dogs. Vet Dermatol 2017; 28(6): 625-e154.

Rodgers BM, McDonald AP, Talbert JL, Donnelly WH. Morphologic and functional effects of esophageal cryotherapy. J Thorac Cardiovasc Surg 1979; 77(4): 543-9.

Rodgers BM, Pappelis P. Profound endoesophageal cryotherapy. Cryobiology 1985; 22(1): 86-92.

Scott DW, Miller WH. Equine Dermatology. Second Edition. Missouri: Elsevier/Saunders 2011; p. 119.

Sharp B. Feline physiotherapy and rehabilitation: 1. Principles and potential. J Feline Med Surg 2012; 14(9): 622-32.

Tarım G, Cantürk T, Şentürk N, Turanlı AY. Dermatolojik tedavide kriyoterapi kullanımı. OMÜ Tıp Dergisi 2000; 17(3): 210-2.

Verebová V, Staničová J. The effect of the cryotherapy on the health and welfare of dogs: preliminary study. Folia Veterinaria 2022; 66(4): 31-9.

Woo SC, Lee J, Millis DL, Drum MG. Thermographic evaluation of the duration of skin cooling after cryotherapy in dogs following tibial plateau leveling osteotomy surgery. Front Vet Sci 2022; 9: 1-7.

Yosipovitch G, Sugeng MW, Goon A, Chan YH, Goh CL. A comparison of the combined effect of cryotherapy and corticosteroid injections versus corticosteroids and cryotherapy alone on keloids: a controlled study. J Dermatolog Treat 2001; 12(2): 87-90.