



T.C.
ADNAN MENDERES
ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ

SEBOREİK KERATOZ TEDAVİSİNDE KRİYOTERAPİ
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Osman TUNA

Tez danışmanı: Doç.Dr.Ekin ŞAVK

Aydın - 2007

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	
A - Seboreik keratoz	
1- Tanım	2
2- Epidemiyoloji ve insidans	2
3- Etyoloji ve patogeneze	3-4
4- Klinik	4-6
5- Histopatoloji	6-9
6- Tanı	9-10
7- Ayırıcı tanı	10-11
8- Tedavi	11-12
B - Kriyoterapi	
1- Tanım	13
2- Tarihçe	13
3- Kriyobioloji	14
4- Uygulama tekniği	15-17
5- Endikasyonlar	17-18
6- Kontrendikasyonlar	18-19
7- Avantajlar ve dezavantajlar	19-20
8- Komplikasyonlar	20-22
III. AMAÇ	23
IV. GEREÇ VE YÖNTEM	24-30
V. BULGULAR	31-47
VI. TARTIŞMA	48-53
VII. SONUÇ	54-55
VIII. ÖZET	56
IX. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	57
X. KAYNAKLAR	58-61

I-GİRİŞ

Seboreik keratoz, epidermal keratinosit proliferasyonu ile oluşan, genellikle pigmente, benign karakterli bir epidermal tümördür. Yaşla birlikte görülme sıklığı artar. En sık gövdede yerleşmekle beraber yüzde, saçlı deride, kol ve bacaklarda izlenebilir.¹⁻⁵

Seboreik keratozların etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Genetik geçişle beraber epidermal büyüme faktörlerine abartılı yanıt lezyon gelişiminde etkili görülmektedir.^{1,3,6}

Lezyonlar genellikle asemptomatik olmakla beraber kaşıntıya, kanamaya yol açabilir. Kozmetik olarak kötü görünümüne neden olabilir. Bu nedenle de tedavi gerekebilir. Tedavide küretaj, lazer, cerrahi eksizyon, kriyoterapi gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır.¹⁻³

Kriyoterapi, donma ile dokuda lokal destrüksiyon sağlanmasıdır. Bu yöntemle lezyonlar dondurularak ortadan kaldırılmakta, çok iyi kozmetik ve fonksiyonel sonuçlar elde edilmektedir. Kriyoterapide esas olarak sprej, prob ve pamuk uçlu aplikatörler ile olmak üzere üç farklı türde uygulama söz konusudur. Sprej uygulaması likit nitrojenin bir kanülden püskürtüldüğü tekniktir. Prob uygulaması ise metal bir başlık içine püskürtülen likit nitrojenin bu uygulama aracını soğutması ve bu uçların hedef doku yüzeyine teması ile gerçekleşir.⁷⁻¹⁰

Seboreik keratozların kriyoterapisinde sprej tekniği ya da prob tekniği ile uygulama yapılabilir. Bu çalışmada seboreik keratoz tedavisinde kriyoterapide kullanılan iki farklı teknik olan sprej ve prob uygulamaları etkinlik ve istenmeyen etkiler açısından karşılaştırılmaktadır. Böylelikle seboreik keratoz sağaltımında en uygun tekniğin bulunması amaçlanmıştır.

II-GENEL BİLGİLER

A-SEBOREİK KERATOZ

1-TANIM

Seboreik keratoz, epidermal keratinosit proliferasyonu ile oluşan, genellikle pigmente, benign karakterli bir epidermal tümördür. Senil keratoz, seboreik wart, senil seboreik verruka gibi adlar da verilmektedir. Sıklıkla gövde ve yüzde yerleşir. Fakat avuç içi ve ayak tabanları hariç vücudun her yerinde bulunabilir. Lezyonlar net sınırlı, genellikle yuvarlak veya oval şekilli, düz veya verrüköz yüzeylidir. Sarı-kahverengi, hafif deriden kabarık olan lezyonlar deriye yapıştırılmış izlenimi verirler. Çoğunlukla birden fazla sayıda, bazen tek olarak bulunur. Lezyonlar sıklıkla 1-1.5 cm' yi aşmaz. Altı cm. çapına ulaşan seboreik keratozlara da rastlanabilir.¹⁻⁴

2-EPİDEMİYOLOJİ VE İNSİDANS

Seboreik keratozlar en sık karşılaşılan deri tümörlerindendir. Yaşla birlikte görülme sıklığı artar. Beyaz ırkta daha sık izlenir. Erkeklerde ve kadınlarda eşit oranda görülür. Kwon ve ark.'nın ¹¹, yaşları 40 ila 70 arası değişen 303 Koreli erkekte yaptıkları çalışmada prevalans %88.1 olarak bulunmuştur. 1963'de Tindal ve Smith'in ¹², 64 yaş üzerindeki kişilerde yaptıkları bir çalışmada ise, seboreik keratoz sıklığı %88 olarak bulunmuştur. 2000 yılında Memon ve ark.'nın ¹², 40 yaşın altındaki İngilizlerde yaptığı çalışmada, seboreik keratoz sıklığını erkeklerde %8.3, kadınlarda %16.7 olarak tespit etmişlerdir. Türkiye'de ise Baykal ve ark. ¹³ yaşları 65 ile 92 arası değişen 210 hastada yaptıkları çalışmada, seboreik keratoza %5.2 oranında rastlamışlardır. Avustralya'da yapılan bir çalışmada ise 15 ile 30 yaşları arasında sıklık, %23.5 olarak belirlenmiştir, fakat cinsiyetler arası fark bulunmamıştır. ¹⁴ Yine Avustralya'da yapılan diğer bir çalışmada, 15-25 yaşları arası sıklık %12, 26-50 yaşları arası %79, 51-75 yaşları arası ise %100 olarak bulunmuştur.¹⁴

3-ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Seboreik keratozların etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Makroskopik ve mikroskopik görünimleri verruka vulgarise benzemekle birlikte, lezyonlarda genellikle human papilloma viruse (HPV) rastlanmaz. Buna karşın, Gushi ve ark.'nın¹⁵, 104 seboreik keratoz lezyonunda, PCR ve in situ hibridizasyon yöntemlerini kullanarak yaptıkları bir çalışmada, HPV6, HPV18 ve bilinmeyen HPV tiplerinin, seboreik keratoz patogenezinde rol oynayabilecekleri bildirilmiştir. Seboreik keratoz lezyonlarından HPV izole edilmesi ve verrüköz görünümü, HPV'nin muhtemel bir neden olabileceğini düşündürmekle birlikte, yapılan bir çok araştırma viral etyolojiyi doğrulamamıştır.¹⁶

Borenstein ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, seboreik keratoz lezyonlarında *P. ovale* pozitifliği, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur.¹⁷

Multipl seboreik keratozlar otozomal dominant geçiş göstererek famiyal olarak görülebilmektedir. Muhtemelen genetik geçişle beraber epidermal büyüme faktörlerine abartılı yanıt lezyon gelişiminde etkili olmaktadır. Seboreik keratoz lezyonlarında bir apoptozis süpresör geni olan bcl-2 salınımı düşük olarak tespit edilmiştir.^{18,19}

Seboreik keratoz lezyonlarında değişen derecelerde pigmentasyon izlenir. Prolifere olan keratinositlerden salgılanan melanosit stimüle edici sitokinlerin, melanositleri aktive etmesiyle pigmentasyon artmaktadır.^{2,6}

İnternal malignitelerden özellikle adenokarsinomaların seyrinde, hastada çok sayıda seboreik keratozun hızla ortaya çıkmasına Leser-Trélat belirtisi adı verilmektedir. İç organ maligniteleri ile asosiye olan seboreik keratozların gelişiminde tümör hücrelerinden salgılanan büyüme faktörleri rol oynayabilir. Yapılan çalışmalarda büyüme gösteren seboreik keratozların bazal ve spinöz tabakalarındaki epidermal büyüme faktör reseptörlerinin arttığı bulunmuştur.²⁰⁻²²

Seboreik keratoz lezyonlarına güneşe daha fazla maruz kalanlarda daha sık rastlandığı bildirilmektedir. Lezyonlara özellikle el sırtı, sırt, göğüs üst kısımları ve alın gibi güneş gören bölgelerde daha çok rastlanmaktadır.¹⁸ Kwon ve ark.¹¹ tarafından Kore'de yapılan çalışmada seboreik keratoz lezyonlarının güneş ışığına kümülatif olarak daha fazla maruz kalanlarda, el sırtı ve baş-boyun bölgesinde daha çok sayıda yerleştikleri ve daha büyük oldukları görülmüştür. Ayrıca inflamasyonlu deri hastalıklarının seyri sırasında da seboreik keratozların sayısında hızlı bir artış meydana gelebilir. Eruptif seboreik keratoz olarak da adlandırılan bu tabloda inflamasyonlu bir dermatoz özellikle seboreik

keratozların bulunduğu bölgelerde yer alır ve bunların sayıca artışına neden olur. Bu hastalıkların regresyon göstermesine paralel olarak seboreik keratozların da gerilediği görülür.^{1,2,6}

4-KLİNİK

Seboreik keratoz genellikle 3. dekattan sonra ortaya çıkar, ancak 2. ve 3. dekatta seboreik keratoz bildirilen olgular da vardır. Daha küçük yaşta görülmesi ise oldukça nadirdir. Kadınlar ve erkekler eşit oranda etkilenir. Beyaz ırkta daha sık, siyah ırk ve kızılderililerde ise daha seyrek görülür.^{1,2,6}

Vücudun hemen her bölgesinde oluşabilmekle beraber avuç içi, ayak tabanı ve mukozalarda görülmez. Lezyonlar sırt ve baş gibi seboreik bölgelerde daha sık görülür. Buna ek olarak, seboreik keratoz lezyonlarının el sırtı ve baş-boyun gibi güneş gören bölgelerde daha fazla sayıda olduklarını belirtilmiştir.^{1,6,11} Seboreik keratoz soliter, az sayıda veya yüzlerce adet olabilir.^{1,6}

Birçok hastada yaş ile lezyon sayısı giderek artar. Seboreik keratoz lezyonlarının büyüklüğü birkaç milimetre ile birkaç santimetre arasında değişir. Genellikle belirli bir boyuta ulaştıktan sonra büyüme durur. Nadiren çok büyüyüp, yerleşim yerine bağlı olarak (göz kapağı, dış kulak yolu) organ fonksiyonlarını bozabilir.¹⁻³

Lezyon hafif bir pigmentasyon ile başlar. Özellikle sırtta, folliküler açıklıkların etrafına yerleşmiş küçük lezyonlar görülebilir. Yüz ve el sırtında uzun süre değişmeden, yüzeysel, yassı lezyonlar olarak kalabilir. Zaman içinde çapı artar ve papüler karakteri belirginleşir. Keskin sınırlı, yuvarlak, oval veya polipoid şekilli, düzgün veya verrüköz yüzeysel, deriden kabarık, yassı papüller veya plaklar en tipik görüntüsüdür. Lezyonun bir bölgesi daha kabarık olabilir. Seboreik keratoz deri renginde, kirli sarı, açık kahverengi, koyu kahverengi, beyaz veya siyah renkte olabilir. Aynı lezyonda birkaç renk bir arada görülebilir. Yakından bakıldığında veya bir büyüteç yardımıyla incelendiğinde papüllerin üzerinde seçilen küçük, siyah noktacıklar keratin tıkaçlarıdır. Bu tıkaçlar çok geniş olduklarında lezyona serebriform bir görüntü kazandırır. Lezyonlar çoğunlukla asemptomatik olmakla birlikte, kaşıntılı da olabilir.^{3,4}

Seboreik keratoz kişileri rahatsız edici bir lezyondur. Bel ve boyun bölgesindeki lezyonlar elbiselere takılabilir. Bir kısmı kozmetik olarak kabul edilemeyecek kadar büyüyebilir. Bir çok insanda nevüs ile karıştırıldığından ve malign melanomaya dönüşme düşüncesinden dolayı endişeye neden olabilir. Diğer yandan displastik nevüs ve malign

melanoma lezyonları seboreik keratoz lezyonları içinde gizli olarak kalabilir ve geç evrelere kadar tespit edilemeyebilir, bu da anlamlı bir tehlike oluşturabilir.

İrritasyona ya da enfeksiyona bağlı olarak lezyonda ödem, kanama ve krutlanma görülebilir.^{1,2,4,6}

Leser-Trélat işareti olarak da bilinen multipl erüptif seboreik keratozun internal malignitelerle ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Malign tümörlerle ilişkili olarak bir çok seboreik keratozun aniden ortaya çıkması ile karakterizedir. En sık mide, kolon ve memenin adenokarsinomları ile birlikte görülür. Bu işaretin aynı zamanda lösemi, lenfoma, melanoma gibi diğer tümörlerle beraber görüldüğüne dair bildiriler de mevcuttur.²¹ Yapılan bir araştırmada bildirilen olguların %67'sinde abdominal adenokarsinoma tespit edilmiştir.²²

Seboreik keratozun klinik varyantları:

Seboreik keratozun stukko keratoz, dermatosis papuloza nigra, ters folliküler keratoz gibi klinik varyantları vardır.^{2,23}

Stukko keratoz (Alçıya benzer seboreik keratoz):

Güneşe yoğun olarak maruz kalan, derisi kuru, 40 yaşın üzerindeki kişilerde daha sık görülür. Aile öyküsü yoktur. Ekstremit distallerinde, özellikle ayak sırtında rastlanan, bazen ayak bileği, uyluk, el sırtında da yerleşebilen, simetrik dağılan, küçük, deriye yapışık, gri-beyaz renkte, hiperkeratotik papüllerdir. Uzun eksenli deri çizgilerine paraleldir. Bunlar tırnak ile kazındığında kolayca yerlerinden ayrılır ve etrafında skuam bulunan, kanamasız bir zemin ortaya çıkar.^{1,23}

Histopatolojik olarak akantotik tip seboreik keratoza benzemekle birlikte bazaloid hücreler ve keratin kistleri görülmez. Stratum korneumda hiperkeratoz, hafif akantoz ve granüler tabakada hafif kalınlaşma vardır. Epidermiste görülen papillomatoz, hiperkeratotik tip seboreik keratozda olduğu gibi, kilise kulesi şeklindedir. Dermiste bazofilik dejenerasyon, kapillerlerde genişleme ve hafif bir lenfositik infiltrasyon görülebilir.^{1,23}

Dermatozis papüloza nigra:

Daha çok zencilerde yüz, boyun ve gövdenin üst kısımlarında görülen küçük, düz yüzeyle pigmente papüller ile karakterizedir. Sıklıkla genetik geçiş izlenir. Puberte döneminde başlar. Giderek lezyonların çapı ve sayısı artar. Literatürde 3 yaşındaki bir olguda da bildirilmiştir. Yetişkin siyah ırkta %35 oranında izlenir.^{1,2,23}

Histolojik görüntüsü akantotik tip seboreik keratoz ile aynı olmasına karşın lezyonlar daha küçüktür. Skuamöz tipte hücreler bulunur ve melanin pigmentasyonu fazladır.^{1,23}

Ters folliküler keratoz (İnverted folliküler keratoz):

Daha çok yüz ve boyunda yerleşen, soliter, asemptomatik papüllerle karakterizedir. Keratinositlerde endofitik bir büyüme paterni izlenir. Genellikle çapları 1 cm'den küçüktür. Erkeklerde kadınlara göre iki kat daha fazla görülür.^{1,4,23}

5-HİSTOPATOLOJİ

Seboreik keratozun tüm tiplerinde epidermal değişiklikler ön planda olup, ortak histopatolojik bulgular hiperkeratoz, akantoz ve papillomatozdur. Lezyonun alt sınırı düz bir hat ile epidermisten ayrılır. Akantotik epidermiste skuamöz ve bazaloid olarak adlandırılan 2 tip hücre bulunur. Skuamöz hücreler normal epidermiste izlenen hücrelere benzerler. Bazaloid hücreler ise iri çekirdeklere sahip, küçük hücrelerdir. Normal epidermisteki bazal hücrelere benzer bir görünüme sahiptirler. Dermal papillalar uzamış olarak görülebilir. Dermiste mononükleer hücrelerden oluşan hafif bir inflamatuvar infiltrasyon nadiren epidermal bulgulara eşlik edebilir. Papiller dermiste dilate olmuş ancak kıvrımlanmayan kapillerler bulunabilir. Papillomatoz belirgin olduğunda kilise kulesi şeklinde bir görüntüye yol açabilir. Lezyonda infundibuler tünellerden oluşan, keratin tıkaçlı psödokistler görülür. Bunlar stratum korneumun invajinasyonu ile oluşur. İmmatür hücre kitlesi içinde fokal keratinizasyon nedeniyle boynuzsu kistler ("Horn cysts") oluşabilir. İmmatür keratinosit kitlesi içindeyken beyaz görünen fokal keratin odakları, yüzeyde oksijen ile temas ettikten sonra siyah renge dönüşürler. Çok sayıda olduklarında lezyona verrüköz veya serebriform bir görüntü kazandırır. Histolojik olarak çeşitli tipler tanımlanmıştır. Sıklıkla aynı lezyonda birden fazla tip bulunur.^{1,2,23}

Histolojik olarak tanımlanan tipler ²³:

- 1- Akantotik seboreik keratoz
- 2- Hiperkeratotik seboreik keratoz
- 3- İrrite edilmiş ya da olmuş seboreik keratoz
- 4- Retiküler seboreik keratoz
- 5- Klonal seboreik keratoz
- 6- Melanoakantoma

Akantotik Tip Seboreik Keratoz:

Seboreik keratozun en yaygın görülen tipidir. Hiperkeratoz ve papillomatoz sıklıkla hafif olmasına rağmen, akantozdan dolayı epidermis çok kalınlaşmıştır. Keratin invajinasyonu sonucu oluşan yalancı boynuzsuz kistlerin sayısı çoktur. Aynı zamanda gerçek boynuzsuz kistler (İnce bir granüler tabakası olan, tam keratinizasyon gösteren gerçek keratin kistleri) vardır. Akantotik seboreik keratozda melanin miktarı normalden daha fazladır. Melaninin aşırı miktarları, hematoxilen eozin ile boyanan örneklerin yaklaşık olarak üçte birinde görülür. Gümüş ile boyanan örneklerin yaklaşık olarak üçte ikisinde aşırı miktarlar ortaya çıkar. Keratinositlerde büyük miktarlarda varolan melanin, örneklerin çoğunda dermoepidermal kavşakta lokalize keratinositlerde sınırlanmıştır. Sadece derin olarak yerleşmiş pigmenter lezyonlar, bazaloid hücrelerin içinde tümöre baştan başa geniş bir şekilde dağılmış melanin içerir. Sonuçta akantotik seboreik keratozda melanin miktarı öteki tiplere göre daha fazladır. Mononükleer hücre infiltrasyonu seboreik keratoz altındaki dermiste oldukça sık olarak görülür. Lezyonlar daha ziyade derinin güneşe maruz kalan alanlarında görülmektedir. Bu yüzden ultraviyole etyolojik bir faktör olabilir. Nadir durumlarda, akantotik seboreik keratoz içinde bazal hücreli karsinoma oluşabilir. ^{1,2,23}

Hiperkeratotik Tip Seboreik Keratoz:

Ağırlıklı olarak skuamöz hücrelerden gelişir. Hiperkeratoz ve papillomatoz belirgindir, akantoz ise çok belirgin değildir. Sıklıkla kilise kulesine benzeyen papillalar yukarı doğru uzanır. Bazaloid hücrelerin küçük birikimlerine birçok yerde rastlanabilmesine karşılık, epidermis çok sayıda skuamöz hücre içerir. Kural olarak melanin aşırı miktarlarda bulunmaz.^{1,2,23}

Retiküler Seboreik Keratoz (Adenoid Seboreik Keratoz):

Ağırlıklı olarak ince epidermal hücre sıraları epidermise doğru yayılır. Boynuzsu ve yalancı boynuzsu kistler saf retiküler lezyonlarda yoktur. Bununla beraber retiküler tip aynı zamanda akantotik tip alanlar gösterir. Boynuzsu ve yalancı boynuzsu kistler bu alanlarda yaygın olarak bulunur. Retiküler tip seboreik keratozun bazaloid hücreleri genellikle belirgin bir şekilde hiperpigmentasyon gösterir. Bu tip sık olarak yüzde yassı lezyonlar şeklinde görülür. Retiküler tip seboreik keratoz ile lentigo senilis (solaris) arasında yakın bir ilişkinin hem klinik, hem de histopatolojik kanıtları vardır. Bir lentigo solaris lezyonunda pigment bazaloid hücrelerin aşağı doğru tomurcuklanma süreci abartılı olursa bir retiküler seboreik keratoz gelişebilir.^{1,2,23}

Klonal Seboreik Keratoz (Nesting Seboreik Keratoz):

Epidermis içinde gevşek hücre kümelerinden oluşan iyi sınırlı yuvalar görülür. Hakim hücre keratinosit olmasına rağmen, kümeler çok sayıda melanosit içerebilir. Keratinositlerin boyutları değişebilir. Keratinositler arasında köprüler görülebilir. Bazen bazal hücreli karsinom ile karışabilir.²³

İrrite Olmuş Seboreik Keratoz (İnflame Seboreik Keratoz):

Ekzematöz değişiklikler tipik bir seboreik keratozun etrafında veya içinde meydana gelebilir. Bu ekzematöz reaksiyonun nedeni bilinmemektedir. Travma, biyopsi veya iritanlara maruziyet inflamasyona ve bazaloid tip hücrelerin skuamöz tip hücrelere transformasyonuna neden olabilir. Fakat örneklerin çoğunda önceden belirgin bir olay yoktur. Herhangi bir seboreik keratoz tipi irrite olursa skuamöz hücreler, sayıca bazaloid

hücreleri geçer. Histolojik olarak irrite seboreik keratoz, inflamatuvar değişikliklerden başka soğan kabuğu tarzında dizili eozinofilik yassılaştırmış skuamöz hücrelerden oluşmuş çok sayıda helezon veya girdaplar gösterir. Bunlar skuamöz girdaplar olarak adlandırılır. Bunlar skuamöz hücreli karsinomadaki kötü differansiye keratin incilerine benzer, fakat boyutlarının küçük oluşu, çok sayıda olmaları ile ayırt edilebilir. Mitotik figürler nadir olup lezyonun tabanı dermal dokudan açık bir şekilde ayrılma gösterir. İrrite seboreik keratozun altında inflamasyon hafif derecededir veya yoktur. Kronik inflamasyon geliştiğinde bazal hücreli karsinoma ile karışır. İrrite seboreik keratozdaki keratinositler diğer seboreik keratozlarla karşılaştırıldığında daha tam bir olgunlaşma veya yüksek derecede bir keratinizasyon gösterir. Bu fenomenin mekanizması bilinmemektedir.^{1,4,23}

Melanoakantoma:

Bazı seboreik keratozlar, parenkimal hücreler içinde dağılmış çok sayıda dentritik melanositler içerir. Normalde bu hücreler immatür keratinositlere melanin transfer ederler. Bununla beraber parenkimal hücrelerde inflamasyon ve irritasyon meydana gelirse melanin transferi engellenebilir ve pigment melanositlerde kalır. Böylece melanoakantoma denen mikroskopik görünüm ortaya çıkar.^{1,4,23}

6-TANI

Seboreik keratoz tanısı genellikle klinik olarak konur. Keskin sınırlı, yuvarlak veya düzensiz şekilli, bazen polipoid görünümlü, verrüköz yüzeyle, üzerinde keratin tıkaçları seçilebilen, kahverenginin çeşitli tonlarındaki bu lezyon çoğunlukla tanıda şüpheye yer bırakmaz. Dermoskopik inceleme klinik tanıyı desteklemek açısından önem taşır. Tanıyı kesinleştirmek için veya şüpheli lezyonlarda histopatolojik inceleme yapılabilir.^{1,2} Yapılan çalışmalarda ortak görüş seboreik keratoza dermatologlar tarafından yüksek oranda doğru klinik tanı konduğu, ancak şüpheli vakalarda biyopsi yapılması gerektiği yönündedir.²⁴

Seboreik keratozun da aralarında olduğu çok sayıda tümöral deri lezyonunun klinik tanısında dermatoskopik inceleme iyi bir yardımcı yöntem olarak ortaya çıkmıştır. Oldukça basit ve invaziv olmayan bir yöntem olması dermatoskopinin uygulanmasını yaygınlaştırmaktadır.^{2,4} İnspeksiyon ile karşılaştırıldığında doğru tanı oranını, lezyonun tipine ve klinisyenin deneyimine bağlı olarak %5-30 arasında arttırdığı öne sürülmüştür.²⁵

Seboreik keratozun en karakteristik dermatoskopi bulgusu komedon benzeri açıklıklar ve milia benzeri kistlerdir. Milia benzeri kistler, histopatolojik incelemede görülen intraepidermal keratin kistlerine karşılık gelen yuvarlak, beyaz yapılardır. Komedon benzeri açıklıklar ise keratin ile dolu epidermal invajinasyonlardır. Çok geniş olup birleşen komedon benzeri açıklıklar seboreik keratoz yüzeyinde serebriform, kriptik bir görüntüye yol açar. Bunlar dermatoskopide fissür olarak değerlendirilir. Seboreik keratoz melanositik bir lezyon olmamasına karşın pigment ağı benzeri bir görüntüyle karşılaşılabilir.^{2,4,25}

7-AYIRICI TANI

Seboreik keratoz genelde klinik olarak kolayca tanınsa da, bazen selim ve malign deri tümörleriyle karışabilir. En sıklıkla da verruka vulgaris ile karışabilmektedir. Histopatolojik olarak benzerlikler görülse de verruka vulgaris lezyonlarında koilositlerin görülmesi önemlidir. HPV'nin seboreik keratoz oluşumunda rolü olduğunu savunanlar olmakla birlikte bu görüş kanıtlanmamıştır.^{4,15}

Yassı lezyonlar aktinik keratoz ve senil lentigo ile karışabilir. Aktinik keratozun eritemli, hiperkeratotik bir yüzeyi vardır, keskin sınırı ise yoktur. Özellikle alın, yüz gibi güneş gören yerlerde karşılaşılır. Seboreik keratoz yüzeyinde görülen fissürler ve keratotik tıkaçlar aktinik keratozda bulunmaz.^{2,4}

Yassı ve hiperpigmente lezyonlar lentigo maligna melanom yada senil lentigo ile, düzgün yüzeyli hiperpigmente lezyonlar ise yüzeyel yayılan ve nodüler malign melanom ile karışabilir. Şüpheli lezyonlarda dermatoskopik incelemeden yararlanılabilir. Ayrıca tanıyı kesinleştirmek için histopatolojik inceleme de gerekir.²⁻⁴

Hiperpigmente seboreik keratozlar melanositik nevuslarla karışabilir. Ancak seboreik keratozun üzerinde tıkaçlar veya skuam bulunabilir ve genellikle nevuslara göre daha geç yaşta ortaya çıkmaları ayırt edicidir.²⁻⁴

İrrite seboreik keratoz lezyonları malign melanom, skuamöz hücreli karsinom veya bazal hücreli karsinom ile karışabilir. İritasyon birkaç günlük topikal kortikosteroid ve topikal antibiyotik tedavisi ile gerileyebilir. Bazal hücreli karsinomun, üzerinde telanjiektazilerin varlığı ve beraberinde ülserasyon görülebilmesi, seboreik keratoz ile ayırımında yardımcıdır. Ancak şüphe varsa mutlaka biyopsi yapılmalıdır.²⁻⁴

Bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, malign melanom, ekrin porokarsinoma, ganglionöroma çok nadir olarak seboreik keratoz ile aynı lezyonda bir

arada görülebilir. Seboreik keratoz ile birlikte en sık süperfisyel tip bazal hücreli karsinom görülür.²⁶⁻³² Vun ve ark.'nın²⁶ yaptıkları bir çalışmada, malignite veya seboreik keratoz ayrımı yapılamadığı için biyopsi önerilen 813 lezyonda histopatolojik inceleme yapılmış, bunların sadece 43 tanesinde malignite tespit edilmiştir, geri kalanları seboreik keratoz tanısı almıştır.

Seboreik keratoz zemininde malign tümörlerin gelişimi ihmal edilebilecek kadar seyrek olup, prekanseröz bir lezyon gibi yaklaşım gerektirmez. Tanı genellikle klinik olarak konur. Ancak malignite şüphesi halinde histopatolojik inceleme önerilir.¹⁻⁴

8-TEDAVİ

Seboreik keratoz tedavisiz bırakılabilecek selim bir tümördür. Ancak kaşıntılı, irrite olmuş veya inflamasyonlu lezyonların varlığında, hastanın kozmetik olarak rahatsız olduğu durumlarda tedavi yapılması gerekebilir. Genel olarak cerrahi yöntemler ile tedavi edilir. Kriyoterapi, küretaj, elektrokoterizasyon, total eksizyon, lazer ve kimyasal soyma kullanılabilecek yöntemlerdir. Lezyonun klinik özelliklerine göre seçilecek tedavi değişir. Kriyoterapi ve elektrokoterizasyon gibi doku harabiyeti yapan tedaviler dışındaki yöntemler, lezyonun aynı zamanda histopatolojik açıdan incelenebilmesine de olanak sağlar. Tanıda şüphe varsa öncelikle biyopsi yapılmalıdır.^{1,2,4}

Kriyoterapi öncelikli tedavi seçeneklerindendir. Çoğunlukla 5-15 saniyelik tek uygulama yeterli olmaktadır. Lezyonun etrafında 1-2 mm'lik donma halkası yeterlidir. Hipopigmentasyon veya hiperpigmentasyon gelişimi sıktır. Lezyonların büyüklüğüne ve yerleşimine göre tek seansta birden fazla lezyon tedavi edilebilir. Özellikle gövde lezyonlarında birden fazla lezyonun tedavisi mümkün olabilmektedir.⁷⁻⁹

Herron ve ark.'nın³³ 15 hastalık bir grupta yaptıkları bir çalışmada, her hastada seçilen lezyonlara, kriyoterapi, tazaroten krem, kalsipotriol krem, imikuimod krem uygulanmıştır. Dört ay boyunca uygulanan kalsipotriol krem, imikuimod krem tedavisi başarısız bulunmuş fakat kriyoterapi, tazaroten krem tedavileri başarılı bulunmuştur. Tunca ve ark.'nın³⁴ yaptıkları bir çalışmada 29 seboreik keratoz olgusuna kriyoterapi uygulanmış ve 28'inde (%96.6) iyileşme saptanmıştır.

Sprey anestezi kullanılarak lezyonun keskin küretle çıkarılması da sık kullanılan yöntemlerdendir. Küretaj sonrası hemostaz amaçlı elektrokoter kullanılabılır veya lezyon direkt olarak koterize edilebilir. Ancak iz kalma olasılığı daha fazladır. Lezyonu önce dondurup sonra kürete etmek de tercih edilebilir.¹⁻⁴

Q-anahtarlı ruby lazer, erbium lazer, alexandrite lazer veya CO₂ lazer tedavi sonrası pigmentasyon ve sikatris bırakma olasılığı kriyoterapi ve elektrokoterizasyona göre daha düşük olan ve multipl lezyonu olanlarda kullanılabilecek seçeneklerdir.³⁵⁻³⁷

Tümörün cerrahi eksizyonu etkin bir yöntemdir. Ancak sikatris oluşumuna yol açabileceğinden, lezyonun selim karakteri de göz önüne alındığında ilk tedavi seçeneği olmamalıdır.¹⁻⁴

Dev boyutlu lezyonlarda topikal 5-florourasil ile tedavi denenebilir. 2004 yılında Chun ve ark.³⁸ seboreik keratoz lezyonlarında triklorasetik asit ile kimyasal soyma işlemi uygulamışlar ve 23 hastanın 19'unda tedaviye yanıt almışlardır. Yine dermabrazyon ile başarılı kozmetik sonuçlar bildirilmiştir.³⁹

B-KRİYOTERAPİ

1-TANIM

Kriyoterapi donma ile hücre ölümü ve doku yıkımının sağlanması temeline dayanan bir sağıaltım yöntemidir. Başta dermatoloji olmak üzere bir çok dalda yıllardır yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemle lezyonlar dondurularak ortadan kaldırılmakta, iyi kozmetik ve fonksiyonel sonuçlar elde edilmektedir. Kolay ve pratik olması, kısa sürede sonuca ulaşılması, komplikasyonlarının az olması ve ucuzluğu bu yöntemin avantajları gibi görünmektedir. Habis ya da selim karakterli tümörler ve prekanseröz lezyonların yanısıra keloid, verruka vulgaris ve akne sikatrislerinin tedavisinde de kriyoterapi ile oldukça başarılı sonuçlar bildirilmiştir.^{7-10,40}

2-TARİHÇE

Milattan önce 2500'lü yıllarda Mısırlılar yara tedavisi için soğuk tedavisini kullanmışlardır. Milattan sonra 460 yılında Hipokrat'ın soğuk tedavisini, analjezik bir yöntem olarak kullandığı bilinmektedir. Bir asır kadar önce James Arnott kanserli dokuları buz ile dondurarak tedavi etmeyi denemiştir. Dondurma yöntemiyle erken evredeki kanserlerde iyileşme veya ilerlemiş olgularda palyatif yararlar ilk olarak 1900'lü yıllarda bildirilmiştir. Sıvı nitrojen 1950 yılında kullanıma girmiş, 1965 yılında da Torre tarafından sıvı nitrojenin sprej tarzında kullanımına olanak tanıyan aygıt geliştirilmiştir. Sıvı nitrojen bugün de en fazla tercih edilen kriyojen maddedir.^{9,41}

Modern tıptaki en eski uygulama pamuk uçlu aplikatörlerdir. Aplikatörler genellikle sıvı karbondioksit ve daha sonra sıvı nitrojen ile kullanılmışlar ve halen de belli koşul ve endikasyonlarda kullanılmaktadırlar. Sıvı nitrojen kullanımına ait ilk gelişmiş aygıtlar muhafaza tankından bir aktarma borusu ile direkt olarak lezyon üzerine uygulama şeklinde olmuştur. Bugün için taşınabilir el cihazları tercih edilmektedir. Genellikle 1 ve 2 litrelik termos şeklindeki bu el cihazlarına farklı uçlar monte edilerek uygulama gerçekleştirilmektedir.^{9,41}

3-KRİYOBİYOLOJİ

Kullanılacak olan kriyojen madde ne olursa olsun dokudaki etki mekanizması esasen aynıdır. Sıvılaştırılmış nitrojen -195.8°C olan kaynama noktası ile kriyojen maddeler içerisinde en fazla soğutma kapasitesine sahiptir. Soğuğa bağlı olarak oluşan doku hasarının mekanizmasında su önemli bir rol oynamaktadır.^{40,42,43}

Soğuk uygulaması ile lezyonda oluşan hasarın mekanizması şöyle açıklanabilir:^{40,43}

1. Ekstrasellüler bölgede oluşan buz kristallerinin yapmış oldukları mekanik harabiyet canlı hücreler üzerinde etkili olur. Donma hızına bağlı olarak büyüklükleri değişen bu kristaller hücre membranı üzerine tahrip edici etki gösterirler.

2. Donma hızı süratli olduğunda intrasellüler bölgede de buz kristalleri oluşur. Hızlı donma sonucu oluşan mikrokristallerin hücre yaşamı açısından daha zararlı olduğu kabul edilmektedir.

3. Donma olayı küçük kan damarlarında staz meydana getirerek tıkanmaya neden olur. Vasküler stazı dokuda anoksi ve iskemik nekroz izler.

Kriyojen maddenin uygulanmasından hemen sonra, dokuda sınırları belirgin, beyaz bir buz küresi oluşur. Erime fazından birkaç dakika sonra eritem oluşur. Birkaç saat içerisinde hemorajik ödem oluşur. Ödem ilk birkaç gün içerisinde giderek artar ve bül gelişimi görülür. İlerleyen günlerde bül sıvısı rezorbe olur. Sonrasında yarada krutlanma ve deskuamasyon izlenir. Re-epitelizasyon ile süreç tamamlanır.^{40,43}

Keratinositler genelde soğuğa karşı dayanıklıdırlar. Ancak fibroblastlar ve kollajen lifler daha da dayanıklıdırlar. Bu hücrelerin donmaya karşı olan görece dirençleri esasen büyük yarar sağlamakta ve dokunun yapısal özellikleri korunmaktadır. Hasarlanmamış olan kollajen lifler normal anatominin korunmasını sağlayacaktır. Melanositler ise kolaylıkla tahrip olurlar. Bu da kriyoterapi sonrası hipopigmentasyona neden olur.^{8,9,40,43}

Altı milimetreye kadar olan derinliklerde kriyo lezyonunun sınırları küresel olarak kabul edilebilir. Ancak bunu aşan derinliklerde daha çok ters piramit şeklinde bir donma oluşmaktadır.^{8,9,40}

4-UYGULAMA TEKNİĞİ

Sıvı karbondioksit uzun süre yegane kriyojen madde olarak kullanılmış, halen daha bazı merkezlerde de esas olarak pamuk uçlu aplikatörler aracılığı ile kullanılmaktadır. Gerek karbondioksit buzu gerekse de sıvı nitroz oksit geçmişte kullanılmış kriyojen maddelerdir. Ancak çoğu endikasyonda yeterli hızda bir donma sağlayamadıkları için bugün tercih edilen yöntemler değildirler. Bunların yerine sıvı nitrojen kabul edilen kriyojen ajan olmuştur. Sıvılaştırılmış nitrojen en çabuk ve en derin soğumayı sağlayan madde olarak kriyoterapide en fazla tercih edilen maddedir. Dermatolojide de esas olarak bu madde tercih edilmektedir. Ancak sıvı nitrojenin saklanması ve nakli konusundaki sorunlar pratik kullanımda zorluk oluşturmaktadır. Kullanımı için özel ve pahalı ekipman gerekmektedir. Aynı amaçla kullanım kolaylıkları sağlayan dimetileterpropan (Histofreezer®) kullanılabilmektedir. Fakat yalnızca belirli yüzeysel olgularda kullanılması önerilmektedir.^{9,10,43}

Sık kullanılan kriyojenler⁴³

Kriyojen:	Kaynama noktası:
Karbon dioksit	-78.5°C
Nitröz oksit	-89.5°C
Sıvı nitrojen	-195.8°C

Basit bir termos içerisinde sıvı nitrojenin saklanma süresi ancak 6-8 saattir. Sıvı nitrojeni daha uzun süreler saklayabilmek için vakumla yalıtılmış 15-35 litre kapasiteli tanklar kullanılmaktadır. Stabil olmayan sıvı nitrojen, bu tanklarda, 60-90 gün korunabilir ve gerektiği zaman daha küçük kapasiteli cihazlara aktarılabilir.^{9,43}

Esas olarak üç tür uygulama sistemi söz konusudur:^{9,44}

- 1- Sprey (Püskürtme) uygulaması
- 2- Prob uygulaması
- 3- Pamuk uçlu aplikatörler ile uygulama

1- Sprey (Püskürtme) uygulaması:

Kriyoterapide kullanılan yöntemlerden biri sıvı nitrojenin bir kanülden püskürtüldüğü sprej tekniğidir. Uygulama deri yüzeyinden yaklaşık 1-1.5 cm uzaklıktan gerçekleştirilir. Cihaz gerektirir ve uygun donmanın sağlanması ve bunun uygun alanda gerçekleştirilmesi belirli bir tecrübe ister. Sprej uygulaması açık bir uygulama olmakla beraber konik aplikatörler kullanılarak hem donma etkisi artırılmış, hem de donma alanı iyice sınırlanmış olur. Halen en çok kullanılan yöntem sprej metodu olup açık sprej ve kapalı sprej olmak üzere ikiye ayrılır. Açık sprej metodunun esası, kriyojen maddenin bir boru sistemiyle dar bir delikten basınçla püskürtülmesidir. Kriyojenin sadece lezyon üzerine uygulanmasını sağlamak, lateral yayılımını önlemek ve çok küçük lezyonları da sprej metodu ile tedavi edebilmek için kapalı sprej geliştirilmiştir. Bu yöntemde, alt uçları değişik boyutlarda kesilmiş plastik koniler veya otoskop konileri kullanılmaktadır.^{8,9}

Sprej tekniğinin uygulanmasında şunlara dikkat edilir:^{8,9}

1. Lezyonun boyutuna göre sprej ucu seçilir.
2. Sprej ucu, lezyonun merkezinin yaklaşık 1 cm üzerinde tutularak dondurmaya başlanır.
3. Geniş lezyonlarda sprej ucuna aşağı-yukarı, spiral veya dairevi hareketler yaptırılarak lezyonun eşit şekilde donması sağlanır.
4. Lezyonun cinsine göre belirlenmiş olan donma süresi uygulanır.
5. İkinci bir donma-erime siklusu isteniyorsa birinci erime fazının tamamlanması beklenmelidir. Benign lezyonlarda, genellikle bir donma-erime siklusu yeterli olurken, malign tümörlerde birden fazla donma-erime siklusu gerekli olmaktadır.

2- Prob uygulaması:

Prob uygulaması kapalı metal bir başlık içine püskürtülen sıvı nitrojenin bu uygulama aracını soğutması ve soğutulan farklı genişliklerdeki metal veya teflon uçların hedef doku yüzeyine temasıyla gerçekleştirilir. Prob tekniğinde tümör veya uygulama yapılacak lezyonun çapına uygun bir prob seçilmesi gerekmektedir. Prob birkaç dakika soğutulduktan sonra doku üzerine uygulanır. Yine özel ekipman gerektiren bir yöntem olup buna karşın donma derinliği ve sınırlarının en kesin olarak sağlanabildiği yöntemdir. Dokuya prob ile basınç uygulanarak donma etkisi artırılabilir. Prob, sprej metoduna oranla daha derin dondurma sağlar. Lezyona dokundurulmadan önce soğutulmalıdır. Lezyon üzerinden kaldırılmadan önce probun ısınması beklenmelidir.^{8,9,42}

3- Pamuk uęlu aplikatörler ile uygulama:

Pamuk uçlu aplikatörler kriyojen sıvının içine batırıldıktan sonra doku üzerine bastırmak şeklinde uygulanır. Çok az miktarda kriyojen madde dokuya nakledilebildiğinden donma geç ve yüzeysel olmakta bu nedenle de pamuk uçlu aplikatör ile gerçekleştirilen uygulama genellikle yetersiz kalmaktadır. Sıvı nitrojen hızla buharlaştığından yeterli bir donma temin edilebilmesi için aplikatörün birkaç kez kriyojen maddeye batırılıp, birkaç kez lezyon yüzeyine tatbiki gerekir. Deriden kabarık veya hiperkeratozik lezyonlarda tercih edilmemesi gereken bir uygulama biçimidir.^{8,9}

Bazı uygulamacılar doku içerisindeki ısı değışikliklerini doku içine yerleştirilen özel bir iğne-derece ile (termokupl) belirlemeyi, özellikle tümöral lezyonlarda daha objektif ve kesin bir değerlendirme olarak kabul etmektedirler. Çünkü özellikle malign olgularda hedef dokunun yıkımı için, -40°C ila -60°C'lik ısı gerekmektedir. İğne-derece ile bu ısı ölçülebilir.^{8,9,43}

Hastanın uygulama sonrasındaki ilk 2-3 gün içerisinde oluşabilecek ödem konusunda aydınlatılması zorunludur. Bazı olgularda bu ödemin çok fazla olabileceği bilinmektedir. Yara bakımında ıslak kurutucu pansumanlar ve antibiyotikli kremler yeterli olur. Hatta çoğu kaynak sadece su ve sabunla yapılacak temizliği yeterli görmektedir. Az sayıda olguda ilk birkaç gün içinde analjezikler gerekebilmektedir. Çoğu benign lezyonda iyileşme birkaç haftada olmaktadır.^{8,9,43}

5-ENDİKASYONLAR

Kriyoterapi endikasyonları arasında birçok dermatolojik hastalık bulunmaktadır. Gerek benign lezyonların, gerek malign lezyonların tedavisinde kriyoterapi kullanılmaktadır.^{9,10,40, 45-47}

Kriyoterapinin kullanılabildiği dermatolojik hastalıklar^{8,9}

Seboreik keratoz
Aktinik keratoz
Verruka vulgaris
Keloid
Granuloma annulare
Bazal hücreli karsinom
Skvamöz hücreli karsinom
Kaposi sarkomu
Bowen hastalığı
Leishmania cutis
Lököplaki
Prurigo nodularis
Hemanjiom
Hipertrofik skar
Mukosel
Piyojenik granülom
Sebase hiperplazi
Miksoid kist
Molloskum pendilum
Dermatofibrom
Senil lentigo

6-KONTRENDİKASYONLAR

Soğuk ürtikeri, kriyoglobulinemi, piyoderma gangrenozum veya Raynaud hastalığı gibi ek bir sorunu olan hastalarda kriyoterapi doğal olarak kontrendikedir. Bu hastalıklarda kriyoterapi uygulaması ile hastalığın şiddetinin artması söz konusudur. Bunun dışında sklerozan (morfea tipi) bazal hücreli karsinomlar ve malign melanom uygulama için uygun değildir. Çünkü sınırlar net belirlenemediği için tam olarak tahrip edilemeyebilir. Ancak palyatif amaçlı tedaviler önerilebilir.⁸⁻¹⁰

KRİYOTERAPİ KONTRENDİKASYONLARI ⁸⁻¹⁰

RÖLATİF KONTRENDİKASYONLAR	KESİN KONTRENDİKASYONLAR
Soğuk intoleransı	Biyopsi gerekliliği olan lezyonlar
Soğuk ürtikeri	Malign melanom
Otoimmün hastalıklar	Sklerozan bazal hücreli karsinom
Kryoglobulinemi	Skuamöz hücreli karsinom
Gözkapağındaki, saçlı derideki lezyonlar	
Piyoderma gangrenozum	
Raynaud hastalığı	

7-AVANTAJLAR VE DEZAVANTAJLAR

Kriyoterapi diğer tedavi yöntemlerine göre bazı avantajlara sahiptir. Kriyoterapi tedavide kullanılabilecek etkili bir yöntemdir. Çoğu çalışmada etkinliği ispatlanmıştır. Yöntemin diğer önemli avantajları arasında ise lokal anesteziye gereksinim olmaması ve kanamanın olmaması sayılabilir. Epidermal lezyonlar minimal hasar ile tahrip edilebilmektedirler. Kriyoterapi sonrasında iyi kozmetik sonuçlar alınmaktadır. Uygulama sonrasında oluşan yara enfeksiyonu seyrek rastlanılan bir komplikasyondur. Çabuk ve kolay uygulanır. Uygulama yerinde keloid veya hipertrofik skar gelişimi son derece nadir olarak görülmektedir. Yara enfeksiyonu riskinin nispeten düşük olması da önemli bir diğer avantaj olup, özellikle immünsuprese hastalarda girişim gerektiren lezyonlarda kolaylık sağlamaktadır. Hospitalizasyon zorunluluğu olmaması, yaşlı ve ciddi kardiyak ya da benzeri bir anestezi komplikasyonu oluşturabilecek hastalığı bulunanlarda uygulanabilir olması, ucuz olması bu yöntemin üstünlükleri olarak sayılabilir. Yine yan etkilerinin son derece nadir olmasından, lokal anestezi gerektirmemesinden ötürü gebelerde rahatlıkla kullanılabilir. Basit bir uygulama olmasından dolayı cerrahiden korkan hastalarda önerilebilir. ^{8,9,43}

Öte yandan bazı dezavantajlara da sahiptir. Histolojik inceleme mümkün değildir. Benign lezyonlarda kriyoterapi rahatlıkla kullanılabilir. Ancak malign lezyonlarda tüm lezyonun dondurulduğundan emin olunabilmesi için termokupl kullanılması gerekebilir. Uygulama sırasında belirgin bir ağrı yakınması olmasa da erime aşamasında

ağrı gelişir. Uygulama bir ölçüde ağrılı olup bu durum kişiden kişiye değişiklik göstermekte ve genellikle de iyi tolere edilmektedir. Lokal anestezi rutin olarak kullanılmamakla beraber özellikle geniş lezyonlarda gerçekleştirilen derin uygulamalarda gereklidir. Ödem en fazla gevşek dokularda görülmektedir. Göz çevresinde, dudak bölgesinde ciddi ödem gelişebilir. Kanama çok sık rastlanılan bir komplikasyon değildir.⁸⁻¹⁰

Kıkırdak üzerine yapılacak uygulamalar her ne kadar hekimi tedirgin etse de kıkırdak dokusu, donmanın yapacağı tahribe karşı nispeten dirençlidir. Kemik üzerinde gerçekleştirilecek derin donma nekroza sebep olabilir.⁸⁻¹⁰

8-KOMPLİKASYONLAR

Çok sık görülen bir komplikasyon olan hipopigmentasyon koyu renk tenlilerde daha belirgindir. En iyi kozmetik sonuç beyaz tenli, sarışın kişilerde elde edilir. Kriyoterapide genellikle anestezi gerekmediğinden, anestezik maddelere karşı reaksiyonu olan hastalar güvenle tedavi edilebilirler. Parmağa uygulama yapıldığında yüzüklerin sonradan oluşacak ödem nedeniyle uygulama öncesinde çıkarılması gerekmektedir.⁸⁻¹⁰ Tunca ve ark.'nın³⁴ 29 seboreik keratoz olgusunda yaptıkları çalışmada %10.3 oranında pigmentasyon değişiklikleri, %1 oranında atrofik skar izlenmiştir.

Kriyoterapi esnasında meydana gelen ağrı hastanın ağrı eşiğine ve lezyonun lokalizasyonuna göre değişebilen subjektif bir yakınmadır. Kriyojen maddenin ilk uygulanmasında yanma ve sıcaklık hissi vardır. Donmanın ilerlemesiyle birlikte soğuk uygulamasının periferik sinir uçlarında meydana getirdiği preanestezik etki nedeniyle ağrı azalır. Ancak, özellikle erime fazında ağrı, zonklama şeklini alarak biraz daha artar. Periungual bölge, parmak pulpası, dudak, saçlı deri ve şakaklardaki uygulamalarda ağrı yakınması daha fazladır. İşlemin kesilmesinden genellikle birkaç saat sonra ağrı kesilir. Ağrı eşiği düşük hastalarda, yukarıda sayılan bölgelerde yapılacak kriyoterapiden önce lokal anestezi yapılması uygundur. Yine ağrıyı önlemek için kriyoterapiden önce veya hemen sonra aspirin, parasetamol gibi ağrı kesiciler kullanılabilir.^{8-10,40}

İntradermal kanama ve nitrojen gazının deri altı birikimi çok nadir görülen komplikasyonlardır. Gaz epidermis ve subkutan doku arasında birikir. Fakat geçicidir, 24 saat içinde geriler.^{8,40,43}

Kriyoterapiden 12-24 saat sonra, epidermal hücre ölümüyle birlikte dermoepidermal bir bül oluşur. Bu bül, bazen içine kan sızmasıyla beraber hemorajik

karakter kazanabilir. Bül formasyonu kriyoterapinin bir komplikasyonu olmaktan çok, doğal sonucudur. Çok gergin ve ağrı veren büller patlatılarak ağrı giderilebilir. ^{8,40,43}

Postoperatif enfeksiyon riski çok azdır. Gerekğinde topikal ya da sistemik antibiyotik kullanılabilir. ^{40,43}

Kriyoterapiden sonra piyogenik granülom oluşması da nadir bir komplikasyon olup küretaj ile tedavi edilebilir. ^{40,43}

Psödoepitelyomatöz hiperplazi, kriyoterapiden genellikle 3-6 hafta sonra ortaya çıkar ve nadir bir komplikasyondur. ^{40,43}

Hipopigmentasyon kriyoterapiden sonra ortaya çıkan ve en sık karşılaşılan komplikasyondur. Açık tenli kişilerde sorun yaratmamasına karşın koyu renk tenlilerde ve zencilerde kozmetik bir problem oluşturur. Melanositler -4°C ila -7°C 'de tahrip olur. ^{40,43}

Kriyoterapi sonrası postenflamatuvar hiperpigmentasyon da izlenebilir. Genellikle merkezi bir hipopigmentasyonu çevreleyen hiperpigmente bir çember şeklinde izlenir. Bazen kullanılan konilere bağlı olarak da gelişebilir. ^{8,43}

Milia, derin lezyonların kriyoterapisinden sonra görülen bir komplikasyondur, genellikle bir problem teşkil etmez. ^{40,43}

Hipertrofik skar pek sık görülmeyen komplikasyondur, kriyoterapiden sonra keloid oluşumu hiç bildirilmemiştir. ^{40,43}

Kriyoterapiye bağlı his kaybı nadir bildirilen bir komplikasyondur. En çok parmakların lateral yüzleri, postaurikuler bölge dondurulduktan sonra ortaya çıkar. Ağrı ve soğuk duyusu, dokunma duyusuna göre daha geç iyileşir. İyileşme 6-12 ay içerisinde olur. ^{8,40,43}

Subkutan dokuları infiltre eden lezyonların kriyoterapi ile tedavisinden sonra o bölgelerde atrofi ve alopesi meydana gelir. ^{8,40,43}

KRİYOTERAPİ KOMPLİKASYONLARI VE YAN ETKİLERİ ⁸

ERKEN (2 hafta içerisinde):

Ağrı
Baş ağrısı
Ödem
Bül formasyonu
Senkop
Deri altı azot gazı birikimi

GEÇ (2-6 hafta içerisinde):

İnfeksiyon
Granülasyon dokusu oluşması
Kanama

ÇOK GEÇ (6 haftadan sonra):

Hiperpigmentasyon
Milia
Nöropati
Hipertrofik skar

KALICI:

Hipopigmentasyon
Alopesi
Atrofi

III-AMAÇ

Seboreik keratoz lezyonları genellikle asemptomatik olmakla beraber kaşıntıya veya kanamaya yol açabilir. Kozmetik olarak kötü görünüme neden olabilir. Bu nedenle de tedavi uygulanması gerekebilir. Tedavide küretaj, lazer, cerrahi eksizyon, kriyoterapi gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır.

Kriyoterapi ile lezyonlar dondurularak ortadan kaldırılmakta, çok iyi kozmetik ve fonksiyonel sonuçlar elde edilmektedir. Kriyoterapide çeşitli teknikler kullanılmaktadır. Çalışmamızda kriyoterapide halen kullanılmakta olan iki farklı yöntem olan sprej ve prob kriyoterapi tekniklerinin etkinlik, iyileşme süresi ve istenmeyen etkiler açısından karşılaştırılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

IV-GEREÇ VE YÖNTEM

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniğinde Haziran 2006- Haziran 2007 tarihleri arasında seboreik keratoz tanısı ile değerlendirilen, 18 hastadaki 80 lezyon çalışmaya dahil edildi. Tedavi talebi olan hastalar için araştırmaya dahil olma kriteri; seboreik keratoz tanısı almış olmak olarak saptandı. Araştırmadan dışlanma kriterleri ise; soğuk ürtikeri, kriyoglobulinemi, Raynaud hastalığı gibi soğuğa bağlı sorunlar, yüzde yerleşmiş lezyonlar ve çok kalın (>2 mm) olan lezyonlar olarak belirlendi. Bir kişide en fazla 10 adet lezyona tedavi uygulandı.

Erişkin hastalar arasından seçilen gönüllülere çalışma ile ilgili bilgi verildi ve yazılı onayları alındı (Ek 1). Katılımcıların demografik özellikleri, lezyon yerleşimi, çapı, lezyonun kalın (1 ile 2 mm arası) ya da ince (<1 mm) olması, açık ya da koyu renkli olması, uygulanan yöntem, tedavi yanıtı, görülen yan etkiler ve hangi tarihte ne gerekçe ile fotoğraf çekildiği izlem formuna kaydedildi. Uygulama sonrasında lezyonda gözlenen değişikliklerin fotoğrafı çekildi. Tedavi öncesi ve sonrası çekilen fotoğraflar ile uygulama başarısı değerlendirildi. Hastalardan işlem sırasında duydukları ağrıyı 0 ile 10 arasında puanlamaları istendi ve belirtilen puanlar da izlem formuna kaydedildi.

Seksen lezyon rastgele iki gruba ayrıldı. Oluşturulan gruplardan bir tanesine püskürtme kriyoterapi uygulanırken, diğerine prob ile kriyoterapi uygulandı. BR-30[®] sıvı nitrojen tankından Brymill CRY-AC[®] Kriyoterapi tabancasına sıvı nitrojen aktarıldı (Resim 1-2). Sıvı nitrojenin bir kanülden püskürtüldüğü püskürtme tekniği için kriyoterapi tabancası ile birlikte çapı 0.1 cm olan püskürtme ucu kullanıldı (Resim 3). Hem donma etkisini arttırmak hem de donma alanını sınırlamak için konik aplikatörlerden yararlanıldı (Resim 4). Lezyon yüzeyine 1 cm uzaklıktan uygulama gerçekleştirildi (Resim 5). Uygulama doku beyazladıktan sonra 15 saniye sürdürüldü. Prob uygulaması ise kriyoterapi tabancasındaki sıvı nitrojen ile soğutulan 0.3 cm veya 0.6 cm çaplarında olan metal uçların (Resim 6), 15 saniye kadar direkt dokuya teması ile gerçekleştirildi (Resim 7).

Hastalar uygulama sonrası oluşacak eritem, ödem, bül ve eksudasyon konusunda aydınlatıldı. Hastalar 3., 10. ve 21. günlerdeki kontrollerinde değerlendirildi. Kriyoterapi uygulanan alan epitelize olduktan sonra lezyon tedavi açısından değerlendirildi. Klinik olarak iyileşme varsa uygulama başarılı olarak kabul edildi. İyileşme lezyonun tam olarak kaybolması olarak kabul edildi. İyileşme yok ise uygulama başarısız olarak kabul edildi. İyileşme saptanmayan lezyonlarda tedavinin tekrarlanması

planlandı. Hastalar 2 ve 4 ay sonraki kontrollerinde tedavi komplikasyonları açısından değerlendirildi.

Çalışmanın istatistikleri için SPSS 11 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak ortalama değerler ve standart sapmalar hesaplandı. Gruplar arası karşılaştırmalarda ki kare testi ve student t testinden yararlanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.



Resim 1 BR-30 ® Sıvı nitrojen tankı



Resim 2 Brymill CRY-AC ® Kriyoterapi tabancası



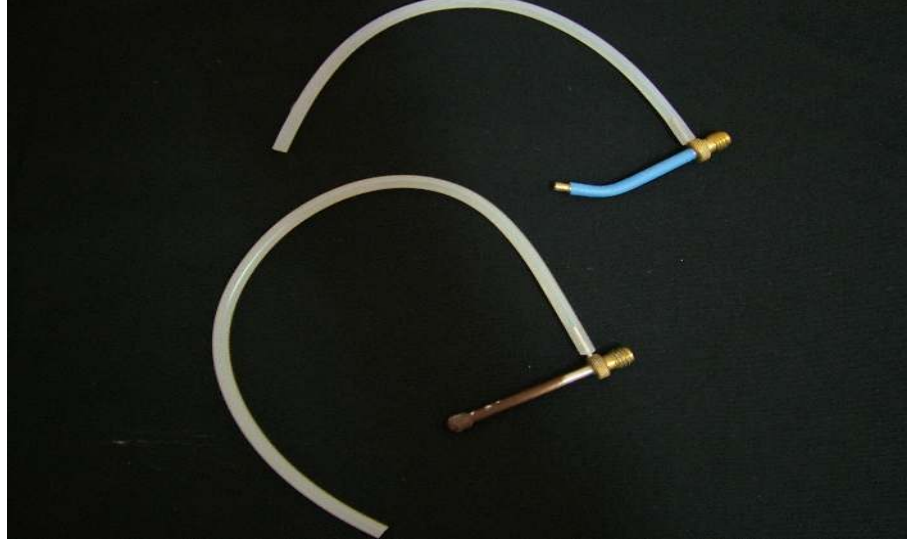
Resim 3 BR-102-A ® Sprey uç



Resim 4 Çeşitli çaplarda konik aplikatörler



Resim 5 Sprey kriyoterapi uygulaması



Resim 6 BR-214-3 ® , BR-214-6 ® Prob uçları



Resim 7 Prob kriyoterapi uygulaması

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR METNİ

Seboreik keratoz, her iki cinsteki yaşlı kişilerde çok sık görülen iyi huylu bir deri değişikliğidir. Keskin sınırlı ve çoğunlukla deriden kabarıktırlar. Çoğunlukla kahve renkli olmakla birlikte, açık kahve renkten siyaha kadar değişebilirler. Genellikle küçük ve birkaç mm çapında oldukları halde bazen daha büyük boyuta da ulaşabilirler. Yıllar içinde seboreik keratozlar büyüyüp, kaşınabilir, çarpma ve sürtünme sonucu kanayabilir ya da yalnızca görünümü kozmetik rahatsızlık oluşturabilir. Bu durumda tedavi edilmeleri gerekir. Tedavide küretaj, lazer, cerrahi eksizyon, kriyoterapi kullanılabilir. Kriyoterapi yönteminde seboreik keratozun dondurularak yok edilmesi hedeflenmektedir. Soğuk nitrojen gazı seboreik keratoz üzerine uygulanır. Günler içerisinde seboreik keratozun altında bir su kabarcığı oluşur ve bu kuruyarak bir kabuk oluşturur. Birkaç hafta içinde de seboreik keratoz iyileşir. Bu yöntemin istenmeyen ciddi yerel ya da sistemik etkileri bulunmamaktadır. Ancak kriyoterapi sonrası, geçici olmakla beraber açık ya da koyu renkli iz kalabilir. Yine bazı hastalarda seboreik keratoz tümüyle ortadan kaldırılamayabilir ve tekrar kriyoterapi gerekebilir.

Tedaviyi kabul etmeniz halinde sizden yapmanız istenen verilen randevu tarihinde üniversitemiz Dermatoloji Anabilim Dalı'ndaki girişim polikliniğine gelmenizdir. Yapılacak tedavi 15-20 dakikanızı alacaktır. Tedavi izlemi açısından, işlem öncesi ve kontrol muayenelerinde lezyonun fotoğrafı çekilecektir. Tedavi başarısı 3 hafta sonra yapılacak kontrolde değerlendirilecektir.

Yukarıda tedaviden önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu tedaviyi kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın kabul ediyorum.

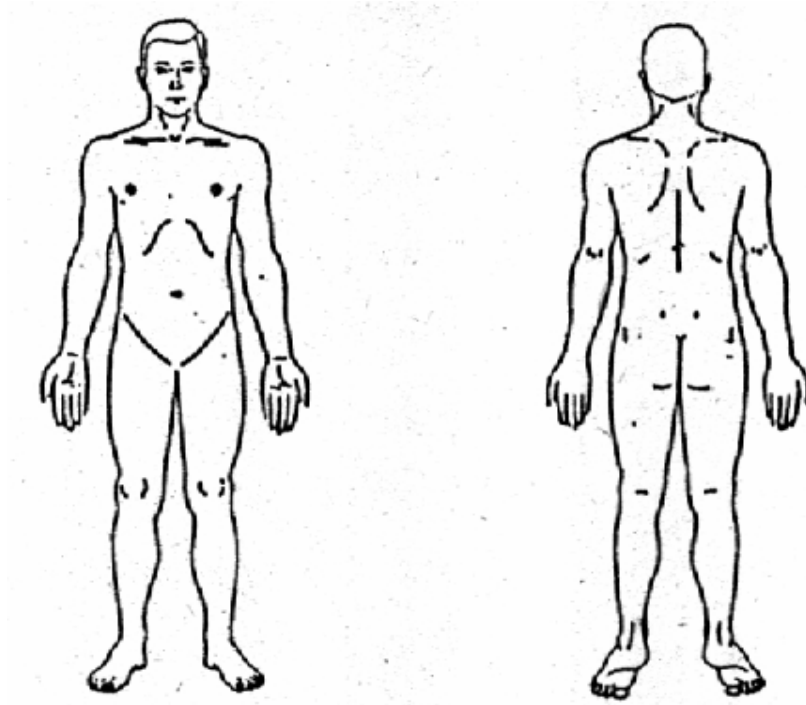
Hastanın Adı, İmzası, Tarih, Adresi (telefon no, varsa faks no.):

Açıklamalar yapan doktorun Adı, İmzası, Tarih:

* Bu belgenin birer kopyası hastaya ve hekime verilecek ve hasta dosyasına eklenecektir.

**SEBOREİK KERATOZ TEDAVİSİNDE KRİYOTERAPİ ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI
İZLEM FORMU**

Adı Soyadı: _____ Dosya No: _____
Yaş: _____ Cinsiyet: _____ Telefon: _____
Adres: _____



No	Çap	K/İ	A/K	P/S	Ağrı (0-10)	Yanıt	3. Gün Gözlem	10. Gün Gözlem	21. Gün Gözlem

No	Tarih	Fotoğraf Gerekeçe	No	Tarih	Fotoğraf Gerekeçe

*K/İ : Kalın / İnce *A/K: Açık/Koyu Renk *P/S: Prob/Sprey

*Yanıt (3. Hafta): Var/Yok

V – BULGULAR

Çalışmaya alınan 18 hastadan 13'ü erkek (%72.22), 5'i kadındı (%27.77). Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri ve lezyon sayıları Tablo 1'de gösterilmektedir. Hastaların cinsiyete göre yaş aralıkları, ortalama ve standart sapmaları Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların lezyon sayıları, yaş ve cinsiyetleri

Hasta numarası	Ad soyad	Cinsiyet	Yaş	Lezyon sayısı
1	SA	Erkek	69	10
2	CA	Erkek	62	2
3	KG	Erkek	55	3
4	MG	Erkek	58	6
5	ÜK	Erkek	66	3
6	BE	Erkek	57	3
7	MK	Kadın	66	2
8	HS	Erkek	65	4
9	GC	Erkek	51	3
10	DG	Erkek	78	8
11	MT	Kadın	70	8
12	MS	Erkek	75	6
13	ZB	Kadın	49	6
14	MÖ	Erkek	60	4
15	YÖ	Kadın	55	1
16	AAY	Erkek	45	2
17	EÜ	Erkek	65	6
18	AÇ	Kadın	51	3

Tablo 2. Hastaların cinsiyete göre yaş aralıkları, ortalama ve standart sapmaları

Hastalar	Yaş aralığı	Ortalama yaş ve standart sapma
Erkek (n=13)	45-78	65.05 ± 8.64
Kadın (n=5)	49-70	59.70 ± 9.91
Toplam (n=18)	45-78	63.71 ± 9.21

İki farklı kriyoterapi yönteminin karşılaştırılacağı çalışmamızda oluşturulan grupların benzer özellikte olmasına özen gösterildi. Oluşturulan grupların cinsiyet, yaş ve lezyon yerleşimi açısından karşılaştırılabilir olduğu saptandı. Onsekiz hastada toplam 80 adet seboreik keratoz seçildi. 13 erkek hastada 60 adet, 5 kadın hastada ise 20 adet lezyon çalışmaya alındı. Erkek hastalardaki toplam 60 lezyondan 30 tanesine sprej kriyoterapi uygulanırken, 30 tanesine prob kriyoterapi uygulandı. Kadın hastalardaki toplam 20 lezyondan 10 tanesine sprej kriyoterapi uygulanırken, 10 tanesine prob kriyoterapi uygulandı. Tablo 3'te 18 hastadaki toplam 80 lezyon için kaydedilmiş lezyon çapı, lezyonun kalın ya da ince olması, açık ya da koyu renkli olması, uygulanan yöntem, uygulama sırasında hissedilen ağrı, tedavi yanıtı gösterilmektedir.

Tablo 3. Hastalardaki lezyon özellikleri, yöntem, ağrı skoru ve tedavi yanıtı

Lezyon no	Hasta no	Çap (cm)	K/İ	A/K	Uygulanan yöntem	Ağrı	Tedavi yanıtı
1	1	0.6	K	K	S	4	Başarılı
2	1	0.4	İ	A	S	5	Başarılı
3	1	0.3	İ	A	S	5	Başarılı
4	1	0.9	K	K	S	5	Başarılı
5	1	0.6	İ	A	S	5	Başarılı
6	1	0.8	İ	A	S	6	Başarılı
7	1	0.4	İ	A	S	5	Başarılı
8	1	0.9	K	K	S	5	Başarılı
9	1	0.3	İ	A	S	5	Başarılı
10	1	0.6	İ	K	S	5	Başarılı
11	2	0.7	K	K	P	7	Başarılı
12	2	0.4	İ	A	P	7	Başarılı
13	3	0.6	K	K	P	6	Başarılı
14	3	0.7	K	K	P	6	Başarılı
15	3	0.2	İ	A	P	6	Başarılı
16	4	0.2	İ	A	S	3	Başarılı
17	4	0.3	K	K	S	4	Başarılı
18	4	0.3	K	K	S	4	Başarılı
19	4	0.4	K	K	S	4	Başarılı
20	4	0.2	İ	A	S	3	Başarılı
21	4	0.3	İ	A	S	4	Başarılı
22	5	0.4	İ	A	S	4	Başarılı
23	5	0.4	İ	A	S	5	Başarılı
24	5	0.4	İ	A	S	5	Başarılı
25	6	0.3	İ	A	P	7	Başarılı
26	6	0.2	İ	A	P	7	Başarılı
27	6	0.2	İ	A	P	7	Başarılı
28	7	0.1	İ	A	S	5	Başarılı
29	7	0.2	İ	A	S	5	Başarılı
30	8	0.2	İ	A	P	7	Başarılı
31	8	0.2	K	A	P	7	Başarılı
32	8	0.2	İ	A	P	7	Başarılı
33	8	0.2	K	A	P	7	Başarılı
34	9	0.2	İ	A	S	5	Başarılı
35	9	0.2	İ	A	S	5	Başarılı
36	9	0.2	İ	A	S	6	Başarılı
37	10	0.5	K	K	P	7	Başarılı
38	10	0.5	K	K	P	7	Başarılı
39	10	0.5	K	K	P	7	Başarılı
40	10	0.7	K	K	P	6	Başarılı
41	10	0.6	K	K	P	6	Başarılı

Tablo 3'ün devamı

Lezyon no	Hasta no	Çap (cm)	K/İ	A/K	Uygulanan yöntem	Ağrı	Tedavi yanıtı
42	10	0.9	K	K	P	7	Başarılı
43	10	0.8	K	K	P	7	Başarılı
44	10	0.4	İ	A	P	7	Başarılı
45	11	0.2	İ	A	S	6	Başarılı
46	11	0.3	İ	A	S	5	Başarılı
47	11	0.3	K	K	S	4	Başarılı
48	11	0.3	K	K	S	4	Başarılı
49	11	0.6	K	K	S	4	Başarılı
50	11	0.6	K	K	S	4	Başarılı
51	11	0.7	K	K	S	4	Başarılı
52	11	0.8	K	K	S	4	Başarılı
53	12	0.2	İ	A	P	7	Başarılı
54	12	0.3	K	K	P	6	Başarılı
55	12	0.4	K	K	P	6	Başarılı
56	12	0.4	K	K	P	7	Başarılı
57	12	0.4	K	K	P	6	Başarılı
58	12	0.4	K	K	P	7	Başarılı
59	13	0.2	İ	A	P	7	Başarılı
60	13	0.2	İ	A	P	8	Başarılı
61	13	0.3	K	K	P	8	Başarılı
62	13	0.2	K	K	P	7	Başarılı
63	13	0.2	İ	A	P	7	Başarılı
64	13	0.2	İ	A	P	7	Başarılı
65	14	0.2	İ	A	P	6	Başarılı
66	14	0.3	İ	A	P	7	Başarılı
67	14	0.7	İ	A	P	7	Başarılı
68	14	0.2	İ	A	P	7	Başarılı
69	15	0.6	K	A	P	8	Başarılı
70	16	0.4	İ	A	S	6	Başarılı
71	16	0.2	İ	A	S	7	Başarılı
72	17	0.3	İ	A	S	4	Başarılı
73	17	0.3	İ	A	S	5	Başarılı
74	17	0.2	İ	A	S	5	Başarılı
75	17	0.2	İ	A	S	5	Başarılı
76	17	0.2	İ	A	S	5	Başarılı
77	17	0.2	İ	A	S	4	Başarılı
78	18	0.6	K	K	P	5	Başarılı
79	18	0.7	K	K	P	7	Başarılı
80	18	0.4	İ	A	P	4	Başarılı

*K/İ: Kalın (Kalınlığı 1 ile 2 mm arası lezyon) / İnce (Kalınlığı 1 mm'den az lezyon)

*A/K: Açık kahverengi / Koyu kahverengi

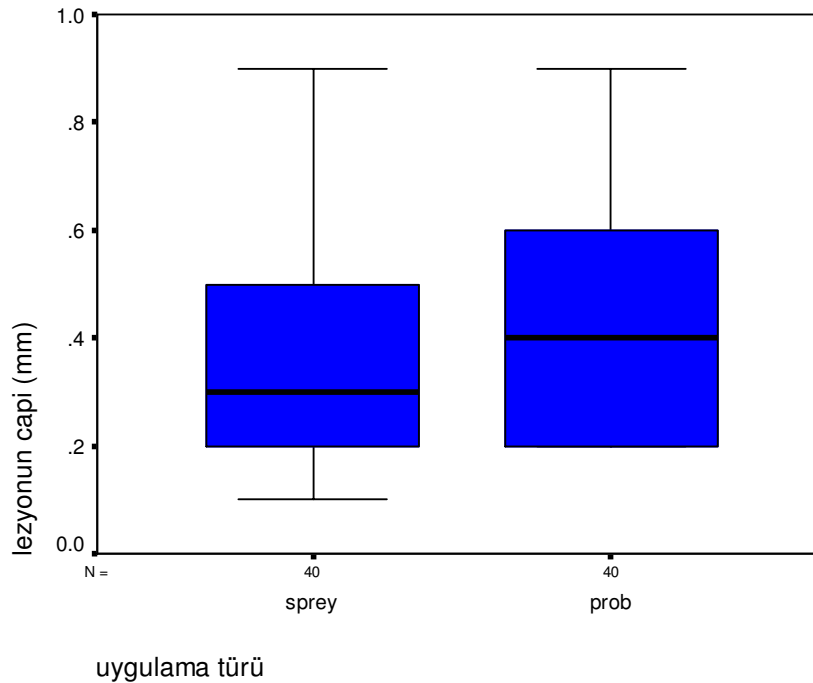
*Uygulanan yöntem: (Sprey kriyoterapi / Prob kriyoterapi)

Tablo 4’de uygulanan yönteme göre lezyonların cinsiyete göre dağılımları ki-kare testi ile, hastaların ortalama yaşı, ortalama lezyon çapı ise student t testi ile birbiri ile karşılaştırılmış ve iki farklı grup arasında farklılık bulunmamıştır.

Tablo 4. Lezyonların cinsiyete göre dağılımları, hastaların ortalama yaşı, ortalama lezyon çapı ve bu özelliklerin birbiri ile karşılaştırılmaları

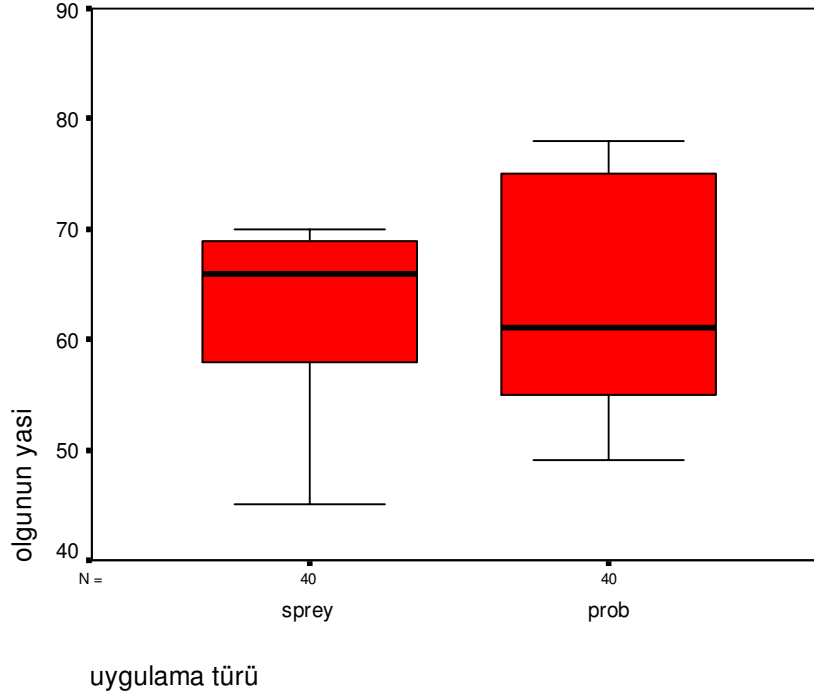
		Sprey kriyoterapi N (%)	Prob kriyoterapi N (%)	p deėeri
Cinsiyet	Erkek	30 (50.0)	30 (50.0)	1.000
	Kadın	10 (50.0)	10 (50.0)	
Yaş (ortalama±standart sapma)		64.03±7.18	63.40±10.96	0.764
Lezyon �apı (ortalama±standart sapma)		0.385±0.21	0.402±0.21	0.711

Şekil 1’de sprej kriyoterapi ve prob kriyoterapi uygulanan gruplarda ortalama lezyon  apıları karşılaştırılmıştır.



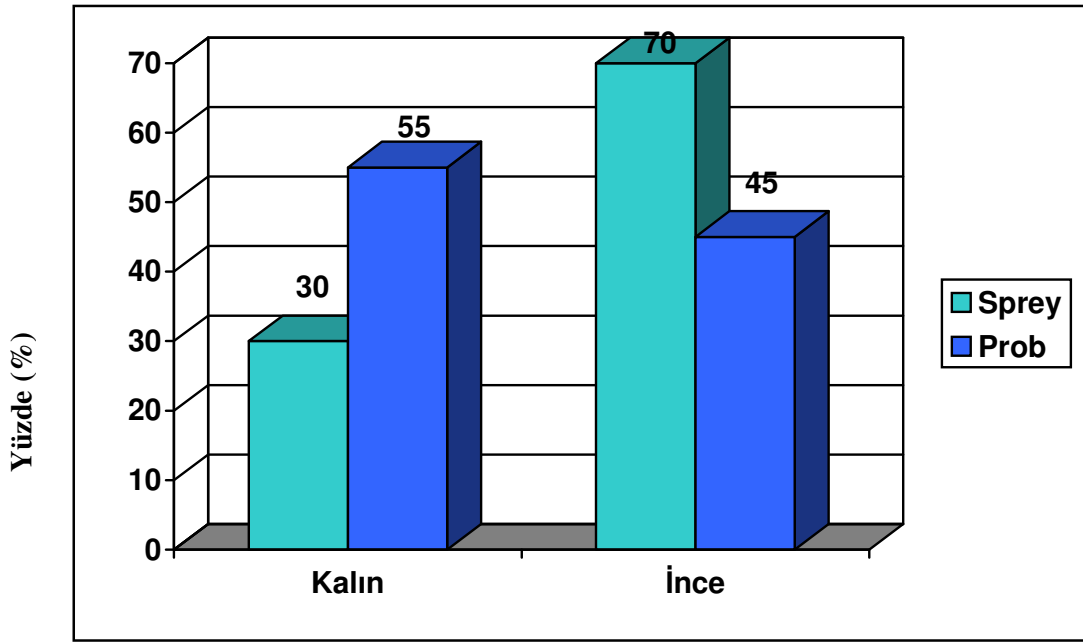
Şekil 1. Sprej ve prob gruplarında ortalama lezyon  apılarının karşılaştırılması (t test p:0.711)

Şekil 2’de sprej kriyoterapi ve prob kriyoterapi uygulanan gruplarda ortalama yaş karşılaştırılmıştır.



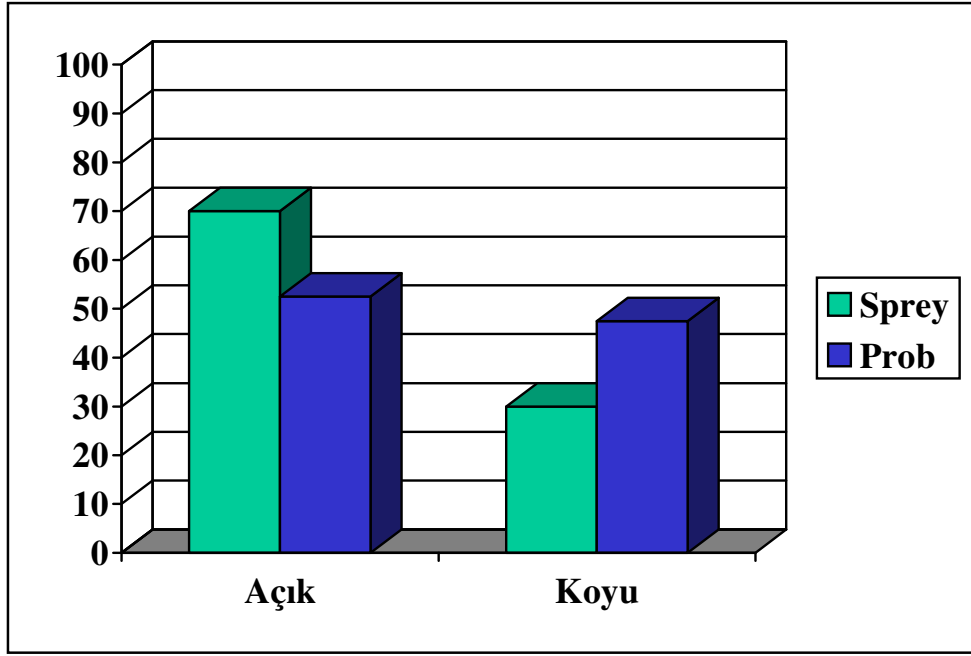
Şekil 2. Sprej ve prob gruplarında ortalama olgu yaşlarının karşılaştırılması (t test p:0.764)

Çalışmamızda yer alan lezyonların 46 tanesi (%57.5) ince (Lezyon kalınlığı 1 mm'den küçük olanlar) olarak, 34 tanesi (%42.5) kalın (Lezyon kalınlığı 1 ile 2 mm arası olanlar) olarak değerlendirildi. Sprey kriyoterapi uygulanan grupta lezyonların 28 tanesi ince (%70), 12 tanesi kalın (%30) olarak değerlendirildi. Prob kriyoterapi uygulanan grupta lezyonların 18 tanesi ince (%45), 22 tanesi kalın (%55) olarak değerlendirildi. Sprey ve prob uygulanan gruplarda lezyon kalınlığı bakımından anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir ($p=0.024$, $\chi^2=5.115$). Sprey uygulanan grupta daha çok ince lezyonlar yer almıştır. Şekil 3'de sprey kriyoterapi ve prob kriyoterapi uygulanan gruplarda lezyonların kalınlığı karşılaştırılmıştır.



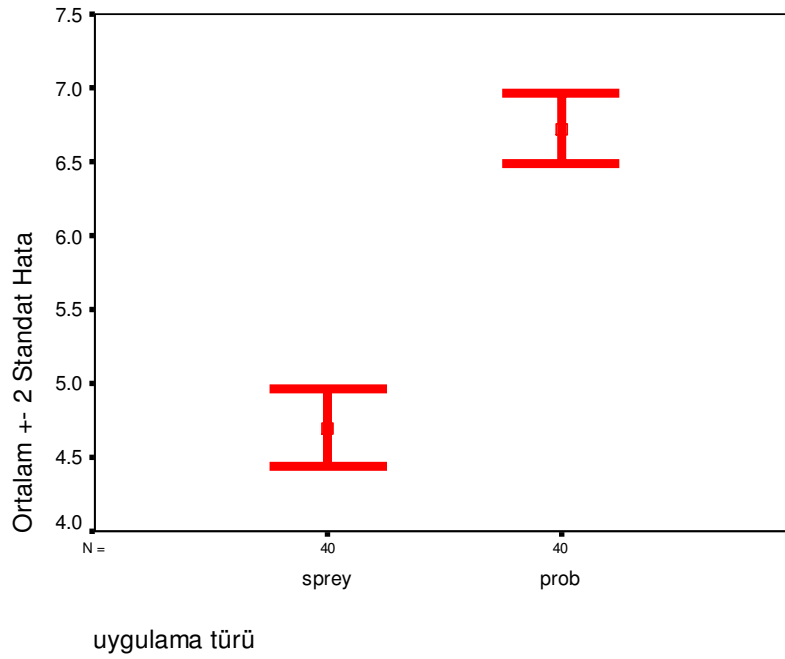
Şekil 3. Sprey ve prob uygulanan hastalarda lezyonların kalınlığının karşılaştırılması ($p=0.024$, $\chi^2=5.115$)

Çalışmamızda yer alan lezyonların 49 tanesi (%61.2) açık renkli olarak, 31 tanesi (%38.8) koyu renkli olarak değerlendirildi. Her iki grup birbiri ile karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Şekil 4’de sprej kriyoterapi ve prob kriyoterapi uygulanan gruplarda lezyonların açık ya da koyu renkli olmaları karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($\chi^2=2.581$; $p=0.108$).



Şekil 4. Sprej ve prob uygulanan hastalarda lezyonların renk açısından karşılaştırılması ($\chi^2 = 2.581$; $p=0.108$).

Çalışmamızda hastaların sprej ve prob kriyoterapi uygulamaları sırasında duyulan ağrıyı 0 ile 10 puan arası skorlamaları istendi. Sprej kriyoterapi uygulanan grupta ortalama ağrı şiddeti 4.70 ± 0.82 olarak hesaplanırken, prob kriyoterapi uygulanan grupta ortalama ağrı şiddeti 6.72 ± 0.75 olarak hesaplandı. Student t testinde $p=0.000$ olarak hesaplandı ve farkın anlamlı olduğu bulundu ($t = 11.499$; $p=0.000$). Prob grubunda hissedilen ağrı şiddeti, sprej grubundaki ağrı şiddetine göre daha yüksek bulundu. Şekil 5’de uygulamaya göre ağrı şiddeti ortalamaları gösterilmiştir.



Şekil 5. Uygulamaya göre ağrı şiddeti

Çalışma süresince hastalar 3., 10. ve 21. günlerde tedavi yanıtı ve yan etkiler açısından gözlemlendi. Uygulama sırasında tüm hastalarda lezyon bölgesinde buz topu oluşumu izlendi. Resim 8’de buztopu oluşumu gösterilmektedir. Uygulamanın hemen sonrasında ise eritem ve ödem oluştu. Resim 9’da eritem ve ödem görülmektedir. Üçüncü gün izleminde lezyonlarda beklendiği üzere bül oluşumu izlendi. Resim 10’da lezyon bölgesinde bül izlenmektedir. Onuncu günde ise bülün rezorbe olduğu ve lezyon üzerinde eskar oluştuğu izlendi. Resim 11’de eskar oluşumu izlenmektedir. Yirmibirinci günde lezyonların tümünde hipopigmentasyon ile iyileşme görüldü. Resim 12’de hipopigmentasyon görülmektedir.

Hastalar uygulamadan 2 ve 4 ay sonraki kontrollerinde tedavi komplikasyonları açısından değerlendirildi. Bu hastalarda yer alan lezyonlar değerlendirildiğinde hipopigmentasyonun devam ettiği gözlemlendi.



Resim 8 Kriyoterapi uygulaması sonrası buztopu oluşumu



Resim 9 Kriyoterapi uygulaması sonrası eritem ve ödem gelişimi



Resim 10 Kriyoterapi uygulaması sonrası bül oluşumu



Resim 11 Kriyoterapi uygulaması sonrası eskar oluşumu



Resim 12 Kriyoterapi uygulaması sonrası hipopigmentasyon

Yaptığımız çalışmada seboreik keratozların tedavisinde kriyoterapi kullanarak yüksek oranda başarı elde ettik. Prob grubunda 40 lezyondan 40 tanesinde iyileşme (%100) izlendi. Sprey grubunda 40 lezyonda 40 tanesinde iyileşme (%100) izlendi. Yani tüm seboreik keratozlar 2. bir seansa gerek duymaksızın kriyoterapi ile ortadan kaldırıldılar. Doğal olarak tedavi başarısı açısından her iki grup birbiri ile karşılaştırıldığında da aralarında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı. Resim 13-16'da sprej kriyoterapi öncesi ve sonrasında lezyonların görünimleri izlenmektedir. Resim 17-20'de ise prob kriyoterapi öncesi ve sonrasında lezyonların görünimleri izlenmektedir.



Resim 13 Onaltı numaralı hastada spreycryoterapi öncesi lezyonun görünümü



Resim 14 Onaltı numaralı hastada spreycryoterapi sonrası lezyonun görünümü



Resim 15 Bir numaralı hastada spre y kriyoterapi öncesi lezyonun görünümü



Resim 16 Bir numaralı hastada spre y kriyoterapi sonrası lezyonun görünümü



Resim 17 Onsekiz numaralı hastada prob kriyoterapi öncesi lezyonun görünümü



Resim 18 Onsekiz numaralı hastada prob kriyoterapi sonrası lezyonun görünümü



Resim 19 Ondört numaralı hastada prob kriyoterapi öncesi lezyonun görünümü



Resim 20 Ondört numaralı hastada prob kriyoterapi sonrası lezyonun görünümü

VI – TARTIŞMA

Kriyoterapi dermatolojide bir çok hastalığın tedavisinde kullanılmakta olan bir tedavi yöntemidir. Aktinik keratoz, verruka vulgaris, granuloma annulare, seboreik keratoz lezyonları endikasyonları arasında sayılabilir.^{48,49} Kriyoterapi pratikte yaygın olarak kullanılmakla beraber, bu konuda farklı uygulama tekniklerinin karşılaştırılmasına yönelik çalışmaların nisbeten az sayıda olduğu görüldü. Çeşitli kaynaklarda kriyoterapi seboreik keratoz tedavisinde ilk başvurulacak tedavi yöntemi olarak önerilmekle beraber, uygulama yöntemi, uygulama süresi, tedavi başarı oranları ya da karşılaşılan yan etkilerin oranlarına dair bilgiye rastlanılmadı. Seboreik keratoz tedavisinde sprej ve prob kriyoterapi yöntemlerinin karşılaştırıldığı çalışmamız öncesinde yapılan literatür taramasında da daha önce gerek seboreik keratozlarda kriyoterapinin etkinliği gerekse de farklı uygulama tekniklerinin karşılaştırıldığı bir çalışma saptanamadı. Biz bu çalışmada kriyoterapide farklı uygulama yöntemleri ile seboreik keratoz sağaltımında elde edilen başarı oranlarını, uygulama sırasında ortaya çıkabilecek sorunları, sonrasında oluşabilecek komplikasyonları ve yan etkileri belirlemeyi amaçladık.

Seboreik keratoz görülme sıklığı yaşla artmaktadır.^{2,4} Çalışmamızda yaş ortalaması erkek hastalarda 65.05 ± 8.64 kadın hastalarda ise 59.70 ± 9.91 hesaplandı. Çalışmamızda yer alan hastaların çoğunluğu erkekti. Çeşitli çalışmalarda her iki cinsten eşit görüldüğü bildirilmiştir.⁴ Fakat erkeklerde daha sık görüldüğünü bildiren yayınlar da vardır.¹¹ Yapılan literatür taramasında lezyonların kalınlık ya da renk özelliklerine dair bilgiye rastlanılmadı. Genel olarak hastalardaki seboreik keratoz lezyonları beklenen özellikteydi.

Çalışmada yer alan lezyonların 46 tanesi (%57.5) ince olarak, 34 tanesi (%42.5) kalın (>1 mm) olarak değerlendirildi. Sprej kriyoterapi uygulanan grupta lezyonların 28 tanesi ince (%70), 12 tanesi kalın (%30) olarak değerlendirildi. Prob kriyoterapi uygulanan grupta lezyonların 18 tanesi ince (%45), 22 tanesi kalın (%55) olarak değerlendirildi. Lezyon kalınlığı bakımından anlamlı bir fark vardı. Sprej uygulanan grupta daha çok ince lezyonların yer aldığı görüldü. Çalışmada yaş ve cinsiyet özellikleri açısından benzer özellikte gruplar oluşturulmaya çalışılmakla beraber lezyonlar gruplara rastgele dağıtıldı.

Çalışmada yer alan lezyonların 49 tanesi (%61.2) açık renkli olarak, 31 tanesi (%38.8) koyu renkli olarak değerlendirildi. Açık ya da koyu renkli olan lezyonların uygulama gruplarına göre dağılımına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark

bulunmadı. Açık ya da koyu renkli lezyonlarda tedavi başarısı açısından da bir fark bulunmadı.

Yaptığımız çalışmada seboreik keratozların tedavisinde kriyoterapi kullanarak yüksek oranda başarı elde ettik. Prob grubunda 40 lezyondan 40 tanesinde iyileşme (%100) izlendi. Sprey grubunda da 40 lezyonda 40 tanesinde iyileşme (%100) izlendi.

Herron ve ark.'nın 15 hastalık bir grupta yaptıkları bir çalışmada, hastalarda seçilen 9'ar lezyonun her birine farklı tedaviler uygulanmıştır. Her hastada seçilen lezyonlara, kriyoterapi, günde bir kez tazaroten %0.1 krem, günde iki kez tazaroten %0.1 krem, günde bir kez kalsipotriol %0.005 krem, günde iki kez kalsipotriol %0.005 krem, günde bir kez imikuimod %5 krem, günde iki kez imikuimod %5 krem, günde bir kez vanikrem ve günde iki kez vanikrem uygulanmıştır. Kriyoterapi tüm lezyonlarda (%100), tazaroten %0.1 krem 2x1 15 hastanın 7'sinde (%46.6) başarılı bulunmuş, diğer tedaviler başarısız bulunmuştur. 6 ay sonraki değerlendirmede kriyoterapi uygulanan alanlarda herhangi bir pigmentasyon değişikliği ya da skar gelişimi izlenmemiştir. Kriyoterapi ve tazaroten krem tedavilerinin karşılaştırılması sonucu ise kriyoterapi grubunda tedavi başarısı anlamlı olarak daha başarılı bulunmuştur. Tazaroten krem 10 hastada yanma, irritasyon, kaşıntı gibi yan etkilere yol açmıştır. Yan etki açısından kriyoterapi ile tazaroten uygulaması karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Tazaroten kullanılan grupta daha fazla yan etki izlenmiştir.³³

Tunca ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada 29 seboreik keratoz lezyonuna kriyoterapi uygulanmış ve 28'inde (%96.6) iyileşme saptanmıştır. 3 lezyonda (%10.3) pigmentasyon değişiklikleri gözlenmiştir. Atrofik skar ise 1 lezyonda saptanmıştır.³⁴ Bizim çalışmamızda ise lezyonların tamamında hipopigmentasyon izlenirken hiçbir lezyonda skar gelişmemiştir. Çalışmadaki yan etkiler açısından baktığımızda sprej uygulanan hastaların 40 tanesinde (% 100) hipopigmentasyon izlendi. Prob uygulanan hastaların 40 tanesinde (% 100) hipopigmentasyon izlendi. Mark Andrews'un yazdığı bir makalede ince seboreik keratoz lezyonları için 5-10 sn sprej kriyoterapinin etkili olduğu belirtilmiştir. Daha kalın olan lezyonlar için iki siklus önerilmiştir. Hipopigmentasyon major yan etki olarak gösterilmiştir.⁸ Seboreik keratoz lezyonları için çeşitli kaynaklarda 5 ile 30 sn arası değişen kriyoterapi uygulama süreleri önerilmektedir.^{40,50,51} Çalışmamızda kriyoterapi sonrası lezyonların tümünde hipopigmentasyon izlendi. Onbeş sn tedavi uygulandığı düşünülürse daha kısa süreli

uygulamalar ile yan etki ve tedavi etkinliği değerlendirilebilir. Daha kısa süreli uygulamalar ile oluşacak melanosit hasarı azaltılabilir. Hipopigmentasyon geçici de olabilir. Donma alanı sınırından melanosit migrasyonu ve kıl follikülerindeki hasar görmemiş melanositler ile zaman içinde repigmentasyon oluşabilir.⁵⁰ Hipopigmentasyon görülme sıklığının çalışmamızda yüksek olmasının nedeni tedavi süresi ile ilgili olabilir. Daha kısa süreli tedavi protokolleri ile hipopigmentasyon görülme sıklığı azaltılabilir. Fakat muhtemelen böyle bir protokolda başarı oranı da azalacaktır. Ayrıca tedavi sonrası oluşan hipopigmentasyon seboreik keratoz lezyonu ile karşılaştırıldığında, kozmetik olarak daha kabul edilebilir bir görünümüdür. Literatürde lezyon çevresine de kısa süreli kriyoterapi uygulaması yapılarak oluşacak kontrastın azaltılabileceği bildirilmiştir.⁵⁰ Seboreik keratoz tedavisinde kullanılan diğer tedavilere örneğin lazer uygulamalarına bakıldığında hipopigmentasyonun bu yöntemde de sık görülen bir yan etki olduğu belirtilmiştir.^{36,52} Ayrıca lazer uygulaması kriyoterapiye göre pahalı bir yöntemdir.³⁶

Graham ve ark.⁴⁰ ince seboreik keratoz lezyonları için 15 sn süre ile spreyci kriyoterapi önermiştir. Kriyoterapi sonrasında yara bakımı için sabun ve su ile yıkama tavsiye edilmiştir. Çoğu benign lezyonun 2 hafta içinde iyileştiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da lezyonların 3 hafta içinde reepitelizasyon ile iyileştiği görüldü.

Çeşitli literatürlerde kriyoterapi sonrası eritem izlendiği, sonrasında giderek artan ödem ve postoperatif üçüncü günde bül gelişiminden bahsedilmektedir.^{9,40,44} Bizim çalışmamızda da kriyoterapi sonrası hızla gelişen eritem, ödem ve üçüncü gün bül gelişimi izlenmiştir. Doku tahribi prensibi ile uygulanan bir yöntem olan kriyoterapide bunlar beklenen komplikasyonlar olarak kabul edilirler. Zaten kriyoterapi sonrası bül oluşumu beklenen ve tedavi başarısı açısından istenen bir gelişmedir. Ancak çok büyük veya hemorajik olanlarda bül içeriğinin boşaltılması ve topikal antibiyoterapi önerilebilir.⁴⁰ Çalışmaya alınan hastalara yaranın iyileşme süreci anlatıldı ve oluşacak bülün sağlam bırakılması öğütüldü. Oluşan bülün tavanı iyileşmekte olan yara için steril bir örtü gibi kullanıldı.^{2,40} Kriyoterapi sonrasında hastalara herhangi bir tedavi önerilmemekle beraber hiçbir lezyonda sekonder enfeksiyona bağlı komplikasyon izlenmedi. Bu bilgilerin ışığında kriyoterapi sonrasında lezyonların kendiliğinden iyileşmeye bırakılabileceği, hastaların tedavi sonrasında sıkça kontrol edilmelerine gerek olmadığı kararlaştırıldı. Bununla birlikte immünsüprese hastalarda, yara iyileşmesi yavaş olan hastalarda topikal antibiyoterapi önerilebilir.

Sprey veya prob kriyoterapi yöntemlerinin uygulanması sırasında çoğu hastanın yanma ve ağrı tarif ettikleri bilinmektedir. Çoğunlukla ilk yarım saatte bu rahatsızlık geçmektedir. Çalışmamızda hastaların sprej ve prob kriyoterapi uygulamaları sırasında duyulan ağrıyı 0 ile 10 puan arası skorlamaları istendi. Sprej kriyoterapi uygulanan grupta ortalama ağrı şiddeti 4.70 ± 0.82 olarak hesaplanırken, prob kriyoterapi uygulanan grupta ortalama ağrı şiddeti 6.72 ± 0.75 olarak hesaplandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Prob kriyoterapi sırasında prob ucunun lezyona temas ettirilmesinin oluşan ağrı şiddetini arttırdığı düşünüldü. Temasla uygulanan basınç ve belki de donma alanının sprej kriyoterapiye göre daha fazla oluşu ağrı şiddetinin fazla oluşunda etken olabilir. Literatürde dokuya prob ile basınç uygulanarak donma etkisinin artırılabilirliğinden bahsedilmiştir.^{9,40} Uygulama sırasında ve sonrasında gelişebilecek yanma ya da ağrı için hastalara uygulamadan kısa süre önce parasetamol önerilebilir. Uygulama öncesi kullanılacak topikal anestezi maddeleri ile de ağrı şiddeti azaltılabilir. Yine ağrıyı azaltmak için kriyoterapi sonrası lezyona soğuk uygulama yapılabilir.⁴⁰ Uygulama sırasında hissedilen ağrı sprej kriyoterapiye daha az olduğundan, tedavide sprej kriyoterapi tercih edilebilir.

Uygulama yöntemlerini kullanılan ekipmanlar açısından karşılaştırdığımızda özellikle prob kriyoterapi yönteminde lezyonun çapına göre uygun prob ucu bulma zorunluluğu vardır. Bizim çalışmamızda kullanılan 3 ve 6 mm çaplarındaki prob uçları ile uygulama yaptığımız lezyonlarda yeterli donma alanı sağlayabildik. Sprej kriyoterapiye ise çeşitli çaplarda uçlar olmakla beraber 0.1 cm çapındaki uç ile 1 cm çapa kadar olan lezyonlarda yeterli olunabilmektedir. Prob kriyoterapi uygulamasında gerekebilecek prob uç sayısı düşünüldüğünde maliyetin daha yüksek olacağı söylenebilir.

Kriyoterapi yöntemlerinin uygulanabilirliğine baktığımızda ise prob kriyoterapi uygulamasında prob ucunun tedavi süresi boyunca doku ile temasının sağlanabilmesi gereklidir. İşlem sonrasında ise doku ile prob ucu arası yapışma söz konusu olabilir. Prob ucu yavaşça geriye çekilmeli, eğer yapışmışsa probun ısınması için beklenmelidir. Bizim yaptığımız uygulamalarda böyle bir sorunla karşılaşmadık fakat 15 sn'den daha uzun süreli tedavilerde prob ucunu birden geriye çekmemeye dikkat edilmelidir. Sprej kriyoterapi uygulaması sırasında ise bir elle kriyoterapi tabancası tutulurken diğer elle lezyon bölgesinde donma alanını sınırlamak için konik aplikatörler kullanılır. Uygulama süresince konik aplikatörün, kriyojen maddenin çevre dokuya doğru yayılmasını önleyecek şekilde doku ile temasının sağlanmasına

dikkat edilmelidir. Yine lezyonun yerleşim yerine göre bu aplikatörlerin kullanılmasında sorunlar yaşanabilir.

Kriyoterapi sonrası çok nadir olarak kanama bildirilmiştir. Özellikle prob kriyoterapi sonrasında probun ısınması beklenmeden çekilecek olursa bir miktar kanama olabilir. Yine bazı literatürlerde kriyoterapi öncesi aspirinin kesilmesinin gereksiz olduğu vurgulanmıştır. Çalışmamızda her iki yöntem sonrasında da hiçbir lezyonda kanama izlenmedi.

Kriyoterapi sırasında tam mekanizması bilinmemekle beraber senkop bildirilmiştir. Muhtemelen vazovagal yanıtla bağlı ortaya çıkmaktadır. Özellikle yaşlı hastalarda, burun ya da parmak ucuna yapılan ağırlı olabilecek uygulamalar sonrası izlenmektedir. Bu ataklar hastanın oturması ya da supin pozisyonunda dinlenmesi ile kısa sürede sonlanmaktadır.⁴⁰ Çalışmamızda uygulamalar sırasında hastaların oturur pozisyonunda olmalarına dikkat edilmiş, hiçbir hastada böyle bir problem yaşanmamıştır.

Kriyoterapi sonrasında ödem oluşumu beklenen bir gelişmedir. Oluşacak ödemin şiddeti, hastaya ne kadar süre uygulama yapılacağına, lezyonun vücudun hangi bölgesinde olduğuna bağlı olarak değişmektedir. Yüz gibi deri kalınlığının az olduğu bölgelerde daha şiddetli ödem gelişimi beklenmektedir.^{2,3,43,44} Çalışmamıza alınan tüm lezyonlar sırt yerleşimi olduğu için bu yönde bir karşılaştırma yapılmadı. Çalışmamızda hastalara uygulanan iki farklı yöntem sonrasında oluşan ödem açısından belirgin bir fark izlenmedi.

Dev boyutlu seboreik keratoz lezyonlarında topikal 5-florourasil ile tedavi denenebilir.⁵³ 2004 yılında Chun ve ark. seboreik keratoz lezyonlarında triklorasetik asit ile kimyasal soyma işlemi uygulamışlar ve 23 hastanın 19'unda tedaviye yanıt almışlardır.³⁸ Yine dermabrazyon ile başarılı kozmetik sonuçlar bildirilmiştir.³⁹ Fakat bu yöntemlerin seboreik keratoz lezyonlarında kullanımı ile ilgili bildirilen çalışma sayısı son derece azdır ve bu yöntemlerle kriyoterapinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Piyojenik granuloma oluşumu nadiren verruka vulgaris, bazal hücreli karsinoma kriyoterapisi sonrası bildirilmiştir. Bu komplikasyonun tedavisinde küretaj ya da kimyasal koterizasyon kullanılabilir.^{3,40,43} Bizim olgularımızın ise hiçbirinde piyojenik granuloma gelişimi izlenmedi.

Çalışmamızda sprey ve prob kriyoterapi uygulanan gruplarda lezyon kalınlığı bakımından anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir. Sprey uygulanan grupta daha çok ince lezyonlar yer almıştır. Çalışmada yaş ve cinsiyet özellikleri açısından benzer özellikte

gruplar oluşturulmaya çalışılmakla beraber lezyonlar gruplara rastgele dağıtıldı. Yapılacak yeni çalışmalarda lezyon kalınlığı açısından da benzer gruplar kurmaya dikkat edilebilir.

Çalışmamızda tüm lezyonlarda hipopigmentasyon izlendi. Hastaların tedavi komplikasyonları açısından değerlendirildiği 2 ve 4 ay sonraki kontrollerinde lezyonlarda hipopigmentasyonun devam ettiği görüldü. Fakat hipopigmentasyonun geçici olabileceği de düşünülürse, bu konuda daha net karar verebilmek için hastaların uzun süreli izlemine gereksinim vardır.

Sprey ve prob kriyoterapi uygulamalarının karşılaştırıldığı çalışmamızda her iki grupta tedavi etkinliği açısından fark yoktu. Bununla birlikte uygulamalar arasında hissedilen ağrı şiddeti bakımından anlamlı fark bulundu. Prob kriyoterapi uygulaması sırası hissedilen ağrı şiddeti, spreysel kriyoterapiye göre yüksekti. Çoğunlukla kozmetik amaçlarla yapılan bu tedavide uygulamalar arası tercihte, hissedilen ağrı şiddeti önemli olabilir.

Maliyet açısından bakıldığında ise prob kriyoterapide daha fazla ekipman gereksiniminin olması maliyeti arttırmaktadır. Her iki yöntemde kullanılan sıvı nitrojen miktarı net olarak ölçülemedi. İleride yapılacak olan çalışmalarda, uygulama yöntemine göre kullanılan sıvı nitrojen miktarı arasında bir farkın olup olmadığı da araştırılabilir.

Spreysel kriyoterapide bir elle kriyoterapi tabancası tutulurken diğer elle konik aplikatörün tutulmasının zorluğu yanında, prob kriyoterapide uygun prob ucu bulma zorluğu mevcuttur. Hekim bu yönden kendine göre uygulaması kolay yöntemi seçebilir.

VII - SONUÇ

Çoğu kaynakta kriyoterapi seboreik keratoz tedavisinde ilk seçenek olarak önerilmektedir. Seboreik keratoz tedavisi farklı teknikler ile uygulanabilmektedir. Çalışmamızda seboreik keratoz tedavisinde kriyoterapide kullanılan iki farklı teknik olan sprey ve prob uygulamaları etkinlik ve istenmeyen etkiler açısından karşılaştırılmaktadır. Böylelikle seboreik keratoz sağaltımında en uygun tekniğin bulunması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda seboreik keratozların tedavisinde kriyoterapi kullanarak yüksek oranda başarı elde ettik. Tedavi başarısı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Çalışmadaki yan etkiler açısından baktığımızda sprey ve prob kriyoterapi uygulanan lezyonların tamamında hipopigmentasyon izlendi. İki ay ve dört ay sonra yapılan kontrollerde, lezyonların tamamında hipopigmentasyon devam ediyordu. Her iki grupta da uygulama süresi 15 saniye olarak belirlendi. Daha kısa süreli uygulamalar ile hipopigmentasyon görülme sıklığının azalabileceği düşünüldü. Çalışmamızda tüm lezyonlarda hipopigmentasyon gelişmekle beraber, seboreik keratoz lezyonuna göre daha kabul edilebilir bir kozmetik görünüm oluşmaktadır. İleride yapılacak çalışmalarda oluşturulacak gruplara farklı sürelerde kriyoterapi uygulanarak, tedavi etkinliği ve yan etki sıklığı değerlendirilebilir.

Çalışmamızda hastalardan, uygulamalar sırasında duydukları ağrıyı 0 ile 10 arasında puanlamaları istendi. Yapılan gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Prob kriyoterapi uygulanan grupta hastaların hissettiği ağrı şiddetinin daha fazla olduğu tespit edildi. Tedavi etkinliği veya yan etki oranları benzer olan bu iki farklı yöntemde, hissedilen ağrı şiddetinin tedavi seçiminde etkili olabileceği düşünüldü.

İki farklı teknik kullanılan ekipmanlar açısından karşılaştırıldığında özellikle prob kriyoterapi yönteminde daha fazla ekipmana ihtiyaç duyuldu. Prob kriyoterapide lezyonun çapına göre uygun prob ucu bulma zorunluluğunun olduğu görüldü. Bu da maliyet açısından da sprey kriyoterapi yönteminin tercih sebebi olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak iki farklı yöntemin karşılaştırıldığı çalışmamızda her iki yöntemin de etkin olduğu görülmüştür. Prob kriyoterapiye göre daha az ağrılı olmasından ve daha az ekipmana ihtiyaç duyulmasından dolayı sprey kriyoterapinin tercih edilebileceği düşünüldü. Bu ve daha sonra yapılacak olan çalışmalarda, kriyoterapi uygulama yöntemlerinin maliyeti, hekim açısından uygulama kolaylığı ya da uygulama sırasında hissedilen ağrı gibi parametrelere dikkat edilerek kriyoterapi etkinliği daha net olarak anlaşılabilir. Böylelikle dermatolojide, kriyoterapinin daha yaygın olarak kullanılmasının önü açılabilir.

VIII - ÖZET

Seboreik keratoz, epidermal keratinosit proliferasyonu ile oluşan, genellikle pigmente, benign karakterli bir epidermal tümördür. Lezyonlar genellikle asemptomatik olmakla beraber kaşıntıya, kanamaya yol açabilir. Kozmetik olarak kötü görünümüne neden olabilir. Bu nedenle de tedavi gerekebilir. Tedavide küretaj, lazer, cerrahi eksizyon, kriyoterapi gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır.

Seboreik keratozların kriyoterapisinde sprej tekniğı ya da prob tekniğı ile uygulama yapılabilmektedir. Bu çalışmada seboreik keratoz tedavisinde kriyoterapide kullanılan iki farklı teknik olan sprej ve prob uygulamaları etkinlik ve istenmeyen etkiler açısından karşılaştırılmaktadır. Böylelikle seboreik keratoz sağaltımında en uygun tekniğın bulunması amaçlanmıştır.

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniğinde Haziran 2006- Haziran 2007 tarihleri arasında seboreik keratoz tanısı ile değerlendirilen 80 lezyon çalışmaya dahil edildi. 80 lezyon rastgele 40'ar lezyonluk iki gruba ayrıldı. Oluşturulan gruplardan bir tanesine sprej kriyoterapi uygulanırken, diğerine prob ile kriyoterapi uygulandı.

Çalışmamızda seboreik keratozların tedavisinde kriyoterapi kullanarak yüksek oranda başarı elde ettik. Tedavi başarısı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Her iki grupta da tüm lezyonlarda hipopigmentasyon izlendi. Hastaların 2. ve 4. ay izlemlerinde hipopigmentasyonun devam ettiğı gözlemlendi. Sprej ve prob kriyoterapi uygulanan gruplarda hastalar ağrıyı 0 ile 10 arası puanladılar. Prob kriyoterapi uygulanan grupta hastaların hissettiğı ağrı şiddetinin, istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu tespit edildi.

İki farklı yöntemin karşılaştırıldığı çalışmamızda her iki yöntemin de etkin olduğu görülmüştür. Sonuç olarak, prob kriyoterapiye göre daha az ağrılı olmasından ve daha az ekipmana ihtiyaç duyulmasından dolayı sprej kriyoterapinin tercih edilebileceğı düşünülmüştür.

IX - İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)

Seborrheic keratosis is a benign, generally pigmented epidermal tumour which develops from proliferation of epidermal keratinocytes. Lesions are generally asymptomatic but may sometimes cause irritation, bleeding and may be cosmetically unacceptable. Thus treatment may be required. Therapeutic options include curettage, laser, surgical excision and cryotherapy.

Two different techniques used in the cryotherapy of seborrheic keratosis are spraying or use of probes. In this study these two different techniques, namely spray and probe applications, were evaluated in terms of efficacy and side effects. Thus, it is aimed to find the most suitable cryotherapy technique for treatment of seborrheic keratosis.

Eighty lesions diagnosed as seborrheic keratosis between June 2006 and June 2007 in the Dermatology Outpatient Unit of Adnan Menderes University Medical School were included in the study. The lesions were randomly divided into two groups of 40; to one of which spray cryotherapy was applied, whereas cryotherapy with probes was applied to the other. Patients were asked to score during treatment on a scale of 0 to 10.

Satisfactory results were achieved in both groups of seborrheic keratosis with the two different cryotherapy techniques. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of therapeutic outcome. All patients in both groups developed posttreatment hypopigmentation which was still observed in the second and fourth months of follow-up. The intensity of pain suffered was significantly more in the probe cryotherapy group.

Both methods of cryotherapy were found to be effective in the treatment of seborrheic keratosis in this study. Spray cryotherapy could be the preferred technique as it was less painful and required less equipment than probe cryotherapy.

X - KAYNAKLAR

- 1- Braun-Falco O, Plewing G, Wolff H.H, Burgdorf H.C. Benign epithelial tumors. In: Dermatology, 2nd Ed. Berlin: Springer-Verlag, 2000;1441-4
- 2- Pierson D, Bandel C, Ehrig T, Cockerell CJ. Benign epidermal tumors and proliferations. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP eds. Dermatology. Spain: Mosby, 2003;1697-1703
- 3- Odom RB, James WD, Berger TG: Epidermal nevi, neoplasms and cysts. In: Andrew's Diseases of the Skin, 9th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000; 800-6
- 4- MacKie RM, Quinn AG. Non-melanoma skin cancer and other epidermal skin tumours. In: Rook's Textbook of Dermatology. 7th Ed. Turin: Blackwell publishing, 2004; 36.1-36.42
- 5- Konishi E, Nakashima Y, Manabe T, Mazaki T, Wada Y. Irritated seborrheic keratosis of the external ear canal. Pathol Int 2003;53:622-6
- 6- Vincent Y. Benign Epithelial Tumors. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB eds. Dermatology in General Medicine. 5th ed. New York: Mc Graw-Hill Inc, 1999;873-6
- 7- Braun-Falco O, Plewing G, Wolff H.H, Burgdorf H.C. Operative dermatology. In: Dermatology, 2nd Ed. Berlin: Springer-Verlag, 2000;1809-12
- 8- Andrews M. Cryosurgery for common skin conditions. Am Fam Physician 2004; 69: 2365-72
- 9- İşçimen A, Arzuhal N. Kriyoterapi uygulamaları ve endikasyonları. Dermatose 2002;4:39-49
- 10- Kuflik E. Cryosurgery. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP eds. Dermatology. Spain: Mosby, 2003; 2177-2183
- 11- Kwon O, Hwang E, Bae J, Park H, Lee J, Youn J, Chung J. Seborrheic keratosis in the Korean males: causative role of sunlight. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2003;19:73-80
- 12- Roberts WE. Dermatologic problems of older women. Dermatol Clin 2006;24:271-80
- 13- Baykal Y, Karaduman A, Bükülmez G. Yaşlı hastalarda deri sorunları. Geriatri 1999;2:156-9

- 14- Yeatman JM, Kilkenny M, Marks R. The prevalence of seborrheic keratosis in an Australian population: does exposure to sunlight play a part in their frequency? *Br J Dermatol* 1997;137:411-4
- 15- Gushi A, Kanekura T, Kanzaki T, Eizuru Y. Detection and sequences of human papillomavirus DNA in nongenital seborrheic keratosis of immunopotent individuals. *J Dermatol Sci* 2003; 31: 143-9
- 16- Bai H, Cviko A, Betensky R, Crum CP. Immunophenotypic and viral correlates of vulvar seborrheic keratosis. *Hum Pathol* 2003; 34: 559-64
- 17- Borenstein M, Mirzabeigi M, Vincek V. Pityrosporum and seborrheic keratosis: an association. *DOJ* 2005; 11: 3-5
- 18- Hancox JG, Sheridan SC, Feldman SR, Fleischer AB. Seasonal variation of dermatologic disease in the USA: a study of office visits from 1990-1998. *Int J of Dermatol* 2004; 43: 6-11
- 19- Ko C, Shintaku P, Binder S. Comparison of benign keratosis using p53, bcl-1 and bcl-2. *J Cutan Pathol* 2005; 32: 356-9
- 20- Cathy L. Seborrheic keratosis with associated lesions: a retrospective analysis of 85 lesions. *Australas J Dermatol* 2006; 47: 109-13
- 21- Klimopoulos S, Kounoudes C, Pantelidaki C, Skrepetou K, Papoudos M, Katsoulis H. The Leser-Trelat sign in association with carcinoma of the ampulla of Vater. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1623-26
- 22- Ceylan C, Alper S, Kılınç I. Leser-Trelat sign. *Int J of Dermatol* 2002; 41: 687-8
- 23- Kirkham N. Tumors and cysts of the epidermis. In: Elder D. *Lever's Histopathology of the Skin*, 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 685-693
- 24- Sowden JM, Williams RB. The management of seborrheic keratosis by general practitioners, surgeons and dermatologists. *Br J Dermatol* 1998; 139: 340-61
- 25- Braun RP, Rabinovitz HS, Krischer J, Kreusch J, Oliviero M, Naldi L, Saurat JH. Dermoscopy of pigmented seborrheic keratosis: a morphological study. *Arch Dermatol* 2002;138:1556-60
- 26- Vun Y, De'Ambrosis B, Spelman L, Muir JB, Yong-Gee S, Wagner G, Lun K. Seborrheic keratosis and malignancy: collision tumour or malignant transformation. *Australas J Dermatol* 2006; 47: 106-8
- 27- Johr R, Saghari S, Nouri K. Eccrine porocarcinoma arising in a seborrheic keratosis evaluated with dermoscopy and treated with Mohs' technique. *Int J Dermatol* 2003; 42: 653-7

- 28- Rigopoulos D, Rallis E, Toumbis-Ioannou E, Limas C, Katsambas A. Seborrheic keratosis or occult malignant of the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 168-70
- 29- Al-Daraji WI, Al-Dawaud A. Primary cutaneous ganglionuroma arising within a seborrheic keratosis: a rare association. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 137-40
- 30- Giorgi V, Massi D, Salvini C, Mannone F, Carli P. Pigmented seborrheic keratosis of the vulva clinically mimicking a malignant melanoma: a clinical, dermoscopic-pathologic case study. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 17-9
- 31- Neuhaus I, LeBoit P, McCalmont TM. Seborrheic keratosis with basal clear cells: A distinctive microscopic mimic of melanoma in situ. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 132-5
- 32- Zabel RJ, Vinson RP, McCollough ML. Malignant melanoma arising in a seborrheic keratosis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 831-3
- 33- Herron M, Bowen A, Krueger GG. Seborrheic keratosis: A study comparing the Standard cryosurgery with topical calcipotriene, topical tazarotene and topical imiquimod. *Int J Dermatol* 2004; 43: 300-2
- 34- Tunca M, Taştan HB, Şutman K. Seboreik ve solar keratoz tedavisinde kriyoterapinin etkinliği. *T Klin J Dermatol* 1997;7:170-6
- 35- Walker NP, Lawrence CM, Barlow RJ. Physical and laser therapies. In: Rook's Textbook of Dermatology. 7th Ed. Turin. Blackwell publishing. 2004; 77.1-77.23
- 36- Mehrabi D, Brodell RT. Use of the alexandrite laser for treatment of seborrheic keratoses. *Dermatol Surg* 2002;28:437-9
- 37- Khatri KA. Ablation of cutaneous lesions using an erbium: YAG laser. *J Cosmet Laser Ther* 2003;5:150-3
- 38- Chun EY, Lee JB, Lee KH. Focal trichloroacetic acid peel method for benign pigmented lesions in dark-skinned patients. *Dermatol Surg* 2004;30:512-6
- 39- Pepper E. Dermabrasion for the treatment of a giant seborrheic keratosis. *J Dermatol Surg Oncol* 1985;11:646-7
- 40- Graham G, Barham K. Cryosurgery. *Curr Probl Dermatol* 2003; 15: 223-250
- 41- Freiman A, Bauganim N. History of cryotherapy. *DOJ* 2005; 11: 1-2
- 42- Suhonen RE, Kuflik EG. Cryosurgery methods for eyelid lesions. *J Dermatol Treat* 2001; 12: 135-9

- 43- Graham G. Cryosurgery. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB eds. *Dermatology in general medicine*. 5th ed. New York: Mc Graw-Hill Inc, 1999; 2981-6
- 44- İçke İ, Başak PY. Cryotherapy in dermatology. *J Med Sci* 2004;24:383-95
- 45- Ahmed I, Agarwal S, Berth-Jones J. Liquid nitrogen cryotherapy of common warts: cryo-spray vs. cotton wool bud. *Br J Dermatol* 2001; 144: 1006-9
- 46- Yosipovitch G, Widijanti M, Goon A, Chan YH. A comparison of the combined effect of cryotherapy and corticosteroid injections versus corticosteroids and cryotherapy alone on keloids: a controlled study. *J Dermatol Treat* 2001; 12: 87-90
- 47- Ghodzsi SZ, Razieli M, Taheri A, Karami M, Mansoori P, Farnaghi F. Comparison of cryotherapy and curettage for the treatment of pyogenic granuloma: a randomized trial. *Br J Dermatol* 2006; 154: 671-5
- 48- Kuflik E, Gage A, Lubritz R, Graham G. History of dermatologic cryosurgery. *Dermatol Surg* 2000;26:715-22
- 49- Keogh-Brown MR, Fordham RJ, Thomas KS, Bachmann MO, Holland RC, Avery AJ, Armstrong SJ, Chalmers JR, Howe A, Rodgers S, Williams HC, Harvey I. To freeze or not to freeze: a cost effectiveness analysis of wart treatment. *Br J Dermatol* 2007;156:687-92
- 50- Thai K, Sinclair R. Cryosurgery of benign skin lesions. *Australas J Dermatol* 1999;40:175-86
- 51- Abramovits W, Losornio M, Marais G, Perlmutter A. Cutaneous cryosurgery. *Dermatol Nurs* 2006;18:456-9
- 52- Massey R, Marrero G, Goel-Bansal M, Gmyrek R. Lasers in dermatology: A review. *Cutis* 2001;67:477-85
- 53- Tsuji T, Morita A. Giant seborrheic keratosis on the frontal scalp treated with topical fluorouracil. *J Dermatol* 1995;22:74-5

