

TC
AÜ ANTALYA TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM KÜRSÜSÜ

+

SERVİKAL EROZYON VE KRONİK SERVİSİTLERDE KRİOTERAPİ UYGULANMASI

Dr. Hilmi YÜCEL

T254/1-1

UZMANLIK TEZİ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

— GİRİŞ	1
— GENEL BİLGİLER	
* Krioterapinin Tarihçesi	2
* Donma Fizyolojisi ve Krionekrozisin mekanizması	4
* Krioterapinin klinik uygulaması	5
* Krioterapiden sonra mikroskobik ve makroskobik iyileşme	8
* Histolojik değişiklikler	9
* Krioterapinin komplikasyonları	10
— MATERYAL ve YÖNTEM	12
— BULGULAR	15
— TARTIŞMA	21
— SONUÇ	28
-- Ö Z E T	29
— KAYNAKLAR	34

GİRİŞ

Erozyon ve kronik servisit yetişkinlik çağındaki kadınlarda, özellikle doğum yapmış olanlarda en sık görülen jinekolojik hastalıklar arasındadır. Ayrı ayrı olabildikleri gibi beraber de bulunabilirler. Kadınlarda gözlenen vajinal akıntıların en sık saptanan etkenlerinden olup ayrıca infertilite, disparuni ve abortusların etyolojik faktörleri arasında dikkati çekerler.

Servikal karsinomanın gelişmesinde ise predispozan oldukları ile ri sürülmektedir. Bunların dışında metroraji, postkoital kanamalar, dismenore, dizüri, poliüri, servikal distosi, lumbosakral ve pelvik ağrılar gibi rahatsızlıklara da neden olabilirler. Bu nedenle erozyon ve kronik servisit tedavisi önem kazanmaktadır.

Son 10 yıl içinde jinekolojideki kullanımı giderek yaygınlaşan krioterapi erozyon ve kronik servisit tedavisinde diğer klasik yöntemlerin yanında yer almaktadır. Ancak nisbeten yeni bir yöntemdir ve bu teknik halen deneme aşamasındadır.

Krioterapinin erozyon ve kronik servisit tedavisindeki etkinliğini araştıran bu çalışmada bana yardımcı olan hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim.

Dr. Hilmi YÜCEL
ANKARA, 1980

KRIOTERAPİ'NİN TARİHÇESİ

Soğutma yöntemine tıpta ilk ne zaman yer verildiğini belirlemek güç olmakla birlikte HOMER ve HIPPOCRATES M.Ö. 2500 yıllarında Mısırlıların, travmalarda ödem ve kanamayı durdurmak için soğutma yöntemini kullandıklarını yazılarında bildirmişlerdir. Soğukun anesteziadaki rolü ilk olarak 11. yüzyılda tanımlanmıştır ve ilk kez ARNOIT tarafından 1845 yılında kanser tedavisinde kullanılmıştır (13,18,30). Lokal bir dondururucu ajan olarak 1866 da eter kullanılmaya başlanmış. 1891 de yerini etilklorit'e bırakmıştır (34).

Soğutma yöntemi jinekolojide ilk kez 1883 de OPENCHOWSKI tarafından kronik servisit vakalarında, vajinadan soğuk su geçirilmesi şeklinde uygulanmıştır (13 18,24,30,34).

LORTAT, JACOPS ve SOLENTE, 1930 da krioterapi üzerine yayınladıkları ilk monografilerinde soğutucu olarak katı karbondioksitin kullanımını ayrıntıları ile anlatmışlardır. (18,30). Karbondioksitin fiziksel özellikleri 1907 de PUSSY tarafından tartışılmış ve 1917 de jinekolojide kullanımına başlanmıştır. Bu zamana kadar kullanılan soğutucuların en iyileri bile fiziksel özellikleri açısından tartışılabilir nitelikteydi. Oysa karbondioksitin kesin olarak bilinen fiziksel özellikleri sayesinde sonuçlar daha doğru değerlendirilebilmiştir.

1940 yılında WEITSNER, endoservikse kanalın şekline uygun bir kuru buz parçası koyup, kronik endoservisiti tedavi ederek ilk klinik çalışmayı gerçekleştirmiştir. Hemen hemen hiç bir yan etki olmadığını ve yüksek bir iyileşme oranı bulunduğunu bildirmiştir. Bir kaç yıl sonra HALL servikal çubuklar yardımı ile sıvılaştırılmış Freon vererek benign servikal hastalığı tam bir şekilde tedavi etmiştir (30,34). O zaman kullanılan aletlerdeki en büyük sorunlardan biri, dokuya yapışmış olan dondurucunun tedavi bittikten sonra dokudan hızla ayrılmasını sağlayacak bir yöntemin bulunmamasıydı. HALL araştırmaları sonucu, çalıştırıldığında probe'nin (Aletin servikse uygulanan ucu) yapıştığı dokudan bir kaç saniyede ayrılmasını sağlayacak bir elektrik sistemini ortaya koymuştur.

Aynı yıllarda FAY, SMİTH ve GERSTER lokal ve genel krioterapiyi tedavisi mümkün olmayan kanserli hastalarda kullandılar

(18,30). Servikal kanserlerde lokal olarak krioterapi lezyona direkt olarak uygulanıyor, eğer ağrı mevcutsa bu tedaviden 48 - 72 saat sonra kayboluyordu. Tümörde aynı süre içinde histolojik olarak başlayan nekroz ise bir kaç hafta süreyle devam ediyordu.

1961 de BOBROW kronik servisit ve erozyon gibi benign servikal hastalığı olan 50 hastayı karbondioksit karı ile koterize ederek tedavi etmiş, takipleri yapılan hastalardan % 98'inin tek bir tedavi ile iyileştiğini ve ortalama iyileşme süresinin 6 - 8 hafta olduğunu, ayrıca hiçbir hastada atipiye rastlamadığını bildirmiştir (3). Krioterapinin benign servikal hastalıkta emin ve etkili bir yöntem olduğu sonucuna varmıştır.

1962 de CAHAN Freon, N_2O (Azotprotoksit) ve sıvı nitrojen gibi daha etkili soğutucuları kullanarak preinvaziv ve klinik olarak belirgin serviks karsinomlarının çeşitli safhalarında krioterapiyi uygulanmıştır (32).

1960 dan beri krioterapinin benign ve malign hastalıklarda kullanımını bildiren pek çok yayın yapılmıştır (3,6,8,9,10,11,13,18,20,21,22,24,30,32,34,35,36,37). Çeşitli aletler ve soğutucular kullanılmasına rağmen tüm araştırmacılar serviks, vajina ve vulvanın benign hastalıklarında krioterapinin etkin, güvenilir, basit ve kolay uygulanabilir bir yöntem olduğu konusunda birleşmişlerdir. Malign hastalıklarda ise krioterapi kanama, akıntı ve ağrının azaltılması için palyatif amaçla kullanılmaktadır. (8,18,30,31,34).

Daha sonra yapılan çalışmalar premalign servikal hastalıklar ve servikal intraepitelial neoplazmalarda krioterapinin primer tedavi yöntemi olarak etkin bir şekilde kullanılabileceğini ortaya koymuştur (8,9,10,11,18,20,28,30,34,36,37).

İlk krioterapi cihazlarında sıvı nitrojen soğutucu olarak kullanılmıştır. Ancak bu aletler büyük ve pahalı oluşları nedeniyle klinik kullanım için pratik bulunmamıştır. Uzun müddet kapalı kaplarda saklanabilen dondurucu maddelerin kullanımı ancak son zamanlarda geliştirilmiştir.

Bugün cihazlarda en çok kullanılan soğutucular CO_2 ($-78^\circ C$), Freon ($-81^\circ C$) ve N_2O ($-89^\circ C$) dir ve bunları kullanabilecek modern cihazlar yapılmıştır. Cihazların çoğu, dondurulan dokudaki ısıyı anında gösterebilmekte ayrıca bir ayar düğmesi ile istenilen donma derecesi belirlenebilmektedir. Cihazların soğuğu dokuya ileten değişik şekil ve büyüklükte probeleri mevcuttur. Bunların bazıları donmuş dokudan daha çabuk ayrılmayı sağlayan ısıtıcı bir parça ihtiva ederler.

DONMA FİZYOLOJİSİ VE KRİONEKROZİSİN MEKANİZMASI

Donma sonucu ortaya çıkan hücre harabiyetinin kesin mekanizması belli değildir. Bir görüşe göre hücre ısısı düşerken ilk donan kısım ekstrasellüler sıvıdır. Ekstrasellüler aralıklarda buz kristalleri oluşurken donmayan sıvılar gittikçe daha hipertonic hale gelir. Bazı durumlarda sodyum klorür'ün konsantrasyonu ölçülebilir seviyelere ulaşır (200 gr/lt nin üstüne çıkar). Bu hipertonsite intrasellüler sıvının ekstrasellüler aralığa geçişine neden olur (8,9,14,18,28,30,34,37). Hücre zarı intrasellüler dehidratasyon, ekstrasellüler hipertonsite ve elektrolitlerin sekonder olarak toksik konsantrasyona ulaşmasının etkisiyle hasara uğrar (9, 37).

Isı düştükçe intrasellüler buz kristalleri oluşur ve hipertonsite bu sefer tıpkı ekstrasellüler aralıkta olduğu gibi hücre içinde de meydana gelir. Ters fakat benzer bir süreç donmanın erimesi esnasında olmakta, eğer erime yavaş olursa sellüler elemanlar hipertonsitenin benzer etkilerine maruz kalmaktadır. Bütün bu etkiler tek başına veya hep beraber hücrenin ölümüyle sonuçlanır. Hızlı donmada intrasellüler buzlanma daha sıktır ve hücre ölümü daha kolay olur. Hızlı soğuma ve yavaş erime en letal donma-erime kombinasyonudur (18,30).

KRİOTERAPİ'NİN KLİNİK UYGULAMASI

Serviks anatomik konumu nedeniyle kolaylıkla ulaşılabilen bir yerdedir. Bu konumu servikal lezyonlarda krioterapinin kolaylıkla tatbikine ve tedavi sonuçlarının takibine imkan sağlamaktadır. Krioterapi endikasyonları içinde başta gelen jinekolojik lezyonlar erozyon ve kronik servisitlerdir. (6,8,20,34).

Krioterapi'den önce hastanın dikkatli bir jinekolojik anamnezi alınmalı, son menstrüel kanamanın tarihi, menoraji, metroraji, varsa akıntının karakteri sorulmalı, daha önce salpenjit, pelvipéritonit geçirilip geçirilmediği araştırılmalıdır. Daha sonra yapılan jinekolojik muayene, servikal smear, biopsi, vajinal kültür gibi tetkiklerle enfeksiyon ve malignite yönünden araştırmalar tamamlanmalıdır. Enfeksiyon bulunursa önce bu tedavi ile ortadan kaldırılmalıdır.

Araştırmacılar krioterapi için en uygun zamanın menstrüel siklusun ikinci haftası olduğunu, böylece gebe bir hastanın serviksini dondurulmasının önleneyeceğini bildirmişlerdir. (6,8,19,20,34) Bu yolla bir sonraki menstrüasyona kadar rejenerasyona imkân tanınmış olmaktadır. Tedavinin, klinik veya muayenehanede anestezi veya analjeziye gerek kalmaksızın gerçekleştirilebileceği bildirilmiştir. (11, 13,14,15,18,19,20,29,30,31,34,35,37).

Krioterapi tekniğinin basit, kolay, etkin, güvenilir ve minimal komplikasyona sahip olduğu görüşü yaygındır (6,9,14,15,18,20,24,30,34 37.)

Krioterapi tekniğini şöyle özetliyebiliriz :

Hasta litotomi pozisyonunda yatırılıp kendisine uyan en geniş spekülüm takılır. Serviksin optimum görüntüsünü sağlamak ve operasyon sırasında hymen, vajina veya labiaların görüntü alanını daraltmasını ve probeye yapışmasını önlemek için spekülüm mümkün olduğunca açılır. Tedavinin etkinliğini artırmak için porsiyodaki akıntı % 3 lük asetik asit veya zefiran solüsyonuyla temizlenir. Eğer nabothie kistleri varsa bunlar steril bistüri veya iğneyle açılır. Sonra lezyonun yaygınlığı dikkatlice tayin edilip tedavi edilecek saha planlandıktan sonra serviksin anatomik durumuna en uygun servikal pro-

be cihaza (kriostat'a) monte edilir. İstenilen donma derecesi kriostat üzerindeki tabloda belirtilir ve alet kullanılmaya hazır hale getirilir. Probe serviksteki lezyonun üzerine, lezyonu en yaygın olarak kaplayacak şekilde yerleştirilir. Eğer lezyon probenin yüzeyinden 1.5 misli daha fazla yer kaplıyorsa, lezyon bölümlere ayrılıp her bölüm ayrı ayrı dondurulmalıdır. Servikal probeye uygun pozisyon verildikten sonra, ayakla komuta edilen bir pelat aracılığı ile kriostat harekete geçirilir. Soğutucu probe ucuna ulaştığında, donma başlamadan hemen önce uç beyaz bir renk almaya başlar. 10 - 15 saniye içinde probenin ucundaki ısı maksimum seviyeye ulaşır ve uç beyazlaşır. Bu arada uygulama yapılan doku hızla buz halini almaya başlar ve uç dokuya kuvvetle yapışır. Kondensasyon sonucu olarak vajina içinde donuk beyaz bir buhar ortaya çıkar. Donma, önce probe ucunun temas ettiği yerden başlar ve kriostatin çalışmasından 10-15 saniye sonra probe kenarından laterale doğru yayılır. Donan yerler beyaz bir görünüme ve buz katılığına sahiptir. Bu görünüm buz topu diye adlandırılır. Her hangi bir yöntemle buradan biopsi almak olanaksızdır (18,30).

Lezyonun yaygınlığına ve kullanılan soğutucuya bağlı olmak üzere gerekli dondurma süresinin 2 ile 12 dakika arasında değiştiği bildirilmiştir. Dondurma süresinin ayarlanmasına buz topunun lateral yayılmasıyla başlanmalıdır. Araştırmacılar donma süresinden çok buz topunun lezyonun etrafındaki normal dokunun içine doğru en az 2-3 mm ilerlemesinin daha önemli olduğunu bildirmişlerdir (13,19,28,34,35,36). Dondurma işlemi sırasında sonda ucunun ısını bilmenin gereği yoktur. Eğer buz topu hızlı bir şekilde yayım yapıyorsa yeterli doku nekrozu oluşacaktır. Yeterli buz topunun dolayısıyla krionekrozisin oluşmasının dokunun vaskülarizasyonuna, dondurma ısısına ve dondurma süresine bağlı olduğu bildirilmiştir (28,30). Dokunun vaskülarizasyonu ne kadar fazla ise krionekroz o oranda düşük seviyede kalmakta verilen ısı ne kadar düşükse ve uygulama süresi ne kadar fazla ise o kadar fazla donma sağlanmaktadır (13,28).

İşlem sırasında hymen, labia veya vajenin küçük bir kısmının sondaya yapışması halinde ciddi bir sekinin oluşmadığı tesbit edilmiştir. (8,14,18,20,28,30,34). Ancak geniş bir saha probeye yapışırsa probenin ucu ısıtılıp yapışan kısmın ayrılması sağlanmalıdır. Vajen ön ve arka duvarındaki geniş bir donma sonucu vezikovajinal veya rektovajinal fistül meydana gelebilir.

Lezyon yeterince dondurulduktan sonra probe ucu ısıtılıp serviksten ayrılır. Serviks dikkatlice gözden geçirilip lezyonun çevresindeki dokunun 2-3 mm kısmında dondurulmuş olup olmadığı kontrol edilir. Yeterli derecede donmamış bir saha görülürse hemen tekrar dondurulmalıdır.

Vakaların çoğunda tek bir uygulamanın yeterli olduğu, geniş lezyonlarda, servikal displazilerde ve intraepitelial neoplazilerde çift dondurma yönteminin (dondurma-erime-dondurma) tercih edilmesinin gerektiği çeşitli otörlerce bildirilmiştir (8,9,11,13,14,20,21,28,31).

İşlem bittikten sonra hasta masadan kaldırılır. Tedaviden sonra görülen vajinal akıntı hakkında hastaya bilgi verilmeli, 3-4 hafta seksual ilişkide bulunmaması, vajinal lavaj ve tamponlar kullanmaması söylenmelidir. Hastalar tedaviden sonra normal günlük aktivitelerini sürdürebilirler. Oral kontraseptif ilaçların veya rahim içi aletlerin kullanılmasının krioterapiye bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (11,13,19,34,35).

Araştırmacılar tam şifanın genellikle tedaviden ortalama 8-12 hafta sonra sağlandığını ve servisit nedeniyle tedavi edilen hastalarda tek bir seanslık tedavi ile % 80'in üzerinde tatminkar sonuç alındığını bildirmişlerdir (3,6,8,9,15,18,19,20,28,29,30,34,35). İlk seansla iyileşmeyenlere uygulanan ikinci seans tedavi ile iyileşme oranı % 95 civarındadır. İyileşme genellikle 8-12 haftalık bir süre gerektirdiğinden hastaları tedaviden 3 ay sonrasına kadar görmeğe gerek yoktur.

Eğer ikinci seans dondurma gerekirse çift dondurma tekniği tercih edilmelidir. Elektromikroskobik çalışmalar bu yöntemle hücre harabiyetinin daha fazla olduğunu göstermiştir (TOWNSEND 1971 (8)).

Fertilite travay ve doğumun krioterapiden etkilenmediği bildirilmiştir (8,13,15,31,34). Doğumdan sonra rejenerasyon oldukça aşırıdır ve serviks daima donma sonrası prekonsepsiyonel döneme döner.

Bazı otörlerce, hastaların bir kısmının dondurma işlemi sırasında, genellikle menstrüasyon devresinde görülen kramplara benzer tarzda bir rahatsızlıktan şikayet ettikleri ve bunlarda nadiren analjezik kullanımına gerek olduğu bildirilmiştir (19,20,34). Bu rahatsızlık hastaların yarısında ilk 24-48 saat içerisinde devam etmekte ancak hastayı işinden alıkoyacak derecede olmayıp basit analjeziklerden fayda sağlanabilmektedir.

Bazı araştırmacılar hastaların bir kısmında krioterapiden hemen sonra yüzde kızarma, halsizlik, baygınlık hissi, baş dönmesiyle karakterize vazomotor bir reaksiyonun görüldüğünü yayınlamışlardır (28,34,36). Bu reaksiyonun etyolojisi bilinmemektedir ve kısa süreli istirahat düzelmeyi sağlamaktadır.

KRIOTERAPİDEN SONRA MİKROSKOPİK VE MAKROSKOPİK İYİLEŞME

Dondurma işleminden hemen sonra, serviks buzlu görünümünü kaybeder ve erime başlar. Eritim ve ödem oluşur. Dondurulan alan çevreden kesin bir demarkasyon çizgisiyle ayrılır. Donan dokunun derinliği probenin genişliği, soğukluğu ve serviksin vaskülarizasyonu ile ilgilidir.

Tedaviden bir saat sonra tedavi edilen serviks bölgesini jelatinöz bir membran örter. Kolaylıkla soyulabilen bu membranın histolojik muayenesi kolumnar ve skuamöz epitelden oluştuğunu gösterir (35).

Yirmidört saat sonra serviks ödemli ve hiperemiktir. Ostium externum ayırt edilemez, tedavi edilen bölgeyi örten jelatinöz membran kalınlaşır opak hale gelir ve etrafını sınırlayan donmamış dokudan keskin olarak ayrılır. Membranın soyulmasıyla alttaki servikal dokuyu granüler ve hiperemik olarak görülür. Dokunmakla kolayca kanar. Biopside fibrinoid nekroz, ödem, polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu ve akut inflamasyon tesbit edilir (8,9,20,28). Ayrıca arter ve ven duvarlarında kalınlaşma, lümenlerinde parsiyel tıkanma ve trombüs olduğu gözlenir. Damar duvarlarında hiyalinizasyon başlar, damar endoteli kaybolmuştur.

Bir hafta sonra serviks halen hiperemik ve hafif ödemlidir. Dondurulmuş olan saha çevresinden iyi demarke, nemli ve nekrotik görünümlüdür. Biopside fibrinoid nekroz ve akut inflamasyon devam etmektedir. Damar duvarlarında fibrinoid dejenerasyon görülür. Polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu mevcuttur (3,9,28).

Krioterapiden 2 hafta sonra nekrotik saha henüz tam olarak ortadan kalkmamıştır. Tedavi edilen bölge hiperemik bir saha ile çevrilidir. Biopside granülasyon dokusunun geliştiği ve içinde çok sayıda kılcal damarlara sahip olduğu, polimorf lökositlerden başka fibroblastik proliferasyonun da varlığı gözlenir. Serviksin üzerini immatür ve belirgin bir sitoplazmik vakuolizasyon gösteren rejenarasyon epiteli örtmeye başlamıştır (20,28). Servikal stromada geniş nekroz bölgeleri, lökosit ve lenfosit infiltrasyonu, damar duvarlarında kalın-

laşma ve damarların çevresindeki bağ dokusunda hiyalinizasyon vardır

Krioterapiden 4 hafta sonra artık nekrotik sahalara rastlanmaz. Histolojik olarak serviks yüzeyi immatür, rejenere squamoz epitelle kaplıdır. Stromada lenfosit ve polimorf lökosit infiltrasyonu devam etmektedir, birçok yeni kılcal damarlar gelişmiştir. Damarların birçoğunun duvarlarında hiyalinizasyon, intimasında ise kalınlaşma vardır.

6 hafta sonra serviks yüzeyini normal stratifiye squamoz epitel kaplar. Stromada az da olsa lenfosit ve polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu gözlenir.

Krioterapiden 8 hafta sonra servisk biopsisi tamamen normal bir yapı gösterir, dokunmakla kanamaz ve hiçbir skatris izi göstermez (8.9.28). Servikal kanalın çapında çok az bir daralma olabilir-se de gerçek anlamda bir servikal stenoz oluşmaz.

HİSTOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Krioterapiyi takibeden temel sitolojik değişiklikler sitoplazmik vakuolizasyon ve karyorheksistir. (16.28). Ancak benzer değişiklikler radyoterapi ve elektrokoterizasyondan sonra da görülür. Sitoplazmik vakuolizasyon belirgin olarak krioterapiden aylar sonrasına kadar sürebilir. Nükleer düzensizlik olmaması ve nükleostoplazmik oranın manidar biçimde değişmemesiyle bir displazi veya karsinom atipisinden kolaylıkla ayırt edilebilir (16, 28).

Krioterapiden hemen sonra ektoservikal epitelde oluşan ultrastrüktürel değişiklikler NORUM ve arkadaşları tarafından tarif edilmiştir (16,25).

Dondurmadan hemen sonra epitelyal ve bağ dokusu hücrelerinde mitokondrial şişme ve kristallarının harabiyeti izlenir. En ciddi mitokondrial hasar bazal epitel hücrelerinde, bağ dokusunun kapiller hücreleri ve fibroblastlarında oluşur. Mitokondrial hasar parabazal hücrelerde daha az, intermedier hücrelerde ise minimal seviyededir. (16,25). Mitokondriyal şişmeye ilaveten lenfositler ve bağ dokusu fibroblastları, sıklıkla parçalanmış nükleer membranlar ve kromatinleri yoğunlaşmış nükleuslar gösterir. Dondurma sonucu epitelyal hücrelerde nükleus değişiklikleri görülmez (16.25)

KRIOTERAPİNİN KOMPLİKASYONLARI

Krioterapinin en büyük komplikasyonunun tedaviden bir kaç saat sonra başlayan ve ortalama 14 - 21 gün kadar süren seröz vasıfta sulu ve bol miktardaki akıntı olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından yayınlanmıştır (6,8,9,10,28,30,34). Akıntı genellikle krioterapiden sonra buz topunun çözülmesini takiben başlar, miktar olarak ikinci haftada en yüksek seviyeye ulaşır. Vajinal akıntı bazı hastalarda 24 saatte 300 - 350 ml yi bulabilir ve günde 2-5 pet kullanımını gerektirebilir. Akıntıya çoğu kez hafif halsizlik ve bulantı eşlik eder. Bu semptomlar serviks iyileştikçe ve akıntı azaldıkça kaybolur. Bulantı ve halsizlik vajinal akıntı ile kaybedilen elektrolitlere, özelliklede potasyuma bağlanmaktadır (8,10,18,30). Portakal ve muz gibi potasyum içeren meyveler faydalı olmaktadır. Ayrıca KCl vermeye gerek yoktur. Hastalara tedavilerinden sonra 3-4 hafta kadar vajinal akıntılarının olacağı bildirilirse şikayetçi olmazlar. Vajinal akıntının serviksin iyileşmesine paralel olarak gittikçe azaldığı ve koyulaştığı ikinci haftada mukoid vasıf kazandığı ve genellikle üçüncü haftadan sonra tamamen kaybolduğu bildirilmiştir (34). Sekiz haftadan fazla devam eden akıntı vajinal enfeksiyonu düşündürmelidir. Bazı araştırmacılar vajinal akıntının krioterapi sonucu oluşan nekrotik dokunun etkisiyle meydana geldiğini bu nedenle de komplikasyon olarak nitelendirelemeyebileceğini bildirmişlerdir (10).

Bazen sarkık labia minoraların, vajen duvarı veya hiymenin probeye yapıştığı görülebilir. (8,9,18,30). O zaman işlem durdurulmalı, yapışan kısım ayrılana kadar beklenmelidir. Semptomatik olarak donmuş olan labia yanığa benzer bir his verir ve dikkat edilmezse bir veya ikinci dereceye eşit şiddette yanık oluşabilir (18,30). Bunlar skatris bırakmadan iyileşirler.

Pek çok araştırmacı tarafından krioterapi sırasında kanama oluşmadığı bildirilmiştir (8,9,18,30,36). Ancak bazı araştırmacılar da tedavi sonrası devrede % 3 civarında kanama olduğunu yayınlamışlardır. (8,10,20). Bu hastaların büyük bir kısmında tedavinin menstrüel dönemden 4-5 gün önce yapıldığı (8,10) bir kısmının da kanamadan önce seksüel münasebette bulundukları öğrenilmiştir (8). Kanamanın oluşmaması için tedavinin menstrüel kanamadan sonraki ilk hafta içinde yapılması ve postoperatif 3-4 hafta seksüel ilişkiden, va-

jinal lavaj ve tamponlardan kaçınılmasının gerekliliği belirtilmiştir (8,10,20,34). Kanamanın tedavi edilen yerden geldiği nadir durumlarda kısa süreli tamponlama veya % 5-10 luk gümüş nitrat atuşmanı faydalı olmaktadır. Krioterapiden sonra enfeksiyonun gelişmesinin oldukça seyrek görüldüğü, ancak anamnezinde iltihabi pelvik hastalık geçirdiğini belirten hastalarda bir rekürrens olasılığına karşı dikkatli olmanın ve hastanın yakından takibinin gerektiği bildirilmiştir. Gereğinde antibiyotik uygulanmalıdır (10,11,12,20,34).

Pek çok araştırmacı krioterapiden sonra servikal kanalda stenoz görölmediğini yayınlamışlardır (8,9,10 21,28 30,31,34). Eğer böyle bir komplikasyon oluşursa Hegar bujileri veya Laminaria kullanılarak servikal dilatasyon kolaylıkla sağlanabilir.

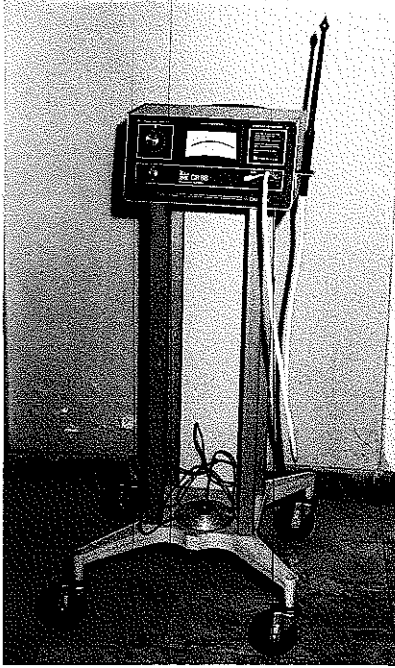
Tedaviden sonraki bir kaç gün içinde çok defa hastaların yarısından azında aşağı abdominal ve pelvik bölgede hastayı işinden alıkoymayacak derecede hafif kramp veya çekilme tarzında ağrılar olabilmektedir (13,19,20,29,34). Ancak bu ağrılar nadiren şiddetli ve tedavi gerektirecek derecede olur. Ağrılar konusunda hastalar uyarılmalı ve endişelenmemeleri bildirilmelidir.

MATERYAL VE YÖNTEM

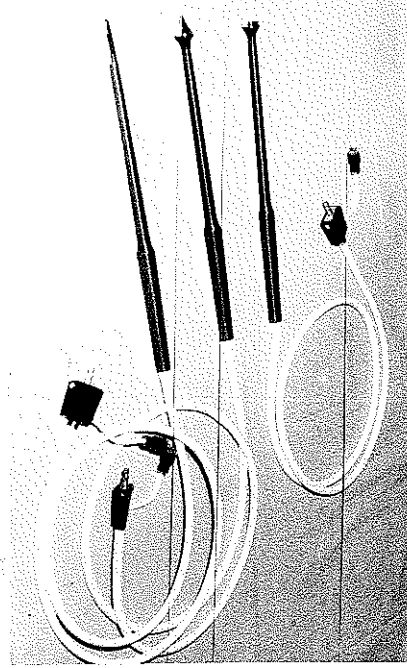
A Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 1 Ekim 1979 - 30 Haziran 1980 tarihleri arasında yürütülen bu çalışma erozyonu ve kronik servisit olan 50 hastayı kapsamaktadır (Tablo 1).

Çalışmamızda soğutucu olarak azot protoksitten (N_2O) faydalanan OHIO MODEL 880 Kriostat'ı kullanılmıştır.

1772 yılında PRIESTLEY tarafından bulunan azot protoksitin kimyasal formülü N_2O olup amonyum nitratın imbikte ısıtılmasıyla elde edilir, sıvı haline getirilerek madeni silindirlerde saklanır. Silindir içindeki basınç 51 atmosferdir. Azot protoksit patlayıcı ve yanıcı olmayıp $-89^{\circ}C$. da kaynar (5).



Resim 1. Kriostat.



Resim 2. 3 değişik tipte probe

Kriostat, ana kontrol konsolü, sistemi aktive eden ve ayakla kullanılan pedal, üç değişik tipte probe (Resim 1-2) ve iki adet azot protoksit tüpünü içeren bir ünitedir. Ana kontrol konsolü üzerinde sisteme elektrik sağlayan bir açma kapama anahtarı, probe ucuna istenilen ısının ayarlandığı seçici düğme, bir ısı gösterge tablosu ve

iki adet, probe ile gaz ve elektriksel bağlantının yapıldığı giriş bulunmaktadır.

Probeler, değişik amaçlar için üç ayrı tipte olup, sistemle gaz ve elektrik bağlantısını sağlayan iki adet fiş, elektriksel ısıtıcı ve ısı kaydediciyi (Thermocouple) içeren uç ile bu ikisi arasında uzanan 185 cm. uzunluğundaki yumuşak silikon tüpü kapsamaktadır. Ayakla kullanılan pedal yuvarlak olup hafif bir basmayla soğutma sistemini aktive etmekte, ayak kaldırıldığında ısıtıcı sistemi otomatik olarak çalıştırmakta, ısı 10°C. a çıktığında ise üniteyi kapatmaktadır.

Kriostat ile -20°C. ve -85°C. arasındaki istenilen bir ısıyı on saniye veya daha az bir sürede sağlamak mümkündür. Aleti çalıştırmak için seçilen probenin ana kontrol konsoluna bağlantısını yapmak, seçici düğmeyi istenilen ısıya ayarlamak, sisteme elektrik sağlayan anahtarı açıp probe ucunu servikse uyguladıktan sonra ayakla pedala hafifçe basmak yeterlidir.

Krioterapi uygulamak için seçilen hastalardan ilk önce vajinal smear ve vajinal kültür alındı, menstrüel periyotlarının ikinci haftasında tedavi yapılınak üzere randevu verildi. Servikal smearda anormal sitolojisi olanlar çalışmamıza alınmadı. Enfeksiyonu olanlar ise krioterapiden önce tedavi edildiler.

Adetleri bittikten sonraki ilk hafta içinde tedaviye gelen hastalardan önce geniş bir jinekolojik anamnez alındı. Hastaya yapılacak tedavi hakkında bilgi verildi. Litotomi pozisyonunda bimanuel muayene edildikten sonra kendilerine uyan en büyük spekülüm takıldı, yeterince açılarak optimum görüş alanı sağlandı. Serviks ve vajendeki akıntı ve hücre artıkları % 3 lük asetik asit veya zefiran solusyonuna batırılmış pamukla silinerek temizlendi. Lezyonun çapı kaydedilip fotoğrafı çekildi. Hegar bujileri kullanılarak servikal kanalın çapı ölçüldü. Tedavinin etkinliğini artırmak amacıyla nabot-hie kisti görüldüğünde bir bistüri ucu ile açılarak boşaltıldı. İşlem sırasında hiçbir hastada anestezi yada analjezi kullanılmadı. Kriostat aleti çalışmaya hazır hale getirildi, ısı -80° C a ayarlandı. Servikste ki lezyona en uygun olan probe kriostat'a takıldı ve lezyonun üzerine tatbik edildi. Ayak pedalı vasıtasıyla kriostat harekete geçirildi.

Tedavinin süresi buz topu normal dokudan 3 mm. lik bir kısımda içine alacak şekilde ayarlandı. Bu süre ortalama 3 dakika kadardı. Tedavi sırasında hymen veya vajinanın probeye yapıştığı durumlarda yapışan kısım 2 - 3 mm². den daha az ise tedaviye devam edildi.

büyük bir doku yapışığında ise işleme ara verilip probenin ısınması ve yapışan dokunun ayrılması beklendi. Buz topu arzu edilen genişlikte oluşup doku tahribinin yeterince olduğuna inandığımızda ayak pedalı vasıtasıyla dondurma işlemine son verip probenin ısınması ve servikste yapıştığı alandan ayrılması sağlandı. Dondurulacak lezyon probe ucunun 1,5 katından daha geniş ise bir veya birkaç bölüm halinde arka arkaya donduruldu. İlk seri tedavide tüm hastalara ortalama 3 dakikalık dondurma uygulandı. İlk seansta iyileşmediği görülenlere yapılan 2. seri dondurmada ise doku tahribinin daha etkin olduğu 3 dakikalık donma, 3 dakikalık erime ve tekrar 3 dakikalık donma şeklinde özetlenen çift dondurma yöntemi uygulandı.

Dondurma işleminden sonra hastalara ağrı veya başka bir rahatsızlık duyup duymadıkları sorularak kaydedildi. Probe serviksten ayrıldıktan sonra hastalar birkaç dakika daha litotomi pozisyonunda tutulup erken bir kanamanın olup olmadığı gözlemlendi, takiben eyleme son verildi.

Tüm hastalara epitelizasyonu kolaylaştırıcı ve enfeksiyonu önleyici vajinal krem ve fitillerle, olabilecek pelvik bir ağrıda kullanılmak üzere analjezikler verildi. Hastalara tedaviye bağlı olarak 14-21 gün kadar sürecek, başlangıçta sulu ve bol, iyileşme ilerledikçe koyu mukoid ve miktar olarak daha az olmak üzere vajinal akıntılarının olacağı bildirildi. Portakal ve muz gibi potasyum ihtiva eden meyvalardan bolca yemeleri öğütlendi. 3 hafta kadar vajinal tampon ve vajinal lavaj uygulamaları ve seksüel ilişkide bulunmamaları söylendi. Bunun dışında normal günlük aktiviteleri kısıtlanmadı. Hastalardan tedaviden sonra kanamaları, şiddetli ağrıları veya yüksek ateş, üşüme ve titreme gibi belirtiler olduğunda beklemeden kontrol için gelmeleri istendi.

Hastaların kontrolleri tedaviden 4-6 ve 8 hafta sonra yapıldı. Her kontrolde iyileşme derecesi, pelvik ağrı, vajinal kanama, vajinal lekelene ve akıntı gibi komplikasyonlar kaydedildi. Vajinal kültür, ve servikal smearlar alındı. Makroskobik görünüm fotoğrafla tesbit edildi, enfeksiyon bulunduğunda tedavi edildi. İyileşme makroskobik görünüm ve sitolojik tabloya göre değerlendirildi. Makroskobik olarak doku normal görünümünü kazanmış ve dokunmakla kanamıyorsa, servikal smearlarda ise yüzeysel ve daha az olmak üzere intermedier hücreler sahaya hakim ve lökositler azalmışsa iyileşmiş olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamız kapsamına giren 50 hastanın 30 unda erozyon, 11 inde kronik servisit, 9 unda ise kronik servisitle birlikte erozyon tesbit edilmiştir (Tablo 1).

Hastaların yaşları 17 ile 57 arasında olup bunları % 80'i 21 ile 40 yaşları arasındaydı (Tablo 2).

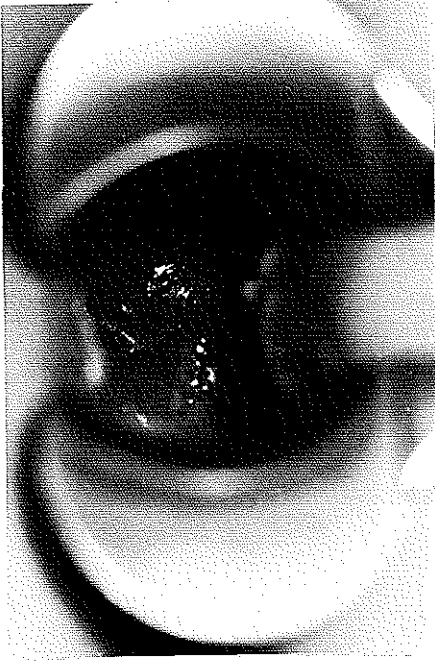
Tablo 2 : Hastaların yaş dağılımı

Yaş grubu	Hasta sayısı	%
11 - 20	3	% 6
21 - 30	24	% 48
31 - 40	16	% 32
41 - 50	6	% 12
51 - 60	1	% 2
	50	% 100

Hastaların en sık bulunduğu yaş grubu 21 - 30 yaş gurubu olup hastaların % 80 i 21 - 40 yaşlar arasındaydı. 12 hasta tek, 38 hasta ise iki veya daha fazla sayıda doğum yapmıştı. Hiç doğum yapmamış olan hastamız yoktu (Tablo 3).

Tablo 3 :

Parite	Hasta sayısı	%
1	12	% 24
2	13	% 26
3	9	% 18
4	7	% 14
5 ve yukarısı	9	% 18
	50	% 100



Resim 3 ve 4 : M.S. - Prot = 11549. Olgu No:19. Serviksin tedavi öncesi ve sonrası görünümü.



Resim 5 ve 6: C.E.-Prot = 11951. Olgu No : 5. Serviksin Tedavi öncesi ve sonrası görünümü.

İlk seans tedaviyle iyileşmeyen 7 hastaya 3 dakikalık donma, sonra erime ve tekrar 3 dakikalık donma şeklinde olmak üzere ikinci seans tedavi uygulandı. Bu hastalardan biri tedavi sonrası kontrollerine gelmediğinden bilgi alınamadı. Kalan 6 hastadan 5 i ikinci seans tedaviyi takiben tamamen iyileşti ve 50 hastanın % 96 sında, bir ve ikinci seans tedaviyle iyileşme sağlandı. Tedaviye cevap vermeyen bir hastada 3 üncü bir tedavi denenmedi ve konizasyon önerildi.

Tedavi sırasında 12 hastada (% 24) aşağı abdomende kramp tarzında ağrı oldu. Bu hastalardan 3 ü (% 6), ağrının menstrüel ağrıdan biraz daha fazla olduğunu, 9 u ise (% 18) duydukları ağrının menstruasyon sırasında duydukları ağrı kadar veya daha az olduğunu belirttiler. Ancak hiçbir hastada tedaviyi kesmeyi gerektirecek derecede ağrı gözlenmedi. Hastalardan 38 i (% 76) tedavi sırasında ağrı duymadıklarını belirtti.

4 Hastada (% 8) yüzde kızarma, baş dönmesi, fenalık hissi ve göz kararması şeklinde tarif edilen vazomotor bir reaksiyon gözlenildi. Tedavinin bitiminden hemen sonra oluşan bu rahatsızlıkta hastaların 5-10 dakika kadar sırt üstü yatırılarak dinlenmesiyle semptomlar kayboluyordu. Bu semptomları gidermek için ilaç kullanmaya gerek olmadı.

Tedaviden sonra hastaların 8 i (% 16) bir ile üç gün arası süren ve kendilerini günlük işlerinden alkoymıyacak derecede hafif menstrüel kramplara benzer ağrılar tarif ettiler. Bu ağrılar basit analjeziklere cevap veriyordu.

Hemen bütün hastalarda tedaviden birkaç saat sonra başlayan ve ortalama 3-4 hafta kadar süren, başlangıçta miktar olarak 2-3 pet değiştirecek kadar fazla ve sulu vajinal akıntı gözlemlendi. Bu akıntı ikinci haftadan sonra giderek azalıyor ve 4. haftadan sonra tamamen kayboluyordu. İlk seansta iyileşmeyen 7 hastada akıntı 8 haftadan fazla devam etti. İkinci seans tedavinin yapıldığı bu 7 hastadan iyileşen 5 inde vajinal akıntı kesildi.

Tedavi sırasında ve hemen sonrasında hiçbir hastada kanama gözlenmedi. Bir hastada tedaviden sonraki 4. günde 2-3 petlik vajinal kanama gözlemlendi. Soruşturulduğunda kanama öncesi seksüel ilişkide bulunduğu öğrenildi. Kanama porsiyonun tedavi edilmiş bölgesinden geliyordu. % 5 lik gümüş nitratla ıslatılmış gazlı bezle yapılan tamponla kanama kısa sürede durduruldu. Bu hastada 2. bir kanama gözlenmedi.

18 Hasta tedaviden sonraki ilk iki hafta içinde zaman zaman lekelenme tarzında ve vajinal akıntıyla karışık çok az miktarda ve sürekli olmayan kanama tarif etti.

Hiçbir hastada tedaviden sonra servikal kanalda stenoz oluşmadı ve hepsinde üç nolu hegar bujisi zorlanmadan servikal kanalı rahatlıkla geçiyordu.

Hymen veya vajenin probeye yapıştığı ve kısa süreli donmanın olduğu 4 hastada (% 8), buna bağlı olarak herhangi bir sorun çıkmadı.

Hastalarımızda halsizlik, bitkinlik ve iştahsızlık gibi rahatsızlıklar gözlenmedi.

Krioterapi yapılırken, tedaviden hemen sonra ve iyileşme devresi sonrasına kadar görülen komplikasyonlar tablo 6 da özetlenmiştir.

	Krioterapi ve hemen sonrasında görülen komp.		İyileşme döneminde görülen komp.		İyileşme devresi sonrasına kadar görülen komp.	
	Hasta sayısı	%	Hasta sayısı	%	Hasta sayısı	%
Kramp tarzında ağrı	12	% 24	8	% 16	Ø	Ø
Vazomotor rekasyon	4	% 8	Ø	Ø	Ø	Ø
Servikal probeye hymen veya vajenin yapışması	4	% 8	Ø	Ø	Ø	Ø
Şiddetli ağrı	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Vajinal akıntı			50	% 100	7	% 14
Ciddi kanama	Ø	Ø	1	% 2	Ø	Ø
Leke tarzında vajinal kanama	Ø	Ø	18	% 36	Ø	Ø
Pelvik inflamatuvar hastalık	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Servikal stenoz	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

— TABLO - 6 —

TARTIŞMA

Erozyon ve kronik servisit jinekoloğların hastalarında en sık olarak karşılaştıkları rahatsızlıklardandır. Gerek sık görülmeleri, gerekse infertilite, disparuni ve abortuslara sebep olabilmelerinden dolayı tedavileri için etkin, yan etkisi az olan, kolay uygulanabilir ve nüks ihtimali düşük yöntemler aranır olmuştur.

Geçmişte sık kullanılan ve lokal yada sistemik antibiotik uygulamaları, % 5-10 luk gümüş nitrat, % 2-5 lik NaOH, tentürdiyot, mercurochrome ve merthiolate gibi antiseptik ve kostik kimyasal maddelerle atuşmanlar, düşük PH lı vajinal pomatlar, % 3 lük asetik asit lavajları şeklinde özetlenebilen tıbbi tedavi çok defa istenilen sonucu vermemiştir (26,34). Tedavide önemli olan hastalıklı dokunun ortadan kaldırılarak yeniden normal sağlıklı dokunun oluşturulmasıdır. Bu amaçla kullanılan yöntemler serviks amputasyonu veya konizasyonu, elektrokoterizasyon ve krioterapi olarak sayılabilir.

Serviks amputasyonu ve konizasyonun henüz doğurma yeteneğini kaybetmemiş ve çocuk isteyen hastalarda tercih edilecek yöntem olmadığı kabul edilmektedir. Ayrıca hastanın hospitalizasyonu ve genel anestezi uygulanmasını gerektirmektedir.

Elektrokoterizasyon da jinekoloji kliniklerince erozyon ve kronik servisit tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Ancak hasta tedavi sırasında gerek vajende oluşan ısı, gerekse myometriumun uyarılması nedeniyle ağrı duymaktadır. Ayrıca ortaya çıkan yanık et kokusu hem hastayı hemde tedaviyi yapan doktoru rahatsız etmektedir. Bundan başka gerek bu güne kadar elektrokoterle yaptığımız tedaviler gerekse bu konudaki yayınlardan elde ettiğimiz veriler çok kere şifa için birden fazla uygulamanın gerektiğini göstermektedir.

Soğğun terapötik uygulaması olan krioterapinin serviks hastalıklarında kullanımı son zamanlarda yaygınlaşmış ve geniş araştırma konusu olmuştur. Bu metot kronik servisit ve erozyon tedavisinde etkili, squamoz displazi ve karsinoma in situ da ise ümit verici bulunmuştur.

Son 10-15 yıllık yayınlar gözden geçirildiğinde bu konudaki pek çok araştırmada krioterapinin etkin, güvenilir, basit ve kolay uygulanabilir minimal komplikasyonlu bir yöntem olduğunun öne sürüldüğü görülmektedir.

CHAMBERLAIN ve arkadaşları 1972 de erozyon ve kronik servisitli 132 hastaya krioterapi uygulamışlar ve 125 vakada (% 95) başarılı olmuşlardır. (6)

COLLINS ve PAPPAS 1965 ve 1969 yılları arasında 300 kronik servisitli hastayı krioterapi ile tedavi etmişler ve % 98 başarı bildirmişlerdir. (8)

KAUFMAN ve ACOSTA 200 kronik servisitli hastada % 95, COLLINS ve PAPPAS 1972 de 526 kronik servisitli hastada % 92, TOWNSEND ve arkadaşları benign servikal hastalıklı 302 hastada ilk seans tedaviyle % 85, iyileşmeyenlere yapılan 2. seans sonunda da % 97 iyileşme sağladıklarını yayınlamışlardır. (10,20,35)

COLLINS, GOLAP ve PAPPAS 1967 de kronik servisitli ve tümü daha önce alışılmış yöntemlerle başarısız şekilde tedavi edilmiş 100 hastada sıvı nitrojen kullanarak soğutma tedavisi uygulamışlar ve hepsinde (% 100) tedavinin başarılı sonuçlandığını belirtmişlerdir. (9)

BOBROW 1961 yılında 50 kronik servisitli hastayı karbondioksit buzu ile koterize etmiş, tek tedavi ile 45 hastada (% 90) iyileşmeyi sağlamıştır. (3)

ILGAZ N. Servikal erozyonu olan 15 hastaya etil klorid kullanarak lokal soğutma tedavisi uygulamış % 86,6 başarı bildirmiştir. (18)

TOWNSEND 1978 de servisitli hastalarda tek seansla % 80 tatminkar sonuç alındığını, iyileşmeyenlere yapılan 2. seans tedavi sonrasında ise iyileşmenin toplam % 95 e çıktığını bildirmiştir. (34)

OSTERGARD, TOWNSEND ve HIROSE 1968 de 102 kronik servisitli hastanın hepsinde krioterapi ile tam bir iyileşme elde etmişlerdir. (27)

BRAVO ve CORDOVA 1976 da benign servikal lezyonu olan 194 hastaya krioterapi uyguladıklarını, 188 hastanın (% 97) tek tedavi ile iyileştiğini, 6 hastaya ise 2 bir uygulamanın gerektiğini yayınladılar. (4)

HASEGAWA ise vajinal akıntısı ve geniş erozyona bağlı kontak

kanamaları olan kronik servisitli 119 hastada % 92 iyileşme elde etmiştir (17)

OSTERGARD ve TOWNSEND kronik servisitli hastalarda elektrokoterizasyonla karşılaştırmalı yaptıkları çalışmada krioterapi ile % 90, elektrokoterizasyonla ise % 33 iyileşme oranı bildirmişler bu farkı istatistiki olarak anlamlı bulmuşlardır (29)

JACKSON 52 kronik servisit ve erozyonlu hastada krioterapi sonrası % 83 başarı bildirmiştir (19)

50 Hastayı kapsayan çalışmamızda ilk tedavi sonrası % 86, 2. seans tedavi sonucu ise tüm hastalarda % 96 yı bulan iyileşme oranı saptadık. Bu sonuç literatürdeki oranlarla uyum sağlamaktadır.

Krioterapi uygulanırken anestezi ve analjeziye gerek olmamakta, tedaviyi kesmeyi gerektirecek şiddetli ağrılara rastlanmamakta, ancak gerek işlem sırasında, gerekse tedavi sonrasındaki ilk birkaç günde hafif pelvik ve aşağı abdominal ağrılar olabilmektedir. (10,11,13,15,18,19,20,28,29,30,31,34,35,37)

TOWNSEND tedavi sırasında hastaların çoğunun bir parça rahatsızlıktan şikayetçi olduklarını ve bu rahatsızlığın menstruasyon devresinde görülen kramp tarzı bir ağrı gibi tarif edildiğini, ilk 24-48 saat içinde hastaların yarısında bu ağrının devam ettiğini, nadiren analjezik kullanımını gerektirdiğini bildirmiştir (34)

JACKSON 1972 de krioterapi ve diatermikoterizasyon arasında karşılaştırmalı yaptığı çalışmada, krioterapi yapılan 52 erozyon ve kr. servisitli olan hastadan 20 sinde herhangi bir anestezi ve sedasyon uygulamamış, bunlardan 9 unun (% 45) aşağı abdomende hafif dismenoreye benzer rahatsızlık duyduklarını belirttiğini yayınlamıştır. (19) Bu çalışmada anestezisiz diatermi uygulanan 5 hastadan 4 ü ise (% 80) vajinada husule gelen ısınn verdiği şiddetli ağrıdan yakınmışlardır.

OSTERGART ve TOWSFEND 1969 da kr. servisitli 60 hastanın 20 sine sadece elektrokoterizasyon, 20 sine sadece krioterapi, kalan 20 sine ise porsiyonun bir yarısına elektrokoterizasyon diğer yarısına krioterapi uygulamışlar. Krioterapi yapılanların % 38 inin tedavide hiçbir rahatsızlık duymadığını, % 20 sinin ise menstruasyondaki kramplardan daha fazla olarak ağrı hissettiklerini belirtmişlerdir. (29) Bu çalışmada elektrokoter uygulanan hastaların % 67 si ciddi rahatsızlık duymuşlar ayrıca % 28 i hafiften şiddete kadar giden

kramp tarzında ağrılar duyduklarını belirtmişlerdir. Elektrokoterizasyonla tedavi edilen hastaların sadece % 10 u bir rahatsızlık duymadıklarını söylemiştir.

KAUFMAN ve ACOSTA tedavi ettikleri 200 hastanın % 65 inin ağrı duymadığını, % 35 inin ise menstruel ağrılara benzer ağrılar duyduklarını bildirmişlerdir (20).

Bunun yanında krioterapi sırasında hastalarda ağrı gözlemediklerini bildiren araştırmacılar da vardır. (3,6,8,10)

Çalışmamızda ise 12 hastada (% 24) aşağı abdomende kramp tarzında ağrı olduğunu, bunlardan 3 hastanın (% 6) ağrıyı menstruel ağrıdan biraz daha fazla derecede hissettiklerini saptadık. Hastalarımızdan % 76 gibi büyük bir kısmı (38 hasta) ise tedavi esnasında hiç ağrı duymadığını belirtti. 8 Hasta (% 16) tedaviden sonra 1-3 gün süre ile hafif ağrılar duymaya devam ettiklerini ve aldıkları analjeziklerle ağrılarının geçtiğini tarif ettiler.

Krioterapi uyguladığımız 4 hastada tedaviden hemen sonra baş dönmesi, baygınlık ve fenalık hissi ve yüzde kızarma ile karakterli bir vazomotor reaksiyon gözlemlendi. Bu kısa süreli istirahatle kayboluyordu.

TOWNSEND krioterapi yapılan hastaların % 25'inde böyle bir reaksiyonun gözlemlendiğini ve bunun etyolojisinin bilinmediğini bildirmiştir (34)

TOWNSEND ve OSTERGARD preinvaziv servikal neoplasia lı 95 hastada yaptıkları krioterapiden sonraki ilk 10 dakika içinde yüzde kızarmayı takiben baş ağrısıyla karakterli vazomotor reaksiyonun 10 hastada oluştuğunu bir hastada ise şuur kaybı gözlediklerini 1971 yılında yayınladılar (36). Hiçbir hastamızda şuur kaybı oluşmamıştır.

Krioterapi yapılırken servikste yanlış bir manuplasyon sonucu kötü bir travmaya meydan verilmedikçe şiddetli kanamalara rastlanmaz (18,30). Ancak postoperatif devrede düşük oranda da olsa kanama olduğunu bildiren yayınlar vardır.

COLLINS ve PAPPAS 1977 de krioterapi yaptıkları 300 kr. servisitli seride % 3 oranında postoperatif kanama olduğunu yayınladılar. Daha sonra kanama görülen hastaların bir kısmında tedaviyi hastaların menstrüasyonuna 4-5 gün kala yaptıklarını farketmişlerdir. Kanamaları iki hafta kadar süren iki hasta ise kanamadan önce cinsel ilişkide bulunduklarını itiraf etmişlerdir. (8)

Yine COLLINS ve PAPPAS 1972 de 526 hastayı içeren bir seride 20 hastada (% 3,8) kanama olduğunu, 17 sine vajinal tampon koyarak,

3 inde ise primer sütür koyarak kanamayı durdurduklarını yayınladılar. Sütür konulan hastalarda kanama, tedavide serviksi tutmak için kullandıkları tek dişlinin yerinden gelmekteydi. Diğer hastalardaki kanamayı ise seksüel ilişki ve vajinal medikasyona ya da menstruasyondan birkaç gün önce tedaviyi uygulamış olmalarına bağladılar (10)

KAUFMAN, RAYMOND ve ACOSTA kr. servisitli 200 hastada yaptıkları krioterapide 5 hastada kanama tesbit ettiler (% 2,5). Kanama olan hastaların hepsinde tedavi menstruasyondan hemen önce uygulanmıştı. (20)

OSTERGARD ve TOWNSEND elektrokoterizasyonla krioterapiyi karşılaştırmak için yaptıkları çalışmada spontan ve postkoital lekelenme tarzında kanamaların krioterapi yapılanlarda daha fazla olduğunu, ancak her iki grupta da ciddi kanama olmadığını bildirdiler. (29)

TOWNSEND ve OSTERGARD benign servikal hastalığı olan 302 hastanın % 50 sinde lekelenme tarzında az bir kanama olduğunu iki hastada da tedavinin 9 - 11, günleri ciddi kanama olduğunu ve bunun hospitalizasyona gerek kalmaksızın sadece vajinal tamponlamayla iyileştiğini yayınladılar. (35)

Aynı otörler preinvaziv servikal neoplasia'lı 95 hastanın hiçbirinde ciddi kanama olmadığını, % 55 inde ise lekelenme tarzında vajinal kanama olduğunu bildirmişlerdir. (36)

Yaptığımız çalışmada hastalarımızın % 36 sında vajinal akıntıyla karışık lekelenme tarzında vajinal kanamaya rastlandı. Miktar olarak çok az olduğundan tedaviye gerek görülmedi. Hastalarımızdan birinde tedavinin 4. gününde seksüel ilişkiye bağlı olarak 2-3 petlik vajinal kanama gözlendi, vajinal tamponlamayla durdurulan kanama tekrarlamadı.

Krioterapiyi takiben servikal kanalda stenoz görülmesi oldukça nadirdir.

COLLINS ve PAPPAS 300 hastadan sadece birinde hafif derecede stenoz oluştuğunu, bunun da 3 seans dilatasyonla iyileştiğini bildirdiler. (8) Aynı otörler 1972 yılında 526 servisitli hastadan krioterapiden sonra 2 hastada eksternal os da stenoz olduğunu ve dilatasyonla iyileştiğini yayınladılar. (9)

TOWNSEND krioterapiden sonra belirgin servikal kanal stenozu oluşmadığını ancak bir hastada servikal kanalın çapının 2 mm ye düştüğünü bildirmiştir ve bu vakalarda koni şeklinde küçük uçlu probelerin kullanıldığını vurgulamıştır (34)

SCHEUER servikal erozyonu olan 30 hastaya krioterapi uygulamış hiç birinde servikal kanalda stenoz gözlemediğini bildirmiştir (33)

JACKSON 1972 de servikal erozyonlu 52 hastada, OSTERGARD ve TOWNSEND aynı tarihte kr. servisitli 20 hastada, yine aynı otörler 1971 de benign servikal hastalıklı 302 hastada, KAUFMAN ve ACOSTA 1972 de kr. servisitli 200 hastada tedavi sonrası servikal kanal stenozu bildirmedi (19,20,29,35)

Tedavi yaptığımız 50 hastanın hiç birinde servikal kanalda tedaviden sonra stenoz oluşması gözlenmemiştir.

Tedavi yaptığımız tüm hastalarda tedaviden bir kaç saat sonra başlayan ve iyileşmeye bağlı olarak giderek azalan ve ortalama olarak 3-4 hafta kadar süren vajinal akıntı gözlemlendi. Başlangıçta günde 2-3 pet değiştirecek kadar fazla olan bu akıntı ilk tedaviyle iyileşen hastaların hepsinde (% 86) 4. haftanın sonunda kaybolmuştur.

Vajinal akıntı, krioterapi ile ilgili yayınların pek çoğunda en sık görülen komplikasyon olarak belirtilmiştir (6,8,18,19,20,22,24,29,30,34)

TOWNSEND karakteristik açık renkli, sulu, bazan da kokulu akıntının tedaviden kısa süre sonra başlayıp 10-14 gün kadar sürdüğünü, 2 haftadan sonra mukoid bir vasıf kazanıp 5 hafta içindede kaybolduğunu bildirmiştir (34)

KAUFMAN, ACOSTA ve RAYMOND kronik servisitli 200 hastanın % 90'ında tedaviden bir kaç saat sonra başlayan ve büyük çoğunluğunda berrak sulu nitelikte olan vajinal akıntının 4 hafta sonunda kesildiğini gözlemişlerdir (20)

COLLINS ve PAPPAS 1972'de kronik servisitli 526 hastada tedaviden sonra meydana gelen sulu, seröz karakterde ve bol miktardaki akıntının 3. haftadan sonra serviksin iyileşmesine bağlı olarak azaldığını ve kesildiğini yayınladılar (10).

JACKSON erozyon ve kronik servistle 52 hastaya uyguladığı krioterapiden sonra hastaların % 85 inin ilk 2-3 hafta içinde vajinal akıntıdan şikayetçi olduğunu 21 hafta sonunda serviksi iyileşen hastalarda vajinal akıntının kaybolduğunu bildirmiştir (19)

KAUFMAN, ACOSTA ve RAYMOND tedavi ettikleri kronik servisitli hastalardan 4 ünde tedaviden 24-48 saat sonra akut pelvik inflamatuvar hastalık geliştiğini ve bunların hepsinin anamnezinde geçirilmiş pelvik inflamatuvar hastalık olduğunu belirtmişlerdir. (20)

CURRY ve CREASMAN krioterapi uyguladıkları 200 hastadan rahim içi alet kullanan 2 sinde tedaviden 72 saat sonra piyometra geliştiğini ve ikisinin de anamnezinde daha önce geçirilmiş pelvik inflamatuvar hastalık olduğunu, piyometra gelişen bu 2 hastadan başka 20 hastanın daha R.I.A. kullandığını ve piyometra gelişmesinin tesadüfi olabileceğini bildirmişlerdir. (12)

Çalışmamızda hiçbir hastada tedavi sonrası pelvik iltihabi bir hastalığın geliştiğine rastlamadık.

LEVİN krioterapi esnasında aletten çıkan bir patlama sesinden irkilip geriye çekilen bir kadında travmatik servikal amputasyon oluştuğunu ve hastanın profüz kanama nedeniyle histerektomiye alındığını bildirmiştir. (23)

DİNİ ve JAFARI Mart 1980'de krioterapi uygulanan vajinal displasialı bir hastada ileovajinal fistül oluştuğunu yayınladılar. (24)

CREASMAN ve arkadaşları 1973'de servikal neoplasia nedeniyle krioterapi uyguladıkları 75 hastanın 8'inde tedaviden önce geçirilmiş salpingooforitis anamnezi olduğunu ve krioterapi sonrası enfeksiyon görülen 4 hastadan sadece birinin önceden salpingooforitis geçirdiğini yayınladılar. Bu 4 hastanın ikisi antibiyotiklerle tedavi edilmiş, piyometra gelişen birinde dilatasyon ve antibiyotik tedavisi yapılmış, pelvik apse gelişen ve antibiyotiklere cevap vermeyen 4. hastaya ise kolpotomi posterior ile mevcut apse boşaltılmış, takiben 6 hafta sonrada histerektomi uygulanmıştır. (11)

POPKİN, SCALI ve AHMED servikal intraepitelial neoplazmalı 208 hastaya krioterapi uygulamışlar, bunlardan birinde akut salpenjitis geliştiğini ve i.v. antibiyotiklerle başarılı şekilde tedavi ettiklerini bildirdiler. (31)

COLLINS ve PAPPAS 300 hastadan 2'sinde 6 ay sonra hafif derecede nüks bulmuşlar, 2 hastada ise 2 yıl sonra servisit oluştuğunu ve bunların krioterapi ile yeniden başarılı bir şekilde tedavi edildiğini bildirmişlerdir. (8)

Aynı otörler 16 ay ile 6.5 yıl arası izledikleri 507 hastanın 10'unda (% 1.9) servisit nüksü olduğunu 1972 yılında yayınladılar.

Tedaviyle başarı sağladığımız vakalarda yapılan kontrollerde nüks saptamadık.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar genel olarak Literatür bulgularıyla uygunluk göstermektedir.

SONUÇ

1.10.1979 ve 30.6.1980 tarihleri arasında kliniğimize vajinal akıntı, pelvik ağrı, disparuni, metroraji, dismenore ve postkoital kanama gibi şikayetlerle başvuran erozyon ve kronik servisitli 50 hastaya krioterapi uygulanmıştır.

Tek seans tedaviyle hastaların % 86 sında 8 hafta içinde iyileşme sağlanmış olup tedavi süreci içinde vajinal akıntı ve bir hastada görülen kanama dışında ciddi bir komplikasyonla karşılaşılma-
mıştır.

İyileşmeyenlere yapılan 2. seans tedavi ile tüm hastalarda başarı oranı % 96 ya ulaşmıştır.

Erozyon ve kronik servisitli hastalarda anestezi ve analjeziye gerek duyulmadan minimal komplikasyonla 8 hafta gibi kısa sayılabilecek bir sürede klinik ve mikroskobik iyileşmeyi sağlayan krioterapi teknik açıdan basit ve etkili bir cerrahi yöntemdir.

Çabuk ve kolay uygulanabilen bu yöntemde tahrip olan dokunun boyutları gözlenebilmekte, işlem istenilen herhangi bir düzeyde durdurulabilmektedir.

Bu çalışma krioterapi yönteminin erozyon ve kronik servisitli hastalardaki uygulamasının etkinliğini ortaya koymaktadır.

Ö Z E T

Erozyon ve kronik servisitli 50 hasta Azot protoksit kullanılarak krioterapi yöntemiyle tedavi edilmiştir. Tek tedaviyle % 86, 2 tedavi sonrasında ise % 96 başarı sağlanmıştır. İyileşme için geçen süre ortalama 8 hafta olup, vajinal akıntı ve bir hastada görülen kanama dışında ciddi komplikasyon görülmemiştir.

Krioterapi erozyon ve kronik servisit tedavisinde basit, kolay uygulanabilen, minimal komplikasyonlu, anestezi ve analjeziye gerek duyulmayan etkin bir yöntemdir.

OLGU NO.	ADI	PROTOKOL	YAŞ	PARİTE	KLİNİK TANII	TEDAVİ SAYISI	SİTOLOJİK DEĞERLENDİRME			TEDAVİ SONRASI KLİNİK GÖRÜNÜM	
							Tedavi öncesi servikal smear	1.Tedavi sonrası servikal smear	2.Tedavi sonrası servikal smear	1.Tedavi Sonrası	2.Tedavi Sonrası
1	B.Y.	37633	19	1	Kr.servisit,erozyon	2	Class 2	Class 2	Kontrolle gelmedi	XXX	?
2	N.P.	12579	33	5	Erozyon	1	Class 2	Class 1		X	
3	N.A.	12672	30	1	Kr.servisit,erozyon	2	Class 2	Class 2	Class 1	XX	X
4	Z.K.	7781	39	4	Erozyon	1	Class 2	Class 2		X	
5	C.E.	11951	27	4	Erozyon	1	Class 2	Class 1		X	
6	H.D.	12736	29	1	Erozyon	1	Class 2	Class 1		X	
7	M.D.	11825	30	4	Erozyon	1	Class 2	Class 1		X	
8	M.A.	11441	30	3	Erozyon	1	Class 2 Erozyon	Class 1		X	
9	E.A.	11287	28	3	Kr.servisit	2	Class 2	Class 2	Class 1	XX	X
10	Z.A.	13560	24	2	Erozyon	1	Class 2	Class 1		X	
11	N.Y.	13684	33	3	Kr.servisit	1	Class 2	Class 1		X	
12	D.G.	13396	40	2	Kr.servisit,erozyon	1	Class 2	Class 1		X	
13	M.Y.	13281	25	1	Erozyon	1	Class 2	Class 1		X	

TABLO 4.

OLGU NO.	ADI	PROTOKOL	YAŞ	PARİTE	KLİNİK TANI	TEDAVİ SAYISI	SİTOLOJİK DEĞERLENDİRME			TEDAVİ KLİNİK	SONRASİ GÖRÜNÜMÜ
							Tedavi öncesi servikal smear	1.Tedavi sonrası servikal smear	2.Tedavi sonrası servikal smear	1.Tedavi Sonrası	2.Tedavi Sonrası
14	M.Ö.	13420	30	6	Erozyon	1	Class 2	Class 1		X	
15	N.G.	13769	29	1	Kr.servisit	1	Class 2 İlt.Er.	Class 1		X	
16	T.Z.	13686	26	1	Kr.servisit	2	Class 2	Class 2	Class 1	XX	X
17	M.G.	12949	30	4	Erozyon	1	Class 2 İlt.Er.	Class 1		X	
18	N.M.	13154	38	7	Kr.servisit	2	Class 2	Class 2	Operasyon önerildi.	XXX	XXX
19	M.S.	11549	36	4	Kr.servisit	1	Class 2 İlt.Er.	Class 1		X	
20	G.Y.	13397	21	1	Erozyon	2	Class 2	Class 2	Class 1	XX	X
21	M.K.	10907	43	1	Kr.servisit	1	Class 2	Class 1		X	
22	N.A.	12640	25	3	Erozyon	1	Class 2 İlt.Pr	Class 1		X	
23	B.S.	13875	47	8	Kr.servisit	1	Class 2	Class 1		X	
24	N.Ş.	13639	28	2	Kr.servisit	2	Class 2	Class 2 İlt.Pr.	Class 1	XX	X
25	Z.E.	14266	24	2	Erozyon	1	Class 2	Class 1		X	
26	A.C.	14868	39	6	Kr.servisit, erozyon	1	Class 2 İlt.Er.	Class 2		X	

OLGU NO.	ADI	PROTOKOL	YAŞ	PARİTE	KLİNİK TANII	TEDAVİ SAYISI	SİTOLOJİ DEĞERLENDİRME			TEDAVİ SONRASI KLİNİK GÖRÜNÜM	
							Tedavi öncesi servikal smear	1.Tedavi sonrası servikal smear	2.Tedavi sonrası servikal smear	1.Tedavi sonrası	2.Tedavi sonrası
27	G.Y.	14725	40	8	Erozyon	1	Class 2 Servisit	Class 2		X	
28	H.K.	14644	26	3	Erozyon	1	Class 2 İlt.Er.	Class 1		X	
29	H.B.	14595	57	7	Erozyon	1	Class 2	Class 1		X	
30	A.T.	918	36	2	Erozyon	1	Class 2 İlt.Er.	Class 1		X	
31	N.İ.	15385	34	4	Erozyon	1	Class 2	Class 1		X	
32	T.N.	14156	40	3	Kr.servisit,erozyon	1	Class 2	Class 1		X	
33	G.Ö.	13634	29	2	Kr.servisit,erozyon	1	Class 2 İlt.	Class 2		X	
34	N.E.	530	33	2	Erozyon	1	Class 2	Class 1		X	
35	N.Ü.	3083	20	2	Erozyon	1	Class 2	Class 1		X	
36	G.A.	3106	30	2	Erozyon	1	Class 2 İlt.	Class 2		X	
37	Y.B.	188	41	3	Kr.servisit	1	Class 2	Class 1		X	
38	E.K.	189	46	4	Erozyon	1	Class 2	Class 1		X	
39	S.A.	3168	29	3	Erozyon	1	Class 2	Class 1		X	

OLGU NO.	ADI	PROTOKOL	YAŞ	PARİTE	KLİNİK TANII	TEDAVİ SAYISI	SİTOLOJİK DEĞERLENDİRME			TEDAVİ SONRASI KLİNİK GÖRÜNÜM	
							Tedavi öncesi servikal smear	1.Tedavi sonrası servikal smear	2.Tedavi sonrası servikal smear	1.Tedavi Sonrası	2. Tedavi Sonrası
40	N.T.	1678	29	1	Erozyon	1	Class 2	Class 1		X	
41	N.I.	1544	25	1	Erozyon	1	Class 2 Erozyon	Class 2		X	
42	T.K.	1599	36	2	Kr.servisit,erozyon	1	Class 2	Class 1		X	
43	H.Ö.	15109	23	3	Kr.Servisit	1	Class 2	Class 1		X	
44	E.Ş.	954	17	1	Erozyon	1	Class 2	Class 1		X	
45	P.E.	3703	32	2	Erozyon	1	Class 2	Class 1		X	
46	E.K.	2625	41	8	Kr.Servisit,Erozyon	1	Class 2 Erozyon	Class 2		X	
47	A.K.	2649	37	7	Erozyon	1	Class 2	Class 1		X	
48	S.D.	3606	34	1	Kr.Servisit,Erozyon	1	Class 2	Class 1		X	
49	Ü.K.	5508	29	2	Erozyon	1	Class 2 Erozyon	Class 2		X	
50	Z.Y.	6568	24	2	Erozyon	1	Class 2	Class 1		X	

TABLO 1 : Krioterapi yapılan hastaların sitolojik ve klinik tablosu

X : Klinik olarak tamamen iyileşmiş normal görünümde serviks.

XX : Kısmen iyileşme mevcut, ancak şifa tam değil.

XXX : Klinik olarak hiç iyileşme yoktur.

İlt.er. : İltihabi erozyon.

İlt.pro. : İltihabi proses.

K A Y N A K L A R

1. Benson R. B - Handbook of Obstetrics Gynecology, 507-513 1974.
2. Benson R. C : Current Obstetric Gynecology Diagnosis Treatment 170 - 176, 1976.
3. Bobrow T., Goldbaum A. and Short V : Treatment of cervicitis by the carbon dioxide snow cauterization method. Obstet. Gynecol. 18 : 726 - 728 1961.
4. Bravo A.A. and Cordova F.G. : Crioterapia en ginecologia. Mex-Ginecol. Obstet. Mex. 39/235, 323-327, 1976.
5. Carfi M.A., Ökten Y., Çetin O. : Anesteziyoloji 100, 1978.
6. Chamberlain G., Young C. and Malvern J. : Out patient cervical cryosurgery. J. Obstet. Gynec. Brit Comm. 79 : 753 - 755 1972.
7. Çanga Ş., Önder İ.A. : Kadın Hastalıkları, 237 - 248, 1979.
8. Collins R.J., and Pappas H.J. : Cryosurgical Therapy. Clinical Gynecology. Vol 1, chap. 60, 1977.
9. Collins R.J., Golap A., Pappas H.J., Paloucek F.P. : Cryosurgery of the human uterine cervix. Obstet. Gynec. 30 : 660, 1967.
10. Collins R.J. and Pappas H.J. : Cryosurgery for benign cervicitis and follow up of six and one half years. Am. J. Obstet. Gynecol. 113 : 744, 1972.
11. Creasman W.T., Weed J.C. Jr., Curry S.L., et al. : Efficacy of cryosurgical treatment of severe cervical intraepithelial neoplasia. Obstet. Gynecol. 41 : 501, 1973.
12. Creasman W.T., Curry S. L. and Weed J.C. : Piyometra, A complication of cervical cryosurgery. Obstet. Gynecol. 40 : 4, 499, 1972.
13. Crisp W.E. : Cryosurgical treatment of neoplasia of the uterin cervix. Obstet. Gynecol. 39 : 4, 495, 1972.
14. Crisp W.E., Asadoruian L.A. and Romberger W. : Application of cryosurgery to gynecologic malignancy. Obstet. Gynecol. 30 : 668, 1967.
15. Crisp W.E. Smith M.S. Asadourian L.A. et al. : Cryosurgical treatment of premalignant disease of the uterin cervix. Am. J. Obstet. Gynecol. 107 : 737, 1970.

16. Gondos B, Smith I.R. and Townsend D.E. : Cytologic changes in the cervical epithelium following cryosurgery. *Acta Cytol.* 14 : 386, 1970.
17. Hasegawa T. : Studies on cryosurgical treatment of chronic cervicitis. *Jap-Keio J. Med.* 25/4. 169, 1976.
18. Ilgaz N. : Jinekolojide soğutma tedavisi, A.Ü.T.D. vol. XXVI, III 769, 1972.
19. Jackson W.D. : Comparative trial of cryosurgery and diathermy cauterization in the treatment of cervical erosion. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Comm.* 79 : 756, 1972.
20. Kaufman R.H. and Acosta A.A. : Cryosurgical treatment of chronic cervicitis. *J. Reprod. Med.* 9 : 17, 1972.
21. Kaufman R.H., Conner J.S. : Cryosurgical treatment of cervical dysplasia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 109 : 1167, 1971.
22. Kaufman R.H., Strama T., Morton P.K. and Connor J.S. : Cryosurgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet. Gynecol.* 42 : 881, 1973.
23. Levin N. : Traumatic cervical amputation : A complication of cervical cryosurgery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 122 : 6, 785, 1975.
24. Morteza M.D. Kianoosh J. : İleovajinal fistül following cryosurgery for vaginal dysplasia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 136 : 5, 691, 1980.
25. Norum M.L., Moyer D.L., Townsend D.E. and Hirose F.M. : Ultrastructural changes in normal human ectocervical epithelium immediately following cryosurgery, *Lab Invest.* 21 : 11, 1960.
26. Novak E.R., Jones G.S., Jones H.W. Cervicitis and cervical polyp. *Textbook of gynecology.* Chapter 11 232, 1976.
27. Ostergard D.R., Townsend D.E., Hirose F.M. : Treatment of chronic cervicitis with cryotherapy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 102 : 426, 1968.
28. Ostergard D.R., Townsend D.E., Kaufman R.H., Pappas H.J., Acosta A.A. Collins R.J., Crisp W.E., Gondos B., Way T.M. and Lickrish G. : From an invitational symposium : Cryosurgery in the treatment of abnormal cervical lesions. *J. Reprod. Med.* 7 : 147, 1971.
29. Ostergard D.R., and Townsend D.E. : Comparison of electrocauterization and cryosurgery for the treatment of benign disease of the uterine cervix. *Obstet. Gynecol.* 33 : 58, 1969.
30. Paloucek F.P. : Cryosurgery in gynecology. *Year Book of Obstetrics and Gynecology* 309, 1971.

- 31 Popkin D.R., Scali V., Ahmed M.N. : Cryosurgery for the Treatment of cervical intraepithelial neoplasia. Am. J. Obstet. Gynecol. 130 : 551, 1971.
- 32 Renziehausen K., Brant M. : Über die kryotherapie an der cervix uteri. Zbl Gynak. 96/41 : 1281, 1974.
- 33 Schuer H. : Kryochirurgisc beandlung therapieresistenter portioektopien Geburtsh Frauenheilk. 32/11 935, 1972.
- 34 Townsend D.E. : Cryosurgery Advances in Obstetrics and Gynecology. 627 1978.
- 35 Townsend D.E., Ostergard D.R. and Lickrish G.M. : Cryosurgery for benign disease of the cervix. J. Obstet. Gynec. Brit Comm. 78 : 667, 1971.
- 36 Townsend D.E., Ostergard D.R. : Cryocauterization for preinvasive cervical neoplasia. J. Reprod. Med. 6 : 171, 1971.
- 37 Underwood P.B., Lutz M.H. and Fletcher R.V. : Cryosurgery, its use for the abnormal pap smear. Cancer. 38 : 546, 1976.
- 38 Yavuz H. : Kadın Genital Kanserleri. 91, 1978.
- 39 Weitzner G. : The treatment of endocervicitis with carbon dioxide snow (Dry ice). Am. J. Surg. 48 : 620, 1940.